

Исаханова П.Н., ...β-АБ, агрегация тромбоцитов при дилатационной КМП...

Изучение агрегационной активности тромбоцитов и влияния на нее бета-адреноблокаторов у больных дилатационной кардиомиопатией

Исаханова П.Н.*, Зияев Ю.Н., Маматкулов Х.А., Назарова М.Х., Махаматова Ш.И.
Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи. Ташкент, Узбекистан

Цель. Изучить особенности ишемической и идиопатической дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и агрегационной активности тромбоцитов, а также реакцию на терапию бета-адреноблокаторами (β-АБ).

Материал и методы. Изучение агрегационной активности тромбоцитов у больных ишемической и идиопатической ДКМП под влиянием 3-месячной терапии β-АБ атенололом или бисопрололом.

Результаты. Исследование агрегационной активности тромбоцитов 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 достоверное увеличение всех показателей агрегационной активности у больных ишемической ДКМП

по сравнению с идиопатической формой. Длительное применение бисопролола позволяет достичь более выраженного антиагрегантного эффекта применяемой базисной терапии по сравнению с применением атенолола.

Заключение. У больных ДКМП наблюдается активация агрегационной активности тромбоцитов, более выраженная при ишемической ДКМП. Длительное применение бисопролола позволяет достичь более выраженного антиагрегантного эффекта применяемой базисной терапии по сравнению с применением атенолола.

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

Поступила 31/01-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 59-62

Platelet aggregation activity and beta-adrenoblocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy

Isakhanova P.N.*, Ziyayev Yu.N., Mamatkulov Kh.A., Nazarova M.Kh., Makhamatova Sh.I.
Republican Research Centre for Emergency Care. Tashkent, Uzbek Republic

Aim. To investigate the specifics of ischemic and idiopathic dilated cardiomyopathy (DCMP), platelet aggregation activity, and the reaction of the latter to the beta-adrenoblocker (β-AB) therapy with atenolol or bisoprolol.

Results. In DCMP patients, a significant increase in velocity and maximal amplitude of ADP-induced platelet aggregation, as well as a significant reduction in the time to the maximal aggregation amplitude, was observed. In both therapy groups, all parameters of platelet aggregation activity were significantly higher in ischemic vs. idiopathic DCMP patients. Long-term bisoprolol therapy provided a more manifested anti-

aggregant effect of the basis treatment, compared to atenolol therapy.

Conclusion. DCMP patients, especially ones with ischemic DCMP, demonstrated an increase in platelet aggregation activity. Long-term bisoprolol therapy facilitated a more pronounced anti-aggregant effect of the basis treatment, compared to atenolol treatment.

Key words: Ischemic dilated cardiomyopathy, idiopathic dilated cardiomyopathy, platelet aggregation activity, beta-adrenoblockers.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1): 59-62

Введение

Согласно определению ВОЗ/МОФК 1995 дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – синдром, характеризующийся расширением полостей сердца и систолической дисфункцией левого (ЛЖ) или обоих желудочков [1,13,15,24]. Согласно той же классификации выделяют 5 видов ДКМП: идиопатическую (до 47 % всех ДКМП), семейно-генетическую, иммуновирусную, алкогольно-токсическую и связанную с rozpoznанным сердечно-сосудистым заболеванием, при котором степень нарушения функции миокарда не соответствует его гемодинамической перегрузке или степени выраженности ишемического поражения, в частности ишемическую КМП (ИКМП).

Патогенетической основой идиопатической и семейно-генетической форм ДКМП является

апоптоз, а в случае ишемической ДКМП – гипертония и ишемическая контрактура кардиомиоцитов (КМЦ) [2,3,8,17,25]. Развитие сердечной недостаточности (СН) сопровождается активацией различных нейрорегуляторных механизмов, ключевую роль в которой играет активация симпатoadrenalовой системы (САС) [14,19,20,23]. Избыток катехоламинов и гиперстимуляция катехоламиновых рецепторов способствует развитию кальциевого ресетинга, митохондриального дефицита, активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и изменению структурно-функциональных свойств биомембран клеток [21,22]. На макроуровне активация САС способствует стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), периферической вазоконстрикции, усилению агрегационной активности клеток крови [5,9,12]. Доказано

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: isahanovapulato@mail.ru

Тел.: +99897-789-34-50, Факс: +99871-150-46-05

[Исаханова П.Н. (*контактное лицо) – стажер, соискатель, Зияев Ю.Н. – заведующий отделением кардиореанимации, Маматкулов Х.А. – старший научный сотрудник отделения неотложной кардиологии, Назарова М.Х. – врач-ординатор отделения неотложной кардиологии, Махаматова Ш.И. – врач-ординатор отделения неотложной кардиологии].

участие повышенной агрегационной активности тромбоцитов в развитии ДКМП как ишемического [11,13], так и идиопатического типов [6,10,18]. У больных ДКМП отмечено увеличение рецепторов CD154 на тромбоцитах, активация которых приводит к выработке провоспалительных цитокинов эндотелием [4,7,9]. Таким образом, снижение агрегационной активности клеток крови является краеугольным камнем терапии ДКМП, способным уменьшить влияние ишемического и воспалительного путей прогрессирования СН.

Одним из вариантов патогенетического воздействия на тромбоцитарную агрегацию является β -адренорецепторы [16]. Настоящее исследование предпринято для уточнения влияния различных β -адреноблокаторов (β -АБ) на патогенетические механизмы ДКМП ишемического и идиопатического типов.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели были обследованы 107 больных ДКМП (79 мужчин и 28 женщин), госпитализированных в отделение неотложной кардиологии РНЦЭМП, из которых у 73 больных диагностирована идиопатическая ДКМП и у 34 – ишемическая ДКМП. В качестве контроля обследованы 20 здоровых добровольцев сопоставимого возраста без признаков патологии сердечно-сосудистой системы.

Критериями включения больных в исследования явились признаки дилатации ЛЖ: конечный диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ) $> 5,4$ см и снижение фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) $< 36\%$.

Критериями исключения явились наличие постинфарктных аневризм ЛЖ, хроническое употребление алкоголя (> 40 г/сут. женщинами и > 80 г/сут. мужчинами в течение > 5 лет), терминальные стадии почечной и печеночной недостаточности, признаки активного воспалительного процесса (гипертермия, увеличение скорости оседания эритроцитов > 15 мм/ч, увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ) > 6 ед/л), перикардиты, системные заболевания, включая сахарный диабет (СД) и заболевания щитовидной железы, суправентрикуляр-

ные тахикардии с ритмом желудочков > 120 в мин, клапанные и врожденные пороки сердца, заболевания органов дыхания, сопровождающиеся легочной гипертензией (ЛГ). Все больные, включенные в исследование на момент поступления в клинику и в предшествующие 14 сут не получали базисной терапии, кроме аспирина в дозе 75-150 мг/сут.

Диагноз ДКМП устанавливали на основании жалоб больного: ДКМП, манифестирующая стенокардией или при наличии инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе относилась к ишемической, в случае манифестации заболевания симптомами первичной хронической СН (ХСН) – к идиопатической. Дополнительными критериями в пользу ишемической ДКМП являлось наличие атерогенной дислипидемии (ДЛП) и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ). Также дифференциально-диагностическим критерием являлся результат коронароангиографии (КАГ), которая проводилась всем больным ДКМП при поступлении в стационар.

Всем пациентам, включенным в исследование, назначали базисную терапию, включающую аспирин 100 мг/сут., лизиноприл (доза титровалась в зависимости от антигипертензивной реакции). Больным с мерцательной аритмией и внутрисердечным тромбозом дополнительно назначался варфарин: доза титровалась для поддержания международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2-3ед. Также по показаниям применялась диуретическая терапия, нитраты, триметазидин, сердечные гликозиды. 55 больным в терапию был включен биспролол (Конкор, НИКОМЕД, Австрия), остальным (52 больных) – атенолол. Распределение больных на терапевтические группы (гр.) проводили случайным методом с использованием запечатанных конвертов с названиями β -АБ (конверт выбирал врач, наблюдающий больного). Дозы препаратов титровали по хронотропному и антигипертензивному эффектам. Клиническая характеристика больных и применяемая терапия представлены в таблице 1. Обе гр. были рандомизированы по антропометрическим параметрам (возраст, пол, рост и вес), клинической характеристике больных и применяемой терапии, кроме β -АБ.

Исходно и через 3 мес. лечения всем больным проводилось исследование агрегационной активности тромбо-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование и применяемая терапия

	Гр. атенолола (n=52)		Гр. биспролола (n=55)	
	Идиопатическая ДКМП (n=36)	Ишемическая ДКМП (n=16)	Идиопатическая ДКМП (n=37)	Ишемическая ДКМП (n=18)
Возраст, лет	46,26 \pm 3,26	57,94 \pm 5,63	43,87 \pm 5,27	54,86 \pm 4,49
ФВ, %	31,96 \pm 3,97	34,62 \pm 3,97	30,84 \pm 5,74	33,74 \pm 4,84
КДР ЛЖ, мм	68,74 \pm 4,85	62,81 \pm 3,97*	69,02 \pm 6,97	63,62 \pm 5,46*
САД, мм рт.ст	116,83 \pm 8,96	128,74 \pm 7,95**	118,94 \pm 7,96	126,96 \pm 8,63**
ДАД, мм рт.ст	78,95 \pm 5,84	87,63 \pm 4,98**	76,52 \pm 4,97	84,86 \pm 6,54***
Доза β -АБ, мг/сут.	28,96 \pm 8,96	42,36 \pm 10,97***	2,35 \pm 0,64	4,49 \pm 0,95***
Доза лизиноприла, мг/сут	4,83 \pm 1,07	8,63 \pm 2,84***	3,99 \pm 0,96	7,95 \pm 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 $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Динамика агрегационной активности тромбоцитов у больных ДКМП (в числителе – исходные данные, в знаменателе – через 3 мес. терапии)

	Гр. атенолола (n=52)		Гр. бисопролола (n=55)		ГК (n=20)
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
	Идиопатич ДКМП (n=36)	Ишемич ДКМП (n=16)	Идиопатич ДКМП (n=37)	Ишемич ДКМП (n=18)	
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, * различие до и после лечения внутри группы, ^ различие между группами атенолола и бисопролола; p<0,001; ГК – группа контроля.

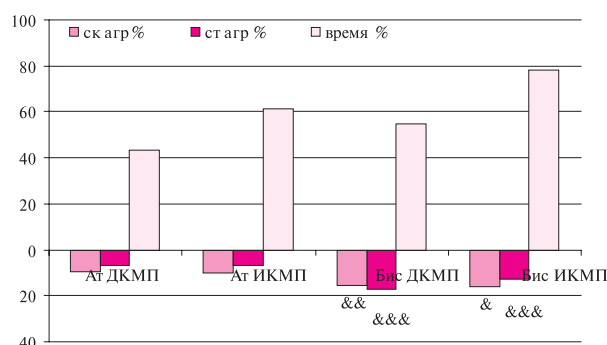
цитов методом Борна на аппарате анализатор агрегации тромбоцитов АТ-02.

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

Результаты и обсуждение

Исследование агрегационной активности тромбоцитов (таблица 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 гр. лечения достоверное увеличение всех показателей агрегационной активности у больных ишемической ДКМП по сравнению с идиопатической формой.

В конце 3 мес. терапии повторное изучение агрегационной активности тромбоцитов показало в обеих терапевтических гр. достоверно более низкие скорость изменения коэффициента светопропускания на 30 сек. 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/сут. Однако сравнение групп терапии между собой показало, что к концу 3 мес. степень и скорость агрегации тромбоцитов в гр. бисопролола оказалась достоверно ниже, чем в гр. атенолола (p<0,01). Поскольку гр. отличались только по применяемому β-АБ, и были сопоставимы по применению других видов терапии,



Примечание: & – достоверность различия между терапевтическими группами внутри этиологических (отличия групп атенолола и бисопролола внутри групп идиопатической и ишемической ДКМП). Один знак – p<0,05, два знака – p<0,01, три знака – p<0,001; ск агр – скорость агрегации; ст агр – степень агрегации.

Рис. 1 Относительная динамика показателей агрегационной активности тромбоцитов у больных ДКМП в зависимости от этиологической формы и применяемого β-АБ.

различия в агрегационной активности можно связать только с действием бисопролола или атенолола. Сравнительный анализ относительной динамики показателей агрегации в гр. больных, распределенных в зависимости от этиологии ДКМП и применяемому β-АБ, также выявило достоверные большую динамику степени и скорости агрегации у больных, получавших бисопролол по сравнению с больными, принимавшими атенолол (рисунок 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 фено-

мен связан, вероятно, с активацией воспаления и смещением системы ПОЛ/антиокислительная система (АОС) в сторону липидной перекисидации с развитием структурно-функциональной несостоятельности клеточных мембран. При ишемической ДКМП патологический круг запускается интракоронарным атероматозом, а при идиопатической форме возможно вторичная активация воспаления и гипер-агрегации в связи с развитием ХСН и гипоксией.

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

Одним из механизмов активации агрегационной активности клеток крови у больных с СН является активация САС. Избыток катехоламинов напрямую активирует адгезию и агрегацию клеток крови, кроме того, он стимулирует выделение медиаторов воспаления макрофагами. Вероятно, с этим механизмом связан антиагрегантный эффект β -АБ. Также β -АБ, сни-

жая катехоломиновое повреждение эндотелия, способствуют нормализации эндотелиальной функции с восстановлением секреции антиагрегантных субстанций и NO. Также свой вклад в антиагрегантный феномен вносит антиремоделлирующая эффективность β -АБ и уменьшение выраженности ХСН на фоне их длительного применения. Сравнительное исследование антиагрегантного эффекта атенолола и биспролола показало значительное превосходство биспролола. Что, вероятно, связано с большей селективностью препарата, более полной блокадой β -адренорецепторов и более выраженным мембраностабилизирующим действием.

Вывод

В настоящем исследовании показано, что у больных ДКМП наблюдается активация агрегационной активности тромбоцитов, более выраженная при ишемической ДКМП. Длительное применение биспролола (Конкор, НИКОМед, Австрия) позволяет достичь более выраженного антиагрегантного эффекта применяемой базисной терапии по сравнению с применением атенолола.

Литература

1. Авезов Д.К. Влияние длительной терапии биспрололом и карведилолом на показатели эндотелиальной дисфункции у больных ХСН: научное издание. Кардиология Узбекистана. Ташкент 2008; 2: 43-6.
2. Барт Б.Я., Беневская В.Ф. Дилатационная кардиомиопатия в практике терапевта и кардиолога: (лекция). Тер архив 2004; 1: 12-7.
3. Басаргина Е.Н., Белова Н.Р. Непосредственные и отдаленные результаты комплексного лечения дилатационной кардиомиопатии у детей. Вестник РАМН 2008; 12: 32-7.
4. Васильев С.А. Виноградов В.Л., Карабудагова З.Г. Структура и функции тромбоцитов. Гемат трансфуз 2010; 5: 4-10.
5. Ганиева Н.П., Абдуллаев Т.А., Курбанов Н.А. Особенности клинического течения и гемодинамики при ишемической и идиопатической дилатационной кардиомиопатии: научное издание. Мед ж Узбекистана 2006; 6: 30-3.
6. Гуревич М.А., Григорьева Н.М. Дилатационная кардиомиопатия – современные взгляды на этиологию и патогенез: обзор. Клин мед 2001; 5: 4-7.
7. 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 фибрилляцией предсердий: научное издание. Кардиология 2010; 3: 11-5.
8. Ибабекова Ш.Р. Влияние биспролола на гемодинамику у больных артериальной гипертензией с различными типами ремоделирования левого желудочка: научное издание. Мед ж Узбекистана 2004; 1-2: 30-4.
9. Ишанкулова Д.К., Хасанов Ш.Т. Клинические и генетические особенности идиопатической дилатационной кардиомиопатии у больных местной популяции: научное издание. Кардиология Узбекистана 2009; 1-2: 78-9.
10. Кузнецов А.Б., Елагин О.С., Сыркин А.Л. Кардиомиопатия с преимущественным поражением правого желудочка. Кардиология 2002; 5: 101-4.
11. Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Марданов Б.У., Икрамов И.А. Взаимосвязь между концентрацией миоглобина, интерлейкина-6 ФНО- α и тяжестью сердечной недостаточности, обусловленной дилатационной кардиомиопатией. Кардиология Узбекистана 2007; 3-4: 134.
12. Лопатин Ю.М. Биспролол (Конкор) и снижение риска внезапной смерти: еще один аргумент в пользу начала терапии больных с хронической сердечной недостаточностью бета-адреноблокаторами. Medical express 2007; 5: 30-4.
13. Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М. Генетические факторы развития дилатационной кардиомиопатии: научное издание. Вестн РАМН 2006; 7: 43-52.
14. Мазур В.В. Новый способ дифференциальной диагностики дилатационной кардиомиопатии и постинфарктного кардиосклероза: научное издание. Ультразвук и функц диагностика 2007; 2: 87-90.
15. Новиков Ю.И., Константинова Е.В., Стулова М.А. Блокаторы β -адренергических рецепторов в лечении дилатационной кардиомиопатии: обзор и лекция. Научное издание. Клин мед 2006; 1: 11-6.
16. Сисакян А.С., Гуревич М.А. Эпидемиологические аспекты идиопатической дилатационной кардиомиопатии: научное издание. Российский кардиологический журнал 2003; 4: 83-4.
17. Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Ильинский И.М. Дилатационная кардиомиопатия. Тверь: Триада 2003; 448 с.
18. Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Massie BM, et al.; 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. J Card Fail 2003; 9(5): 354-63.
19. Dngen HD, Apostolovi S, Inkrot S, et al; CIBIS-ELD Investigators, Subproject Multicenter Trials in the Competence Network Heart Failure. Bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: rationale and design of the CIBIS-ELD trial. Clin Res Cardiol 2008; 97(9): 578-86. Epub 2008 Jun 9.
20. Fang W, Zhang J, He ZX. Myocardial ischemia in patients with dilated cardiomyopathy. Nucl Med Commun 2010; 31(11): 981-4.
21. Fields AV, Patterson B, Karnik AA, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 and myocardial protection: more than glycemic control. Clin Cardiol 2009; 32(5): 236-43.
22. Freitas HF, Barbosa EA, Rosa FH, et al. Association of HDL cholesterol and triglycerides with mortality in patients with heart failure. Braz J Med Biol Res 2009; 42(5): 420-5.
23. Ghali JK, Pi A IL, Gottlieb SS, et al.; 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). Circulation 2002; 105(13): 1585-91.
24. Hampton JR. Different causes of heart failure need different treatment strategies. J Cardiovasc Pharmacol 1999; 33 Suppl 3: S37-41.
25. Helenski CA, Ross JN Jr. Platelet aggregation in feline cardiomyopathy. J Vet Intern Med 1987; 1(1): 24-8.