

## ВЛИЯНИЕ ЭПРОСАРТАНА НА СОСТОЯНИЕ ИНТРАВАСКУЛЯРНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Медведев И.Н., Кумова Т.А.

Курский институт социального образования – филиал Российского государственного университета

### Резюме

*Цель работы – оценить терапевтическое влияние эпросартана на состояние внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме. 32 больным назначен на 4 месяца эпросартан по 600 мг в сутки. Оценивались динамика перекисного окисления липидов в плазме и тромбоцитах, антиоксидантная защищенность жидкой части крови и кровяных пластинок, а также внутрисосудистая активность тромбоцитов. Результаты обработаны согласно критерию Стьюдента.*

*Результаты: применение эпросартана у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом оказывает позитивное влияние на синдром перекисидации и оптимизирует внутрисосудистую активность тромбоцитов. Продолжительное применение эпросартана способно закрепить достигнутый эффект.*

*Заключение: с целью снижения массы тела у больных АГ при МС необходимо сочетать применение эпросартана с немедикаментозными средствами.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, метаболический синдром, тромбоциты, эпросартан.

Во всем цивилизованном мире в настоящее время все шире распространяется такая патология как метаболический синдром (МС), поражая, в основном, население трудоспособного возраста. МС включает в себя артериальную гипертонию (АГ), инсулинорезистентность (ИР), андронное ожирение (АО), гиперлипидемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию и нарушение толерантности к глюкозе – НТГ [9]. При МС нередко возникают тромботические осложнения, во многом обуславливающиеся внутрисосудистой активацией тромбоцитов (ВАТ), приводящей к формированию тромбофилических состояний [1]. При этом механизмы активации тромбоцитарного звена гемостаза у больных АГ при МС нельзя считать полностью изученными. Не оценены возможности в плане коррекции тромбоцитарных дисфункций одной из наиболее перспективных по органопротекции групп гипотензивных средств – блокаторов ангиотензиновых рецепторов, одним из ярких современных представителей которых является эпросартан. Является актуальным определение возможностей эпросартана позитивно влиять на первичный гемостаз у больных АГ при МС. Авторами было высказано предположение, что этот препарат способен позитивно влиять на внутрисосудистую активность тромбоцитов у больных АГ при МС и может стать одним из компонентов системы профилактики тромбозов у данного контингента пациентов.

Сформулирована цель исследования: определить эффективность терапевтического влияния эпросартана на внутрисосудистую активность тромбоцитов у больных АГ при МС.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 32 больных среднего возраста с АГ 1–3 степени, риск 3–4 (критерии ВОЗ/МОАГ, 1999). У больных имелся метаболический синдром, включающий в себя АГ, НТГ, гиперлипидемию II б типа, АО (индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>, отношение объема талии к объему бедер более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин). В группу контроля вошли 28 здоровых людей аналогичного возраста. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы определяли по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) [3], тиобарбитуровой кислоты (ТБК) – активных продуктов – набором фирмы ООО “Агат-Мед” и антиокислительной активности (АОА) жидкой части крови [2]. В отмытых и ресуспендированных тромбоцитах определяли содержание АГП [3], базального и стимулированного уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты [11] в модификации [6]. Для косвенной оценки обмена арахидоновой кислоты (АА) в тромбоцитах, а также активности в них циклооксигеназы и тромбоксансинтазы использованы три пробы переноса по методу Ермолаевой Т.А. и соавт. [4] с регистрацией агрегации тромбоцитов на фотоэлектроколориметре [5]. Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови производился в камере Горяева. Морфологически внутрисосудистая активность тромбоцитов определялась визуально с использованием фазовоконтрастного микроскопа по Шитиковой А.С. и соавт.[8]. Для коррекции артериального давления и попытки коррекции ВАТ всем больным АГ при МС на 16 недель назначался блокатор ангиотензивных рецепторов – эпросартан в дозе

Таблица

## Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных АГ при МС на фоне лечения эпросартаном

| Параметры  | Эпросартан (n = 32, M±m) |                     |                      |                     | Контроль (n = 28, M±m) |
|--|--------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|------------------------|
|  | Исходные значения        | 4 нед.              | 16 нед.              | 4 нед. после отмены |                        |
| Дискоциты, %   | 50,84± 0,19              | 56,13± 0,05 p1<0,05 | 76,48± 0,034 p1<0,01 | 53,84± 0,18 p1<0,01 | 83,5± 0,06 p<0,01      |
| Диско-эхиноциты, %                                     | 28,41± 0,13              | 27,57± 0,26 p1<0,05 | 13,48± 0,03 p1<0,01  | 27,06± 0,13 p1<0,01 | 8,8± 0,12 p<0,01       |
| Сфероциты, %   | 15,11± 0,14              | 12,36± 0,12 p1<0,01 | 5,76± 0,02 p1<0,01   | 14,32± 0,09 p1<0,01 | 2,8± 0,04 p<0,01       |
| Сферо-эхиноциты, %                                     | 3,98± 0,02               | 2,86± 0,03 p1<0,01  | 3,42± 0,01 p1<0,01   | 3,57± 0,07 p1<0,01  | 1,9± 0,02 p<0,01       |
| Биполярные формы, %                                    | 1,66± 0,01               | 1,08± 0,08 p1<0,01  | 0,86± 0,04 p1<0,01   | 1,21± 0,06 p1<0,01  | 0,50± 0,05 p<0,01      |
| Сумма активных форм, %                                 | 49,16± 0,06              | 43,87± 0,16 p1<0,05 | 23,52± 0,18 p1<0,01  | 46,16± 0,03 p1<0,01 | 16,5± 0,08 p<0,01      |
| Число тромбоцитов в агрегатах, %                       | 13,42± 0,18              | 11,52± 0,07 p1<0,05 | 8,45± 0,13 p1<0,01   | 13,87± 0,07 p1<0,01 | 6,21± 0,02 p<0,01      |
| Число малых агрегатов по 2–3 тромб.                    | 18,24± 0,08              | 16,12± 0,07 p1<0,05 | 7,65± 0,02 p1<0,01   | 17,47± 0,11 p1<0,01 | 3,10± 0,04 p<0,01      |
| Число средних и больших агрегатов, по 4 и более тромб. | 4,9± 0,04                | 4,01± 0,03 p1<0,01  | 1,05± 0,06 p1<0,01   | 4,6± 0,02 p1<0,01   | 0,12± 0,005 p<0,01     |

**Условные обозначения:** p – достоверность различий между группами больных и здоровых; p<sub>1</sub> – достоверность изменений показателей в группе больных на фоне лечения по сравнению с исходом; \* – достоверность не получена.

600 мг 1 раз в сутки. Все пациенты проходили полное обследование с помощью изложенных методов в начале лечения, через 4 и 16 нед. применения эпросартана и через 4 нед. после его отмены с возвращением к прежним схемам лечения. Статистическая обработка результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента [10].

#### Результаты исследования

В ходе лечения эпросартаном побочных эффектов выявлено не было ни в одном случае; 16-недельная терапия больных АГ при МС сопровождалась достоверной динамикой артериального давления (АД): в исходе систолическое АД – 174,6 ± 3,9 мм рт.ст., диастолическое – 105,2 ± 2,5 мм рт.ст. На фоне лечения эпросартаном АД удалось стабилизировать на уровне: систолическое – 126,1 ± 4,6 мм рт.ст, диастолическое – 88,2 ± 2,4 мм рт.ст.

В конце 16-недельного курса терапии отмечено увеличение АОА плазмы (29,15±0,01 %) и снижение перекисидации липидов крови. Так, уровень первичных продуктов ПОЛ – АГП снизился до 1,86±0,03 Д<sub>233</sub>/1мл (p<0,01). Содержание вторичных продуктов свободно-радикального окисления липидов – ТБК активных соединений – также подверглось достоверной динамике (4,18±0,01 мкмоль/л.). Эпросартан тормозил активированное внутритромбоцитарное ПОЛ. Уровень АГП в тромбоцитах на фоне применения препарата составил 2,92 ± 0,01 Д<sub>233</sub>/10<sup>9</sup> тр. (в исходе – 3,38 ± 0,04 Д<sub>233</sub>/10<sup>9</sup> тр.), базальный и стимулированный МДА так же снизились, составив 1,23 ± 0,002 нмоль/10<sup>9</sup> тр. и 8,11±0,03 нмоль/10<sup>9</sup> тр. соответственно. На фоне 16-недельного лечения эпросартаном произошло достоверное уменьшение секреции МДА тромбоцитами – 6,88±0,01 нмоль/10<sup>9</sup> тр.

В результате лечения выявлена положительная динамика исследованных показателей тромбоцитарного гемостаза. Количество тромбоцитов на фоне лечения не изменилось. Исходно укороченная длительность кровотечения у пациентов – 83,2±0,35с., в контроле – 141,0±1,20с. претерпела положительную динамику и составила на фоне 16-недельного приема эпросартана 120,1±0,12с. (p<0,01).

Определена достоверная позитивная динамика активности арахидонового обмена в тромбоцитах по данным трех проб переноса. Снижение тромбоксанообразования в простой пробе (39,8±0,08 %) наступало в результате ослабления активности основных ферментов обмена АА в тромбоцитах (циклооксигеназы – до 69,4±0,03 % и тромбоксансинтетазы – до 60,3±0,01 %). Очевидно, стабильность гемодинамики у больных АГ при МС на фоне приема эпросартана во многом обусловлена снижением активности тромбоцитов, уменьшая риск тромботических осложнений.

У больных на фоне эпросартана происходила выраженная оптимизация ВАТ (табл.). Так, у пациентов на фоне лечения отмечалось достоверное увеличение в кровотоке дискоидных форм кровяных пластинок, снижение активных форм тромбоцитов (23,52±0,18 %) за счет уменьшения всех их разновидностей (диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм). Уменьшилось количество свободно циркулирующих в крови малых тромбоцитарных агрегатов – до 7,65±0,02 %, средних и больших агрегатов – до 1,05±0,06 %, число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты в конце лечения, составило 8,45±0,13 %. Эти данные свидетельствуют о позитивном влиянии эпросартана на микроциркуляцию у больных АГ при МС. Через 4 нед. после отмены препарата антропометрические параметры не изме-

нились, а биохимические и гематологические показатели восстановились на уровне, близком к исходному.

### Обсуждение

Ослабление свободнорадикального окисления в жидкой части крови и нормализация артериального давления на фоне эпросартана во многом оптимизируют состояние сосудистого эндотелия, обеспечивая уменьшение различных стимулирующих влияний на тромбоциты, имеющих место при АГ на фоне МС. Уменьшение активности ПОЛ в мембранах тромбоцитов обеспечивает оптимизацию активности ферментных систем кровяных пластинок и рецепторов на их поверхности. В частности, понижение активности ферментов обмена арахидоната в тромбоцитах со снижением образования в них тромбоксана обеспечивает антитромботический эффект эпросартана у больных АГ при МС.

Улучшение показателей ВАТ у больных на фоне приема эпросартана говорит о его позитивном влиянии на микроциркуляцию в результате суммации его оптимизирующих влияний на различные проявления метаболического синдрома. При отсутствии прямого дезагрегирующего действия эпросартан уменьшает

ВАТ, опосредуя свое влияние на тромбоциты через нормализацию гемодинамики, снижение ПОЛ и стабилизацию сосудистой стенки.

Оптимизация ВАТ, сочетающаяся с ослаблением синдрома перекисидации, говорит о значении препарата в плане первичной профилактики тромботических осложнений. Для стойкой нормализации тромбоцитарных функций проводимая терапия должна быть продолжительной, т. к. положительное действие эпросартана на тромбоцитарный гемостаз больных АГ при МС постепенно нивелируется после его отмены.

### Заключение

Эпросартан позитивно влияет на синдром перекисидации и корректирует внутритромбоцитарные механизмы регуляции кровяных пластинок у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме. Эпросартан способен ингибировать повышенную активность тромбоцитов *in vivo*. Стабилизация этого эффекта возможна при длительном применении препарата. Для стойкой коррекции функций тромбоцитов у больных АГ при МС требуется назначать эпросартан длительно.

### Литература

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В. и др. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб: Изд. СПб. ГМУ;1999.
2. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск.2000:150.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови //Лабор. дело.1983; 3: 33–36.
4. Ермолаева Т.А., Головина О.Г., Морозова Т.В. и др. Программа клинико-лабораторного исследования больных тромбоцитопатиями. СПб.:1992:12–13.
5. Захария Е.А., Кипах М.В. Упрощенный способ определения агрегации и дезагрегации тромбоцитов // Лабораторное дело. 1989; 1: 36–38.
6. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз// Бюлл. экспер. биологии и медицины.1979; 5: 414–417.
7. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н. и др. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией// Тер.архив.1998; 12: 19–23.
8. Шитикова А.С., Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации и его значение в клинической практике// Клинич. и лабор. диагностика.1997; 2: 23–35.
9. Углова М.В., Углов Б.А., Архипов В.В. и др. Применение методов морфометрии и статистического анализа в морфологических исследованиях. Куйбышев.-1982:28–29.
10. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years//Eur. Heart J. 1998; 19: 3–11.
11. Schmith J.B., Jngerman C.M., Silver M.J. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin, production by human platelet// J. lab. Clin.Med.1976; 88: 167–172.

### Abstract

*Aim: To study therapeutic effects of eprosartan on intravascular platelet activity in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS).*

*Material and methods: In total, 32 participants received eprosartan (600 mg/d) for 4 months. Dynamics of lipid peroxidation in plasma and platelets, antioxidant potential of blood serum and platelets, intravascular platelet activity were assessed. The data were analyzed using Student's t test.*

*Results: In individuals with AH and MS, eprosartan therapy reduced lipid peroxidation and optimized intravascular platelet activity. Long-term eprosartan treatment could strengthen this beneficial effect.*

*Conclusion. To decrease body weight in persons with AH and MS, eprosartan should be combined with non-pharmaceutical methods.*

**Keywords:** Arterial hypertension, metabolic syndrome, platelets, eprosartan.

Поступила 27/12-2006