

П.Н. Исаханова, Ю.Н. Зияев

ВЛИЯНИЕ БЕТА-БЛОКАТОРОВ И ИЗУЧЕНИЕ АГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ*Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи (Узбекистан, Ташкент)*

Цель: изучение особенностей ишемической и идиопатической дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и агрегационной активности тромбоцитов, а также ответа на терапию бета-блокаторами атенололом и бисопрололом.

Материал и методы исследования: изучение агрегационной активности тромбоцитов у больных ишемической и идиопатической ДКМП, изучение динамики агрегационной активности тромбоцитов у больных ишемической и идиопатической ДКМП под влиянием 3-месячной терапии атенололом или бисопрололом

Исследование агрегационной активности тромбоцитов у больных, включенных в исследование, продемонстрировало достоверное увеличение скорости и максимальной амплитуды агрегации тромбоцитов при добавлении 0,5 нормального раствора АДФ и достоверное снижение времени достижения максимальной амплитуды агрегации. Сравнение больных идиопатической и ишемической ДКМП выявило в обеих группах терапии достоверное увеличение всех показателей агрегационной активности у больных ишемической ДКМП по сравнению с идиопатической формой.

В настоящем исследовании показано, что у больных ДКМП наблюдается активация агрегационной активности тромбоцитов, более выраженная у больных с ишемической ДКМП. Длительное применение бисопролола позволяет достичь более выраженный антиагрегантный эффект применяемой базисной терапии по сравнению с применением атенолола.

Ключевые слова: ишемическая дилатационная кардиомиопатия, идиопатическая дилатационная кардиомиопатия, агрегационная активность тромбоцитов, бета-адреноблокаторы

EFFECT OF BETA-BLOCKERS AND STUDY OF AGGREGATIVE ACTIVITY OF THROMBOCYTES IN PATIENTS WITH DILATED CARDIOMYOPATHY

P.N. Isakhanova, Yu.N. Ziyaev

Republican Scientific Center of Emergency Medical Care, Republic of Uzbekistan, Tashkent

The aim was to study peculiarities of ischemic and idiopathic dilated cardiomyopathy and aggregative activity of thrombocytes and also the response to the therapy by beta-blockers (Atenolol and Bisoprolol).

Material and methods: study of aggregative activity of thrombocytes in patients with ischemic and idiopathic dilated cardiomyopathy, study of dynamics of aggregative activity of thrombocytes in patients with ischemic and idiopathic dilated cardiomyopathy under the influence of 3-months therapy by Atenolol and Bisoprolol.

Research of aggregative activity of thrombocytes in patients involved in the research demonstrated reliable increase of speed and maximum amplitude of thrombocytes aggregation at addition of 0,5 normal solution of ADP and reliable decrease of time of reaching of maximum amplitude of aggregation. Comparison of patients with idiopathic and ischemic dilated cardiomyopathy revealed reliable increase of all the indices of aggregative activity in patients with ischemic dilated cardiomyopathy in comparison with ones with idiopathic form in both groups of therapy.

The research shows that patients with dilated cardiomyopathy have an activation of aggregative activity of thrombocytes that is more evident in patients with ischemic form. Prolonged use of Bisoprolol allows to achieve more evident antiaggregative effect of used base therapy in comparison with use of Atenolol.

Key words: ischemic dilated cardiomyopathy, idiopathic dilated cardiomyopathy, aggregative activity of thrombocytes, beta-adrenoceptor antagonists

ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению ВОЗ/МОФК (1995 г.), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — это синдром, характеризующийся расширением полостей сердца и систолической дисфункцией левого или обоих желудочков [1, 13, 15, 23]. Согласно той же классификации, выделяют 5 видов дилатационных кардиомиопатий: идиопатическая (составляющая до 47 % всех ДКМП), семейно-генетическая, иммуно-вирусная, алкогольно-токсическая и связанная с распознанным сердечно-сосудистым заболеванием, при котором степень нарушения функции миокарда не соответствует его гемодинамической перегрузке или выраженности ишемического поражения, в частности ишемическая КМП.

Патогенетически основой идиопатической и семейно-генетической форм ДКМП является апоптоз, а в случае ишемической ДКМП — гибернация и ишемическая контрактура кардиомиоцитов [2, 3, 9, 17, 24]. Развитие сердечной недостаточности сопровождается активацией различных нейро-регуляторных механизмов, ключевую роль в котором играет активация симпатoadrenalовой системы [14, 20, 21, 25]. Избыток катехоламинов и гиперстимуляция катехоламиновых рецепторов способствует развитию кальциевого ресетинга, митохондриального дефицита и активации ПОЛ и изменению структурно-функциональных свойств биомембран клеток [18, 22]. На макроуровне активация симпатoadrenalовой системы способствует

активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, периферической вазоконстрикции, активации агрегационной активности клеток крови [6, 10, 12]. Доказано участие повышенной агрегационной активности тромбоцитов в развитии ДКМП как ишемического [5, 13], так и идиопатического вариантов [7, 11, 19]. У больных ДКМП выявлено увеличение рецепторов CD154 на тромбоцитах, активация которых приводит к выработке провоспалительных цитокинов эндотелием [4, 8, 10]. Таким образом, снижение агрегационной активности клеток крови является краеугольным камнем терапии ДКМП, способным уменьшить влияние ишемического и воспалительного путей прогрессирования сердечной недостаточности.

Одним из вариантов патогенетического воздействия на тромбоцитарную агрегацию является бета-адреноблокада [16]. Настоящее исследование предпринято для уточнения влияния различных бета-адреноблокаторов на патогенетические механизмы ДКМП ишемического и идиопатического типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели нами было обследовано 107 больных ДКМП (79 мужчин и 28 женщин), госпитализированных в отделение неотложной кардиологии РНЦЭМП, из которых 73 больным был выставлен диагноз идиопатическая ДКМП и 34 – ишемическая ДКМП. В качестве контроля обследовано 20 здоровых добровольцев сопоставимого возраста без признаков патологии сердечно-сосудистой системы. Критериями включения больных в исследования явились признаки дилатации левого желудочка (конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) – более 5,4 см) и снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ниже 36 %.

Критериями исключения явились наличие постинфарктных аневризм ЛЖ, хроническое употребление алкоголя (более 40 г/сут. женщинами и более 80 г/сут. – мужчинами в течение более 5 лет), терминальные стадии почечной и печеночной недостаточности, признаки активного воспалительного процесса (гипертермия, увеличение скорости оседания эритроцитов более 15 мм/ч, увеличение С-реактивного белка более 6 ед./л), перикардиты, системные заболевания, включая сахарный диабет и заболевания щитовидной железы, суправентрикулярные тахикардии с ритмом желудочков более 120/мин, клапанные и врожденные пороки сердца, заболевания органов дыхания, сопровождающиеся легочной гипертензией. Все больные, включенные в исследование на момент поступления в клинику и предшествующие 14 дней, не получали базисной терапии, кроме аспирина в дозе 75 – 150 мг/сут.

Вид ДКМП устанавливался на основании респроса больного: ДКМП, манифестирующая стенокардией, или при наличии инфаркта миокарда в анамнезе относилась к ишемической, в случае манифестации заболевания симптомами первичной хронической сердечной недостаточности – к идиопатической. Дополнительными критериями в пользу ишемической ДКМП являлось наличие атерогенной дислипидемии и нарушения толерантности к глюкозе. Также дифференциально-диагностическим критерием являлся результат коронароангиографии, которая проводилась всем больным ДКМП при поступлении в стационар.

Всем больным, включенным в исследование, назначалась базисная терапия, включающая аспирин 100 мг/сут., лизиноприл (доза титровалась в зависимости от гипотензивной реакции). Больным с мерцательной аритмией и внутрисердечным тромбозом дополнительно назначался варфарин (доза титровалась для поддержания

Таблица 1
Клиническая характеристика больных, включенных в исследование и применяемая терапия

Параметр	Группа ателолола (n = 52)		Группа биспролола (n = 55)	
	Идиопатическая ДКМП (n = 36)	Ишемическая ДКМП (n = 16)	Идиопатическая ДКМП (n = 37)	Ишемическая ДКМП (n = 18)
Возраст, лет	46,26 ± 3,26	57,94 ± 5,63	43,87 ± 5,27	54,86 ± 4,49
ФВ, %	31,96 ± 3,97	34,62 ± 3,97	30,84 ± 5,74	33,74 ± 4,84
КДР ЛЖ, мм	68,74 ± 4,85	62,81 ± 3,97*	69,02 ± 6,97	63,62 ± 5,46*
САД, мм рт. ст.	116,83 ± 8,96	128,74 ± 7,95**	118,94 ± 7,96	126,96 ± 8,63**
ДАД, мм рт. ст.	78,95 ± 5,84	87,63 ± 4,98**	76,52 ± 4,97	84,86 ± 6,54***
Доза бетаблокатора, мг/сут.	28,96 ± 8,96	42,36 ± 10,97***	2,35 ± 0,64	4,49 ± 0,95***
Доза лизиноприла, мг/сут.	4,83 ± 1,07	8,63 ± 2,84***	3,99 ± 0,96	7,95 ± 1,97***
ЧП варфарина	17	5	19	5
ЧП нитратов	18	12	17	13
ЧП диуретиков	32	11	33	10
ЧП сердечных гликозидов	13	8	15	9

Примечание: ЧП – частота применения; * – достоверность различия между больными идиопатической и ишемической ДКМП (p < 0,05); ** – p < 0,01; *** – p < 0,001.

международного нормализованного отношения в пределах 2–3 ед.). Также по показаниям применялась диуретическая терапия, нитраты, триметазидин, сердечные гликозиды. 55 больным в схему терапии был включен бисопролол, остальным (52 больных) – атенолол. Распределение больных на терапевтические группы проводилось случайным методом с использованием запечатанных конвертов с названиями бета-блокатора (конверт выбирал врач, наблюдающий больного). Дозы препаратов титровались по хронотропному и гипотензивному эффекту. Клиническая характеристика больных и применяемая терапия освещены в таблице 1. Обе группы были рандомизированы по антропометрическим параметрам (возраст, половой состав, рост и вес), клинической характеристике больных и применяемой терапии, кроме бета-блокатора.

Исходно и через 3 месяца лечения всем больным проводилось исследование агрегационной активности тромбоцитов методом Борна на аппарате-анализаторе агрегации тромбоцитов АТ-02.

Все данные обрабатывались с использованием программы Statistica for Windows. Достоверность различия показателей между группами оценивалась с использованием непарного критерия Стьюдента, достоверность различия частоты встречаемости признака – с использованием критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование агрегационной активности тромбоцитов (табл. 2.) у больных, включенных в исследование, продемонстрировало достоверное увеличение скорости и максимальной амплитуды агрегации тромбоцитов при добавлении 0,5 нормального раствора АДФ и достоверное снижение времени достижения максимальной амплитуды агрегации. Сравнение больных идиопатической и ишемической ДКМП выявило в обеих группах терапии достоверное увеличение всех показателей агрегационной активности у больных ишемической ДКМП по сравнению с идиопатической формой.

В конце 3 месяцев терапии повторное изучение агрегационной активности тромбоцитов показало в обеих терапевтических группах достоверно более низкие скорость изменения коэффициента светопропускания на 30-й секунде агрегации и максимальную амплитуду агрегации на фоне значительного увеличения времени достижения максимума агрегации, по сравнению с исходными параметрами. Такое снижение агрегационной активности тромбоцитов связано в первую очередь с назначением антиагреганта – аспирина в дозе 100 мг в сутки. Однако сравнение групп терапии между собой показало, что к концу 3-го месяца степень и скорость агрегации тромбоцитов в группе бисопролола оказалась достоверно ниже, чем в группе атенолола ($p < 0,01$). Поскольку группы отличались только по применяемому бета-адреноблокатору и были сопоставимы по применению других терапевтических групп, различия в агрегационной активности можно связать только с действием бисопролола или атенолола. Сравнительный анализ относительной динамики показателей агрегации в группах больных, распределенных в зависимости от этиологии ДКМП и применяемому бета-блокатору, также выявило достоверные большую динамику степени и скорости агрегации у больных, получавших бисопролол по сравнению с больными, получавшими атенолол (рис. 1).

Внутригрупповое сравнение выявило значительное более низкие показатели агрегации тромбоцитов у больных идиопатической ДКМП по сравнению с ишемической, как и исходно, что свидетельствует о сопоставимом антиагрегантном эффекте применяемой терапии.

Активация агрегационной активности клеток крови занимает важное место в патогенезе как ишемической, так и идиопатической ДКМП. Этот феномен связан, вероятно, с активацией воспаления и смещением системы ПОЛ – АОС в сторону липидной перекисидации с развитием структурно-функциональной несостоятельности клеточных мембран. При ишемической ДКМП патологиче-

Таблица 2
Динамика агрегационной активности тромбоцитов у больных ДКМП (в числителе – исходные данные, в знаменателе – через 3 месяца терапии)

Параметр	Группа атенолола (n = 52)		Группа бисопролола (n = 55)		КГ (n = 20)
	Идиопатическая ДКМП (n = 36)	Ишемическая ДКМП (n = 16)	Идиопатическая ДКМП (n = 36)	Ишемическая ДКМП (n = 16)	
Скорость агрегации	56,28 ± 3,87 [#] 52,38 ± 5,64*	–	55,79 ± 4,96 [#] 48,97 ± 5,86 ^{*, ^}	–	48,89 ± 3,38
Степень агрегации	51,86 ± 7,64 [#] 46,85 ± 5,47*	–	52,01 ± 5,84 [#] 42,86 ± 6,75 ^{*, ^}	–	33,11 ± 1,71
Время до пика агрегации	0,97 ± 0,02 [#] 1,86 ± 0,06*	–	0,96 ± 0,06 [#] 2,05 ± 0,07*	–	2,39 ± 0,36
Скорость агрегации	54,96 ± 5,57 [#] 48,96 ± 4,87*	58,97 ± 4,87 [#] 53,87 ± 5,47*	53,97 ± 4,97 [#] 45,96 ± 3,97 ^{*, ^}	59,04 ± 5,63 [#] 51,75 ± 6,47 ^{*, ^}	–
Степень агрегации	48,97 ± 4,97 [#] 44,87 ± 5,87*	53,47 ± 5,98 [#] 49,80 ± 4,78*	48,36 ± 5,68 [#] 41,76 ± 4,98 ^{*, ^}	54,38 ± 5,98 [#] 48,06 ± 4,82 ^{*, ^}	–
Время до пика агрегации	1,57 ± 0,06 [#] 2,06 ± 0,08*	0,56 ± 0,03 [#] 1,97 ± 0,05*	1,48 ± 0,04 [#] 2,26 ± 0,06*	0,61 ± 0,06 [#] 2,31 ± 0,03*	–

Примечание: [#] – различие с группой здоровых лиц $p < 0,001$; * – различие до и после лечения внутри группы $p < 0,001$; [^] – различие между группами атенолола и бисопролола $p < 0,001$.

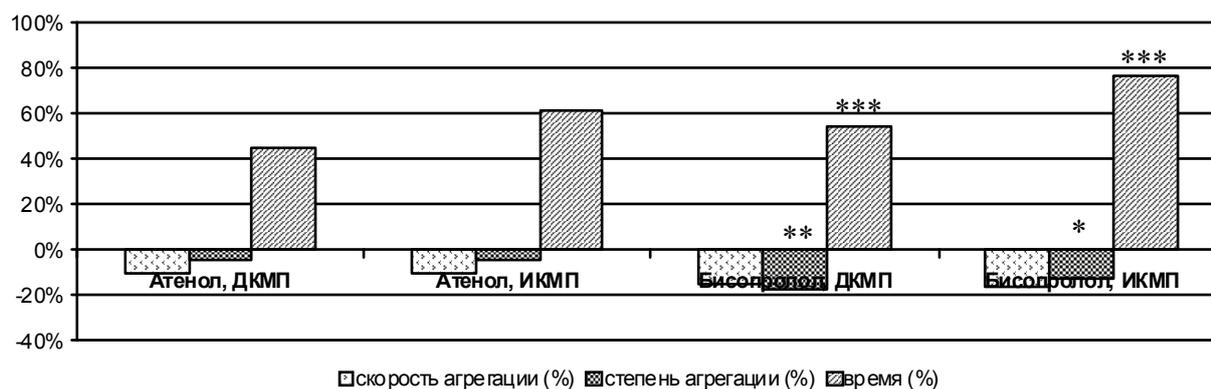


Рис. 1. Относительная динамика показателей агрегационной активности тромбоцитов у больных ДКМП в зависимости от этиологической формы и применяемого бетаадреноблокатора: достоверность различия между терапевтическими группами внутри этиологических (отличия групп атенолола и бисопролола внутри групп идиопатической и ишемической ДКМП): * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

ский круг запускается интракоронарным атероматозом, а при идиопатической форме возможна вторичная активация воспаления и гиперагрегации в связи с развитием хронической недостаточности кровообращения и гипоксией.

Антиагрегантная терапия является краеугольным камнем в терапии больных ДКМП. Помимо патогенетического эффекта, применение антиагрегантов позволяет предотвратить развитие значительного количества тромбоэмболических осложнений, таких, как интракоронарный тромбоз, отдаленные тромбоэмболии.

Одним из механизмов активации агрегационной активности клеток крови у больных с сердечной недостаточностью является активация симпатoadrenalовой системы. Избыток катехоламинов напрямую активирует адгезию и агрегацию клеток крови, кроме того, он стимулирует выделение медиаторов воспаления макрофагами. Вероятно, с этим механизмом связан антиагрегантный эффект бета-блокаторов. Также бета-адреноблокаторы, снижая катехоламиновое повреждение эндотелия, способствуют нормализации эндотелиальной функции с восстановлением секреции антиагрегантных субстанций и NO. Также свой вклад в антиагрегантный феномен вносит антире моделирующая эффективность бета-адреноблокаторов и уменьшение выраженности хронической сердечной недостаточности на фоне их длительного применения. Сравнительное исследование антиагрегантного эффекта атенолола и бисопролола показало значительное превосходство бисопролола, что, вероятно, связано с большей селективностью препарата, более полной адреноблокадой и более выраженным мембраностабилизирующим действием.

ВЫВОДЫ

В настоящем исследовании показано, что у больных ДКМП наблюдается активация агрегационной активности тромбоцитов, более выраженная у больных с ишемической ДКМП. Длительное применение бисопролола позволяет достичь более

выраженного антиагрегантного эффекта применяемой базисной терапии по сравнению с применением атенолола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аvezов Д.К. Влияние длительной терапии бисопрололом и карведилолом на показатели эндотелиальной дисфункции у больных ХСН // Кардиология Узбекистана. – Ташкент, 2008. – № 2. – С. 43–46.
2. Барт Б.Я., Беневская В.Ф. Дилатационная кардиомиопатия в практике терапевта и кардиолога (лекция) // Терапевт. арх. – М., 2004. – № 1. – С. 12–17.
3. Басаргина Е.Н., Белова Н.Р. Непосредственные и отдаленные результаты комплексного лечения дилатационной кардиомиопатии у детей // Вестник РАМН. – М., 2008. – № 12. – С. 32–37.
4. Васильев С.А. Виноградов В.Л., Карабудагова З.Г. Структура и функции тромбоцитов // Гематология и трансфузиология. – М., 2010. – № 5. – С. 4–10.
5. Взаимосвязь между концентрацией миоглобина, интерлейкина-6 ФНО-а и тяжестью сердечной недостаточности, обусловленной дилатационной кардиомиопатией / Н.А. Курбанов, Т.А. Абдуллаев, Б.У. Марданов, И.А. Икрамов // Кардиология Узбекистана. – Ташкент, 2007. – № 3–4. – С. 134.
6. Ганиева Н.П., Абдуллаев Т.А., Курбанов Н.А. Особенности клинического течения и гемодинамики при ишемической и идиопатической дилатационной кардиомиопатии // Мед. ж. Узбекистана. – Ташкент, 2006. – № 6. – С. 30–33.
7. Гуревич М.А., Григорьева Н.М. Дилатационная кардиомиопатия – современные взгляды на этиологию и патогенез: обзор // Клиническая медицина. – М., 2001. – № 5. – С. 4–7.
8. Закирова А.Н., Абдюкова Э.Р. Влияние β -адреноблокаторов на ремоделирование миокарда и адгезивную функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и фи-

бриллицией предсердий // Кардиология. — М., 2010. — № 3. — С. 11–15.

9. Ибабекова Ш.Р. Влияние бисопролола на гемодинамику у больных артериальной гипертонией с различными типами ремоделирования левого желудочка // Мед. ж. Узбекистана. — Ташкент, 2004. — № 1–2. — С. 30–34.

10. Ишанкулова Д.К., Хасанов Ш.Т. Клинические и генетические особенности идиопатической дилатационной кардиомиопатии у больных местной популяции // Кардиология Узбекистана. — Ташкент, 2009. — № 1–2. — С. 78–79.

11. Кузнецов А.Б., Елагин О.С., Сыркин А.А. Кардиомиопатия с преимущественным поражением правого желудочка // Кардиология. — М., 2002. — № 5. — С. 101–104.

12. Лопатин Ю.М. Бисопролол (Конкор) и снижение риска внезапной смерти: еще один аргумент в пользу начала терапии больных с хронической сердечной недостаточностью бета-адреноблокаторами // Medical Express. — Ташкент, 2007. — № 5. — С. 30–34.

13. Лушников Е.Л., Непомнящих Л.М. Генетические факторы развития дилатационной кардиомиопатии // Вестн. РАМН. — М., 2006. — № 7. — С. 43–52.

14. Мазур В.В. Новый способ дифференциальной диагностики дилатационной кардиомиопатии и постинфарктного кардиосклероза : научное издание // Ультразвук и функц. диагностика. — М., 2007. — № 2. — С. 87–90.

15. Новиков Ю.И., Константинова Е.В., Стулова М.А. Блокаторы β-адренергических рецепторов в лечении дилатационной кардиомиопатии: обзор и лекция // Клинич. медицина. — М., 2006. — № 1. — С. 11–16.

16. Сисакян А.С., Гуревич М.А. Эпидемиологические аспекты идиопатической дилатационной кардиомиопатии // Рос. кардиологический журн. — М., 2003. — № 4. — С. 83–84.

17. Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Ильинский И.М. Дилатационная кардиомиопатия. — Тверь: Триада, 2003. — 448 с.

18. Association of HDL cholesterol and triglycerides with mortality in patients with heart failure / H.F. Freitas, E.A. Barbosa, F.H. Rosa [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2009. — Vol. 42 (5). — P. 420–425.

19. BEST Investigators. A comparative analysis of the results from 4 trials of beta-blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF and COPERNICUS / M.J. Domanski, H. Krause-Steinrauf, B.M. Massie [et al.] // J. Card. Fail. — 2003. — Vol. 9 (5). — P. 354–363.

20. CIBIS-ELD investigators, subproject multi-center trials in the competence network heart failure. Bisoprolol vs. Carvedilol in elderly patients with heart failure: rationale and design of the CIBIS-ELD trial / H.D. Düngen, S. Apostolović, S. Inkrot [et al.] // Clin. Res. Cardiol. — 2008. — Vol. 97 (9). — P. 578–86.

21. Fang W., Zhang J., He Z.X. Myocardial ischemia in patients with dilated cardiomyopathy // Nucl. Med. Commun. — 2010. — Vol. 31 (11). — P. 981–984.

22. Glucagon-like peptide-1 and myocardial protection: more than glycemic control / A.V. Fields, B. Patterson, A.A. Karnik, R.P. Shannon // Clin. Cardiol. — 2009. — Vol. 32 (5). — P. 236–243.

23. Hampton J.R. Different causes of heart failure need different treatment strategies // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1999. — Vol. 33, Suppl. 3. — P. S37–S41.

24. Helenski C.A., Ross Jr. J.N. Platelet aggregation in feline cardiomyopathy // J. Vet. Intern. Med. — 1987. — Vol. 1 (1). — P. 24–28.

25. MERIT-HF Study Group. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF) / J.K. Ghali, I.L. Piña, S.S. Gottlieb [et al.] // Circulation. — 2002. — Vol. 105 (13). — P. 1585–1591.

Сведения об авторах

Исаханова Пулатой Назировна – стажер-соискатель Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи по специальности «кардиология» (100107, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фархадская, 2; тел.: +99871 150-46-10, факс: +99871 150-46-05; e-mail: isahanovapulato@mail.ru)

Зияев Юлдаш Нигманович – доктор медицинских наук, заведующий отделением кардиореанимации Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи