

В. К. Гаврисюк, И. В. Суворкина, Е. А. Ломтева
ВЛИЯНИЕ СРЕДНЕЙ СУТОЧНОЙ ДОЗЫ ФЕНСПИРИДА (ЭРЕСПАЛА)
НА СОСТОЯНИЕ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

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

Фенспирид — противовоспалительный препарат.

Механизм действия противовоспалительных препаратов связан с ингибированием фермента циклооксигеназы в метаболизме арахидоновой кислоты и, как следствие, уменьшением продукции простагландинов, обуславливающих повышенную чувствительность нейро-рецепторов 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 концентрации в крови. Таким образом, уменьшается продукция не только простагландинов и тромбксана A_2 , но и лейкотриенов 4-ой серии, обладающих выраженными провоспалительными свойствами [4].

Фенспирид оказывает бронхолитическое действие, которое связано с уменьшением продукции лейкотриенов и тромбксана A_2 — бронхоконстрикторов; способность фенспирида блокировать α_1 -адренорецепторы обуславливает вазодилатирующий эффект и снижение легочно-артериального сопротивления. Учитывая, что тромбксан A_2 является мощным индуктором агрегации тромбоцитов, уменьшение его продукции под влиянием фенспирида сопровождается антиагрегантным эффектом.

Если противовоспалительный и бронхолитический эффект фенспирида подтвержден в многочисленных клинических исследованиях [2, 3, 5, 6, 7], антиагрегантные свойства препарата практически не изучены.

В связи с вышеизложенным, целью настоящей работы явилось изучение влияния фенспирида на состояние агрегации тромбоцитов у больных хроническими воспалительными заболеваниями легких, в патогенезе которых важное значение имеют нарушения в сосудисто-тромбоцитарном звене системы гемостаза.

На первом этапе исследований было проведено изучение антиагрегантных свойств препарата *in vitro* у 22 больных хроническими заболеваниями легких [1]. В результате установлено, что фенспирид оказывает выраженное антиагрегантное действие *in vitro* — снижает исходно повышенный уровень спонтанной агрегации тромбоцитов, значительно уменьшает степень АДФ-индуцированной агрегации.

Целью второго этапа работы явилось изучение влияния суточной дозы фенспирида на состояние агрегации тромбоцитов в клинических условиях.

Объект и методы исследований

Обследовано 20 больных хроническими воспалительными заболеваниями легких (мужчин — 13, женщин — 7; возраст — от 35 до 72 лет). Из них хроническое obstructивное заболевание легких диагностировано у 10 пациен-

тов, фиброзно-кавернозный туберкулез легких — у 6, диссеминированный — у 1, хронический абсцесс легкого — у 2, идиопатический фиброзирующий альвеолит — у 1. Легочная недостаточность I степени наблюдалась в 3 случаях, II степени — в 15, III степени — в 1. Признаки застойной недостаточности кровообращения I стадии (по классификации Ассоциации фтизиатров и пульмонологов Украины, 2003) имели место у 6 больных.

Забор крови (5 мл) в пробирку с 3,8 % раствором цитрата натрия проводили из кубитальной вены утром натощак. Для получения богатой тромбоцитами плазмы кровь центрифугировали в течение 10 мин со скоростью 1000 об/мин при комнатной температуре, для получения бедной тромбоцитами плазмы — при 3000 об/мин в течение 15 мин.

Агрегацию тромбоцитов исследовали с помощью лазерного анализатора 230-LA (НПФ "Биола"). Изучали спонтанную и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов с использованием 2,5 мкм АДФ ("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.

После определения исходных показателей агрегации тромбоцитов больной на протяжении дня принимал фенспирид в дозе 160 мг в два приема (средняя суточная доза). Повторное исследование проводилось на следующий день утром натощак.

Обработка результатов исследований проводилась с использованием традиционного метода вариационной статистики, а также метода оценки различий сопряженных вариантов.

Результаты и их обсуждение

Динамика показателей агрегации тромбоцитов после приема средней суточной дозы фенспирида представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы, на следующий день после приема фенспирида наблюдалась небольшая тенденция к уменьшению показателя спонтанной агрегации тромбоцитов, однако изменение показателя было статистически недостоверным.

Анализ состояния АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов позволил установить достоверное уменьшение величины светопропускания после приема препарата.

Следует отметить, что динамика показателя АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в клинических условиях была несколько менее выражена, чем в пробах *in vitro* (таблица 2). В изучении влияния фенспирида на состояние АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов *in*

Таблиця 1

Динамика показателей агрегации тромбоцитов после приема средней суточной дозы фенспирида ($M \pm m$)

Показатель	В исходном состоянии	После приема фенспирида	t	Δ показателя	t
Спонтанная агрегация (%)	$2,5 \pm 0,8$	$2,2 \pm 0,7$	0,28	$-0,3 \pm 0,35$	0,86
АДФ-индуцированная агрегация (%)	$68,4 \pm 4,6$	$51,6 \pm 6,0$	2,22*	$-16,7 \pm 5,9$	2,83*

Примечание: * — различия статистически достоверны

Таблиця 2

Динамика показателей агрегации тромбоцитов после приема средней суточной дозы фенспирида ($M \pm m$)

Показатель	Физ. раствор	Фенспирид	t	Δ показателя	t
Спонтанная агрегация (%)	$3,4 \pm 1,2$	$2,8 \pm 0,9$	0,40	$-0,5 \pm 0,5$	0,93
АДФ-индуцированная агрегация (%)	$57,1 \pm 7,6$	$37,2 \pm 3,6$	2,37*	$-19,8 \pm 7,0$	2,81*

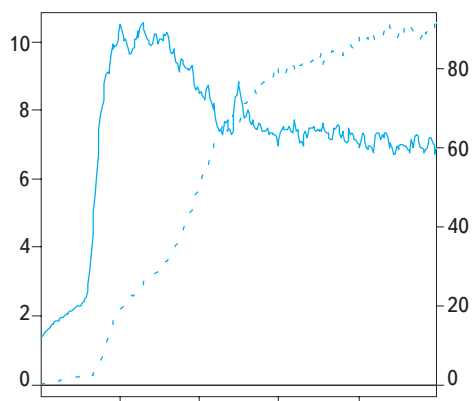
Примечание: * — различия статистически достоверны

in vitro выраженное гипоагрегантное действие препарата наблюдалось у 19 из 22 обследованных больных (86 %). В клинических условиях уменьшение показателя АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов после приема фенспирида отмечено у 14 из 20 больных (70 %). Причиной этих различий можно считать следующее.

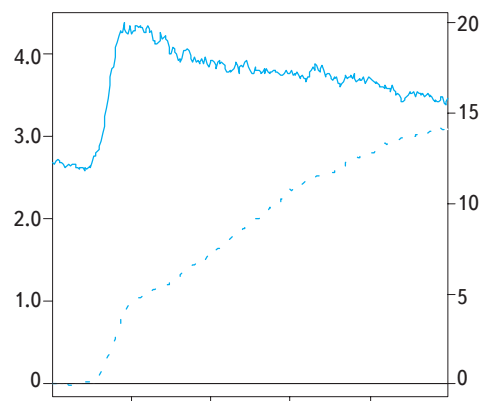
В пробах in vitro в пробирку с исследуемой кровью добавляли фенспирид в таком количестве, чтобы концентрация препарата соответствовала расчетному уровню после приема среднесуточной дозы. При этом не учитывали показатели фармакокинетики препарата. Кроме того, исследования in vitro проводились с расчетом стопроцентного всасывания препарата, что не бывает в клинических условиях.

В качестве иллюстрации на рисунках 1 и 2 представлена динамика кривых агрегации тромбоцитов у больного К. под влиянием фенспирида in vitro и после приема суточной дозы препарата. Изменение величины светопропускания выражено в большей степени в пробе in vitro.

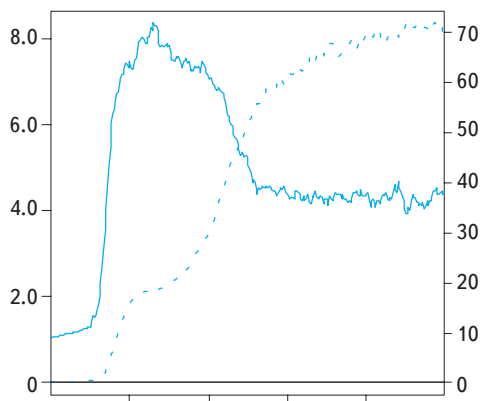
Вместе с тем, несмотря на указанные выше различия результатов изучения препарата in vitro и в клинических условиях, можно заключить, что средняя суточная доза фенспирида у больных хроническими воспалительными заболеваниями легких обуславливает достоверное уменьшение степени АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов.



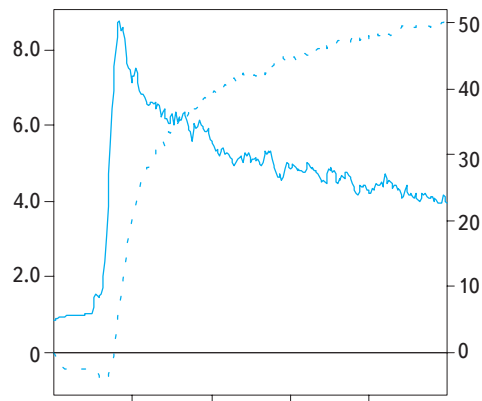
Контроль
АДФ (2,5 мкм)
Средний радиус: Макс 10.5(в 1'17'') Макс. Накл 24.8(в 0'42'')
Светопропускание: Макс 91.5(в 4'59'') Макс. Накл 56.9(в 1'54'')



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. 1. Динамика кривых агрегации тромбоцитов у больного К. под влиянием фенспирида in vitro

Контроль
АДФ (2,5 мкм)
Средний радиус: Макс 8.40(в 1'18'') Макс. Накл 19.8(в 0'43'')
Светопропускание: Макс 72.1(в 4'52'') Макс. Накл 49.4(в 2'11'')



После приема фенспирида
АДФ (2,5 мкм)
Средний радиус: Макс 8.78(в 0'50'') Макс. Накл 27.9(в 0'42'')
Светопропускание: Макс 50.4(в 4'59'') Макс. Накл 83.9(в 0'51'')

Рис. 2. Динамика кривых агрегации тромбоцитов у больного К. под влиянием среднесуточной дозы фенспирида

Нижче изложены выводы, сформулированные с учетом проведенных ранее [1] исследований влияния фенспирида на состояние агрегации тромбоцитов *in vitro*.

Выводы

1. Фенспирид у больных с заболеваниями легких оказывает выраженное антиагрегантное действие *in vitro* — снижает исходно повышенный уровень спонтанной агрегации тромбоцитов, значительно уменьшает степень АДФ-индуцированной агрегации.

2. Фенспирид у больных хроническими воспалительными заболеваниями легких после приема в средней суточной дозе (160 мг в два приема) обуславливает достоверное уменьшение степени АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Полученные результаты являются основанием для изучения эффективности применения препарата в комплексном лечении больных хроническими воспалительными заболеваниями легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Изучение влияния фенспирида (эrespала) in vitro на состояние агрегационной способности тромбоцитов у больных с хроническим легочным сердцем.* — 2003. — Укр. пульмонол. журн. — № 4. — С. 42–44.
2. *Эффективность фенспирида (эrespала) 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.
3. *Akoun G., Arnaud F.* Effects of fenspiride on airway function and blood gases in stable COPD patients // *Eur. Respir. Rev.* — 1991. — №1. — Rev. 2. — P. 111–125.
4. *Evrard Y., Kato G., Bodinier M.C.* Fenspiride and inflammation in experimental pharmacology // *Eur. Respir. Rev.* — 1991. — №1. — Rev. 2. — P. 93–100.
5. *Jankovski R.* ENT inflammation and importance of fenspiride // *Press Med.* — 2002. — №1. — P. 7–10.
6. *Melloni B.* Bronchial inflammation during chronic bronchitis, importance of fenspiride // *Press Med.* — 2002. — №1. — P. 11–15.
7. *Plusa T., Nawaska D.* Efficacy and tolerance of fenspiride in adult patients with acute respiratory tract infections // *Pol. Mercurius. Lek.* — 1998. — №5. — P. 368–371.

ВЛИЯНИЕ СРЕДНЕЙ СУТОЧНОЙ ДОЗЫ ФЕНСПИРИДА (ЭРЕСПАЛА) НА СОСТОЯНИЕ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

**В. К. Гаврисюк, И. В. Суворкина,
Е. А. Ломтева**

Резюме

Исследовано влияние средней суточной дозы фенспирида (160 мг в два приема) на состояние агрегации тромбоцитов у 20 больных хроническими воспалительными заболеваниями легких. В результате установлено достоверное уменьшение степени АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Полученные результаты обуславливают необходимость изучения эффективности применения препарата в комплексном лечении больных.

THE INFLUENCE OF MEDIUM DAILY DOSE OF FENSPIRIDE (ERESPAL) ON PLATELETS AGGREGATION IN PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY LUNG DISEASES

**V. K. Gavrisyuk, I. V. Suvorkina,
E. A. Lomteva**

Summary

There was studied the influence of medium daily dose of fenspiride (160 mg b.i.d.) on platelets aggregation in 20 patients with chronic inflammatory lung diseases. A significant decrease of ADP-induced platelets aggregation was registered. These results necessitate further study of effectiveness of medicine in complex treatment of patients.