

УДК 615.273 : 612.824

Տրիֆլուզալի ազդեցությունը ուղեղի արյան շրջանառության վրա

Մ.Ս. Քարամյան

*Մ. Հեքացու անվ. ԵՊԲՀ, ֆարմակոլոգիայի ամբիոն
0025, Կոթրուն փ., 2*

Բանալի բառեր. տրիֆլուզալ, ասպիրին, գլխուղեղի արյան շրջանառություն, զարկերկային ճնշում

Չնայած գլխուղեղի իշեմիկ խանգարումներին նվիրված բազմաթիվ հետազոտությունների և փորձված դեղերի լայն ընտրանու առկայությանը, իշեմիկ կաթվածը շարունակում է մնալ անաշխատունակության ամենակարևոր և մահացության 2-րդ պատճառն աշխարհում [17]:

Իշեմիկ կաթվածի բուժման և երկրորդային կանխարգելման գործընթացում առանցքային դեր և հաստատված արդյունավետություն ունեն հակաագրեգանտները, որոնցից ոսկե ստանդարտ և առաջնային ընտրության դեղ է հանդիսանում ասպիրինը [13]: Այս ընտրությունը հիմնված է ասպիրինի ազդեցության մեխանիզմի առանձնահատկությամբ (ՑՕԳ անդարձելի պաշարում), բավականաչափ պարզաբանված դեղաբանական ազդեցությամբ, բազմաթիվ երկարաժամկետ հետազոտություններով հաստատված արդյունավետությամբ:

Սակայն ասպիրինը ունի նաև մի շարք թերություններ՝ աղեստամոքսային բարդություններ, արյունահոսություններ և ալերգիկ երևույթներ առաջացնելու մեծ հավանականություն, ինչպես նաև հիվանդների 25-30%-ի մոտ զարգացող ասպիրինային կայունություն [10, 14]: Ինչ վերաբերում է սիրտանոթային պատահարների ռիսկի նվազեցմանը, ապա այն գերազանցում է պլացեբո էֆեկտը 15-20%-ով [2]:

Կան նաև հետազոտություններ, որոնք որպես ասպիրինի կիրառման էֆեկտ սուր փորձերում արձանագրել են գլխուղեղի արյան շրջանառության նվազում [4]: Այս երևույթի կլինիկական դրսևորում կարելի է համարել ասպիրինի կիրառման ցածր արդյունավետությունը հարաբերական ցածր ռիսկային խմբի հիվանդների մոտ՝ ուղեղա-

նորային պատահարների կանխարգելման նպատակով [11]: Բացի այդ, փորձարարական մոդելում ապացուցվել է հյուսվածքային պլազմինոգենի խթանիչի նկատմամբ ասպիրինի անտագոնիզմը և թրոմբալուծարման արդյունավետության նվազումը [3]: Այս թերությունները բացատրվում են ասպիրինի, թեկուզ և հակաագրեգանտ դեղաչափավորմամբ (50-350մգ), բացասական ազդեցությամբ էնդոթելիալ NO-ի և PGI₂ սինթեզի և ձերբագատման վրա: Նշված հզոր անոթալայնիչ և հակաագրեգանտ գործոնների վրա ասպիրինի բացասական ազդեցությունները մեղմելու նպատակով կիրառվում են տարբեր համակցումներ (դիպիրիդամոլ+ասպիրին), և շարունակվում է ասպիրինի նոր ածանցյալների ուսումնասիրումը [5,6]:

Այս առումով մեծ հետաքրքրություն է ներկայացնում համեմատաբար նոր հակաագրեգանտ տրիֆլուզալը (2-ացետոքսի-4-եռֆտորմեթիլ բենզոյական թթու), որը, հանդիսանալով ասպիրինի կառուցվածքային ածանցյալ, ունի մի շարք ֆարմակոդինամիկ և ֆարմակոկինետիկ առանձնահատկություններ [7]: Տրիֆլուզալի հակաագրեգանտ ազդեցությունը բացի թրոմբոցիտար ՅՕԳ-1 անդարձելի պաշարումից պայմանավորված է նաև թրոմբոցիտար ֆոսֆոդիէսթերազի պաշարմամբ և էնդոթելիալ NO-ի ձերբագատման խթանմամբ: Այս բազմաթիւրախային ազդեցությամբ տրիֆլուզալը և նրա ակտիվ մետաբոլիտը (3-հիդրօքսի-4-եռֆտորմեթիլ բենզոյական թթու) ցուցաբերում են բավական արտահայտված հակաագրեգանտային ազդեցություն՝ միաժամանակ ապահովելով կողմնակի ազդեցությունների արտահայտման ավելի ցածր հաճախականություն [1]:

Վերը նշվածը հիմք հանդիսացավ ուսումնասիրելու տրիֆլուզալի ազդեցությունը ուղեղի արյան շրջանառության վրա՝ վերջինիս խանգարման պայմաններում:

Նյութն ու մեթոդները

Փորձերի համար օգտագործվել են ոչ ցեղային սպիտակ արու առնետներ (170-220գ, n=50): Կենդանիները պահվել են լաբորատոր վիժարիումի պայամներում. 12/12 լույս/մութ ռեժիմ, ջրի և սննդի անսահմանափակ առկայություն, վեցական առնետ յուրաքանչյուր վանդակում:

Կիրառվել է «USP» ստանդարտ նմուշի ասպիրին և «Grupo Uriach, Spain» արտադրության տրիֆլուզալ: Ասպիրինը և տրիֆլուզալը նախապես տրորվել են մի քանի կաթիլ սպիրտում (հաշվի առնելով դրանց հիդրոֆոբ հատկությունները) և լուծվել 0,9% NaCl-ի լուծույթում:

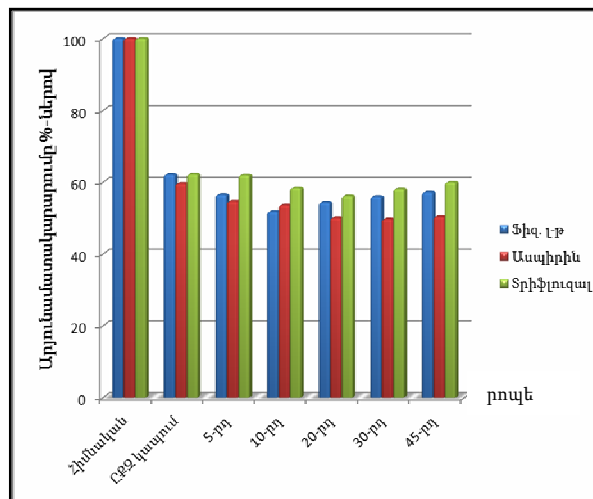
Դեղերը ներմուծվել են ներորովայնային ներմուծման ճանապարհով, 3մգ/100գ հաշվարկով:

Ուղեղի տեղային արյան միկրոշրջանառության քանակական որոշումը իրականացվել է լազեր-դոպլերային հոսքաչափության մեթոդով: Փորձին նախորդող օրը կենդանիները զրկվել են սննդից, ջրից ազատ օգտվելու հնարավորությունից: Վիրահատական միջամտությունները կատարվել են ընդհանուր անզգայացման պայմաններում՝ 5% քլորալիդրատի ներորովայնային ներարկմամբ (0,6մլ/100գ): Գլխուղեղի արյունամատակարարման խանգարումն առաջացվել է ձախ ընդհանուր քներային զարկերակի (ԸՔԶ) կապումով, որը նախապես մեկուսացվել է 6-0 չներծծվող թելով: Առնետները անշարժացվել են ստերեոտաքսիկ կադապարի վրա (Stoelting, Wood Dale, IL, U.S.A): Գլխի փափուկ հյուսվածքները բացելուց հետո գանգատուփի զագաթային հատվածում կատարվել է հատում 1.5-3մմ տրամագծով: Տեղային արյան հոսքի արագության գրանցումը իրականացվել է լազեր-դոպլերային հոսքաչափի օգնությամբ (“Transonic System Inc.” BLF-21) [15]: Այդ հոսքաչափի ասեղնաձև գրանցիչը անշարժացվել է առնետի գլխուղեղի զագաթաքունքային հատվածում (ձախ կողմում) և գրանցվել է գլխուղեղի կեղևի տեղային արյունահոսքը: Որոշ ժամանակ անց կատարվել է ձախ ընդհանուր քնային զարկերակի կապում և նորից գրանցվել է արյան շրջանառությունը: Ապա ն/ո ներմուծման եղանակով տրվել է համապատասխան դեղը (ասպիրին կամ տրիֆլուզալ), իսկ հսկիչ խմբում՝ ֆիզլուծույթ, և 50 րոպեի ընթացքում գրանցվել է արյան հոսքի արագությունը [16]:

Առնետների համակարգային զարկերակային ճնշման (ԶՃ) որոշումը կատարվել է *tail-cuff* ոչ ինվազիվ մեթոդով, որը ապահովում է պոչային զարկերակում սիստոլիկ, դիաստոլիկ և միջին զարկերակային ճնշման ավտոմատացված չափումը սենսորային *մանժետի* օգնությամբ (LE 5001 Pressure meter) [12]: Խուճապածին գործոնները բացառելու նպատակով փորձից առաջ առնետները 3-5 օր վարժեցվել են հատուկ նախատեսված խցին և զարկերակային ճնշման չափման պայմաններին: Վարժեցված կենդանիների մոտ գրանցվել են դեղերի և ֆիզլուծույթի ազդեցությամբ պայմանավորված նշված ցուցանիշների արժեքները: Չափումները կատարվել են մեկ ժամվա ընթացքում ներարկումներից 10 րոպե հետո (5 րոպե ընդմիջումներով): Պոչային զարկերակի անփոփոխ տոնուսի ապահովման նպատակով փորձը իրականացվել է 35°C հաստատուն ջերմաստիճանում [18]:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Ինչպես ցույց տվեցին կատարված փորձերը, ԸՔԶ կապումը բերում է առնետների գլխուղեղի կեղևի միկրոշրջանառության (ԳԿՄՇ) վատթարացման, ինչը արտահայտվում է արյունահոսքի նվազմամբ միջինում 38,48%-ով՝ կազմելով նախնական արյունահոսքի $61,52 \pm 10,62\%$ -ը ($p < 0,01$): Ասպիրինի ն/ո ներարկումը ուղեկցվում է ԳԿՄՇ հետագա խափանմամբ, որն իր առավելագույն արժեքին է հասնում 45-րդ րոպեին՝ կազմելով նախնական արյունահոսքի $50,38 \pm 10,53\%$ -ը ($p < 0,01$): Այս տվյալները վկայում են, որ ԸՔԶ կապումից հետո գրանցված արյունահոսքի համեմատ ասպիրինը նվազեցնում է առնետների ԳԿՄՇ-ը $15,51 \pm 5,42\%$ -ով ($p < 0,01$): Գլխուղեղի արյան շրջանառության խանգարման պայմաններում նույն դեղաչափով տրիֆլուզալ ստացած կենդանիների մոտ արյունահոսքի հավելյալ նվազում գրեթե չի նկատվում, իսկ ֆիզլուծույթի ներարկումը ուղեկցվում է արյան հոսքի աննշան և ոչ հավաստի իջեցմամբ: Հատկանշական է, որ ներարկումից հետո առաջին 10 րոպեի ընթացքում թե ասպիրինը, թե ֆիզլուծույթը բերում են ԳԿՄՇ իջեցման գրեթե միևնույն չափով, մինչդեռ տրիֆլուզալի ներարկումը չի ուղեկցվում նմանատիպ փոփոխությամբ: Ավելին, եթե ասպիրինը շարունակում է իջեցնել արյունահոսքը՝ պահպանելով այն ցածր մակարդակի վրա ավելի քան 45 րոպեի ընթացքում, ապա տրիֆլուզալի դեպքում 20-րդ րոպեից սկսած նկատվում է արյունահոսքի բարձրացում և 45-րդ րոպեին ֆիզլուծույթի և տրիֆլուզալի ցուցանիշները գրեթե հավասարվում են (նկ. 1):



Նկար 1. Տրիֆլուզալի և ասպիրինի ազդեցությունը ուղեղի տեղային արյան շրջանառության վրա

Աղյուսակ 1

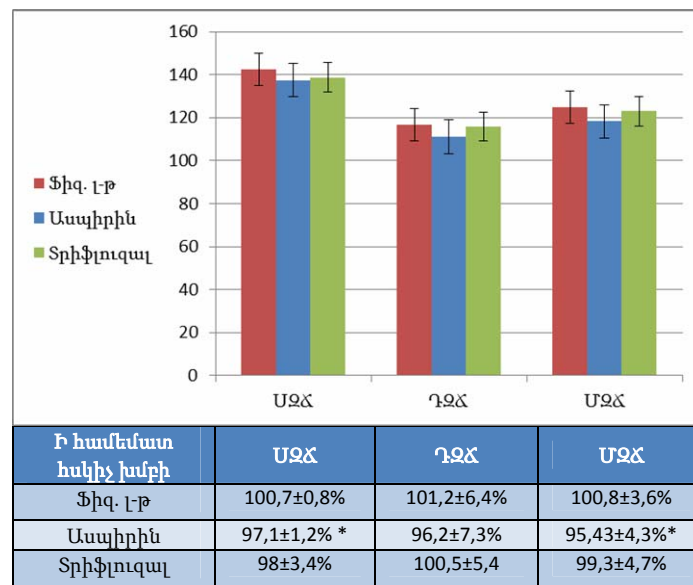
Տրիֆլուզալի և ասպիրինի ազդեցությունը ուղեղի տեղային արյան շրջանառության վրա

ԳԿՄՇ / Խումբ		Ֆիզ. ԼԹ	Ասպիրին	Տրիֆլուզալ
ԸՔԶ կապումից հետո		62,16±12%*	59,63±11%*	62,24±11%*
Ներարկումից հետո	5ր	56,52±10%**	54,66±15%	61,96±8,7%
	10ր	51,79±9%**	53,63±7,24%**	58,42±5,48%
	20ր	54,34±9%**	50±10%**	56±5,87%**
	30ր	55±7%	49,72±10%**	58,13±6%
	45ր	57,2±6%	50,38±11%**	59,97±8,55%

* $p < 0,05$ համեմատ ելային արյունահոսքի

** $p < 0,05$ համեմատ ԸՔԶ կապումից հետո արյունահոսքի

Հետազոտության հաջորդ փուլում ուսումնասիրվել է նյութերի ազդեցությունը ՁՃ բնորոշող բաղադրիչների վրա: Տրիֆլուզալի և լուծիչի ն/ո ներարկումը չի ուղեկցվել սիստոլիկ, դիաստոլիկ, միջին ՁՃ-ների վիճակագրորեն հավաստի փոփոխություններով: Իսկ ինչ վերաբերում է ասպիրինին, ապա վերջինիս ն/ո ներարկման դեպքում գրանցվել է նշված ցուցանիշների որոշակի անկում (նկ. 2):



* $p < 0,05$ համեմատ հսկիչ խմբի

Նկար 2. Տրիֆլուզալի և ասպիրինի ազդեցությունը զարկերակային ճնշման վրա

Այսպիսով, ստացված տվյալները վկայում են, որ տրիֆլուզալը ի համեմատ ասպիրինի ավելի բարենպաստ ազդեցություն է թողնում ուղեղի արյան շրջանառության վրա՝ վերջինիս իշեմիկ խանգարման պայմաններում:

Այս առավելությունները, հավանաբար, պայմանավորված են տրիֆլուզալի առանձնահատկություններով, մասնավորապես՝ էնդոթելիալ NO սինթեզի խթանմամբ և թրոմբոցիտար ՑՕԳ-ի նկատմամբ ավելի մեծ խնամակցությամբ:

Միաժամանակ ներկայացված արդյունքները վկայում են, որ ի տարբերություն ասպիրինի [8,9] տրիֆլուզալի ուղեղանոթային էֆեկտները չեն ուղեկցվում ՋՃ փոփոխություններով:

Ստացված տվյալները համալրում են գրականության մեջ նկարագրված տրիֆլուզալի առանձնահատկությունները և հանդիսանում են ասպիրինի համեմատ տրիֆլուզալի նշանակման առավել մեծ անվտանգության ապացուցողական հիմք:

Поступила 26.04.15

Влияние трифлюзала на мозговое кровообращение

С.Т. Карамян

Изучены эффекты трифлюзала на мозговое кровообращение (МК) в условиях ишемии и на системное артериальное давление (АД) при сопоставлении с таковыми аспирина .

Эксперименты проводились на белых беспородных крысах-самцах массой 170-220г (n=50). Нарушение МК вызывали односторонней окклюзией правой общей сонной артерии. Трифлюзал и аспирин вводились в/б в дозе 30мг/кг. Регистрация локального мозгового кровотока(ЛМК) проводилась в теменной области коры головного мозга животного с помощью лазерного доплеровского флоуметра. Систолическое и диастолическое АД крыс были измерены *tail-cuff* методом.

Результаты проведенных исследований показали, что после перевязки правой сонной артерии в/б введение аспирина привело к дальнейшему ухудшению кровоснабжения мозга. Максимальное падение ЛМК было зарегистрировано на 45 минуте после инъекции (на $15,51 \pm 5,42\%$ (mean $\pm$ SD, $p < 0,01$) по сравнению с окклюзией). В отличие от аспирина в/б введение трифлюзала не сопровождалось значимыми изменениями ЛМК. Подобные изменения были зарегистрированы и при измерениях АД: аспирин снижал среднее АД на $6,57 \pm 5,6$ мм рт. ст. (mean $\pm$ SD, $p < 0,01$), в то время как трифлюзал не оказывал влияния на указанный параметр.

Таким образом, данные проведенного исследования свидетельствуют, что трифлузал не усугубляет нарушенный в условиях ишемии мозговой кровотока и может обеспечить большую безопасность при вторичной профилактике ишемических инсультов.

Influence of triflusal on cerebral blood flow

S.T. Karamyan

Effects of triflusal on local cerebral blood flow (LCBF) under the conditions of ischemia and systemic blood pressure (BP) were examined in comparison with aspirin.

Adult male Albino rats weighing 170–220 g were used (n=50). Brain ischemia was caused by ligation of the right common carotid artery (rCCA). Triflusal and aspirin were injected intraperitoneally in the dose of 30mg/kg. Laser Doppler-flowmetry was used to monitor the LCBF in the right hemisphere. Systolic and diastolic blood pressures of rats were measured using the *tail-cuff* method.

The data obtained have shown that after rCCA ligation IP injection of aspirin decreases LCBF in the right hemisphere, aggravating ischemic process. The maximum reduction of CBF is noticed at the 45-th minute after injection and is up to $15,51 \pm 5,42\%$ (mean $\pm$ SD, $p < 0,01$) compared with occlusion. As opposed to aspirin, IP injection of triflusal does not cause any significant changes in LCBF.

The same changes have been stated during BP measurements: aspirin reduces BP, especially mean arterial blood pressure for $6,57 \pm 5,6$ mmHg (mean $\pm$ SD, $p < 0,01$), but triflusal does not cause any changes.

Thus, our findings evidence that triflusal does not decrease cerebral blood flow during disturbances and could be safer for secondary prevention of ischemic stroke.

Գրականություն

1. *Alvarez-Sabin J., Quintana M., Santamarina E., Maisterra O.* Triflusal and aspirin in the secondary prevention of atherothrombotic ischemic stroke: a very long-term follow-up. *Cerebrovasc. Dis.*, 2014;37(3):181-7. doi: 10.1159/000357662. Epub 2014 Feb 5.
2. *Antithrombotic Trialists' Collaboration.* Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002; 324(7329), p. 71-86.
3. *Bednar M.M., Gross C.E., Howard D.B. et al.* The effect of vasodilators on aspirin-induced antagonism of t-PA thrombolysis. *Neurol. Res.*, 2001, Oct; 23(7), p. 745-750.
4. *Bendar M.M., Gross C.E.* Aspirin reduces experimental cerebral blood flow in vivo. *Neurological Research*, 1999, 21(5), p. 488-490.

5. *Chaturvedi S.* Acetylsalicylic Acid + Extended-Release Dipyridamole Combination Therapy for Secondary Stroke Prevention. *Clinical Therapeutics*, 2008, Vol. 30, 7, p. 1196-205.
6. *Fredduzzi S., Mariucci G., Tantucci M., Del Soldato P., Ambrosini M.V.* Nitro-aspirin (NCX4016) reduces brain damage induced by focal cerebral ischemia in the rat. *Neurosci. Lett.*, 2001, Apr 20;302(2-3), p. 121-4.
7. *González-Correa J.A., De La Cruz J.P.* Triflusal: an antiplatelet drug with a neuroprotective effect? *Cardiovasc. Drug Rev.*, 2006, Spring;24(1), p. 11-24. Review.
8. *Hermida R.C., Ayala D.E., Calvo C. et al.* Administration Time-Dependent Effects of Aspirin on Blood Pressure in Untreated Hypertensive Patients. *Hypertension*, 2003, 41, p. 1259-1267.
9. *Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A. and Fernández J.R.* Ambulatory blood pressure control with bedtime aspirin administration in subjects with prehypertension. *Am. J. Hypertens.*, 2009; 22:896-903.
10. *Hovens M.M., Snoep J.D., Eikenboom J.C. et al.* Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am. Heart. J.*, 2007;153(2), p.175-181.
11. *Kim Y.J. et al.* Evaluation of low-dose aspirin for primary prevention of ischemic stroke among patients with diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2015 Feb 15;7:8. doi: 10.1186/s13098-015-0002-y. eCollection 2015.
12. *Kurtz T.W., Griffin K.A., Bidani A.K., Davisson R.L., Hall J.E.* Recommendations for blood pressure measurement in animals: summary of an AHA scientific statement from the Council on High Blood Pressure Research, Professional and Public Educational Subcommittee. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005 Mar, 25(3), p. 478-479.
13. *Mark J. Alberts* Antithrombotic therapy for secondary stroke prevention. *Continuum Lifelong Learning Neurol.*, 2011, 17(6), p. 1255–1266.
14. *Mason P.J., Jacobs A.K., Freedman J.E.* Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, 46(6), p. 986-93.
15. *Oberg P.A., Tenland T. and Nilsson G.E.* Laser-Doppler flowmetry – a non-invasive and continuous method for blood flow evaluation in microvascular studies. *Acta Med. Scand. (Suppl.)*, 1984, vol. 687, p. 17–24.
16. *Stem M.D., Lappe D.L., Bowen P.D. et al.* Continuous measurement of tissue blood flow by laser-Doppler spectroscopy. *Am. J. Physiol.*, 1977, 232, p. H.441-H448.
17. *Thrift A.G., Cadilhac D.A., Thayabaranathan T. et al.* Global stroke statistics. *Int. J. Stroke*, 2014 Jan;9(1), p. 6-18.
18. *Воронина Т.А., Островская Р.У.* Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ. В кн.: Фисенко В.П., Арзамасцев Е.В. и др. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, М., 2000, с.153-158.