

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.131.21>**ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ГЕМОСТАЗ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Научная статья

Зацепина Е.Е.^{1,*}¹ORCID : 0000-0002-0511-0220;¹Пятигорский медико-фармацевтический институт, Пятигорск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (angel_l-11-21[at]mail.ru)

Аннотация

Многочисленные исследования доказали, что гипертоническая болезнь (ГБ) способствует патологическому изменению системы гемостаза, создавая риски для развития осложнений геморрагического характера с вовлечением тромбоцитов. Ряд проведенных исследований в последнее десятилетие доказал терапевтический эффект многих групп антигипертензивных препаратов, но при этом результаты о воздействии данных лекарственных средств на фибринолиз и гемостаз недостаточны. Цель исследования – изучить влияние антигипертензивных комбинированных препаратов на показатели свертывания крови у бодрствующих крыс. Снижение свертываемости крови по отношению к контролю составило у «Капозид» 14%, у «Тенорик» – 12%. Антикоагуляционный эффект у «Эквакард» составил 60,0%, у «Лозап» – 58,7%.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, фибринолиз, гемостаз, капозид, тенорик, эквакард, лозап, антикоагуляционная активность.

INFLUENCE OF SOME COMBINED ANTIHYPERTENSIVE DRUGS ON HAEMOSTASIS IN AN EXPERIMENT

Research article

Zatsepina Y.Y.^{1,*}¹ORCID : 0000-0002-0511-0220;¹Pjatigorsk medizinisch-pharmazeutisches Institut, Pyatigorsk, Russian Federation

* Corresponding author (angel_l-11-21[at]mail.ru)

Abstract

Numerous studies have shown that hypertension (HD) contributes to abnormal changes in the haemostatic system, creating risks for the development of haemorrhagic complications that involve thrombocytes. A number of studies in the last decade have proved the therapeutic effect of many groups of antihypertensive drugs, but the results about the effect of these drugs on fibrinolysis and haemostasis are insufficient. The aim of the research was to examine the effect of antihypertensive combination drugs on blood coagulation parameters in awake rats. The reduction in blood coagulation in relation to controls was 14% for "Caposide" and 12% for "Tenoric". The anticoagulation effect for "Equacard" was 60.0% and 58.7% for "Lozap".

Keywords: hypertension, fibrinolysis, haemostasis, caposide, tenoric, equacard, lozap, anticoagulation activity.

Введение

Гипертоническая болезнь (ГБ) – деструкция долговременного течения, со стойким увеличением давления артерий (более 140/90 мм рт.ст) [1]. ГБ является центральной патологией в перечне ССС-расстройств (сердечная сосудистая система) возрастной категории населения (у мужчин >55 лет, у женщин > 65 лет) [2]. Многочисленные исследования доказали, что ГБ способствует патологическому изменению системы гемостаза, создавая риски для развития осложнений геморрагического характера с вовлечением тромбоцитов. Важную роль в дальнейшем прогрессировании патологии играет запущенное самой ГБ искажение реологии крови и дальнейшие морфологические трансформации эндотелия сосудов [3], [4].

Показатели давления кровеносной системы определяют множества важных биомаркеров, формирующих физиологический функционал организма: динамику тока крови, объем, сопротивление, эластичность сосудистого русла, упорядочение сигнальных центральных и периферических нервных ответов [2], [5].

Дисбаланс гемокоагуляционной системы ГБ в фокусе выраженного прогрессирования способствует формированию атеротромбов, важно учитывать степень влияния антигипертензивных препаратов на гемостаз. Медицина, основанная на доказательствах, продемонстрировала высокий терапевтический эффект многих групп антигипертензивных препаратов как моно, так и в комбинированном применении, но при этом результаты о воздействии данных лекарственных средств на фибринолиз и гемостаз скудны [3], [4], [5].

Цель, методы и принципы исследования

Цель исследования: изучить влияние антигипертензивных комбинированных препаратов на показатели свертывания крови у бодрствующих крыс.

В исследовательской работе задействовано было 36 экспериментальных животных в состоянии бодрствования: белые крысы, самки линии Wistar (m= 300,0-320,0), содержания условия вивария стандартные. Измерения регистрировались с использованием самопишущего коагулографа Н-334, предназначенного для исследовательских

целей по изучению свертываемости крови и по борьбе с тромбозом в клиничко-диагностических центрах медицинских учреждений [6].

Из *vena sublingualis* подопытных животных в количестве двух капель отбиралась кровь.

Препараты поступали в организм подопытных животных внутривенно за 1,5 часа до взятия анализа в дозах:

1. «Капозид» 6,4 мг/кг
2. «Тенорик» 6,4 мг/кг
3. «Эквикард» 1,3 г/кг
4. «Лозап» 4,3 мг/кг

Статистическую обработку полученных результатов проводили стандартными методами вариационной статистики с применением программ «Excel 7.0», «Statistica 5.0», «Statistica 6.0».

Основные результаты и обсуждение

Данные по регистрации влияния антигипертензивных препаратов представлены в таблице №1.

Таблица 1 - Воздействие препаратов на показатели свертывания крови у крыс

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.131.21.1>

Показатели свертывания крови	Начало, сек.	%	Конец, сек.	%	Продолжительность, сек.	%
Контроль	44,8±1,6	100	246,5±5,4	100	163,2±3,2	100
«Капозид»	43,6±2,2*	97,3	247,0±6,9	100,2	186,4±8,8*	114,2
«Тенорик»	44,2±3,4*	98,7	251,5±3,5	102,0	183,1±6,3	112,2
«Эквикард»	43,1±1,2*	96,2	288,3±5,8*	116,9	261,2±8,1*	160,0
«Лозап»	42,2±3,2*	94,2	286,8±2,8*	116,3	259,0±2,9*	158,7

Примечание: * - достоверность, $p < 0.05$ по сравнению с контрольными опытами; « $M \pm m$ » - характеристика выборки, где среднее арифметическое (M) сопряжено с ошибкой репрезентативности (m)

«Капозид» содержит в своем составе: каптоприл и гидрохлортиазид. Антикоагуляционная активность капозидов возможно объясняется тем, что каптоприл существенно депрессирует выработку эндотелина-1 и мощнейшего вазопрессора норадреналина, при этом стимулирует продукцию простаглицина, который в свою очередь предотвращает агрегацию тромбоцитов, снижая свертываемость крови [7]. Подавляя секреторность альдостерона, способствует нормализации электролитного баланса, что также значимо для сохранения физиологии гемостаза.

Специальный регуляторный механизм почек, способен катализировать экскрецию избытка соли из организма. При введении диуретиков (гидрохлортиазид, хлорталидон) этот процесс усиливается, но при длительном, не рациональном лечении, при выраженном деструктивном процессе мочевыделительной и ССС систем в организме происходит разлад работы регуляторного механизма почек на фоне приема мочегонных средств, наблюдается повышенная продукция глюкокортикоидов [8]. Подобный механизм создает предпосылки к подавлению синтеза гепарина в тучных клеточных системах, повышая свертываемость крови. Потому желательнее в первое время терапии контролировать ОЦК (объемом циркулирующей крови), с целью возможно необходимой коррекции неадекватных значений диастолических конечных показателей (гиповолемия).

«Тенорик», содержит в своем составе атенолол и хлорталидон. Механизм антикоагуляционной активности скорее обусловлен блокировкой воздействия вазопрессорных катехоламинов (адреналин, норадреналин), которые в свою очередь способны повышать свертываемость кровеносной системы [9]. Хлорталидон, усиливая выделения избытка натрия, хлора регулирует гемостаз.

Таким образом, снижение свертываемости крови по отношению к контролю составило у капозидов 14% и у тенорика – 12%. Антикоагуляционная активность, по всей видимости, проявилась за счет действия каптоприла у «Капозид» и атенолола у «Тенорик».

Антикоагуляционный эффект у «Эквикард» составил 60,0%, у «Лозап» – 58,7%.

«Эквикард» содержит в своем составе амлодипин и лизиноприл. «Лозап» содержит в своем составе амлодипин и лозартан.

Что касается амлодипина, то его способность блокировки кальцевых каналов (антагонист кальция) редуцирует образование тромбина, тем самым проявляется существенная антикоагуляционная активность [10], [11].

Последнее время все больше появляется сведений об опосредованном или прямом воздействии ИАПФ (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) на фибринолиз. Фибринолиз и РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновая система) тесно сопряжены. Лизиноприл способен снижать депрессорную активность протеинов в отношении фибринолиза, восстанавливая естественность гемостаза, нивелируя дисфункцию эндотелия [7].

Лозартан – непептидный антагонист AT₂-рецепторов (ангиотензина 2 рецепторов). Его сфера воздействия относительно гемостаза, это снижение активности РААС через редукцию уровня альдостерона в плазме крови. Ингибитором секреции альдостерона выступает гепарин, но при ГБ этот механизм дает сбой. Поэтому назначение антагонистов AT₂-рецепторов логично для коррекции гемостаза.

Ряд клинико-экспериментальных работ последнего десятилетия доказал, что прессорная активности РААС может определять степень дальнейшего развития и течения ГБ и способствовать появлению метаболического синдрома. Целесообразное назначение ИАПФ и антагонистов АТ-2 рецепторов несомненно увеличивает вероятность благоприятного прогноза течения ГБ, касательно влияет и на систему свертывания крови, предупреждая образования тромбов.

Заключение

Выбор препаратов продиктован всегда его эффективностью. Комбинированное назначение препаратов при лечении ГБ имеет преимущества. Это возможность воздействия на различные составляющие патологического процесса с точки зрения врача, с точки зрения пациента это удобство использования (уменьшается кратность приема лекарственных средств). Терапевтический эффект определяется безусловно силой фармакологического действия сочетаемых компонентов. ГБ характеризуется высокочастотной склонностью к образованию биохимических стигм микросвертывания крови внутри сосудов. Препараты «Эквикард» (амлодипин+лизиноприл) и «Лозап» (амлодипин+лозартан) за счет своих компонентов влияют на гемостаз через подавление прокоагулянтной составляющей гемостаза, а также посредством стимуляции фибринолиза: депрессия растворимого фибрина, антитромбина 3 и ингибитора тканевого активатора плазминогена, и параллельно с этим интенсификация продуктов деструкции фибриногена, фибрина. Таким образом, именно эти препараты могут быть предикторами по устранению геморрагических нарушений связанных с повышением тромбообразования. Но при этом важно корректировать дозы и просчитывать совместное назначение таких групп, как антикоагулянты и антиагреганты при длительном (иногда пожизненном) лечении пациента. Необходимо и актуально дальнейшее изучение влияния лекарственных средств, используемых в терапии ГБ на составляющие компоненты гемостаза [9].

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Зацепина Е.Е. Влияние некоторых седативных препаратов на показатели свертываемости крови у бодрствующих крыс в экспериментальных условиях / Е.Е. Зацепина // Международный научно-исследовательский журнал. — 2022. — № 3(117).
2. Усенко Г.А. Влияние содержания кортизола и альдостерона на время свертывания крови у больных гипертонической болезнью / Г.А. Усенко, А.Г. Усенко, Д.В. Васендин [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова. — 2012. — № 3. — С. 58-62.
3. Вотинцев Н.П. Практические результаты прогнозирования новых областей использования известных лекарств / Н.П. Вотинцев // Успехи современного естествознания. — 2012. — № 1. — С. 78-80.
4. Маколкин В.И. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни / В.И. Маколкин // Кардиология. — 2002. — № 7. — С. 36-40.
5. Маланьина К.С. Влияние престариума на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у больных гипертонической болезнью / К.С. Маланьина, Л.А. Некрутенко, О.В. Хлынова // Человек и лекарство. — М., 1998. — С. 130.
6. Воробьев А.И. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия / А.И. Воробьев, С.А. Васильев, В.М. Городецкий [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2016. — № 61(3). — С. 116-122.
7. Червякова Г.А. Возможность оценки антитромбоцитарного и реологического эффектов блокаторов кальциевых каналов и бета-адреноблокаторов с помощью тест-системы "in vitro" для оптимизации антиангиальной терапии у больных ишемической болезнью сердца / Г.А. Червякова // Казанский мед. ж. — 2004. — № 4. — С. 241-244.
8. Мачабели М.С. Тромбогеморрагическая теория общей патологии / М.С. Мачабели // Успехи физиол. Наук. — 1986. — № 2. — С. 56-82.
9. Фомина Л.А. Кальцийрегулирующая система в патогенезе рецидива язвенной болезни, нарушениях микроциркуляции и гемостаза / Л.А. Фомина, В.В. Чернин // ЭиКГ. — 2014. — № 6(106). — С. 38-42.
10. Агарков Н.М. Изменение липидограммы и системы гемостаза у пожилых пациентов с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией в зависимости от выраженности синдрома старческой астении / Н.М. Агарков, К.Ф. Макконен, А.А. Титов [и др.] // АГ. — 2022. — № 3. — С. 280-288.
11. Кобалава Ж. Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2020. — № 25(3). — С. 149-218.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Zacepina E.E. Vlijanie nekotoryh sedativnyh preparatov na pokazateli svertyvaemosti krovi u boдрstvujushhih kryс v jeksperimental'nyh uslovijah [Effect of Some Sedatives on Blood Coagulation Indexes in Wake Rats under Experimental Conditions] / E.E. Zacepina // Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal [International Research Journal]. — 2022. — № 3(117). [in Russian]

2. Usenko G.A. Vlijanie sodержanija kortizola i al'dosterona na vremja svertyvanija krovi u bol'nyh gipertonicheskoj bolezni'ju [Influence of Cortisol and Aldosterone on Clotting Time in Hypertensive Patients] / G.A. Usenko, A.G. Usenko, D.V. Vasendin [et al.] // Uchenye zapiski SPbGMU im. I. P. Pavlova [Scientific Notes of the St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov]. — 2012. — № 3. — P. 58-62. [in Russian]
3. Votincev N.P. Prakticheskie rezul'taty prognozirovanija novyh oblastej ispol'zovanija izvestnyh lekarstv [Practical Results of Predicting New Uses for Known Medicines] / N.P. Votincev // Uspehi sovremennogo estestvoznanija [Advances in Modern Natural Science]. — 2012. — № 1. — P. 78-80. [in Russian]
4. Makolkin V.I. Sostojanie mikrocirkuljacii pri gipertonicheskoj bolezni [Microcirculation in Hypertension] / V.I. Makolkin // Kardiologija [Cardiology]. — 2002. — № 7. — P. 36-40. [in Russian]
5. Malan'ina K.S. Vlijanie prestariuma na sosudisto-trombocitarnyj gemostaz u bol'nyh gipertonicheskoj bolezni'ju [Influence of Prestarium on Vascular Platelet Hemostasis in Hypertensive Patients] / K.S. Malan'ina, L.A. Nekrutenko, O.V. Hlynova // Chelovek i lekarstvo [Man and Medicine]. — M., 1998. — P. 130. [in Russian]
6. Vorob'ev A.I. Giperkoaguljacionnyj sindrom: klassifikacija, patogenez, diagnostika, terapija [Hypercoagulable Syndrome: Classification, Pathogenesis, Diagnosis, Therapy] / A.I. Vorob'ev, S.A. Vasil'ev, V.M. Gorodeckij [et al.] // Gematologija i transfuziologija [Haematology and Transfusiology]. — 2016. — № 61(3). — P. 116-122. [in Russian]
7. Chervjakova G.A. Vozmozhnost' ocenki antitrombocitarnogo i reologicheskogo jeffektov blokatorov kal'cievyh kanalov i beta-adrenoblokiratorov s pomoshh'ju test-sistemy "in vitro" dlja optimizacii antiangial'noj terapii u bol'nyh ishemicheskoj bolezni'ju serdca [Feasibility of Evaluating the Antiplatelet and Rheological Effects of Calcium Channel Blockers and Beta-Adrenoblockers Using an In Vitro Test System to Optimise Anti-Angiatic Therapy in Patients with Coronary Heart Disease] / G.A. Chervjakova // Kazanskij med. zh. [Kazan Med. J.] — 2004. — № 4. — P. 241-244. [in Russian]
8. Machabeli M.S. Trombogemorragicheskaja teorija obshhej patologii [The Thrombohaemorrhagic Theory of General Pathology] / M.S. Machabeli // Uspehi fiziol. Nauk [Advances in Physiol. Sci.]. — 1986. — № 2. — P. 56-82. [in Russian]
9. Fomina L.A. Kal'cijregulirujushhaja sistema v patogeneze recidiva jazvennoj bolezni, narushenijah mikrocirkuljacii i gemostaza [Calcium-regulating System in the Pathogenesis of Ulcer Relapse, Microcirculatory Disorders and Haemostasis] / L.A. Fomina, V.V. Chernin // JeiKG. [Experimental and Clinical Gastroenterology] — 2014. — № 6(106). — P. 38-42. [in Russian]
10. Agarkov N.M. Izmenenie lipidogrammy i sistemy gemostaza u pozilyh pacientov s infarktomiokarda, arterial'noj gipertenziej v zavisimosti ot vyrazhennosti sindroma starcheskoj astenii [Changes in Lipidogram and Haemostasis System in Elderly Patients with Myocardial Infarction, Arterial Hypertension Depending on the Severity of the Asthenia Syndrome] / N.M. Agarkov, K.F. Makkonen, A.A. Titov [et al.] // AG. — 2022. — № 3. — P. 280-288. [in Russian]
11. Kobalava Zh. D. Arterial'naja gipertenzija u vzroslyh. Klinicheskie rekomendacii 2020 [Arterial Hypertension in Adults. Clinical guidelines 2020] / Zh.D. Kobalava, A.O. Konradi, S.V. Nedogoda [et al.] // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. — 2020. — № 25(3). — P. 149-218. [in Russian]