



В.В. Сиволап<sup>1</sup>, К.О. Познанська<sup>1</sup>, І.В. Ліпак<sup>2</sup>, В.В. Работкіна<sup>2</sup>

## МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ПІДВИЩЕНОЇ АГРЕГАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ НИЗЬКОГО ДОДАТКОВОГО КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет,

<sup>2</sup>КУ «6 міська клінічна лікарня», м. Запоріжжя

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, бісопролол, епросартана мезилат, ніцерголін, адреналін-індукована агрегація тромбоцитів.

**Ключові слова:** гипертоническая болезнь, бисопролол, эпросартана мезилат, ницерголин, адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов.

**Key words:** hypertensive disease, eprosartan mesylate, nicergoline, epinephrine-inducing platelets aggregation.

Обговорюються результати 6-тижневої терапії бісопрололом у добовій дозі 10 мг, епросартана мезилатом у добовій дозі 600 мг та комбінації з ніцерголіном 60 мг на добу. Додавання до бісопрололу чи епросартана мезилату ніцерголіну сприяє зниженню ступеня адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів на 82,1% ( $p < 0,001$ ) та 74,6% ( $p < 0,001$ ) відповідно.

Обсуждаются результаты 6-недельной терапии бисопрололом в суточной дозе 10 мг, эпросартана мезилатом в суточной дозе 600 мг и их комбинации с ницерголином 60 мг в сутки. Добавление к бисопрололу или эпросартана мезилату ницерголина способствует снижению степени адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов на 82,1% ( $p < 0,001$ ) и 74,6% ( $p < 0,001$ ) соответственно.

This article represents the results of 6-week therapy with bisoprolol 10 mg daily, eprosartan mesylate 600 mg daily and their combination with nicergoline 60 mg daily. Adding nicergoline to bisoprolol or eprosartan mesylate reduces the degree of adrenaline-induced platelet aggregation by 82,1% ( $p < 0,001$ ) and 74,6% ( $p < 0,001$ ) respectively.

Одне з провідних місць у структурі загальної захворюваності та смертності в Україні посідають серцево-судинні захворювання. Значна поширеність (близько 30% дорослого населення) та соціальна значущість належить артеріальній гіпертензії АГ [1]. Доведено, що АГ є значним незалежним фактором ризику для розвитку основних серцево-судинних захворювань – ішемічної хвороби серця, інсульту, серцевої недостатності [2,3]. На сьогодні провідним стратегічним напрямом у кардіології є зменшення захворюваності та смертності від серцево-судинних хвороб шляхом корекції додаткового кардіоваскулярного ризику.

В оновлених європейських рекомендаціях 2010 року [4] в центрі уваги постають хворі на артеріальну гіпертензію, які мають низький додатковий кардіоваскулярний ризик [5] і складають близько 20% населення середнього віку [6].

Для оцінки сумарного серцево-судинного ризику існує кілька моделей: фремінгемська шкала, комп'ютерна програма PROCAM і європейська модель SCORE. Основною відмінністю цих моделей є прогнозовані кінцеві точки [7]. Проте перевагами системи SCORE є наочність і простота застосування, можливість проявляти гнучкість у лікуванні шляхом впливу на кожен окремий фактор ризику. Однак, жодна з існуючих стратифікацій ризику не враховує показники функціональної активності тромбоцитів, відсутні пропозиції щодо корекції порушень тромбоцитарного гемостазу у хворих низького додаткового ризику. Серед препаратів, що використовуються для лікування хворих на ГХ, які мають порушення мозкового кровооток, ніцерголін посідає особливе місце.

### МЕТА РОБОТИ

Вивчення впливу бета-блокатора бісопрололу, АРА II епросартана мезилату, та їх комбінації з ніцерголіном на показники адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу низького додаткового ризику.

### ПАЦІЕНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У відкрите проспективне дослідження залучено 102 хворих на ГХ, документовану вперше на момент включення; вік хворих – від 40 до 64 років (середній –  $51,69 \pm 0,93$  років): 54 чоловіка й 48 жінок. Контрольну групу склали 27 практично здорових осіб відповідної статі та віку. Дослідження виконували на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими ЗДМУ – КУ «6-та міська клінічна лікарня» м. Запоріжжя в кардіологічному й терапевтичному відділеннях. Критерії включення в дослідження: наявність у пацієнта верифікованої гіпертонічної хвороби (верифікована вперше на момент включення в дослідження), відсутність прийому аспірину чи клопидогрелю в анамнезі (чи інших препаратів, що мають вплив на агрегацію тромбоцитів), письмова інформована згода на участь у дослідженні, вік більше 40 років.

Діагноз «гіпертонічна хвороба» (ГХ) встановлювали згідно рекомендацій Української асоціації кардіологів (2008), кардіоваскулярний ризик оцінювали згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства з АГ [8] з урахуванням факторів ризику за шкалою SCORE.

Відповідно до мети та завдань дослідження усім хворим на ГХ проводили визначення адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів на аналізаторі агрегації тромбоцитів AP 2110 «SOLAR» (Білорусь) спектрофотометричним методом за G. Born [9] у 1-й день (до початку призначення терапії) та через 6 тижнів лікування.

У якості індуктора агрегації використовували розчин адреналіну гідротартрату в кінцевій концентрації 2,5 мкмоль/л. На отриманих агрегатограмах оцінювали ступінь, швидкість за 30 секунд і час агрегації. Підраховували кількість тромбоцитів.

Методом стратифікаційної рандомізації хворі розподілені



на 4 групи спостереження: пацієнти I отримували монотерапію бісопрололом у добовій дозі 10 мг; II – бісопрололом у добовій дозі 10 мг та ніцерголін у добовій дозі 60 мг; III – епросартана мезилат у добовій дозі 600 мг; IV – епросартана мезилат 600 мг на добу та ніцерголіну 60 мг на добу. Обстеження хворих проводили до початку терапії, через 6 тижнів лікування. Підставою для призначення ніцерголіну хворих на ГХ низького ризику було зниження лінійних швидкостей кровотоку на 30% ( $p < 0,001$ ) у каротидному та вертебро-базиллярному басейнах за даними доплерографії.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакету статистичних програм STATISTICA 6.0 («Statsoft», США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Застосували параметричні та непараметричні методи. Аналіз досліджуваних ознак щодо нормальності розподілу здійснювали за тестом Шапіро-Уїлка. Описову статистику представляли у вигляді середнього арифметичного та похибки середнього арифметичного –  $M \pm m$ . Якісні показники надано у вигляді абсолютної кількості та процентів. Порівняння якісних показників здійснювали за тестом Фішера. Достовірність зміни показників до та після лікування проводили за тестом Манн-Уїтні. Для з'ясування характеру та сили зв'язку між досліджуваними параметрами використовували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під впливом 6-тижневої монотерапії бісопрололом (рис. 1) спостережено достовірне зменшення ступеня адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів на 56,45% ( $p < 0,001$ ) та швидкості агрегації на 52,37% ( $p < 0,001$ ). Час агрегації та кількість тромбоцитів достовірно не змінилися. Отримані дані вказують на зниження агрегаційних властивостей тромбоцитів у хворих на ГХ під впливом терапії бісопрололом.

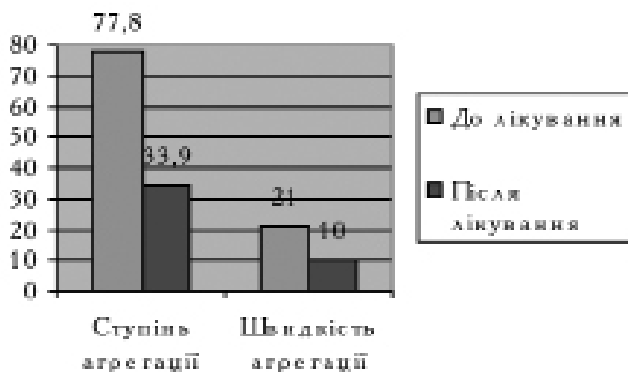


Рис. 1. Динаміка показників адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ до та після лікування бісопрололом.

Додавання до бісопрололу ніцерголіну в добовій дозі 60 мг призводить до вірогідного зниження ступеня адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів на 82,1% ( $p < 0,001$ ), при цьому час агрегації, швидкість за 30 с і кількість тромбоцитів залишались незмінними (рис. 2).

Шеститижнева монотерапія епросартана мезилатом не мала достовірного впливу на показники адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів (рис. 3). Спостерігається лише тенденція до зниження ступеня адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів ( $p > 0,05$ ).

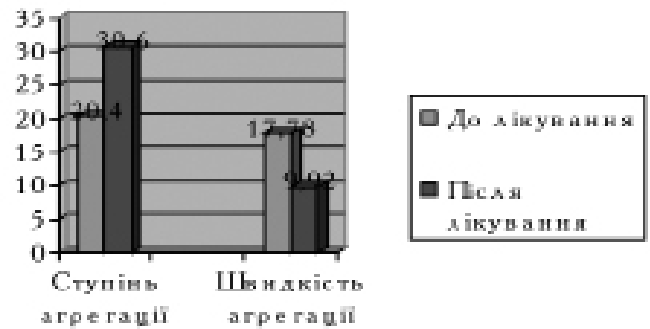


Рис. 2. Динаміка показників адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ до та після лікування бісопрололом і ніцерголіном.

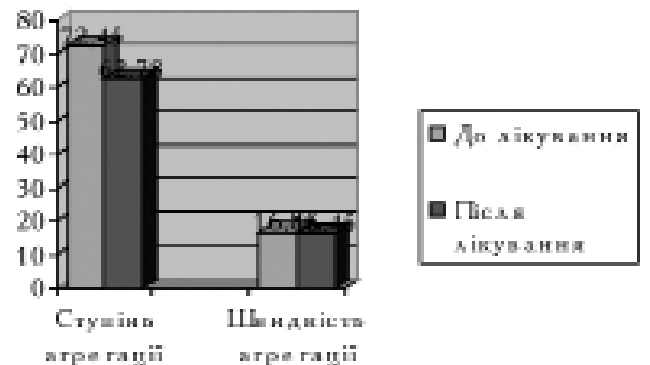


Рис. 3. Динаміка показників адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ до та після лікування епросартана мезилатом.

У хворих на ГХ комбінована терапія епросартана мезилатом та ніцерголіном має позитивний вплив на стан тромбоцитарного гемостазу (рис. 4). Отримано достовірне зниження ступеня адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів на 74,6% ( $p < 0,001$ ) під впливом лікування. При цьому, час агрегації, швидкість агрегації та кількість тромбоцитів залишались незмінними.

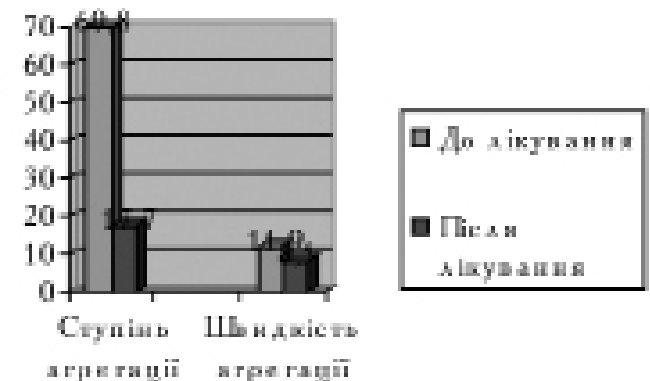


Рис. 4. Динаміка показників адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ до та після лікування епросартана мезилатом і ніцерголіном.

Отримані результати відповідають даним О.М. Шилова та співавт., у дослідженні яких терапія бісопрололом асоціюється з послідовним зниженням агрегаційної активності тромбоцитів через 4 тижні та 6 місяців лікування на 24,8 і 31,8% відповідно [10,11].

За результатами нашого дослідження, монотерапія епросартана мезилатом не призводила до змін показників адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на



ГХ. Отримані результати відповідають даним дослідження З.А. Сусліної та співавт. [12], у якому у хворих на ГХ 1–2 ступеня не зареєстровано змін показників адреналін- та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, в'язкості крові, коагулограми до та на фоні лікування епросартана мезилатом.

Проте, в дослідженні І.Н. Медведєва й Т.А. Кумової [13] 16-тижнева терапія епросартана мезилатом у хворих на АГ з метаболічним синдромом призводила до зменшення розмірів і кількості циркулюючих агрегатів тромбоцитів.

Механізм дезагрегантної дії ніцерголіну відбувається за рахунок  $\alpha$ -блокуючого тромбоцитарного ефекту, що подавляє склеювання тромбоцитів, викликане адреналіном завдяки фіксації на  $\alpha$ -рецепторах тромбоцитів [14,15]. Так, у роботі Є.П. Свищенко на фоні лікування серміоном (ніцерголіном) хворих на дисциркуляторну енцефалопатію та АГ у дозі 60 мг на добу протягом 6 тижнів спостерігалось збільшення лінійної швидкості кровотоку на 75%, а у хворих з гіперперфузією спостерігали зниження швидкості до нормальних величин, зменшення асиметрії кровотоку; встановлено також зниження агрегації та адгезивності тромбоцитів [16].

У хворих похилого віку використання серміону (ніцерголіну) сприяло виразному підвищенню об'ємної швидкості кровотоку в басейнах різних артерій, зменшенню виразності феномену дрібно- та крупнозернистої агрегації формених елементів крові, гомогенізації та прискоренню капілярного кровотоку. Крім того, встановлено достовірне зниження агрегаційної активності тромбоцитів як при гострому навантаженні, так і при курсовому лікуванні [17].

## ВИСНОВКИ

Монотерапія бісопрололом у добовій дозі 10 мг призводить до вірогідного зниження ступеня адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів на 56,45% ( $p < 0,001$ ) і швидкості агрегації на 52,37% ( $p < 0,001$ ).

Додавання до бісопрололу ніцерголіну сприяє більш значному зниженню ступеня адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів на 82,1% ( $p < 0,001$ ).

Показники адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів мають тенденцію до зниження під впливом епросартана мезилату 600 мг на добу.

Комбінована терапія епросартана мезилатом і ніцерголіном призводить до зниження ступеня адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів на 74,6% ( $p < 0,001$ ).

Ніцерголін у добовій дозі 60 мг може бути використаний для корекції підвищеної агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ низького додаткового ризику зі зниженням лінійних швидкостей кровотоку в каротидному та вертебрально-базиллярному басейні.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В.М. Профілактика серцево-судинних захворювань в Укра-

- їні / В.М. Коваленко // *Medix. Anti-Aging*. – 2009. – №3. – С. 7–10.
2. European guidelines on CVD Prevention: Fourth Joint European Societies. Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice / I. Graham, D. Atar, K. Borch-Johnsen [et al.] // *European Heart Journal*. – 2007. – Vol. 28. – P. 2375–2414.
3. Trenkwalder P. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) – recent analyses / P. Trenkwalder // *Journal of Hypertension*. – 2006. – Vol. 24 – P. 107–114.
4. Grassi G. ESH 2009 Update Guidelines on Hypertension / G. Grassi. – Milan, 2010. – 32 p.
5. Cardiovascular risk profile and antihypertensive treatment / M. H. Olsen, E. Prescott, P. Nilsson [et al.] // *ESH Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management 2010*. – Vol. 11. – №48.
6. Which markers of subclinical organ damage to measure in individuals with high normal blood pressure? / T. Sehested, J. Jeppesen, T.W. Hansen [et al.] // *J. Hypertens*. – 2009. – Vol. 27. – P. 1165–1171.
7. Обновление Европейских рекомендаций по лечению артериальной гипертензии: анализ Европейского общества гипертензии // *Артериальная гипертензия*. – 2010. – №1. – С. 4–42.
8. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, D. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // *J. Hypertens*. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
9. Born G. Light on platelets / G. Born // *J. Physiol*. – 2005. – Vol. 568. – P. 713–714.
10. Шилов А.М. Лечение пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом / Шилов А., Авиалумов А., Марковский В. [и др.] // *Врач*. – 2010. – №5. – С. 101–105.
11. Шилов А.М. Бисопролол – кардиоселективный бета-блокатор второго поколения в практике лечения артериальной гипертензии / А.М. Шилов // *Фарматека: международный медицинский журнал*. – 2006. – №8. – С. 65–71.
12. Суслина З.А. Антигипертензивная терапия эпросартана мезилатом при хронических формах цереброваскулярной патологии / З.А. Суслина, А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина // *Артериальная гипертензия*. – 2005. – №11. – С. 21–23.
13. Медведєв І.Н. Влияние эпросартана на агрегацию и внутрисосудистую активность тромбоцитов больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме / И.Н. Медведєв, Т.А. Кумова // *Фундаментальные исследования*. – 2007. – №9 – С. 72–73.
14. Li X.F. Effect of nicergoline on cognition function of patients with cerebral infarction / X.F. Li, C.L. Hu // *Chin. J. Clin. Rehabil*. – 2005. – Vol. 9. – P. 186–187.
15. Therapeutic Use of Nicergoline / Winblad B., Fioravanti M., Dolezal T. [et al.] // *Clin. Drug Invest*. – 2008. – Vol. 28. – P. 533–552.
16. Свищенко Е.П. Высокие дозы сермиона – новый подход к лечению больных с цереброваскулярной патологией / Е.П. Свищенко, Л.В. Безродная, О.В. Гулкевич // *Український медичний часопис*. – 1999. – №4. – Режим доступу до журн.: <http://www.umj.com.ua/article/2402/vysokie-dozuy-sermiona-novuy-podxod-k-lecheniyu-bolnyx-s-cerebrovaskulyarnoy-patologii>
17. Коркушко О.В. Особенности применения ницерголина (сермиона) в высоких дозах у больных пожилого возраста с хронической сосудистой патологией / О.В. Коркушко, К.Г. Саркисов, В.Ю. Лишневская // *Український медичний часопис*. – 1999. – №4. – Режим доступу до журн.: <http://www.umj.com.ua/article/2422/osobennosti-primeneniya-nicergolina-sermionav-vysokix-dozax-u-bolnyx-pozhilogo-vozrasta-s-xronicheskoy-sosudistoypatologii>

## Відомості про авторів:

Сиволап В.В., д. мед. н., професор, зав. каф. пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими ЗДМУ.

Познанська К.О., асистент каф. пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими ЗДМУ.

Ліпак І.В., лікар-лаборант КУ «6 міська клінічна лікарня», м. Запоріжжя.

Работкіна В.В., лікар-лаборант КУ «6 міська клінічна лікарня», м. Запоріжжя.

## Адреса для листування:

Сиволап Віталій Вікторович. 69035, м. Запоріжжя, вул. Сталеварів, 34.

Тел.: (050) 484 83 30.