

EFFECTS OF CARVEDILOL ON PLATELET AGGREGATION IN MEN WITH ST-ELEVATION ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

A.N. Zakirova¹, B.N. Garifullin^{2*}, F.S. Zarudij¹, N.E. Zakirova¹

¹ Bashkir State Medical University. Lenina ul. 3, Ufa, 450000 Russia

² City Hospital №18, Ufa. Blukchera ul. 3, Ufa, 450009 Russia

Effects of carvedilol on platelet aggregation in men with ST-elevation acute myocardial infarction

A.N. Zakirova¹, B.N. Garifullin^{2*}, F.S. Zarudij¹, N.E. Zakirova¹

¹ Bashkir State Medical University. Lenina ul. 3, Ufa, 450000 Russia

² City Hospital №18, Ufa. Blukchera ul. 3, Ufa, 450009 Russia

Aim. To study influence of beta-blockers carvedilol and metoprolol tartrate on platelet aggregative ability, evaluated by three different methods, in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. A total of 86 men aged 36-68 with uncomplicated STEMI were included into an open, comparative, randomized study. Patients were randomized into two groups of beta-blocker treatments. Patients (n=44) of the first group received carvedilol; patients (n=42) of the second one - metoprolol tartrate. Parameters of platelet hemostasis: the maximum amplitude and rate of platelet aggregation induced by ADP, ristomycin and collagen; mean platelet volume (MPV); serum level of soluble CD40 ligand (sCD40L) were evaluated on the 2nd and 24th day after STEMI onset.

Results. In patients with uncomplicated STEMI carvedilol more prominently reduced in vitro platelet aggregation induced by adenosin-5'-diphosphate in high concentration, ristomycin and collagen than metoprolol tartrate. Carvedilol also more significantly decreased MPV in comparison with metoprolol tartrate. However, effect of both carvedilol and metoprolol tartrate on the level of another platelet aggregation marker - sCD40L was comparable.

Conclusion. Carvedilol and metoprolol tartrate have similar effect on platelet aggregation though in according to some tests carvedilol more prominently reduces platelet aggregation than metoprolol tartrate.

Key words: ST-elevation myocardial infarction, carvedilol, metoprolol tartrate, platelet aggregation.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(2):149-159

Влияние карведилола на агрегацию тромбоцитов у мужчин в остром периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

А.Н. Закирова¹, Б.Н. Гарифуллин^{2*}, Ф.С. Зарудий¹, Н.Э. Закирова¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет. 450000 Уфа, ул. Ленина, 3

² Городская клиническая больница №18 Уфы. 450009, Уфа, ул. Блюхера, 3

Цель. Изучить эффекты бета-адреноблокаторов карведилола и метопролола тартрата на агрегационную способность тромбоцитов, оцененную с помощью трех различных методических подходов, у пациентов в остром периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМПСТ).

Материал и методы. В моноцентровое, открытое, сравнительное, рандомизированное исследование были включены 86 мужчин в возрасте от 36 до 68 лет с первичным неосложненным ИМПСТ. Пациенты были рандомизированы в две группы неотложной терапии бета-блокаторами: 1-я группа получала карведилол (n=44); 2-я группа — метопролола тартрат (n=42). На 2 и 24 день от дебюта ИМПСТ определяли параметры тромбоцитарного гемостаза: максимальную амплитуду и скорость агрегации тромбоцитов, индуцированной АДП, ристомидином и коллагеном; средний объем тромбоцитов (MPV); концентрацию растворимого лиганда CD40 (sCD40L) в плазме крови.

Результаты. При использовании у пациентов с неосложненным ИМПСТ карведилол превосходит метопролола тартрат по уменьшению in vitro агрегации тромбоцитов, индуцированной введением в богатую тромбоцитами плазму аденозин-5'-дифосфата в высокой концентрации, ристомидина и коллагена. Карведилол в большей степени по сравнению с метопролола тартратом приводит к уменьшению MPV. Однако карведилол и метопролол сопоставимо влияют на концентрацию другого маркера агрегации тромбоцитов — sCD40L.

Заключение. Карведилол имеет сходное влияние, а по ряду тестов в большей степени, чем метопролола тартрат, уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, карведилол, метопролола тартрат, агрегация тромбоцитов.

РФК 2010;6(2):149-159

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): gemes1981@list.ru

The WHO forecasts that ischemic heart disease (IHD) will become the most frequent reason of disability and death by 2020 [1]. Fatal IHD outcomes decrease in economically developed countries of Western Europe at the end of the 20th century is mainly explained by myocardial infarction (MI) morbidity (but not mortality) reduction [2]. This makes

По прогнозу экспертов ВОЗ, к 2020 году ишемическая болезнь сердца (ИБС) станет наиболее частой причиной потери трудоспособности и смерти [1]. Однако даже в экономически благополучных странах Западной Европы уменьшение числа фатальных исходов ИБС в конце XX века объясняется, в основном, снижением заболеваемости, а не смертности от инфаркта миокарда (ИМ) [2]. Этот факт обосновывает важность разработки и внедрения в клиническую практику лечебных подходов, направленных на улучшение прогноза больных с состоявшимся крупным коронарным событием.

Значительное место в терапии больных ИМ занимают бета-адреноблокаторы (БАБ). Основным аргументом их применения — позитивное влияние на частоту воз-

Сведения об авторах:

Закирова Аляра Нурмухаметовна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической кардиологии Института последипломного образования БГМУ

Гарифуллин Булат Назирович, врач-кардиолог ГКБ №18 Уфы
Зарудий Феликс Срульевич, д.м.н., профессор, заведующий курсом клинической фармакологии БГМУ

Закирова Нелли Эриковна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой функциональной диагностики Института последипломного образования БГМУ

it important to develop and implement into clinical practice treatment methods aimed to improve prognosis of patients after severe coronary events.

Beta-blockers play an important role in MI patients treatment due to their positive influence on frequency of disease end points development. Today there is no evidence that any particular β -blocker is more efficient than others in unstable IHD therapy. At the same time β -blockers of the third generation, such as carvedilol, are already available. They have a number of significant advantages compared to drugs of previous generations. Efficacy of carvedilol in chronic heart failure (CHF), stable IHD and hypertension treatment is extensively covered in literature [3]. At the same time information about carvedilol treatment in patients with acute MI is insufficient. Only scarce information about antiplatelet properties of carvedilol is available [4]. That is why evaluation of carvedilol impact on platelet hemostasis at maximal expression of aggregation provoking agents is necessary.

The aim of the study was to evaluate effects of β -blockers carvedilol and metoprolol tartrate on platelet aggregative ability, which were examined in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) with three different methods

Material and methods

A total of 86 men aged 36-68 (median age – 55,0 [51,0;59,0]) with verified first uncomplicated STEMI without severe comorbidity were included into a single-centre, open longitudinal randomised study, which was conducted in two parallel groups with stepped dosing (carvedilol) or without it (metoprolol tartrate).

STEMI was diagnosed in accordance with Guidelines adopted at joint conference of the leading cardiologic associations [5]. The exclusion criteria were: duration of STEMI more than 24 hours; previous MI according to history or ECG data; acute heart failure of II-IV classes by Killip; atrioventricular (AV) blockade of II-III degree; heart rate (HR) less than 50 beat per minute; intolerance to acetylsalicylic acid, carvedilol or metoprolol; severe comorbidities. Patients with platelet plasma level out of $200-400 \cdot 10^9/l$ range were also excluded.

All patients were randomized into two groups after laboratory and instrumental confirmation of STEMI: the first group – 44 patients treated with carvedilol (Acridilole, Akrichin) and the second one – 42 patients treated with metoprolol tartrate (Egilok, Egis).

According to ethical standards of Helsinki Declaration on biomedical experimentation in people of 1975 and its revised version of 1983 all details of the research were disclosed to the participants before the study and all participants signed the special form of informed consent. The clinical study was approved by local ethical committee of the university where it was conducted.

During the first day of STEMI carvedilol was taken in dai-

нникования твердых конечных точек заболевания. На сегодняшний день нет доказательств того, что какой-то конкретный БАБ более эффективен при нестабильных формах ИБС. В то же время, в арсенале кардиологов имеются БАБ третьего поколения, обладающие рядом существенных преимуществ перед препаратами предыдущих поколений, в частности карведилол. В литературе достаточно полно представлены данные об эффективности терапии карведилолом хронической сердечной недостаточности (CH), стабильных форм ИБС, артериальной гипертензии (АГ) [3]. На этом фоне ощущается явный дефицит информации касательно характера применения карведилола у пациентов в остром периоде ИМ, в том числе в сравнительном аспекте. При этом имеются лишь отрывочные сведения, что карведилол обладает антиагрегантными свойствами [4]. Вышесказанное диктует необходимость исследований, в которых было бы оценено влияние карведилола на тромбоцитарный гемостаз в условиях максимальной экспрессии проагрегантных агентов.

Цель исследования – изучить эффекты бета-адреноблокаторов карведилола и метопролола тартрата на агрегационную способность тромбоцитов, оцененную с помощью трех различных методических подходов, у пациентов в остром периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

Материал и методы исследования

В моноцентровое, открытое, продольное, проведенное в двух параллельных группах со ступенчатым подбором дозы (карведилол) или без такового (метопролола тартрат) рандомизированное исследование были включены 86 мужчин в возрасте от 36 до 68 лет (медиана 55,0 лет [51,0;59,0]) с верифицированным первичным ИМ с подъемом сегмента ST (ИМПСТ) неосложненного течения без тяжелой коморбидной патологии.

ИМПСТ был диагностирован согласно рекомендательному документу, принятому на совместной конференции ведущих кардиологических ассоциаций [5]. Критерии исключения: давность ИМПСТ свыше одних суток; анамнестические и ЭКГ указания на ранее перенесенный ИМ; острая СН II-IV классов по Killip; атриовентрикулярная (АВ) блокада II-III степени; частота сокращений сердца (ЧСС) менее 50 уд. в мин; непереносимость ацетилсалициловой кислоты, карведилола или метопролола; тяжелые заболевания других органов и систем. Дополнительно из исследования исключались пациенты с количеством тромбоцитов плазмы, находившимся вне предела диапазона $200-400 \cdot 10^9/l$ при одном из определений параметров гемостаза.

Все пациенты после лабораторно-инструменталь-

ly dose of 12,5 mg twice a day with 12-hours interval, then the dose was doubled every 4-5 days up to 50 mg per day. Metoprolol tartrate was taken in daily dose of 200 mg (50 mg four times per day during the first day of STEMI and 100 mg twice per day from the second day) without preliminary dose titration. Carvedilol dose increase was stopped or metoprolol tartrate dose reduction was started when rest HR appeared less than 55 beat per minute or blood pressure fell below 100/70 mm Hg, given no therapy with other antihypertensive drugs with lower class of recommendation was conducted. A β -blocker dose was also revised when AV blockade I degree was registered on ECG.

All patients received acetylsalicylic acid, unfractionated heparin, simvastatin. Thrombolytic therapy with streptokinase was conducted in 46,5% of patients. Treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors and nitrates was conducted depending on STEMI clinical course.

The following parameters of platelet hemostasis were evaluated on the 2nd and 24th day after STEMI onset: maximal amplitude and rate of platelet aggregation induced by adenosine-5'-diphosphate (ADP) 1 and 5 U-mol, ristomycin 1,2 mg/ml and collagen 0,1 mg/ml by light transmission at the 30th second using reagent set ("Renam", Moscow); mean platelet volume (MPV) by conductometric method in the same channel with red blood cells using automatic blood analyzer; soluble CD40 ligand (sCD40L) plasma concentration by enzymeimmunoassay with anti-sCD40L monoclonal antibody test ("Bender MedSystems", USA).

Data were processed by the software package STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.). If distribution of attribute was near-normal parametric statistics was used: calculation of mean value (M), standard deviation (SD), standard error of mean (SE). When distribution of a studied attribute was not normal, median (Me) and interquartile range [lq;uq] were calculated. Differences between the groups were determined by Student's t-test for dependent and independent samples; Mann-Whitney U-test and Wilcoxon's test were used for nonparametric data. Comparison of the groups by a qualitative attribute was performed using two-tailed Fisher's exact test. Spearman's rank correlation coefficient (r) was calculated for evaluation of quantitative attributes correlation. Continuous variables are represented as mean values $\pm$ mean square deviation ($M \pm SD$) or as Me [lq;uq]. Distinctions were considered significant at $p < 0,05$.

Results

The studied groups were comparable by principal clinical and demographic indices (Table 1). Concomitant therapies are described in Table 2.

Table 3 demonstrates indices of induced platelet aggregation in both groups.

MPV was determined to better define platelet functional state. MPV in the carvedilol group decreased significantly 3 weeks after STEMI onset compared to the initial value

ного подтверждения ИМПСТ были рандомизированы в две группы неотложной терапии БАБ: 1-я группа — получавшие карведилол (Акридиллол, Акрихин) — 44 человека; 2-я группа — получавшие метопролола тартрат (Эгилок, Egis) — 42 человека.

Согласно этическим стандартам Хельсинкской декларации по проведению биомедицинских испытаний у людей 1975 г. и ее пересмотренного варианта 1983 г., участники исследования были ознакомлены со всеми деталями до начала лечения по специальной форме информированного согласия. Клиническое испытание было одобрено локальным этическим комитетом университета, где оно проводилось.

Карведилол назначали в первые сутки ИМПСТ в дозе 12,5 мг/сут в два приема с интервалом в 12 ч с последующим удвоением дозы карведилола каждые 4-5 дня до 50 мг/сут. Метопролола тартрат назначали в первые сутки в дозе 200 мг/сут *per os* в четыре приема, а со второго дня заболевания — в два приема без предварительной титрации дозы. Критериями к прекращению увеличения дозы карведилола или началу снижения дозы метопролола тартрата служили достижение ЧСС в покое ниже 55 уд. в мин или снижение уровня артериального давления менее 100/70 мм рт.ст. при отсутствии назначения других лекарственных средств, обладающих гипотензивным действием и более низким рекомендательным классом при ИМПСТ. Также пересмотр дозы БАБ проводился в случае регистрации на ЭКГ АВ блокады I степени.

У всех пациентов использовались ацетилсалициловая кислота, нефракционированный гепарин, симва-статин. Части пациентов (46,5%) проведена тромболитическая терапия стрептокиназой. В зависимости от клинического течения ИМПСТ пациентам назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и нитраты.

На 2 и 24 день от дебюта ИМПСТ определяли следующие параметры тромбоцитарного гемостаза: максимальную амплитуду и скорость агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозин-5'-дифосфата (АДФ) 1 и 5 мкМ, ристомисином в концентрации 1,2 мг/мл и коллагеном 0,1 мг/мл, по кривой светопропускания на 30-й секунде с использованием реактивов НПО "Ренам" (Москва); средний объем тромбоцитов (MPV) кондуктометрическим методом в одном канале с эритроцитами с использованием автоматического гематологического анализатора; концентрацию растворимого лиганда CD40 (sCD40L) в плазме крови иммуноферментным методом с использованием анти-sCD40L моноклональных антител ("Bender MedSystems", США).

Для обработки результатов исследования использовался пакет статистических программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.). При соответствии распределения признака закону нормального распределения использо-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of examined patients

Parameter	Carvedilol (n=44)	Metoprolol (n=42)	p
Age, years (Me [Iq;uq])	55,0 [51,0;59,0]	54,5 [50,0;58,0]	0,58
IHD risk factors			
AH in history, n (%)	35 (79,6)	29 (69,0)	0,33
Smoking, n (%)	35 (79,5)	31 (73,8)	0,61
Body mass index, kg/m ² (Me [Iq;uq])	26,80 [25,4;28,0]	27,1 [25,8;28,5]	0,58
Total cholesterol initial concentration, mmol/l (M±SD)	5,30±0,67	5,44±0,80	0,38
Inferior MI, n (%)	15 (34,1)	16 (38,1)	1,00
Anterior MI, n (%)	29 (65,9)	26 (61,9)	1,00
Forming left ventricle aneurism, n (%)	11 (25,0)	9 (21,4)	0,80
TIMI index, % (Me [Iq;uq])	2,2 [1,6;2,2]	1,6 [1,6;2,2]	0,24

Table 2. Patients characteristics according to the drug therapy

Intervention, n (%)	Carvedilol (n=44)	Metoprolol (n=42)	p*
Indapamide, 2,5 mg/day	1 (2,3)	3 (7,1)	0,35
Systemic thrombolysis (streptokinase)	21 (47,7)	19 (45,2)	0,83
ACE inhibitor			
Enalapril 10 mg/day	25 (56,8)	28 (66,6)	0,38
Enalapril 20 mg/day	6 (13,6)	3 (7,1)	0,48
Zofenopril 30 mg/day	9 (20,5)	10 (23,8)	0,80
No ACE inhibitors	4 (9,1)	1 (2,38)	0,36
Nitrate			
Nitroglycerin (intravenously during the first two days)	43 (97,7)	39 (92,9)	0,35
Isosorbide mononitrate 40 mg/day	4 (9,1)	2 (4,8)	0,68
Isosorbide mononitrate 80 mg/day	0	1 (2,4)	0,49
β-blockers			
Metoprolol 100 mg/day	-	6 (14,3)	-
Metoprolol 150 mg/day	-	11 (26,2)	-
Metoprolol 200 mg/day	-	25 (59,5)	-
Carvedilol 12,5 mg/day	2 (4,6)	-	-
Carvedilol 25 mg/day	8 (20,4)	-	-
Carvedilol 50 mg/day	34 (75,0)	-	-

* - two-tailed Fisher's exact test

in the same group of patients: $10,30 \pm 0,88$ vs $10,80 \pm 1,01$ fl; $p=0,03$. In the metoprolol group MPV decrease was insignificant: $10,86 \pm 1,04$ vs $10,62 \pm 0,82$ fl; $p=0,21$. Final MPV values comparison between the groups showed that carvedilol reduced platelet volume more prominent than metoprolol, did but differences were not significant ($p=0,08$).

Examined MPV values were in line with normal distribution law (Shapiro-Wilk's test). So MPV value shift leftwards was achieved due to simultaneous change of majority of platelet subpopulations but not because of specific fraction of platelet pool reduction (maintenance of unimodal distribution) as Fig. 1 shows.

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика обследованных больных

Показатель	Карведилол (n=44)	Метопролол (n=42)	p
Возраст, годы (Me [Iq;uq])	55,0 [51,0;59,0]	54,5 [50,0;58,0]	0,58
Факторы риска ИБС			
АГ в анамнезе, n (%)	35 (79,6)	29 (69,0)	0,33
Курение, n (%)	35 (79,5)	31 (73,8)	0,61
Индекс массы тела, кг/м ² (Me [Iq;uq])	26,80 [25,4;28,0]	27,1 [25,8;28,5]	0,58
Исходная концентрация общего холестерина, ммоль/л (M±SD)	5,30±0,67	5,44±0,80	0,38
ИМ нижней стенки левого желудочка (ЛЖ), n (%)	15 (34,1)	16 (38,1)	1,00
ИМ передней стенки ЛЖ, n (%)	29 (65,9)	26 (61,9)	1,00
Формирующаяся аневризма ЛЖ, n (%)	11 (25,0)	9 (21,4)	0,80
Индекс TIMI, % (Me [Iq;uq])	2,2 [1,6;2,2]	1,6 [1,6;2,2]	0,24

Таблица 2. Характеристика пациентов по проводившейся фармакотерапии

Вмешательство, n (%)	Карведилол (n=44)	Метопролол (n=42)	p*
Индапамид, 2,5 мг/сут	1 (2,3)	3 (7,1)	0,35
Системный тромболизис (стрептокиназа)	21 (47,7)	19 (45,2)	0,83
Ингибитор АПФ			
Эналаприл 10 мг/сут	25 (56,8)	28 (66,6)	0,38
Эналаприл 20 мг/сут	6 (13,6)	3 (7,1)	0,48
Зофеноприл 30 мг/сут	9 (20,5)	10 (23,8)	0,80
Не назначались	4 (9,1)	1 (2,38)	0,36
Нитро-препарат			
Нитроглицерин (в/в в первые 2-е суток)	43 (97,7)	39 (92,9)	0,35
Изосорбида мононитрат, 40 мг/сут	4 (9,1)	2 (4,8)	0,68
Изосорбида мононитрат, 80 мг/сут	0	1 (2,4)	0,49
БАБ			
Метопролол, 100 мг/сут	-	6 (14,3)	-
Метопролол, 150 мг/сут	-	11 (26,2)	-
Метопролол 200 мг/сут	-	25 (59,5)	-
Карведилол 12,5 мг/сут	2 (4,6)	-	-
Карведилол 25 мг/сут	8 (20,4)	-	-
Карведилол 50 мг/сут	34 (75,0)	-	-

* — двусторонний (two-tailed) точный критерий Фишера

вали методы параметрической статистики: вычисление среднего значения (M), среднеквадратичного отклонения (SD), стандартной ошибки среднего (SE). При отклонении распределения изучаемого признака от нормального использовались вычисление медианы (Me), межквартильного размаха [Iq;uq]. Различия между группами выявляли с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок, для непараметрических данных — с использованием U-критерия Манна-Уитни и критерия Уилкоксона. Сравнение

Table 3. Platelet induced aggregation indices before and after the treatment

Index		Carvedilol (n=44)	Metoprolol (n=42)	p
ADP in the concentration of $1 \cdot 10^{-6}$ M, (M $\pm$ SD)				
Speed on the 30-th second, %/min	Baseline	30,88 $\pm$ 5,68	30,50 $\pm$ 5,93	0,76
	after the therapy	22,70 $\pm$ 3,33	23,53 $\pm$ 3,91	0,29
Maximal range, %	Baseline	28,17 $\pm$ 5,02	27,59 $\pm$ 5,77	0,62
	after the therapy	24,04 $\pm$ 2,95	24,62 $\pm$ 2,71	0,35
ADP in the concentration of $5 \cdot 10^{-6}$ M, (M $\pm$ SD)				
Speed on the 30-th second, %/min	Baseline	38,22 $\pm$ 5,20	39,53 $\pm$ 5,46	0,26
	after the therapy	27,27 $\pm$ 3,78	28,25 $\pm$ 4,49	0,28
Maximal range of the second wave, %	Baseline	35,09 $\pm$ 5,39	34,74 $\pm$ 4,16	0,73
	after the therapy	26,24 $\pm$ 3,52	28,22 $\pm$ 4,54	0,035*
Ristomycin in the concentration of 1,2 mg/ml, (M $\pm$ SD)				
Speed on the 30-th second, %/min	Baseline	49,99 $\pm$ 6,43	49,73 $\pm$ 6,33	0,72
	after the therapy	35,50 $\pm$ 4,96	38,31 $\pm$ 6,53	0,03*
Maximal range, %	Baseline	82,28 $\pm$ 7,41	83,94 $\pm$ 7,67	0,31
	after the therapy	65,21 $\pm$ 6,88	69,31 $\pm$ 6,73	0,007*
Collagen in the concentration of 0,1 mg/ml, (Me [lq;uq])				
Speed on the 30-th second, %/min	Baseline	25,10 [23,55;26,00]	23,90 [20,70;26,00]	0,33
	after the therapy	15,50 [14,20;16,90]	15,40 [14,20;17,00]	0,82
Maximal range, %	Baseline	26,95 [24,80;29,40]	26,80 [24,70;29,00]	0,32
	after the therapy	18,90 [17,05;20,50]	20,50 [18,40;21,80]	0,047*

* - differences between the groups are significant (p<0,05).

Таблица 3. Показатели индуцированной агрегации тромбоцитов до и после лечения

Показатель		Карведилол (n=44)	Метопролол (n=42)	p
АДФ в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ M, (M $\pm$ SD)				
Скорость на 30-й секунде, %/мин	исходно	30,88 $\pm$ 5,68	30,50 $\pm$ 5,93	0,76
	после терапии	22,70 $\pm$ 3,33	23,53 $\pm$ 3,91	0,29
Максимальная амплитуда, %	исходно	28,17 $\pm$ 5,02	27,59 $\pm$ 5,77	0,62
	после терапии	24,04 $\pm$ 2,95	24,62 $\pm$ 2,71	0,35
АДФ в концентрации $5 \cdot 10^{-6}$ M, (M $\pm$ SD)				
Скорость на 30-й секунде, %/мин	исходно	38,22 $\pm$ 5,20	39,53 $\pm$ 5,46	0,26
	после терапии	27,27 $\pm$ 3,78	28,25 $\pm$ 4,49	0,28
Максимальная амплитуда 2-ой волны, %	исходно	35,09 $\pm$ 5,39	34,74 $\pm$ 4,16	0,73
	после терапии	26,24 $\pm$ 3,52	28,22 $\pm$ 4,54	0,035*
Ристомин в концентрации 1,2 мг/мл, (M $\pm$ SD)				
Скорость на 30-й секунде, %/мин	исходно	49,99 $\pm$ 6,43	49,73 $\pm$ 6,33	0,72
	после терапии	35,50 $\pm$ 4,96	38,31 $\pm$ 6,53	0,03*
Максимальная амплитуда, %	исходно	82,28 $\pm$ 7,41	83,94 $\pm$ 7,67	0,31
	после терапии	65,21 $\pm$ 6,88	69,31 $\pm$ 6,73	0,007*
Коллаген в концентрации 0,1 мг/мл, (Me [lq;uq])				
Скорость на 30-й секунде, %/мин	исходно	25,10 [23,55;26,00]	23,90 [20,70;26,00]	0,33
	после терапии	15,50 [14,20;16,90]	15,40 [14,20;17,00]	0,82
Максимальная амплитуда, %	исходно	26,95 [24,80;29,40]	26,80 [24,70;29,00]	0,32
	после терапии	18,90 [17,05;20,50]	20,50 [18,40;21,80]	0,047*

* – различия между группами статистически значимы (p<0,05).

MPV correlated directly with maximal amplitudes of aggregation induced by ADP 5 U-mol ($r=0,27$; $p=0,012$) and by collagen ($r=0,28$; $p=0,009$). Correlation with maximal amplitudes of aggregation induced by ADP 1 U-mol and by ristomycin was not significant (Fig.2).

групп по качественному признаку осуществляли с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Для оценки корреляции количественных признаков рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Непрерывные величины пред-

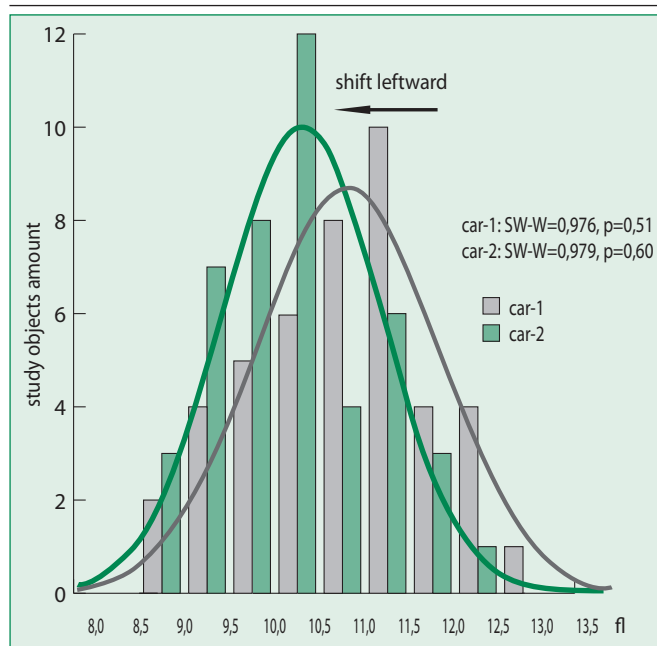


Figure 1. MPV distribution in the carvedilol (car) group under the influence of treatment (1→2).

Lines show expectative cases number at normal attribute distribution.

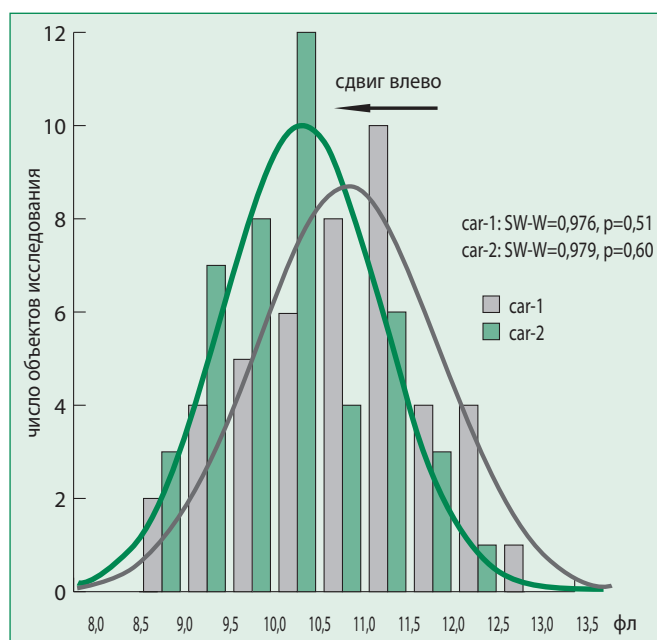


Рисунок 1. Распределение показателей MPV в группе карведилола (car) под влиянием лечения (1→2)

Линиями указано ожидаемое количество случаев при данном значении параметра в случае нормального распределения признака

The initial levels of sCD40L were distributed as follows: in the carvedilol group the upper range of 25-th percentile was 0,69 ng/ml, the median – 1,81 ng/ml, the upper range of 75-th percentile – 2,85 ng/ml, the mean value – $2,21 \pm 1,88$ ng/ml; in the metoprolol tartrate group the upper range of 25-th percentile was 0,82 ng/ml, the median – 1,59 ng/ml, the upper range of 75-th percentile – 2,78 ng/ml, the mean value – $2,05 \pm 1,67$ ng/ml.

ставлены как средние значения $\pm$ стандартное отклонение среднего ($M \pm SD$), либо Me [q;uq]. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Сформированные группы пациентов были сравнимы по основным клинко-демографическим показателям (табл. 1). Проводимая сопутствующая терапия пациентов, включенных в исследование, отражена в табл. 2.

Показатели индуцированной агрегации тромбоцитов в группах представлены в табл. 3.

С целью более полно охарактеризовать функциональный статус тромбоцитов был определен MPV. Через 3 нед от дебюта ИМПСТ в группе карведилола значение MPV статистически значимо снизилось по сравнению с исходными показателями для той же группы пациентов: $10,30 \pm 0,88$ vs $10,80 \pm 1,01$ фл; $p = 0,03$. В группе метопролола уменьшение MPV на фоне проводимой терапии было статистически незначимым: $10,86 \pm 1,04$ vs $10,62 \pm 0,82$ фл; $p = 0,21$. Сравнение конечных показателей MPV обеих групп терапии выявило тенденцию преимущества карведилола перед метопрололом в снижении размеров тромбоцитов, не достигшую уровня статистической значимости ($p = 0,08$).

Исследуемые показатели MPV соответствовали закону нормального распределения (критерий Шапиро-Уилка). Тем самым смещение показателя MPV влево достигалось не за счет уменьшения присутствия в кровотоке определенной фракции тромбоцитарного пула, но синхронным изменением содержания большинства субпопуляций тромбоцитов (сохранение унимодального распределения), что отражает рис. 1.

Выявлена положительная статистически значимая корреляция MPV с максимальными амплитудами агрегации, индуцированной 5 мкМ АДФ ($r = 0,27$; $p = 0,012$) и коллагеном ($r = 0,28$; $p = 0,009$); связь с максимальными амплитудами агрегации, индуцированной 1 мкМ АДФ и ристомидином, была статистически незначимой (рис. 2).

Исходные уровни sCD40L распределялись следующим образом: в группе карведилола верхняя граница 25-ого перцентиля составила 0,69 нг/мл, медиана распределения – 1,81 нг/мл, верхняя граница 75-ого перцентиля – 2,85 нг/мл, среднее значение – $2,21 \pm 1,88$ нг/мл; в группе метопролола тартрата верхняя граница 25-ого перцентиля равнялась 0,82 нг/мл, медиана распределения – 1,59 нг/мл, верхняя граница 75-ого перцентиля – 2,78 нг/мл, среднее значение – $2,05 \pm 1,67$ нг/мл.

Медианы распределения концентрации sCD40L в группах карведилола и метопролола на момент начала терапии не различались: вероятность отсутствия различий (p) составила 0,84. Средние значения конечных

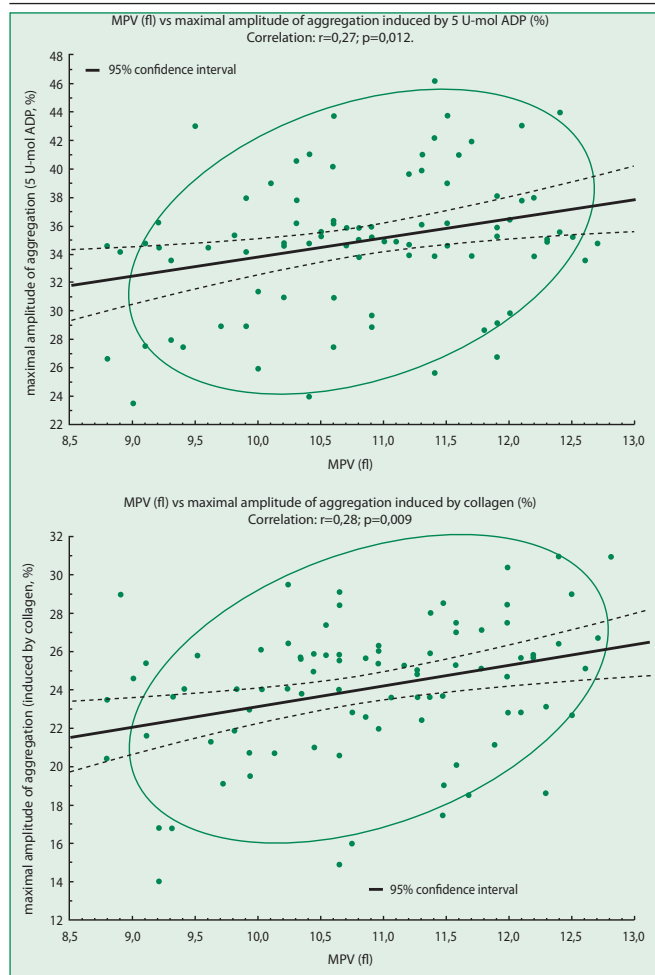


Figure 2. Relationship between MPV and maximal amplitudes of aggregation

Initially medians of sCD40L concentration distribution in both groups did not differ: probability of distinctions absence (p) was 0,84. Mean values of sCD40L final concentrations were: in the carvedilol group – $1,94 \pm 1,07$ ng/ml; in the metoprolol group – $1,89 \pm 1,14$ ng/ml. There were no significant distinctions in final sCD40L levels in both groups: medians of distribution in patients treated with carvedilol and metoprolol tartrate were almost the same ($p=0,93$).

sCD40L level did not correlate either with maximal amplitudes of aggregation induced by any applied agents or with MPV values.

Discussion

Because significant sex differences in platelet aggregation values in STEMI patients, the study was discriminating on gender basis.

Only STEMI patients without severe comorbidity were included into the study. This was due to high lability of platelet hemostasis caused by different diseases. It allowed achieving unification of patients samples, crucial for detecting significant distinctions between the groups. Results of randomized clinical study (RCS) COMMIT/CCS-2 published in 2005 was another reason for a large number of exclu-

с концентраций sCD40L составили: в группе карведилола – $1,94 \pm 1,07$ нг/мл; в группе метопролола – $1,89 \pm 1,14$ нг/мл. При сравнении конечных уровней sCD40L статистически значимые различия показателей в группах терапии отсутствовали: медианы распределения показателя среди лиц, принимавших карведилол и метопролола тартрат, фактически совпали ($p=0,93$).

Не выявлены корреляции уровня sCD40L с максимальными амплитудами агрегации, индуцированной любым из использовавшихся агентов, а также с MPV показателями.

Обсуждение

Так как у пациентов с ИМПСТ определяются существенные половые различия в динамике показателей агрегации тромбоцитов, проведенное нами клиническое исследование было дискриминирующим по гендерному признаку.

В исследование были введены пациенты с ИМПСТ без тяжелой коморбидной патологии. Этот подход был обусловлен крайне высокой лабильностью показателей тромбоцитарного гемостаза, изменяющихся при широком спектре заболеваний различных систем органов. Тем самым достигалась унификация выборки пациентов, критически важная для решения поставленных задач – в первую очередь, для выявления статистически значимых различий между группами фармакотерапии. Другим основанием использования большого числа критериев исключения стали опубликованные в 2005 г. результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) COMMIT/CCS-2 [6]. Согласно выводам авторов РКИ, высокая агрессивность стартовой терапии метопролола тартратом должна подразумевать взвешенный подход к отбору пациентов с ИМПСТ, у которых позитивные эффекты БАБ перевесят отрицательные, в частности гемодинамические.

Режимы терапии – с ир-титрацией или максимальной стартовой дозой препарата – были адаптированы из двух крупнейших РКИ последнего десятилетия COMMIT/CCS-2 и CAPRICORN [7], оказавших ключевое влияние на подходы к определению тактики лечения БАБ пациентов с ИМПСТ. В представленной работе не применялись внутривенные формы БАБ, так как, во-первых, карведилола фосфат не зарегистрирован на территории Российской Федерации, а во-вторых, именно парентеральное введение метопролола, по мнению ряда экспертов [8], привело к крупным гемодинамическим катастрофам (преимущественно кардиогенному шоку) у пациентов в COMMIT/CCS-2. Еще одним основанием использования высоких пероральных доз БАБ в нашей работе послужил тот факт, что данные препараты, в частности карведилол, дозозависимо (начиная с микромолярных концентраций) влияют на агрегацию тромбоцитов [4, 9].

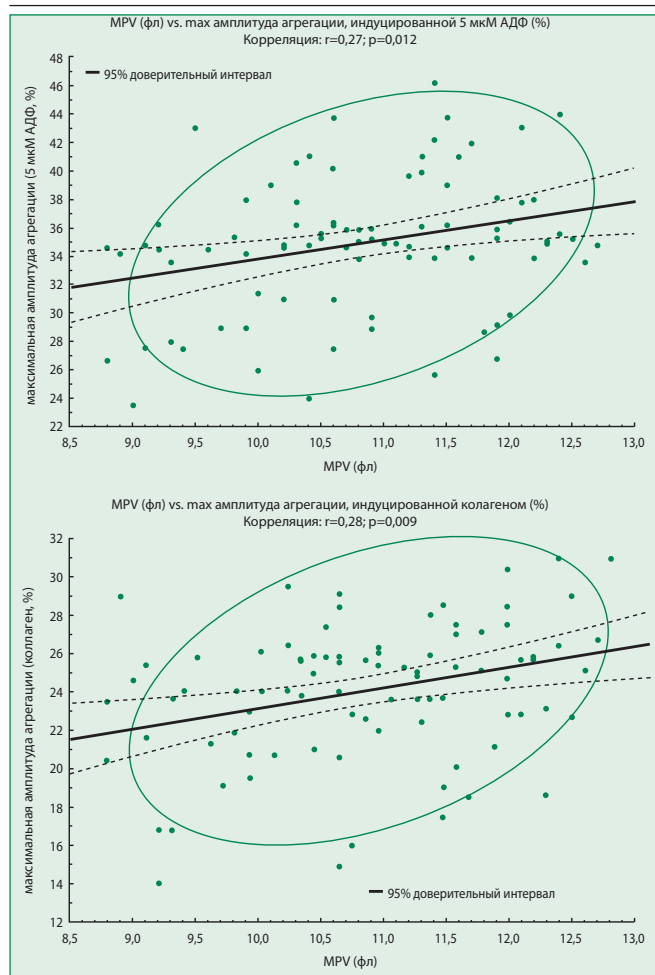


Рисунок 2. Связь уровней MPV с максимальными амплитудами агрегации

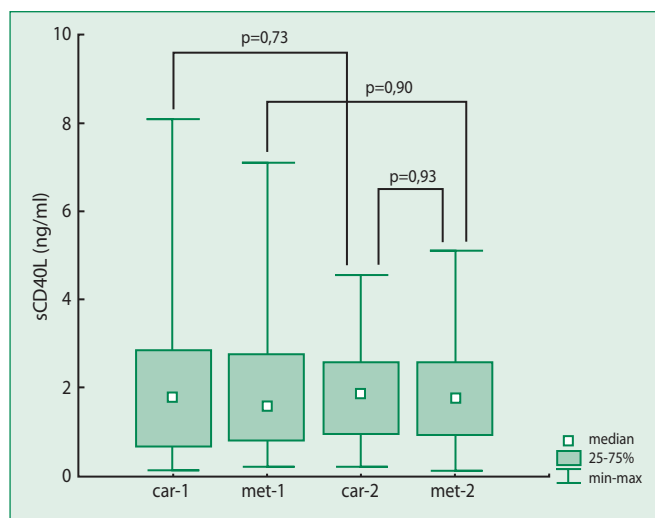


Figure 3. sCD40L levels distribution in the groups of carvedilol (car) and metoprolol (met) before and after the treatment (1→2)

sion criteria [6]. According to this RCS authors conclusion, aggressive metoprolol tartrate start therapy requires careful selection of STEMI patients to provide positive β -blocker effects outbalance negative ones, in particular

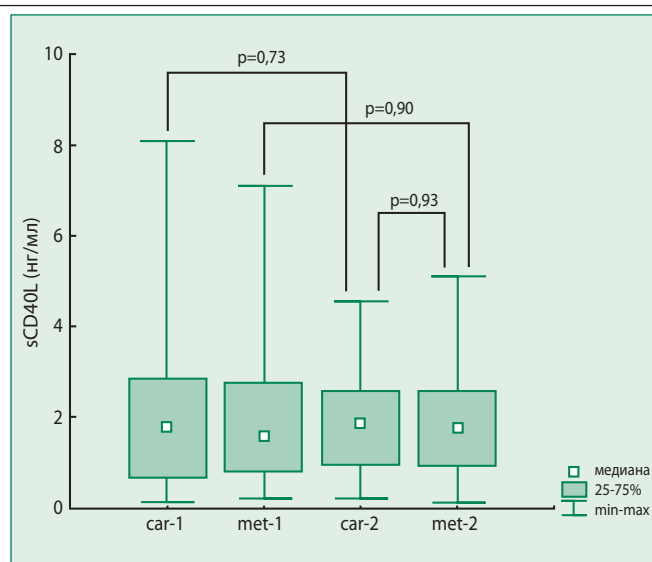


Рисунок 3. Характер распределения уровней sCD40L в группах карведилола (car) и метопролола (met) до и после лечения (1→2)

Нами выявлено, что выраженность параметров агрегации тромбоцитов в присутствии карведилола была неидентичной при использовании различных проагрегантных стимулов (АДФ, коллаген, ристомин). Это положение совпало с результатами, полученными в других исследованиях. В частности, карведилол препятствовал агрегации тромбоцитов, обусловленной адреналином (средняя ингибирующая концентрация препарата, IC_{50} , составила 86 мкМ) в гораздо меньшей степени, чем при использовании тромбина (IC_{50} – 55 мкМ) и Ca^{2+} -ионофора A23187 (IC_{50} – 58 мкМ) в качестве проагрегантных агентов [4]. Этот факт, вероятно, отражает каскадный механизм активации тромбоцитов путем вовлечения различных рецепторных, сигнальных и ферментных систем, влияние на которые карведилол оказывает в неэквивалентной степени.

Применение АДФ в пороговой дозе $1 \cdot 10^{-6}$ М позволяет оценить первичную, обратимую агрегацию тромбоцитов, связанную с влиянием самого индуктора, но не ответной секрецией проагрегантных соединений, находящихся внутри тромбоцита. В настоящей работе различия между группами терапии по влиянию на 1-ю волну агрегации тромбоцитов отсутствовали, в то время как в группе карведилола максимальная амплитуда второй волны агрегации, индуцированной высокой (5 мкМ) концентрацией АДФ, была статистически значимо меньше. Это предположительно означает, что данные БАБ (при использованных режимах лечения) сопоставимо влияют на начальные этапы агрегации тромбоцитов, обуславливающие формирование тромбоцитарной подложки для рекрутинга и фиксации следующих количеств кровяных пластинок. Ранее проведенные

hemodynamic effects.

Treatment regimes - with up-titration and maximal start dose - were adapted from the two largest RCS of the last decade - COMMIT/CCS-2 and CAPRICORN [7], which exerted crucial influence on β -blockers therapy in STEMI patients. Parenteral forms of β -blockers were not used in the current study. First, because carvedilol phosphate was not registered in the Russia, second, because there are some expert opinions [8] that it was parenteral infusion of metoprolol that resulted in severe hemodynamic accidents (mainly cardiogenic shock) in patients participating in COMMIT/CCS-2. Another reason for β -blockers high peroral doses administration during the study was the fact that these drugs, in particular carvedilol, influence platelet aggregation in a dose-dependent way (starting with micromolar concentrations) [4,9].

We detected that platelet aggregation intensity in presence of carvedilol was not identical given different aggregation trigger-factors (ADP, collagen, ristomycin). This is in line with some other studies results. In particular, carvedilol hindered adrenalin-induced platelet aggregation (mean inhibiting concentration, IC_{50} , was 86 U-mol) much less than that, induced by thrombin (IC_{50} - 55 U-mol) and Ca^{2+} -ionophore A23187 (IC_{50} - 58 U-mol) [4]. This probably reflects a cascade mechanism of platelet activation by different receptor, signal and enzymatic systems involvement, with carvedilol influencing them non-equivalently.

Treatment with ADP in the threshold dose $1 \cdot 10^{-6}$ M allows to estimate primary reversible platelet aggregation driven by inductor, but not by responsive thrombocytic secretion of proaggregate substances inside the platelet. In our study the groups did not differ in amplitude of the first wave of aggregation, but the maximal amplitude of the second wave of aggregation induced by high (5 U-mol) concentration of ADP was significantly lower in the carvedilol group. This may mean that these β -blockers (at treatment regimes used) have comparable influence on initial stages of platelet aggregation, that determine formation of thrombocytic embedment for recruiting and fixation of next platelets. Insignificant effect of carvedilol on platelet aggregation induced by ADP in low concentrations was also demonstrated in earlier researches [4,9]. Thus, a study [4] with participation of healthy volunteers, showed that propranolol in concentration below 100 U-mol was the only of three β -blockers (two others were carvedilol and atenolol) which inhibited platelet aggregation induced by threshold dose of ADP.

Collagen induced platelet aggregation is a result of ADP release from thrombocytic granules. The maximal amplitude of collagen induced aggregation measured on the 24-th day of STEMI in the carvedilol group was significantly lower than in patients who received metoprolol. Similar results were obtained in patients who received another β -block-

исследования также продемонстрировали, что карведилол в незначительной степени воздействует на агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ в низких концентрациях [4,9]. Так, в работе [4] с привлечением здоровых волонтеров пропранолол в концентрации ниже 100 мкМ был единственным из трех БАБ (другие — карведилол и атенолол), ингибирующим агрегацию тромбоцитов, обусловленную введением АДФ в пороговой дозе.

Агрегация тромбоцитов с коллагеном наступает под действием высвободившегося из тромбоцитарных гранул АДФ. В группе карведилола максимальная амплитуда агрегации, индуцированной коллагеном и измеренная на 24-е сутки ИМПСТ, была статистически значимо ниже, чем среди лиц, принимавших метопролол. Схожие результаты были получены у пациентов с ИМПСТ и при применении другого БАБ III поколения небиволола [10]. Можно предположить, что карведилол, не влияя непосредственно на агрегацию тромбоцитов, обусловленную экстрацеллюлярной АДФ, препятствует тромбоцитарному транспорту или синтезу АДФ, необходимому для завершающих этапов формирования тромбоцитарного сгустка.

Решающим фактором в определении антиагрегантных возможностей того или иного БАБ являются его физико-химические характеристики, в частности дипольный момент, размеры и нелинейность структуры молекулы препарата [11, 12]. 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 архитектоники клеточной мембраны [13]. Карведилол по сравнению с метопрололом имеет более низкий дипольный момент, большую молекулярную массу и обладает разветвленной 3D-структурой.

Известно, что у больных ИМ в циркуляции увеличивается доля крупных тромбоцитов по сравнению как со здоровыми лицами, так и с пациентами со стабильно протекающей ИБС [14]. Это объясняется интенсификацией рекрутинга тромбоцитов в формирующийся кровяной сгусток, что требует восполнения дефицита клеток за счет незрелых форм тромбоцитов костного мозга, имеющих более крупные размеры [15]. Объемные показатели тромбоцитов могут рассматриваться как предикторы нестабильности атеросклеротического процесса в коронарных артериях у различных групп пациентов как в кратко-, так и в долгосрочной перспективе. В частности, выявление в анализе крови у пациента со стабильно протекающей ИБС значения MPV, превышающего 11,6 фл [16], а по другим данным более 9,8 фл [14], свидетельствует о высоком риске ИМПСТ. В постинфарктном периоде сохраняется тенденция к увеличению линейных раз-

er of the third generation – nebivolol [10]. We suppose, that carvedilol prevent ADP thrombocytic transportation or synthesis which is necessary for final stage of platelet clot formation without direct effect on platelet aggregation, determined by extracellular ADP.

Physicochemical properties such as dipole moment, size and nonlinearity of medication molecule determine antiplatelet action of a β -blocker [11, 12]. The more lipophile a drug is the sooner and to a greater degree it incorporates into lipid bilayer; large size and branching of molecule lead to more significant disorganization of cell membrane [13]. Carvedilol has lower dipole moment and bigger molecular mass compared to metoprolol, and it has a branched 3D- structure.

Patients with MI are known to have greater amount of large platelets compared to healthy subjects, and to patients with stable IHD [14]. This is explained by intensive recruiting of platelets to a forming clot which demands compensation for cellular deficit by immature larger forms of marrow platelets [15]. Platelet volume indices can be considered as short- and long-term predictors of instability of atherosclerotic plaque in different groups of patients. In particular, MPV above 11,6 fl [16], or according to another data – above 9,8 fl [14], in a patient with stable IHD indicates high risk of STEMI. Platelet linear dimensions keep growing during post-myocardial infarction period, which is probably connected to increase in concentration of pro-inflammatory cytokines (interleukin-6 (IL-6) and IL-3) modulating production of platelets from megakaryocytes [17]. At the same time unlike most of β -blockers carvedilol significantly changes pro-inflammatory cytokines level, particularly IL-6 [18,19]. Thus T. Kurum et al. revealed significant decrease in IL-6 level ($9,7 \pm 7,2$ vs $5,1 \pm 0,4$ ng/ml; $p=0,028$) in patients with ischemic cardiomyopathy who were receiving carvedilol in dose of $28,3 \pm 10,0$ mg/day during four months [20]. Results of our study, in particular significant MPV decrease in the carvedilol group, may indicate that carvedilol indirectly impacts formation of large platelets with advanced aggregative capacity by lowering some of pro-inflammatory cytokines levels. Our study also showed that β -blockers do not lead to accumulation or increased utilization of platelets of specific size while others remaining relatively intact. This corresponds with previous research data [14].

Elevated level of soluble CD40 ligand is an independent predictor of undesirable cardiovascular events development in patients with unstable IHD [21,22]. This makes revision of β -blockers' influence on sCD40L concentration important. Some experts say, that sCD40L in plasma can be higher during the first 24 hours of MI [21]. Our data support another point of view, that increased concentration of this marker remains unchanged during 3 months after thrombotic complication of atherosclerosis and later on [23]. Perhaps, another result could have been achieved if membrane-bound CD40L had been detected on platelet surface,

меров тромбоцитов предположительно вследствие роста концентрации провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 (ИЛ-6) и ИЛ-3, модулирующих продукцию тромбоцитов из мегакариоцитов [17]. В то же время, карведилол в отличие от большинства БАБ значительно изменяет уровень провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6 [18,19]. Так, в исследовании T. Kurum et al. было выявлено значимое снижение уровня IL-6 ($9,7 \pm 7,2$ vs $5,1 \pm 0,4$ нг/мл; $p=0,028$) у пациентов с ишемической кардиомиопатией на фоне 4-месячной терапии карведилолом в дозе $28,3 \pm 10,0$ мг/сутки [20]. На основании итогов нашего исследования напомним, что в группе карведилола показатель MPV за время наблюдения уменьшился статистически значимо – можно предположить, что карведилол опосредованно, путем снижения уровня определенных провоспалительных цитокинов влияет на формирование крупных тромбоцитов, обладающих повышенными агрегационными возможностями. Кроме того, мы показали, что терапия БАБ не приводит к накоплению или повышенной утилизации субпопуляции тромбоцитов определенного размера на фоне относительной интактности других, что совпало с данными проведенных ранее исследований [14].

Важность уточнения характера влияния БАБ на концентрацию растворимого лиганда CD40L определяется тем, что повышенные уровни sCD40L в плазме крови являются независимыми предикторами развития нежелательных сердечно-сосудистых событий у больных нестабильной ИБС [21,22]. Существует мнение, что в первые сутки ИМ значения sCD40L в плазме крови могут быть более высокими [21]. Данные нашего исследования подтверждают другую точку зрения, постулирующую сохранение повышенной концентрации данного маркера в крови до 3 месяцев и дольше после тромботического осложнения атеросклероза [23]. Возможно, иной результат мог быть достигнут при определении мембранно-связанного CD40L на поверхности тромбоцитов по аналогии с другими работами [24]. Повышенные уровни растворимого лиганда CD40L обнаруживаются у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [25], однако в представленном исследовании пациенты с подобной патологией исключались. Нами не выявлены различия между двумя группами терапии по влиянию на конечные уровни sCD40L. Тем самым можно предположить, что карведилол и метопролол тартрат не влияют на содержание данного маркера в плазме крови пациентов с нестабильными формами ИБС. Это косвенно подтверждается тем, что отсутствует связь между уровнями sCD40L и IL-6 [21], концентрация которого изменяется при применении карведилола.

like in some other studies [24]. Increased levels of soluble CD40L [25] appear in patients with type 2 diabetes mellitus, but such patients were not included in our study. No distinctions in sCD40L final levels influence were found between the groups. So, we can suppose that neither carvedilol nor metoprolol tartrate impacts this marker concentrations in plasma in patients with unstable IHD. Absence of connection between levels of sCD40L and IL-6 [21], concentration of which changes at carvedilol administration, indirectly confirms this.

Conclusion

Results of the study demonstrate medium direct correlation of mean platelet volume indices with parameters of platelet aggregation induced by ADP in high concentration and by collagen.

Carvedilol exerts stronger influence on platelet aggregation induced by ADP in high concentration, ristomycin and collagen in uncomplicated STEMI than metoprolol tartrate. Carvedilol decreases mean platelet volume, which is an independent predictor of STEMI negative outcomes, more significantly than metoprolol tartrate. At the same time β -blockers therapy regimes used have comparable impact on sCD40L concentration.

Заклучение

По результатам исследования выявлено, что показатели среднего объема тромбоцитов имеют прямую корреляцию средней силы с параметрами агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ в высокой концентрации и коллагеном.

В случае неосложненного ИМПСТ карведилол превосходит метопролола тартрат по воздействию на этапы агрегации тромбоцитов, модулируемые введением в качестве индукторов агрегации АДФ в высокой концентрации, ристомидина и коллагена. Кроме того, карведилол более выражено, чем метопролола тартрат, снижает средний объем тромбоцитов, выступающий независимым предиктором негативных исходов ИМПСТ. В то же время, использованные режимы терапии бета-адреноблокаторов сопоставимо влияют на концентрацию sCD40L.

References/Литература

- Oganov RG, Pogossova GV. Contemporary strategies of prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Kardiologiya*. 2007;47(12):4-9 (in Russian). / Оганов Р.Г., Порогова Г.В. Современные стратегии профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология* 2007;47(12):4-9.
- Kesteloot H, Sans S, Kromhout D. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000. *Eur Heart J* 2006;27(1):107-13.
- Petrikova M, Jancinova V, Nosal R et al. Carvedilol - a beta-blocker with considerable antiaggregatory effect on human blood platelets. *Bratislav Lek Listy* 2005;106(1):20-5.
- Preobrazhensky DV, Sidorenko BA, Dedova IS, Tarykina EV. β -Adrenoreceptor blockers in cardiovascular diseases treatment: the place of carvedilol. *Kardiologiya*. 2007;46(12):63-72 (in Russian). / Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Дедова И.С., Тарыкина Е.В. Блокаторы β -адренорецепторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: место карведилола. *Кардиология* 2006;46(12):63-72.
- Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21(18):1502-13.
- Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al.; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1622-32.
- Sackner-Bernstein JD. New evidence from the CAPRICORN trial: the role of carvedilol in high-risk, post-myocardial infarction patients. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4(Suppl 3):S25-29.
- Borja J, García O, Donado E, Izquierdo I. Clopidogrel and metoprolol in myocardial infarction. *Lancet* 2006;367(9513):811-2.
- 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.
- Novikov TA, Zarudiy FA, Zakirova AN. Nebivolol effects on platelet aggregation and anticoagulation system. *Kardiologiya*. 2003;43(7):70-6 (in Russian). / Новиков Т.А., Зарудий Ф.С., Закирова А.Н. Влияние небиволола на агрегацию тромбоцитов и противосвертывающую систему. *Кардиология* 2003;43(7):70-6.
- Dash D, Rao K. Effect of propranolol on platelet signal transduction. *Biochem J* 1995;309(Pt 1):99-104.
- Butler S, Wang R, Wundler S. et al. Perturbing effects of carvedilol on a model membrane system: Role of lipophilicity and chemical structure. *Biophys Chem* 2006;119(3):307-15.
- Cheng HY, Randall CS, Holl WW et al. Carvedilol-liposome interaction: evidence for strong association with hydrophobic region of lipid bilayers. *Biochim Biophys Acta* 1996;1284(1):20-8.
- Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD et al. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *J Clin Pathol* 2006;59(2):146-9.
- Pizzulli L, Yang A, Martin JF, Lüderitz B. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J* 1998;19(1):80-4.
- Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002;117(2):399-404.
- Brown AS, Hong Y, de Belder A et al. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(4):802-7.
- Matsumura T, Tsushima K, Ohtaki E et al. Effects of carvedilol on plasma levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in nine patients with dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 2002;39(5):253-7.
- Nessler J, Nessler B, Kitliński M et al. Concentration of BNP, endothelin 1, pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6) and exercise capacity in patients with heart failure treated with carvedilol. *Kardiol Pol* 2008;66(2):144-51.
- Kurum T, Tatli E, Yuksel M. Effects of carvedilol on plasma levels of pro-inflammatory cytokines in patients with ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J* 2007;34(1):52-9.
- Shevchenko OP, Prirodova OF, Shevchenko AO, et al. CD40 ligand level - vascular inflammation activity and long-term prognosis in coronary heart disease patients. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2008;7(1):39-45 (in Russian). / Шевченко О.П., Природова О.Ф., Шевченко О.А. и др. Уровень в крови лиганда sCD40L – активность сосудистого воспаления и отдаленный прогноз у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия профилактика* 2008;7(1):39-45.
- Heesch C, Dimmeler S, Hamm CW. et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003;348(12):1104-11.
- Varo N, de Lemos JA, Libby P et al. Soluble CD40L risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108(9):1049-52.
- Aukrust P, Müller F, Ueland T et al. Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patients with unstable angina: possible reflection of T-lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 1999;100(6):614-20.
- Marx N, Imhof A, Froehlich J et al. Effect of rosiglitazone treatment on soluble CD40L in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Circulation* 2003;107(15):1954-7.

Received/Поступила 15.03.2010

Accepted/Принята в печать 23.03.2010