В. К. Гаврисюк, И. В. Суворкина, Е. А. Ломтева, Л. И. Ильницкая

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ФЕНСПИРИДА (ЭРЕСПАЛА) IN VITRO НА СОСТОЯНИЕ АГРЕГАЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ

Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины

Ведущей причиной инвалидности и смертности больных хроническими воспалительными заболеваниями легких является развитие декомпенсированного легочного сердца. Основными факторами развития декомпенсации кровообращения у больных с хроническим легочным сердцем являются:

1) бронхиальная обструкция, обусловливающая повышение внутригрудного давления и, как следствие, экстраторакальное депонирование крови с возникновением отеков;

2) нарушение сократительной функции сердца вследствие инфекционно-токсического (в период обострений заболевания) и гипоксического повреждения миокарда;

3) увеличение гематокрита как следствие компенсаторного эритроцитоза, гиперагрегация тромбоцитов, что в совокупности обусловливает нарушения реологических свойств крови, микротромбообразование в сосудах легких, повышение легочно-артериального сопротивления.

Одним из перспективных препаратов в лечении больных с декомпенсированным хроническим легочным сердцем является фенспирид, фармакодинамический профиль которого позволяет воздействовать на все перечисленные выше механизмы патогенеза застойной недостаточности кровообращения при заболеваниях легких.

Основное свойство фенспирида — способность оказывать противовоспалительный эффект. Вместе с тем, по химической структуре и механизму действия фенспирид не относится ни к одной из групп нестероидных противовоспалительных препаратов. Действие последних в основном связано с ингибированием активности фермента циклооксигеназы в метаболизме арахидоновой кислоты и, как следствие, уменьшением продукции простагландинов, обусловливающих повышенную чувствительность нейрорецепторов к биологически активным веществам в очаге воспаления. При этом липооксигеназный путь превращения арахидоновой кислоты сохраняется интактным.

Фенспирид оказывает влияние на метаболизм арахидоновой кислоты на более высоком уровне — препарат ингибирует активность фосфолипазы A_2, что приводит к ограничению освобождения арахидоновой кислоты из фосфолипидной оболочки клеточных мембран и уменьшению ее концетрации в крови. Таким образом, уменьшается продукция не только простагландинов и тромбоксана A_2, но и лейкотриенов 4-ой серии, обладающих выраженными провоспалительными свойствами [3].

Бронхолитический эффект фенспирида обусловлен уменьшением продукции лейкотриенов и тромбоксана A_2 — бронхоконстрикторов, а также способностью блокировать α1-адренорецепторы. Учитывая, что TxA_2 является мощным индуктором агрегации тромбоцитов, уменьшение его продукции под влиянием фенспирида сопровождается антиагрегантным эффектом.

Если противовоспалительный и бронхолитический эффект фенспирида подтвержден в многочисленных, в том числе многоцентровых, клинических исследованиях [1, 2, 4, 5, 6], антиагрегантные свойства препарата практически не изучены.

В связи с вышеизложенным, целью настоящей работы явилось изучение влияния фенспирида на агрегационные свойства тромбоцитов у больных с хроническим легочным сердцем. Первый этап исследований составило изучение антиагрегантных свойств препарата in vitro.

Объект и методы исследований

Исследована кровь 22 больных хроническими заболеваниями легких (мужчины — 14, женщины — 8; возраст — от 37 до 82 лет). Из них хронический обструктивный бронхит был диагностирован у 6 пациентов, туберкулез легких — у 7 (фиброзно-кавернозный — 5, диссеминированный — 2), негоспитальная пневмония на фоне хронического обструктивного бронхита — у 3, злокачественные новообразования легкого на фоне хронического обструктивного бронхита — у 3, идиопатический фиброзирующий альвеолит — у 1, хронический абсцесс легкого — у 1, диффузное заболевание соединительной ткани с поражением легких — у 1. Легочная недостаточность I степени наблюдалась в 7 случаях, II степени — в 14, III степени — в 1. Признаки застойной недостаточности кровообращения I стадии имели место у 4 больных.

Забор крови проводили из кубитальной вены утром натощак. В две пробирки с 3,8 % раствором цитрата натрия добавляли по 5 мл крови (соотношение крови и цитрата составляло 9:1). В одну из них (контроль) добавляли 50 мкл изотонического раствора хлорида натрия, в другую — 50 мкл водного раствора фенспирида с содержанием 0,08 мг препарата. При этом концентрация препарата в исследуемой крови соответствовала среднетерапевтической при режиме приема по 80 мг 2 раза в сутки. Период инкубации крови с фенспиридом составил 25 минут.

Для получения богатой тромбоцитами плазмы кровь центрифугировали 10 мин со скоростью 1000 об/мин при комнатной температуре, для получения бедной тромбоцитами плазмы — 3000 об/мин в течение 15 мин.

Агрегация тромбоцитов изучалась с помощью лазерного анализатора 230-LA (НПФ "Биола"). Изучали спонтанную и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов с использованием 2,5 мкм АДФ (аденозин-5ў-дифосфат Mr=477, "Serva"). Исследование агрегации тромбоцитов проводилось турбидометрическим методом Борна.

Состояние агрегации тромбоцитов оценивали на основе анализа показателя светопропускания. При этом светопропускание обедненной тромбоцитами плазмы анализатор автоматически принимает за 100 %, богатой плазмы — за 0 %. Получение информации в виде кривых агрегации с автоматическим расчетом показателей осуществлялось с помощью компьютера, сопряженного с агрегометром.

Обработка результатов исследований проводилось с использованием традиционного метода вариационной

© Гаврисюк В. К., Суворкина И. В., Ломтева Е. А., Ильницкая Л. И., 2003

Таблица 1

Результаты изучения агрегации тромбоцитов в пробах с физиологическим раствором и фенспиридом

№	Ф.И.О. больного	Физиологический раствор		Фенспирид	
		Агрегация (%)		Агрегация (%)	
		Спонтанная	АДФ-индуцированная	Спонтанная	АДФ-индуцированная
1.	Т.В.П.	1,22	38,2	0	14,9
2.	М.Э.П.	0	181	0	44,1
3.	Д.В.Н.	0	45,4	0	17,8
4.	К.А.С.	4,11	79,1	1,23	46,4
5.	К.А.М.	2,72	33,5	1,85	38,3
6.	Р.Ю.С.	0,34	16,8	0,63	8,76
7.	К.П.А.	0	91,5	4,07	14,1
8.	Е.И.В.	20,2	68,1	17,7	51,9
9.	Б.М.П.	0,75	45,6	0,15	33,8
10.	М.О.Н.	0	55,6	1,43	37,3
11.	К.Н.А.	2	69,9	0,31	40,8
12.	Ш.Т.М.	3,32	77	1,12	46,9
13.	Д.Н.Н.	—	66,5	—	55,9
14.	Я.М.И.	1,45	35,2	5,39	25,6
15.	В.В.М.	0,77	43,4	0,7	32,5
16.	П.Г.Я.	1,1	37,8	0,47	48,6
17.	Ф.С.М.	3,48	55,5	0	55,47
18.	Л.П.И.	19,1	18,8	10,8	16,9
19.	К.И.В.	2,28	23,3	5,34	50,9
20.	М.В.П.	0	97,1	0	72,1
21.	Б.Е.А.	7,18	50,5	6,8	48,3
22.	З.В.Б.	1,9	26,1	0,75	18,3

Таблица 2

Среднестатистические данные изучения агрегации тромбоцитов в пробах с физиологическим раствором и фенспиридом

Показатель	Физ. раствор	Фенспирид	t	Δ показателя	t
Спонтанная агрегация (%)	3,4±1,2	2,8+0,9	0,4	−0,54±0,58	0,93
АДФ-индуцированная (%)	57,1±7,6	37,2+3,6	2,37*	−19,80±7,04	2,81*

Примечание: * — различия статистически достоверны

статистики, а также метода оценки различий сопряженных вариант.

Результаты и их обсуждение

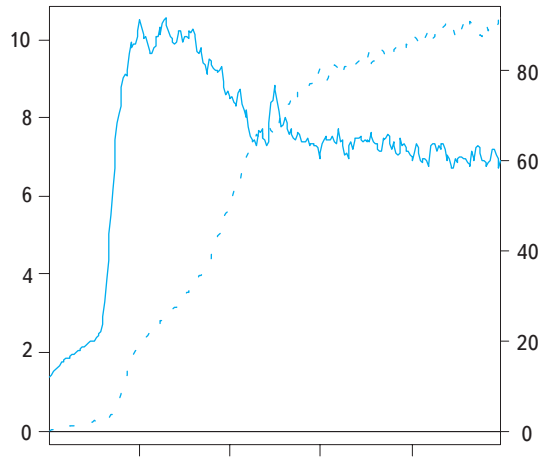
В таблице 1 приведены результаты изучения агрегации тромбоцитов в пробах с физиологическим раствором и фенспиридом у каждого больного.

Изучение спонтанной агрегации проведено у 21 больного (в одном случае спонтанная агрегация не определена по техническим причинам). В пробах с физиологическим раствором в трех случаях (№№ 8, 18, 21) показатель спонтанной агрегации был повышен, у пяти пациентов (№№ 2, 3, 7, 10, 20) светопропускание не изменилось, у остальных больных показатели колебались в пределах нормы. В пробах с фенспиридом у трех больных с гиперагрегацией отмечено уменьшение показателя спонтанной агрегации тромбоцитов. У остальных больных колебания показателя сохранялись в границах нормы, однако у большинства из них (у 12 против 6) отмечалось уменьшение спонтанной агрегации, в трех случаях показатель не изменялся.

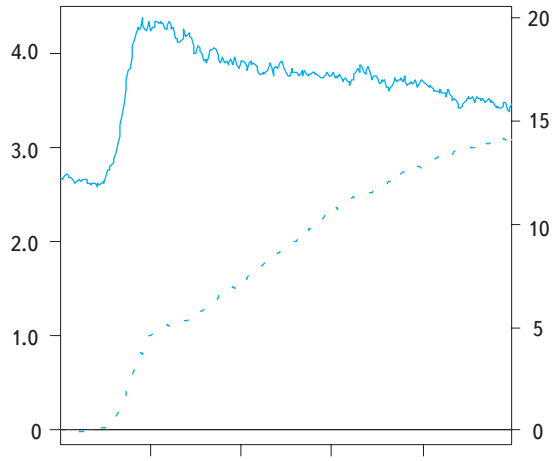
Результаты изучения АДФ-индуцированной агрегации свидетельствовали о выраженном гипоагрегантном действии фенспирида — у 19 из 22 пациентов отмечалось существенное уменьшение показателя агрегации тромбоцитов.

В таблице 2 представлены среднестатистические данные изучения агрегации тромбоцитов в пробах с физиологическим раствором и фенспиридом. Как видно из таблицы, в пробах с фенспиридом наблюдается уменьшение показателя спонтанной агрегации тромбоцитов, однако различия статистически не достоверны. Вместе с тем, при анализе результатов методом оценки различий сопряженных вариант критерий Стьюдента увеличился более чем в 2 раза, что указывает на большой вариационный размах исследуемого ряда. В связи с этим отсутствие достоверных различий величины спонтанной агрегации в пробах с физиологическим раствором и фенспиридом в значительной мере связан с недостаточным, по данному показателю, количеством больных в исследуемой группе.

В пробах с фенспиридом, по сравнению с контролем, отмечалось значительное уменьшение АДФ-индуциро-



Контроль
АДФ (2,5 мкм)
Средний радиус: Макс 10.5(в 1 ′17 ″) Макс. Накл 24.8(в 0 ′42 ″)
Светопропускание: Макс 91.5(в 4 ′59 ″) Макс. Накл 56.9(в 1 ′54 ″)



С добавлением фенспирида
АДФ (2,5 мкм)
Средний радиус: Макс 4.36(в 0 ′54 ″) Макс. Накл 5.24(в 0 ′42 ″)
Светопропускание: Макс 14.1(в 4 ′58 ″) Макс.Накл 11.1(в 0 ′47 ″)

Рис. Динамика кривых агрегации тромбоцитов под влиянием фенспирида у больного К.

ванной агрегации тромбоцитов ($p<0,01$), что свидетельствовало о выраженном антиагрегантном эффекте препарата в условиях действия индуктора. В качестве иллюстрации на рисунке представлены кривые агрегации в ответ на воздействие АДФ у больного К.

Выводы

Фенспирид у больных с хроническим легочным сердцем оказывает выраженное антиагрегантное действие in vitro — снижает исходно повышенный уровень спонтанной агрегации тромбоцитов, значительно уменьшает степень АДФ-индуцированной агрегации.

Полученные данные обусловливают необходимость продолжения изучения антиагрегантных свойств препарата в клинических условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Эффективность* фенспирида (эреспала) в базисной терапии хронического обструктивного бронхита /Яшина Л. А., Фещенко Ю. И., Полянская М. А., Москаленко С. М., Матвиенко Ю. А.// Укр. пульмонол. журнал. — 2003 — №3. — С. 30–37.
2. *Akoun G., Arnaud F.* Effects of fenspiride on airway function and blood gases in stable COPDpatients// Eur. Respir. Rev. — 1991. — №1. — Rev. 2. — P. 111–125.
3. *Evrard Y., Kato G., Bodinier M.C.* Fenspiride and inflammation in experimental pharmacology// Eur. Respir. Rev. — 1991. — №1. — Rev. 2. — P. 93–100.
4. *Jankovski R.* ENT inflammation and importance of fenspiride// Press Med. — 2002. — №1. — P. 7–10.
5. *Melloni B.* Bronchial inflammation during chronic bronchitis, importance of fenspiride// Press Med. — 2002. — №1. — P. 11–15.
6. *Plusa T., Nawaska D.* Efficacy and tolerance of fenspiride in adult patients with acute respiratory tract infections// Pol. Merkurius. Lek. — 1998. — №5. — P. 368–371.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ФЕНСПИРИДА (ЭРЕСПАЛА) IN VITRO НА СОСТОЯНИЕ АГРЕГАЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ

В. К. Гаврисюк, И. В. Суворкина, Е. А. Ломтева, Л. И. Ильницкая

Резюме

Исследовано влияние фенспирида in vitro на агрегационные свойства тромбоцитов у 22 больных с хроническим легочным сердцем. Установлено, что фенспирид оказывает выраженное антиагрегантное действие — снижает исходно повышенный уровень спонтанной агрегации тромбоцитов, значительно уменьшает степень АДФ-индуцированной агрегации. Полученные данные обусловливают необходимость продолжения изучения антиагрегантных свойств препарата в клинических условиях.

THE STUDY OF FENSPIRIDE (ERESPAL) INFLUENCE IN VITRO ON PLATELET AGGREGATION IN PATIENTS WITH CHRONIC COR PULMONALE

V. K. Gavrisyuk, I. V. Suvorkina, E. A. Lomteva, L. I. Ilnitskaya

Summary

There was studied the influence of fenspiride in vitro on platelet aggregation in 22 patients with chronic cor pulmonale. In was established that fenspiride caused pronounced antiaggregative effect: decreased initially elevated level of spontaneous platelet aggregation and significantly decreased the grade of ADP-induced aggregation. These data necessitate the need in further study of antiaggregative properties of the medicine in clinical conditions.