

ВЛИЯНИЕ ЛИЗИНОПРИЛА НА ТРОМБОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С НАРУШЕНИЕМ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ

Медведев И.Н., Гамolina О.В.

Курский институт социального образования – филиал Российского государственного социального университета

Резюме

Работа предпринята с целью оценки влияния ингибитора ангиотензинпревращающего фермента – лизиноприла (Диротон, “Gedeon Richter”, Венгрия) на агрегационную способность тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе.

35 больным назначали лизиноприл на 12 недель. Оценивали динамику липидного спектра крови, перекисного окисления липидов в плазме и тромбоцитах, антиоксидантную защищенность жидкой части крови и кровяных пластинок, а также агрегационную активность тромбоцитов. Результаты обработаны согласно критерию Стьюдента.

Применение лизиноприла у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе оказывает позитивное влияние на синдром пероксидации и нормализует агрегацию тромбоцитов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, тромбоциты, лизиноприл.

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) нередко сочетается с различными компонентами метаболического синдрома, одним из которых является инсулинорезистентность, проявляющаяся на клиническом уровне нарушением толерантности к глюкозе (НТГ). Это способно усугубить течение АГ, способствовать дислипидемическим изменениям и, в конечном счете, повысить риск внутрисосудистого тромбообразования [1]. Ведущим механизмом возникновения тромбогенной опасности у больных АГ с НТГ является стимуляция (через активацию симпатoadреналовой системы) активности тромбоцитов. В то же время терапевтические возможности современных гипотензивных средств, эффективно контролирующих уровень артериального давления в плане коррекции первичного гемостаза у больных АГ с НТГ, изучены недостаточно.

Большое количество современных исследований выполняется с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), т. к. эти препараты способны вызывать ремоделирование сердца и сосудов, в значительной мере улучшая качество жизни и увеличивая ее продолжительность у больных с АГ. Одним из ведущих механизмов позитивного влияния иАПФ на сердечно-сосудистую систему считается выраженное ослабление гуморального митогенного влияния ангиотензина II, что во многом обуславливает уменьшение гипертрофии миокарда и задержку атеросклеротического процесса. При этом недостаточно изучено влияние иАПФ у больных АГ с НТГ на тромбоцитарный гемостаз. В этой связи сформулирована цель исследования: провести оценку влияния одного из часто назначаемых больным АГ с НТГ иАПФ – лизиноприла – на агрегационную способность тромбоцитов.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 35 больных среднего возраста с АГ 1–2 степени, риск 1–2, с НТГ. Группу контроля составили 27 здоровых людей аналогичного возраста. Взятие крови производилось после 14-часового голодания. В плазме оценивали уровни общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы “Витал Диагностикум”; общие липиды (ОЛ) набором фирмы “Лахема” (Чехия); ХС ЛПНП рассчитывали по W.Friedwald et. al. [3]; ХС ЛПОНП определяли по известной формуле (содержание ТГ/2,2). Уровень общих фосфолипидов (ОФЛ) определяли по содержанию фосфора [4]. Трактовка результатов производилась согласно критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейским обществом по изучению атеросклероза, Европейским обществом кардиологов и гипертензии [5, 6, 7]. Активность внутритромбоцитарного перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по концентрации ацилгидроперекисей (АГП) [8], базального и стимулированного уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты [9] в модификации авторов [10]. Внутритромбоцитарную антиоксидантную систему характеризовали активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [11]. В отмытых и ресуспендированных тромбоцитах определяли содержание холестерина энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы “Витал Диагностикум” и фосфолипидов по фосфору [4]. Производилось исследование активности и времени образования тромбопластина [12]. Осуществлялся подсчет коли-

Таблица

Агрегационная активность тромбоцитов у лиц с АГ и НТГ на фоне лечения лизиноприлом

Параметры		Лизиноприл (n=35, M±m)				Контроль (n=27, M±m)
		Исходные значения	4 нед.	12 нед.	4 нед. после отмены	
агрегация тромбоцитов	АДФ, с	27,5± 0,04	32,0± 0,05 p ₁ < 0,01	43,1± 0,09 p ₁ < 0,01	28,0± 0,06 *	42,5± 0,02 p<0,01
	Коллаген, с	24,8± 0,15	25,6± 0,03 p ₁ < 0,01	33,4± 0,11 p ₁ < 0,01	24,9± 0,07 *	33,3± 0,06 p<0,01
	Тромбин, с	40,1± 0,06	44,7± 0,05 p ₁ < 0,01	54,2± 0,09 p ₁ < 0,01	41,5± 0,03 *	55,9± 0,05 p<0,01
	Ристомидин, с	28,3± 0,07	36,3± 0,07 p ₁ < 0,01	45,8± 0,06 p ₁ < 0,01	29,0± 0,12 *	46,4± 0,09 p<0,01
	H ₂ O ₂ , с	34,9± 0,12	38,6± 0,12 p ₁ < 0,01	47,0± 0,05 p ₁ < 0,01	33,8± 0,11 *	46,2± 0,03 p<0,01
	Адреналин, с	69,5± 0,11	76,4± 0,11 p ₁ < 0,01	97,6± 0,07 p ₁ < 0,01	69,9± 0,09 *	97,0± 0,04 p<0,01
	АДФ + адреналин, с	24,2± 0,07	28,2± 0,07 p ₁ < 0,01	35,4± 0,07 p ₁ < 0,01	25,2± 0,07 *	35,7± 0,08 p<0,01
	АДФ + коллаген, с	17,6± 0,02	20,3± 0,03 p ₁ < 0,01	28,0± 0,04 p ₁ < 0,01	16,9± 0,09 *	28,0± 0,11 p<0,01
	Адреналин + коллаген, с	13,6± 0,07	17,8± 0,08 p ₁ < 0,01	30,0± 0,05 p ₁ < 0,01	13,7± 0,05 *	29,4± 0,10 p<0,01
АДФ + Коллаген + адреналин, с		11,4± 0,08	14,7± 0,05 p ₁ < 0,01	23,1± 0,15 p ₁ < 0,01	11,5± 0,11 *	23,4± 0,09 p<0,01

Условные обозначения: p – достоверность различий между группами больных и здоровых; p₁ – достоверность изменений показателей в группе больных по сравнению с исходом; * – достоверность не получена.

чества тромбоцитов в капиллярной крови с помощью камеры Горяева, оценка длительности кровотечения и определение адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов (АААТ) при контакте с поверхностью кожной ранки по методам Шитиковой А.С. (1999). Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом по Шитиковой А.С., (1999) с использованием в качестве индукторов АДФ ($0,5 \times 10^{-4}$ М.), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед/мл., НПО “Ренам”), адреналина ($5,0 \times 10^{-6}$ М., завод Гедеон Рихтер) и перекиси водорода ($7,3 \times 10^{-3}$ М.), а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена для моделирования реальных условий кровотечения. С целью коррекции артериального давления и определения динамики агрегационной активности всем 35 пациентам назначался лизиноприл (диротон, производства фирмы “Gedeon Richter”, Венгрия) 10 мг 1 раз в сутки утром, с оценкой клинических и лабораторных показателей в начале лечения, через 12 недель терапии и через 1 месяц после ее отмены. Статистическая обработка результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента [13].

Результаты исследования

В ходе терапии лизиноприлом побочных эффектов выявлено не было. У больных АГ с НТГ достигнут стабильный гипотензивный эффект. Исходно повышенное артериальное давление у пациентов (систолическое – 172,6±4,1 мм рт.ст, диастолическое – 107,3±

3,2 мм рт.ст.) спустя 2 недели лечения стабилизировалось на уровне: систолическое – 125,3±4,8 мм рт.ст., диастолическое – 87,3±1,6 мм рт.ст.

У всех обследованных больных в исходном состоянии выявлен нормальный липидный профиль плазмы при активации свободно-радикального окисления липидов плазмы. Лизиноприл не влиял на липидный спектр крови (ОЛ – 7,6±0,03 г/л., общий холестерин и триглицериды – 5,26±0,03 ммоль/л. и 2,12±0,08 ммоль/л. соответственно), не повышал концентрацию ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП и не влиял на содержание ХС ЛПВП (1,26±0,09 ммоль/л) и ОФЛ (1,93±0,05 ммоль/л.). Отсутствие влияния лизиноприла на липидный обмен доказывается также стабильностью на фоне его применения градиента ОХС/ОФЛ (2,72±0,14) и коэффициента атерогенности плазмы (2,41±0,11).

Установлено, что лизиноприл достоверно ослаблял активированное внутритромбоцитарное ПОЛ. Уровень АГП в тромбоцитах больных, принимавших препарат, составил 2,74±0,08 Д₂₃₃/10⁹ тр. (в исходе – 3,22±0,02 Д₂₃₃/10⁹ тр.), при этом содержание базального и стимулированного МДА снизилось до 0,89±0,003 нмоль/10⁹ тр. и 7,20±0,04 нмоль/10⁹ тр. соответственно, обеспечивая уменьшение к концу курса лечения лизиноприлом выделение МДА тромбоцитами до 6,31±0,05 нмоль/10⁹ тр.

В результате применения препарата у больных АГ с НТГ достоверно усилилась антиоксидантная защита тромбоцитов. К концу лечения лизинопри-

лом активность каталазы тромбоцитов увеличилась до $8900,0 \pm 9,60$ МЕ/ 10^9 тр. и СОД до $1450,0 \pm 4,11$ МЕ/ 10^9 тр. по сравнению с исходом ($5400,0 \pm 22,00$ МЕ/ 10^9 тр. и $1200,0 \pm 4,19$ МЕ/ 10^9 тр. соответственно, $p < 0,01$).

Перед назначением лизиноприла у больных выявлено усиленное тромбопластинообразование. Время синтеза тромбопластина составляло $2,78 \pm 0,011$ минут, а его активность – $9,9 \pm 0,06$ сек. В группе сравнения аналогичные показатели равнялись $2,53 \pm 0,004$ минут и $12,3 \pm 0,06$ сек., соответственно. В результате 12 нед. применения лизиноприла у больных удалось повысить время образования тромбопластина до $2,76 \pm 0,04$ мин., снизив одновременно его активность до $12,1 \pm 0,09$ сек. Использование лизиноприла у больных АГ с НТГ способствовало нормализации активности тромбоцитарного гемостаза. Содержание тромбоцитов в крови пациентов на фоне лечения осталось на прежнем уровне. Продолжительность кровотечения у лиц с АГ и НТГ (в исходном состоянии – $86,3 \pm 0,10$ сек.) на фоне терапии приблизились к значению контроля, составив через 12 нед. – $126,7 \pm 0,12$ сек. Адгезивно-агрегационная активность кровяных пластинок снизилась, составив к концу курса лечения $32,6 \pm 0,09$ %. Способность тромбоцитов к агрегации до лечения у лиц с АГ и НТГ оказалась повышенной. Так, наиболее активно АТ развивалась под влиянием коллагена ($24,8 \pm 0,15$ с.), несколько медленнее – с АДФ и ристомидином, еще позднее – с H_2O_2 ($34,9 \pm 0,12$ сек.) и тромбином ($40,1 \pm 0,06$ с.). Позднее всего АТ у больных наступала под влиянием адреналина ($69,5 \pm 0,11$ с.). Комбинации индукторов способствовали их взаимопотенцированию и ускорению АТ у больных, возникавшей почти в двое быстрее, чем у здоровых людей.

К моменту окончания курса лечения лизиноприлом у больных выявлено снижение активности АТ. Раньше всего тромбоциты больных в результате терапии реагировали на коллаген, АДФ и ристомидин, позднее возникала реакция на H_2O_2 и тромбин. Наибольшая длительность реакции тромбоцитов отмечена для адреналина $97,6 \pm 0,07$ сек. В случае применения сочетания индукторов АТ замедлялась в равной степени при всех примененных комбинациях (таблица).

Обсуждение

Лизиноприл при применении в течение 12 нед. эффективно корректирует АД, не оказывая влияния на липидный обмен и НТГ. Для коррекции НТГ и обуславливающей ее инсулинорезистентности необходимо сочетанное применение немедикаментозных подходов и препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину. Достоверное ослаб-

ление ПОЛ в плазме при нормализации уровня артериального давления при приеме больным лизиноприла позитивно влияет на сосудистый эндотелий, способствуя нормализации уровня различных стимулирующих влияний на тромбоциты, возникающих при АГ с НТГ. Все это обеспечивает нормализацию ПОЛ в тромбоцитах, способствует созданию условий для нормализации активности ферментных систем кровяных пластинок и рецепторов на их поверхности. Выраженная позитивная динамика активности кровяных пластинок обусловлена нормализующим влиянием на них лизиноприла в результате коррекции активности ПОЛ в тромбоцитах и уменьшении стимулирующего влияния ангиотензина II на рецепторы мембраны кровяных пластинок. Удлинение времени развития АТ под влиянием ристомидина у больных, принимавших лизиноприл, объясняется снижением в крови уровня адгезивной молекулы – фактора Виллебранда, благодаря снижению общего периферического сопротивления и уменьшения уровня стимулятора его синтеза – ангиотензина II. Нарастание в результате лечения резистентности тромбоцитов к перекиси водорода, зарегистрированное по повышению длительности АТ с H_2O_2 , указывает на возросшую активность системы антиокисления в тромбоцитах и, в частности, каталазы и супероксиддисмутазы, что было подтверждено прямым исследованием их активности в кровяных пластинках.

Выраженное позитивное действие лизиноприла на адгезивную и агрегационную функцию тромбоцитов у больных АГ с НТГ связано не только с контролем ПОЛ в мембранах тромбоцитов, но и с уменьшением активности их ферментных систем, в т.ч. тромбоксанообразования. Ослабление функций тромбоцитов у лиц с АГ и НТГ обеспечивает снижение генерации тромбопластина в просвете сосудов, вызывая исключение пристеночного фибринообразования, существенно снижая риск тромбоза.

Снижение достигнутых позитивных эффектов лизиноприла у больных АГ с НТГ после его отмены указывает на то, что терапия данным препаратом должна быть длительной, что позволит проводить эффективную первичную профилактику сосудистых осложнений у лиц с АГ и НТГ.

Выводы

1. Назначение лизиноприла больным артериальной гипертонией с нарушением толерантности к глюкозе нормализует ПОЛ в тромбоцитах и тромбопластинообразование, не влияя на липидный спектр крови.

2. Установлено, что лизиноприл нормализует адгезию и агрегацию тромбоцитов у больных АГ с НТГ в течение 12 недель.

Литература

1. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В. и др. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб: Изд. СПб. ГМУ;1999.
2. 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.-с. 19–23.
3. Fridwald W.T., Levy R.J., Fredrickson L.S. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge //Clinical Chem. 1972.-vol. 18.-p. 499–502.
4. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск “Беларусь”-1982.
5. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years // Eur. Heart J. 1998.-vol. 19.-p. 3–11.
6. Pyorala K., De Backer G., Graham J. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Task Force European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension //Eur. Heart J. 1994.-vol. 15.-p. 1300–1331.
7. Report of the National Cholesterol Education program: expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood in adults //Arch intern. Med. 1988.-vol. 148.-p. 36–69.
8. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело.1983.-№ 3.-с. 33–36.
9. Schmith J.B., Ingerman C.M., Silver M.J. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin, production by human platelet //J. lab. Clin.Med.1976.-vol. 88.-p. 167–172.
10. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз// Бюлл. экспер. биологии и медицины.1979.-№ 5.-с. 414–417.
11. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте// Тер. архив1998.-№ 12.-с. 19–23.
12. Biggs R., Doyglas A.S., Macfarlane R.G. The formation of the thromboplastin in human blood //J.Physiol.1953.-vol.119.-p. 89–104.
13. Углова М.В., Углов Б.А., Архипов В.В. и др. Применение методов морфометрии и статического анализа в морфологических исследованиях. Куйбышев.- 1982.

Abstract

The study investigated ACE inhibitor lisinopril (Diroton, Gedeon Richter, Hungary) effects on platelet aggregation in patients with arterial hypertension (AH) and impaired glucose tolerance (IGT).

Lisinopril was administered to 35 patients for 12 weeks. Dynamics of lipid profile, plasma and platelet lipid peroxidation, blood and platelet antioxidant potential, and platelet aggregation were assessed. Statistical methods included t-test.

Lisinopril therapy in AH and IGT patients improved platelet aggregation and reduced peroxidation syndrome.

Keywords: Arterial hypertension, impaired glucose tolerance, platelets, lisinopril.

Поступила 04/05-2008

**ЭЛЕКТРОННЫЙ СПРАВОЧНИК ДЛЯ ВРАЧЕЙ
«MEDI.RU – ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ»**

- Досье по фармацевтическим препаратам для профессионалов здравоохранения – подробные иллюстрированные описания, подборки статей, монографии о препаратах
- Избранные полнотекстовые статьи из 40 медицинских журналов.
- Доклады на конференциях, конгрессах и симпозиумах.
- Монографии ведущих специалистов – полный текст в электронном виде.

***Справочник MEDI.RU распространяется среди врачей бесплатно и свободно!
Его можно без ограничений копировать с компьютера на компьютер.***

Справочник MEDI.RU на компакт-диске можно получить бесплатно, отправив нам запрос:

- по электронной почте 1@medi.ru
- по почте 119136, Москва, 2-й Сетуньский проезд, 13-2-118
- по факсу / телефону (495) 780-0420, (495) 507-5502

**Чтобы выслать Вам бесплатный MEDI.RU CD, мы должны знать:
Фамилию ИО, точный почтовый адрес с индексом для высылки CD,
специальность, место работы, должность, телефон, e-mail (если есть)
Запрос может содержать список лиц.**

**Вам будет предоставлено соответствующее количество MEDI.RU CD.
Справочник MEDI.RU доступен в сети Интернет на сайте: www.medi.ru**