

ОСЛАБЛЕНИЕ АГРЕГАЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ НА ФОНЕ ЛОЗАРТАНА

Медведев И.Н., Кумова Т.А.

Курский институт социального образования – филиал Российского государственного социального университета

Резюме

Проведена оценка влияния блокатора ангиотензина II на агрегационную способность тромбоцитов у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме. 35 больным назначали лозартан на 16 нед. Оценивали динамику перекисного окисления липидов в плазме и тромбоцитах, антиоксидантную защищенность жидкой части крови и кровяных пластинок, а также агрегационную активность тромбоцитов. Результаты обработаны с использованием критерия Стьюдента.

Применение лозартана у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме оказывает позитивное влияние на синдром пероксидации и оптимизирует агрегацию тромбоцитов.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболический синдром, тромбоциты, лозартан.

В настоящее время у больных артериальной гипертонией (АГ) все чаще отмечается метаболический синдром (МС), включающий в себя абдоминальное ожирение (АО), инсулинорезистентность (ИР), гиперлипидемию и гиперхолестеринемию [1,4]. В этой связи исследование различных аспектов МС приобретает особую актуальность. Каждый компонент МС в отдельности и, особенно, в совокупности вызывает усиление агрегации тромбоцитов [1], что способствует увеличению риска тромботической опасности. Ведущим механизмом возникновения последней у лиц с МС является стимуляция компонентами МС активности тромбоцитов. При этом терапевтические возможности современных гипотензивных средств, которые больные вынуждены принимать годами, в плане коррекции первичного гемостаза у больных АГ при МС изучены недостаточно.

Особое внимание в условиях современности уделяется блокаторам рецепторов ангиотензина II (АТ II). Признано, что препараты данной группы способны вызывать деремоделирование сердца и сосудов, в значительной мере улучшая качество жизни и увеличивая ее продолжительность у больных с АГ. Одним из ведущих механизмов позитивного влияния блокаторов АТ II на сердечно-сосудистую систему считается выраженное ослабление гуморального митогенного влияния ангиотензина II, что во многом обуславливает уменьшение гипертрофии миокарда и задержку атеросклеротического процесса. Вместе с тем не выяснено действие блокаторов АТ II у больных АГ при МС на тромбоцитарный гемостаз в плане ослабления риска тромботических осложнений. В этой связи сформулирована цель исследования: провести оценку влияния одного из часто назначаемых больным АГ при МС блокаторов АТ II – лозартана – на агрегационную способность тромбоцитов.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 35 больных АГ 1–3 степени, риск 3–4, среднего возраста. У больных отмечался кластер метаболического синдрома, состоящий из нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), легкой гиперлипидемии II б типа, АО (индекс массы тела более 30 кг/м^2 , отношение объема талии к объему бедер более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин). Группу контроля составили 28 здоровых лиц аналогичного возраста. Активность внутритромбоцитарного перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по концентрации ацилгидроперекисей (АГП) [2], базального и стимулированного уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты [9] в известной модификации [3]. Внутритромбоцитарную антиоксидантную систему характеризовали активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [5]. Производилось исследование активности и времени образования тромбопластина [8]. Осуществлялся подсчет количества 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. [6]. Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом по Шитиковой А.С., с использованием в качестве индукторов АДФ ($0,5 \times 10^{-4} \text{ М.}$), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина ($0,125 \text{ ед/мл.}$), адреналина ($5,0 \times 10^{-6} \text{ М.}$) и перекиси водорода ($7,3 \times 10^{-3} \text{ М.}$), а также сочетания АДФ + адреналин, АДФ + коллаген, адреналин + коллаген, АДФ + адреналин + коллаген, АДФ + адреналин + тромбин для моделирования реальных условий кровотока. С целью коррекции артериального давления всем 35 пациентам рекомендовали лозартан 50 мг 1 раз в сутки с оценкой клинических и лабораторных показателей в начале лечения, через 4 и 16 недель терапии и через 1

Таблица

Агрегационная активность тромбоцитов больных на фоне лечения лозартаном

Параметры		Лозартан, (n=35; M±m)				Контроль (n=28, M±m)
		Исходные значения	4 нед.	16 нед.	4 нед. после отмены	
АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ	АДФ, с	23,0± 0,10	26,8± 0,04 p1< 0,05	37,0± 0,09 p1< 0,01	24,6± 0,12 *	42,1± 0,05 p<0,01
	Коллаген, с	20,0± 0,14	22,3± 0,16 p1< 0,05	29,2± 0,10 p1< 0,01	20,8± 0,13 *	33,2± 0,04 p<0,01
	Тромбин, с	36,2± 0,05	42,2± 0,11 p1< 0,05	48,6± 0,14 p1< 0,01	36,5± 0,15 *	55,0± 0,16 p<0,01
	Ристомицин, с	23,1± 0,07	26,9± 0,01 p1< 0,01	39,1± 0,10 p1< 0,01	22,8± 0,09 *	45,2± 0,07 p<0,01
	H ₂ O ₂ , с	28,1± 0,16	32,9± 0,11 p1< 0,05	41,9± 0,07 p1< 0,01	29,4± 0,16 *	46,8± 0,02 p<0,01
	Адреналин, с	65,9± 0,04	73,1± 0,14 p1< 0,01	89,0± 0,06 p1< 0,01	67,6± 0,14 *	95,2± 0,6 p<0,01
	АДФ + адреналин, с	22,4± 0,10	26,9± 0,04 p1< 0,05	32,3± 0,12 p1< 0,01	22,8± 0,13 *	34,8± 0,3 p<0,01
	АДФ + коллаген, с	18,7± 0,12	20,3± 0,05 p1< 0,01	26,3± 0,09 p1< 0,01	19,6± 0,16 *	26,6± 0,17 p<0,01
	Адреналин + коллаген, с	13,6± 0,18	17,1± 0,12 p1< 0,05	28,4± 0,13 p1< 0,01	13,5± 0,08 *	29,10± 0,16 p<0,01
	АДФ + адреналин + коллаген, с	13,5± 0,04	14,8± 0,07 p1< 0,01	19,7± 0,06 p1< 0,01	13,8± 0,14 *	22,5± 0,15 p<0,01
	АДФ + адреналин + тромбин, с	12,9± 0,02	14,2± 0,03 p1< 0,01	20,1± 0,12 p1< 0,01	13,3± 0,18 *	20,6± 0,2 p<0,01

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

месяц после его отмены. Статистическая обработка результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента [7].

Результаты исследования

В результате применения лозартана побочных эффектов выявлено не было. У больных АГ при МС отмечен стабильный гипотензивный эффект. В исходе цифры артериального давления у пациентов составляли: систолическое – 168,6±2,1 мм рт.ст., диастолическое – 106,2±1,6 мм рт.ст. Через 1 нед. лечения артериальное давление стабилизировалось на уровне: систолическое – 132,4±0,13 мм.рт.ст., диастолическое – 91,2±0,11 мм рт.ст. и осталось в последующем на достигнутых значениях.

Лозартан достоверно тормозил активированное внутритромбоцитарное ПОЛ. Содержание АГП в тромбоцитах на фоне применения препарата составило 2,79±0,04 Д₂₃₃/10⁹ тр. (в исходе 3,41±0,05 Д₂₃₃/10⁹ тр.), базальный и стимулированный МДА также снизились, составив 0,95±0,002 нмоль/10⁹ тр. и 7,61±0,04 нмоль/10⁹ тр., соответственно. В конце курса лечения лозартаном развилось достоверное уменьшение выделения МДА тромбоцитами – 6,69±0,04 нмоль/10⁹ тр.

Ферменты тромбоцитов антиоксидантной защиты у пациентов в конце терапии лозартаном достоверно повысили свою активность: каталаза до 7600,0±18,53 МЕ/10⁹ тр. и СОД – до 1562,0±1,18 МЕ/10⁹ тр. по

сравнению с исходом (4850,0±17,48 МЕ/10⁹ тр. и 1010,0±4,2 МЕ/10⁹ тр., соответственно, p<0,01).

Перед назначением терапии у больных отмечалось усиленное тромбопластинообразование. Время синтеза активного тромбопластина составляло 2,95±0,001 мин., а его активность – 10,3±0,01с. В группе контроля аналогичные показатели равнялись 2,51±0,02 мин. и 12,5±0,03с. соответственно. К концу лечения лозартаном у больных увеличилось время образования тромбопластина (2,72±0,008 мин.) и уменьшилась его активность (12,4±0,03с.). Применение лозартана у больных АГ при МС обусловило положительную динамику тромбоцитарного гемостаза. Количество тромбоцитов осталось на прежнем уровне. Длительность кровотечения у больных (в исходном состоянии – 79,2±0,05с.) на фоне терапии претерпела положительную динамику, составив через 16 нед. 112,1±0,06с. Адгезивно-агрегационная активность тромбоцитов снизилась, составив к концу курса лечения 40,1±0,02 %. Агрегационная активность тромбоцитов в исходном состоянии у лиц с АГ при МС оказалась нарушенной. Наиболее активно АТ развивалась под влиянием коллагена (20,0±0,14с.), несколько медленнее – с АДФ и ристомицином, еще позднее – с H₂O₂ (28,1±0,16с.) и тромбином (36,2±0,05с.). Самая поздняя АТ у больных наступала под влиянием адреналина (65,9±0,04с.) Сочетание индукторов способствовало их взаимопотенцированию и ускорению АТ у

больных, возникавшей почти вдвое быстрее, чем у здоровых людей.

В результате лечения лозартаном у больных зарегистрировано торможение АТ. Наиболее активно тромбоциты больных реагировали на коллаген, АДФ и ристомицин, менее активно – на H_2O_2 и тромбин. Максимальная длительность возникновения АТ наблюдалась у адреналина $89,0 \pm 0,06$ с. При сочетании индукторов АТ замедлялась в равной степени при всех примененных комбинациях (таблица).

Обсуждение

Лозартан снижал интенсивность ПОЛ в жидкой части крови и нормализовал артериальное давление, улучшая, тем самым, гемодинамику, обеспечивая уменьшение различных стимулирующих влияний на кровяные пластинки, отмечающиеся при АГ с МС. При этом ослабление активности ПОЛ в мембранах тромбоцитов обеспечивает оптимизацию состояния ферментных систем кровяных пластинок и рецепторов на их поверхности. Снижение ААТ и АТ у больных на фоне применения лозартана можно расценивать как позитивно влияющее на тромбоцитарный гемостаз в результате уменьшения интенсивности ПОЛ в тромбоцитах, расширения периферических сосудов с улучшением реологии крови, не исключая прямого положительного воздействия препарата на рецепторные и пострецепторные механизмы кровяных пластинок, в т.ч. на рецепторы АТ II, имеющиеся на их поверхности. Увеличение времени развития АТ под влиянием ристомицина у больных на фоне приема лозартана обусловлено понижением содержания в крови фактора Виллебранда, за счет уменьшения общего периферического сопротивления и снижения

рецепции тканями стимулятора его синтеза – ангиотензина II. Увеличение резистентности тромбоцитов к перекиси водорода, зарегистрированное в удлинении 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.

Лозартан способен оптимизировать у больных АГ при МС адгезивную и агрегационную функцию тромбоцитов, возможно за счет ослабления ПОЛ в мембранах тромбоцитов и снижения активности их ферментных систем, в т.ч. тромбоксанообразования. Очевидно, что позитивная динамика функций тромбоцитов у больных на фоне терапии способствует снижению генерации тромбопластина в их сосудистом русле, вызывая нивелирование тромбопении и пристеночного фибринообразования, что существенно ослабляет риск тромботических осложнений.

Нивелирование положительных эффектов лозартана у больных АГ при МС после его отмены указывает на то, что терапия им должна быть длительной. Долговременное назначение препарата таким пациентам способно обеспечить эффективную первичную профилактику сосудистых осложнений.

Выводы

1. У лиц с АГ при МС лозартан может в значительной мере ослаблять ПОЛ в тромбоцитах, тромбопластинообразование, оптимизируя тромбоцитарный гемостаз.

2. Лозартан оказывает положительное влияние на адгезию и агрегацию тромбоцитов у больных АГ при МС.

Литература

1. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В. и др. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб: Изд. СПб. ГМУ; 1999.
2. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело. 1983.-№ 3.-с. 33–36.
3. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз // Бюлл. экспер. биологии и медицины. 1979.-№ 5.-с. 414–417.
4. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н., и др. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертонией и их связь с дислипидемией // Тер. архив.-1998.-№ 12.-с. 19–23.
5. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Тер. архив 1998.-№ 12.-с. 19–23.
6. Шитикова А.С. Исследование адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов при контакте с поверхностью кожной ранки. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний/ Под ред. Петрищева Н.Н., Папаян Л.П. СПб.: 1999.- 40–41.
7. Углова М.В., Углов Б.А., Архипов В.В. и др. Применение методов морфометрии и статического анализа в морфологических исследованиях. Куйбышев.- 1982.
8. Biggs R., Douglas A.S., Macfarlane R.G. The formation of the thromboplastin in human blood // J.Physiol.1953.-vol.119.-p. 89–104.
9. 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.-vol. 88.-p. 167–172.

Abstract

To assess the angiotensin II blocker effects on platelet (PL) aggregation in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS). In total, 35 patients received losartan for 16 weeks. Dynamics of plasma and PL lipid peroxidation, blood and PL antioxidant protection, and PL aggregation activity was investigated and analyzed using Student t-test. Losartan therapy improved peroxidation and PL aggregation parameters in patients with AH and MS.

Keywords: Arterial hypertension, metabolic syndrome, platelets, losartan.

Поступила 21/05-2008

© Коллектив авторов,
2008. 305035, г. Курск, ул. Пирогова, 12 б. Медведеву И.Н.