

# БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ И АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ. КАРВЕДИЛОЛ

А.Н. Закирова, Ф.С. Зарудий, Б.Н. Гарифуллин

Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, Уфа

## Бета-адреноблокаторы и агрегация тромбоцитов. Карведилол

А.Н. Закирова, Ф.С. Зарудий, Б.Н. Гарифуллин

Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, Уфа

Рассмотрена эволюция подходов к изучению влияния бета-блокаторов на агрегацию тромбоцитов. Представлена современная концепция, интерпретирующая антиагрегационный потенциал бета-блокаторов с позиций физико-химических свойств препаратов, таких как гидрофобность, дипольный момент, молекулярная масса. Обобщены данные исследований по влиянию карведилола на агрегацию тромбоцитов.

**Ключевые слова:** бета-блокаторы, агрегация тромбоцитов, карведилол.

**РФК 2008;2:81-84**

## Beta-adrenoblockers and platelet aggregation. Carvedilol

A.N. Zakirova, F.S. Zarudij, B.N. Garifullin

Bashkiria state medical university, Ufa

Approaches evolution to studying of beta-blockers influence on platelet aggregation is reviewed. The current view on of beta-blocker antiplatelet effects is presented on the basis of physical and chemical drug properties (water repellency, dipole moment, molecular mass). Trail results on carvedilol influence on platelet aggregation are focused.

**Key words:** beta-blockers, platelet aggregation, carvedilol.

**Rational Pharmacother. Card. 2008;2:81-84**

Повышенной агрегации тромбоцитов отводится ведущая роль в развитии и прогрессировании ряда кардиоваскулярных заболеваний, в особенности нестабильных форм ишемической болезни сердца (ИБС), объединенных в острый коронарный синдром (ОКС) [13, 15]. Это доказывается несомненным положительным влиянием антитромбоцитарных средств на течение и клинические исходы ИБС [4]. В то же время, позитивное воздействие на агрегацию тромбоцитов оказывают не только классические антитромбоцитарные препараты, такие как ацетилсалициловая кислота и клопидогрель, но и антиангинальные средства – нитраты, антагонисты кальция и бета-адреноблокаторы (БАБ) [20]. Возможность ингибирования агрегации тромбоцитов в дополнение ко многим другим эффектам усиливает интерес к БАБ как к препаратам, широко используемым в терапии большинства кардиоваскулярных заболеваний.

## Бета-адреноблокаторы и агрегация тромбоцитов

Первые работы, касающиеся оценки влияния БАБ (главным образом, пропранолола) на агрегацию тромбоцитов, появились в середине 70-х годов прошлого века, через 10 лет после внедрения этих препаратов в клиническую практику [12, 27]. Со временем наметилась тенденция к изменению дизайна подобных исследований: в большинстве своем они стали сравнительными и

включали препараты, различающиеся фармакодинамическими свойствами – в частности, селективностью блокады  $\beta$ -адренорецепторов и наличием симпатомиметической активности (СА) [14, 29, 30]. Подобный подход был продиктован данными о влиянии на функцию тромбоцитов естественных лигандов  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов первого и второго типов. Так, активация  $\alpha_2$ -адренорецепторов тромбоцитов циркулирующими катехоламинами приводит к росту агрегационного потенциала данных клеток, в то время как стимуляция  $\beta_2$ -адренорецепторов, локализованных в мембране тромбоцитов, обуславливает обратный эффект [14, 29]. С этих позиций следовало бы ожидать, что селективные БАБ будут иметь преимущество в предотвращении агрегации тромбоцитов перед неизбирательно действующими препаратами без СА; при этом неселективные препараты, обладающие СА, должны занимать в этом ряду промежуточное положение [29].

Однако в большинстве работ, за исключением [28, 30], обнаружилась обратная картина: неселективные БАБ, в частности пропранолол, более эффективно предотвращали тромбоцитарную агрегацию, чем избирательно действующие препараты. Несовпадение результатов, полученных К. Winther и соавт [28, 30], данным других исследований, по-видимому, обусловлено различием методических подходов к определению агрегации тромбоцитов [25]. Более того, оказалось, что эффективная концентрация препаратов,

необходимая для реализации  $\beta$ -блокирующего эффекта, находится в наномолярном диапазоне, тогда как ингибирование агрегации тромбоцитов требует присутствия в богатой тромбоцитами плазме нескольких микромолей препарата в пересчете на литр модельной системы [8]. В этом аспекте представляются интересными данные о том, что в низких дозах БАБ (в частности, пропранолол и алпренолол) способны потенцировать агрегацию тромбоцитов [17]. При изучении влияния БАБ на агрегацию тромбоцитов, индуцированную различными соединениями, выяснилось, что данные препараты препятствуют агрегации тромбоцитов, обусловленной адреналином, в гораздо меньшей степени, чем тромбин и  $\text{Ca}^{2+}$ -ионофор [24]. Следовательно, антиагрегантный эффект БАБ может быть обусловлен механизмами, которые напрямую не связаны с блокадой  $\beta$ -адренорецепторов.

В настоящее время ведущую роль в изменении функционального статуса тромбоцитов под влиянием БАБ отводят неспецифическому взаимодействию с составляющими клеточной мембраны. За счет перестройки системы нековалентных связей, поддерживающих стабильность цитоплазматической мембраны (в том числе путем переформатирования гидрофобных взаимодействий), БАБ изменяют архитектуру липидного бислоя, его текучесть и, следовательно, геометрию встроенных в его структуру белковых молекул, формирующих каналы и системы трансдукции сигналов [8,9,24,26]. Следовательно, решающим фактором в определении антиагрегантных возможностей того или иного препарата являются его физико-химические характеристики, в частности дипольный момент, размеры и нелинейность структуры молекулы [24]. Чем более липофилен препарат, тем быстрее и в большей степени происходит его инкорпорирование в состав липидного бислоя; значительные размеры и разветвленность молекулы обуславливают более выраженную дезорганизацию архитектуры клеточной мембраны [7]. Судя по результатам плацебо-контролируемых ис-

следований, только липофильные БАБ значительно снижают смертность больных ИМ [3]. Возможно, определенный вклад в позитивное влияние липофильных БАБ на прогноз пациентов, перенесших ИМ, вносит повышение порога агрегации тромбоцитов.

### Агрегация тромбоцитов: место карведилола

Карведилол, неселективный БАБ III поколения без СА, по сравнению с пропранололом и атенололом имеет более низкий дипольный момент, большую молекулярную массу и обладает нетривиальной 3D-структурой [24] (рис. 1).

Определяющую роль во взаимодействии с липидным бислоем играет карбазольный фрагмент молекулы карведилола, располагающийся непосредственно вблизи границы соприкосновения гидрофобных алифатических цепей фосфолипидов; за взаимодействие с адренорецепторами отвечают другие участки молекулы препарата [8,26]. Если  $\beta$ -блокирующая активность свойственна преимущественно S(-)-стереоизомеру карведилола, то взаимодействие с клеточными мембранами, как и  $\alpha_1$ -блокада, опосредуется в равной степени обоими энантиомерами в составе рацемической смеси [5,8] (рис. 2).

Эти выводы основаны на данных о влиянии карведилола на активность вовлеченного в процесс агрегации тромбоцитов каскада арахидоновой кислоты, проявляющегося в снижении синтеза тромбоксана В2 – стабильного метаболита тромбоксана А2 [14,24]. В литературе имеются сведения, что карведилол в большей степени, чем атенолол и пропранолол, препятствует агрегации тромбоцитов, индуцированной 4 $\beta$ -форбол-12 $\beta$ -миристинат- $\alpha$ -13-ацетатом (РМА), что свидетельствует о более значимом взаимодействии с протеинкиназой С, возможно, вследствие восстановления внутриклеточного уровня циклического 3',5'-аденозинмонофосфата (цАМФ) [24]. Кроме того, карведилол как катионное амфифильное соединение снижа-

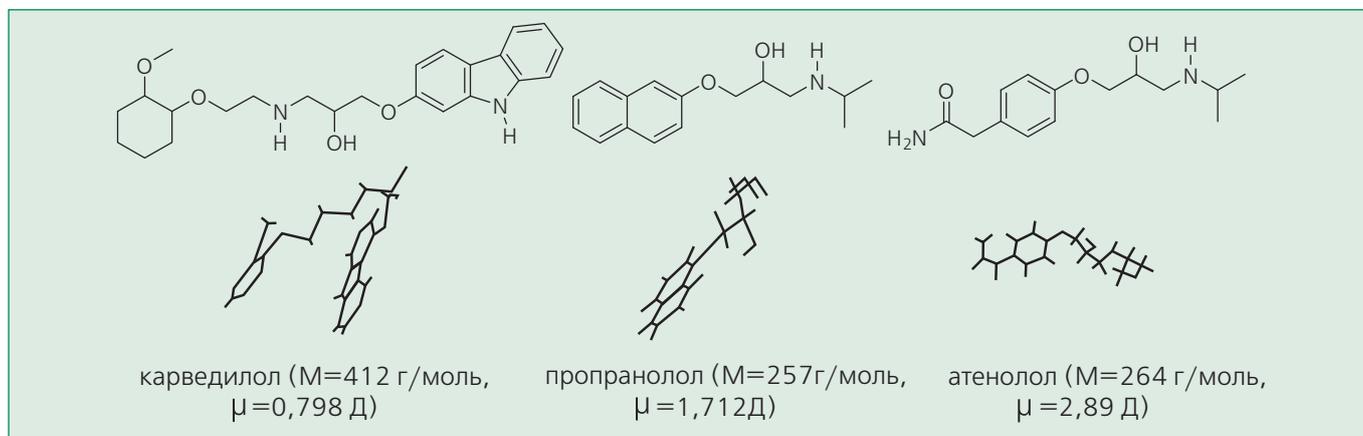
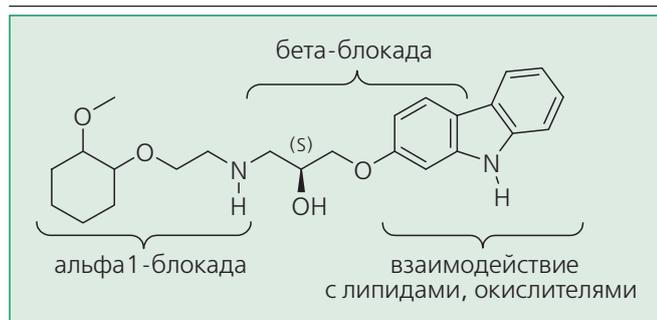


Рис. 1. Химические формулы, 3D-скелетные структуры, молекулярные массы, дипольные моменты (выражены в дебаях: 1Д =  $1/3 \cdot 10^{-29}$  Кл·м) карведилола, пропранолола и атенолола [адаптировано из [24] с изменениями]



**Рис. 2. Химическая структура S(-)-энантиомера карведилола с отображением сайтов, предположительно ответственных за различные эффекты препарата [адаптировано из [8] с изменениями]**

ет активность фосфолипазы A2 как путем непосредственного связывания с данным ферментом [7], так и за счет формирования комплексов с мембранными фосфолипидами [16]. В качестве еще одного механизма нарушения функции фосфолипазы A2 предполагается дислокация ионов кальция [22]. Карведилол способен взаимодействовать с системой сигнальной трансдукции, сопряженной с фосфолипазой D [23].

По-видимому, влияние карведилола на агрегацию тромбоцитов во многом обусловлено теми же механизмами, которые задействованы в реализации антиапоптотических и антиоксидантных свойств препарата. Более того, подобные эффекты (в ряде случаев значительно более выраженные, чем у прекурсора) характерны для метаболитов карведилола, например соединения SB209995 [11]. Этот факт также подтвержден в отношении небиволола – другого БАБ III поколения, которому свойствен ряд дополнительных, не связанных с блокадой циклического  $\beta$ -адренорецепторов эффектов, в том числе антиагрегантный (за счет модуляции синтеза эндогенного оксида азота) [2, 10]. В исследовании M. Falciani и соавт. у здоровых добровольцев небиволол в большей степени препятствовал агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозин-5'-дифосфатом (АДФ) и коллагеном, чем карведилол [10]. Эффект небиволола нивелировался ингибитором NO-синтазы N $\omega$ -монометил-L аргинином. Однако не только небиволол обуславливает дополнительное образование NO – неорганического соединения с выраженным антиагрегантным эффектом. Карведилол также приводит к росту продукции оксида азота различными типами клеток, вовлеченных в процесс формирования тромба, по схожим механизмам, в частности, путем экстрацеллюлярной транслокации АДФ [18, 21].

В литературе представлены данные еще двух исследований влияния карведилола на агрегацию тромбоцитов [14, 24]. Так, M. Petrikova и соавт. [24] показали, что карведилол препятствует агрегации тромбоцитов, индуцированной тромбином (0,05 ЕД/мл) и адреналином (4 мкмоль/л): средние ингибирующие кон-

центрации, IC50 (т.е. содержание препарата, при котором достигается 50%-ное ингибирование агрегации) составили  $54,46 \pm 6,10$  и  $86,04 \pm 15,08$  мкмоль/л, соответственно, в то время как для пропранолола IC50 были достоверно выше –  $77,44 \pm 17,66$  и  $117,99 \pm 37,06$  мкмоль/л, соответственно. В том же исследовании атенолол даже в концентрации 0,1 ммоль/л не влиял на индуцированную любым из использовавшихся агентов агрегацию тромбоцитов. Однако следует отметить, что в указанной работе пропранолол в концентрации ниже 100 мкмоль/л был единственным из трех БАБ, который ингибировал агрегацию тромбоцитов, обусловленную АДФ (2 мкмоль/л), что явилось подтверждением полученных ранее данных [14, 24]. Как для карведилола, так и для пропранолола в обоих исследованиях продемонстрирована дозозависимость антиагрегантного эффекта, достигающего максимальных значений при высоких микромолярных концентрациях препаратов. Выраженность агрегации тромбоцитов в присутствии карведилола была неидентичной при использовании различных проагрегантных стимулов. Это отражает каскадный механизм активации тромбоцитов путем вовлечения различных рецепторных, сигнальных и ферментных систем, а также сильное отличие АДФ-зависимого пути агрегации тромбоцитов от прочих [6].

В работе отечественных исследователей изучалось влияние карведилола и атенолола на спонтанную и индуцированную АДФ агрегацию тромбоцитов у больных ИМ с зубцом Q [1]. В пределах 72 часов от развития ИМ пациенты были разделены на три группы: первая получала карведилол в дозе 6,25-50 мг/сутки, второй назначался атенолол 12,5-50 мг/сутки, а пациенты третьей группы имели противопоказания к назначению БАБ. Определение параметров гемостаза проводилось в момент стабилизации гемодинамики (1-2-е сутки ИМ), на 30-е и 60-е сутки наблюдения. На фоне проводимого лечения отмечено уменьшение среднего радиуса агрегатов при спонтанной агрегации тромбоцитов на 18,5, 15,2 и 11,7% ( $p < 0,05$ ) в 1-й, 2-й и 3-й группах, соответственно, и индуцированной АДФ в концентрации 0,5 мкмоль/л агрегации на 15,6% ( $p < 0,01$ ), 12,2% ( $p < 0,05$ ) и 15,3% ( $p < 0,05$ ). Агрегация тромбоцитов, обусловленная АДФ в концентрации 5,0 мкмоль/л, изменилась незначительно. К сожалению, авторы проводили сравнение показателей тромбоцитарного гемостаза после двухмесячной терапии только с исходными данными для каждой группы, но не между группами, что затрудняет интерпретацию полученных результатов. Помимо этого, в работе применялся всего один индуктор агрегации тромбоцитов, что не позволяет проследить за процессом формирования тромба с точки зрения влияния карведилола на его основные звенья.

## Заключение

Неутешительные итоги клинических испытаний пероральных блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов свидетельствуют о том, что само по себе ингибирование агрегации тромбоцитов не всегда тождественно клинической эффективности

препарата. Поэтому необходимы дальнейшие исследования, в том числе клинические, по оценке влияния карведилола на агрегацию тромбоцитов, особенно у пациентов с ОКС – состоянием, при котором наблюдается максимальная экспрессия проагрегантных агентов.

## Литература

1. Задионченко В.С., Яковлева М.С., Шехян Г.Г., Миронова М.А. Применение карведилола в комплексной терапии больших инфарктом миокарда с зубцом Q. *Тер арх* 2005;(8):14-9
2. Новиков Т.А., Зарудий Ф.А., Закирова А.Н. Влияние небиволола на агрегацию тромбоцитов и противосвертывающую систему. *Кардиология* 2003;(7):70-6
3. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Дедова И.С., Тарыкина Е.В. Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: место карведилола. *Кардиология* 2006;(12): 63-72
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86
5. Bartsch W, Sponer G, Strein K, et al. Pharmacological characteristics of the stereoisomers of carvedilol. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38 Suppl 2:S104-7.
6. Clappers N, Brouwer MA, Verheugt F. Antiplatelet treatment for coronary heart disease. *Heart* 2007; 93(2):258-65
7. Cheng H.Y., Randall C.S., Holl W.W. et al. Carvedilol-liposome interaction: evidence for strong association with hydrophobic region of lipid bilayers. *Biochim Biophys Acta* 1996;1284(1):20-8
8. Cheng J, Kamiya K, Kodama I. Carvedilol: molecular and cellular basis for its multifaceted therapeutic potential. *Cardiovasc Drugs Rev* 2001; 19(2):152-71
9. Dash D, Rao K. Effect of propranolol on platelet signal transduction. *Biochem J* 1995;309:99-104
10. Falciani M., Rinaldi B., D'Agostino B. et al. Effects of nebivolol on human platelet aggregation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38:922-9
11. Feuerstein G, Yue T-L, Ma X, et al. Novel mechanisms in the treatment of heart failure: Inhibition of oxygen radicals and apoptosis by carvedilol. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;41:17-24
12. Frishman W.H., Weksler B., Christodoulou J.P. et al. Reversal of abnormal platelet aggregability and change in exercise tolerance in patients with angina pectoris following oral propranolol. *Circulation* 1974; 50:887-96
13. Fuster V., Badimon L., Badimon J.J. et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992;326:310-8
14. Gasser JA, Betteridge DJ. Comparison of the effects of carvedilol, propranolol, and verapamil on in vitro platelet function in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 Suppl 4:S29-34
15. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2005;115:3378-84
16. Girke S, Mohr K, Schrape S. Comparison between the cationic amphiphilic drugs to affect phospholipid membranes and to depress cardiac function. *Biochem Pharmacol* 1989;38:2487-96
17. Hansen K.W., Klysner R., Geisler A. et al. Platelet aggregation and beta-blockers. *Lancet* 1982; 1(8265):224-5
18. Kalimowski L., Dobrucci L.W., Szczepanska-Konkel M. et al. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation* 2003; 107(21):2747-52.
19. Kerry R, Scrutton MC, Wallis RB. Beta-adrenoceptor antagonists and human platelets: relation of effects to lipid solubility. *Biochem Pharmacol* 1984; 33(16):2615-22
20. Knight CJ, Panesar M, Wilson DJ, et al. Different effects of calcium antagonists, nitrates, and beta-blockers on platelet function. Possible importance for the treatment of unstable angina. *Circulation* 1997; 95(1):125-32
21. Kurosaki K, Ikeda U, Maeda Y, et al. Carvedilol stimulates nitric oxide synthesis in rat cardiac myocytes. *J Molecular and Cellular Cardiology* 2000;32(2):333-9
22. Nosál' R, Jančinová V, Ondriaš K, et al. The interaction of beta-adrenoceptor blocking drugs with platelet aggregation, calcium displacement and fluidization of the membrane. *Biochim Biophys Acta* 1985; 821:217-28
23. Pečivová J, Mačičková T, Lojek A. In vitro effect of carvedilol on professional phagocytes. *Pharmacology* 2007;79:86-92
24. Petrikova M., Jančinová V., Nosál' R. et al. Carvedilol--a beta-blocker with considerable antiaggregatory effect on human blood platelets. *Bratisl Lek Listy* 2005;106(1):20-5
25. Punda A., Polić S., Rumboldt Z. et al. Effects of atenolol and propranolol on platelet aggregation in moderate essential hypertension: randomized crossover trial. *Croat Med J* 2005;46(2):219-24
26. Butler S, Wang R, Wunder SL, Cheng HY, Randall CS. Perturbing effects of carvedilol on a model membrane system: role of lipophilicity and chemical structure. *Biophys Chem* 2006;119:307-15
27. Weksler B, Gillik M, Pink J. Effect of propranolol on platelet function. *Blood* 1977; 49:185-96
28. Winther K, Gleeerup G, Hedner T. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertension: differential effects of calcium antagonists and beta-adrenergic receptor blockers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 Suppl 9:S41-4.
29. Winther K., Knudsen J.B., Gormsen J. et al. Effect of metoprolol and propranolol on platelet aggregation and cAMP level in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;29:561-4
30. Winther K, Trap-Jensen J. Effects of three beta-blockers with different pharmacodynamic properties on platelet aggregation and platelet and plasma cyclic AMP. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35:17-20