

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ И АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Ратникова Л. А., Метельская В. А., Мамедов М. Н., Косматова О. В., Перова Н. В.

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Резюме

В работе изучено влияние краткосрочного (8-недельного) курса комбинированной гиполипидемической и антигипертензивной терапии на показатели системы гемостаза у больных с метаболическим синдромом. Показано, что лечение сочетанием фибратов с антигипертензивными препаратами сопровождалось снижением уровня фибриногена (при сочетании фенофибрата с атенололом). Использование в качестве гиполипидемических средств статинов сопровождалось снижением уровня фибриногена (при сочетании ловастатина с периндоприлом) и активацией фибринолиза (при сочетании симвастатина с индапамидом). Очевидно, имеются плейотропные механизмы действия гиполипидемических и антигипертензивных препаратов, обуславливающих их благоприятный эффект на систему гемостаза.

Ключевые слова: метаболический синдром, гемостаз, статины, фибраты, антигипертензивные средства.

К настоящему времени получено достаточно данных, свидетельствующих о том, что у больных с сочетанием основных компонентов метаболического синдрома (артериальной гипертонией, дислипидемией, абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью) наблюдаются нарушения и в других жизненно важных системах, в частности, в системе гемостаза [6].

Так, было показано, что при метаболическом синдроме повышен тромбогенный потенциал крови: усилено тромбообразование и снижен фибринолиз [4, 17, 21]. Более того, в настоящее время высокий уровень ингибитора тканевого активатора плазминогена типа 1 (ИТАП-1), способствующий снижению фибринолитической активности крови, уже причисляют к основным компонентам метаболического синдрома [5, 24]. Все это способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, тромбозов у лиц с метаболическим синдромом.

В ряде работ есть прямые указания на взаимосвязь между классическими компонентами метаболического синдрома и патологическими изменениями в системе гемостаза [7]. Поэтому вполне возможно, что медикаментозная коррекция нарушений липидного спектра крови (дислипидемия, ДЛП) и артериальной гипертонии (АГ), составляющих основу метаболического синдрома, может оказывать положительное влияние и на гемостатические параметры крови.

В настоящем исследовании было изучено действие комбинированного лечения гиполипидемическими и антигипертензивными препаратами лиц с метаболическим синдромом.

Материал и методы

В исследование было включено 100 пациентов (46 мужчин и 54 женщины в возрасте от 40 до 59 лет) с метаболическим синдромом.

Критериями включения служили следующие характеристики: АГ (уровень систолического артериального давления (САД) составлял 140-179 мм рт. ст. и/или диастолического АД, ДАД – 90-109 мм рт. ст.); дислипидемия (ДЛП) с повышением в сыворотке крови концентрации триглицеридов (ТГ) более 180 мг/дл и/или холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) более 160 мг/дл при общем ХС выше 250 мг/дл; абдоминальное ожирение, о чем свидетельствовала величина отношения окружности талии к окружности бедер более 0,95 у мужчин и более 0,8 у женщин; нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) — уровень глюкозы (Гл) в сыворотке венозной крови натощак до 120 мг/дл и 140-200 мг/дл через 2 часа после пероральной нагрузки 75 г Гл.; инсулинорезистентность, установленная по наличию хотя бы одного из следующих показателей: уровень инсулина (Инс) в сыворотке крови натощак > 22 мкЕд/мл или отношение Гл (мг/дл)/Инс (мкЕд/мл) в сыворотке крови < 6,0 натощак и/или через 2 час после пероральной нагрузки – 75 г Гл.

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от гиполипидемической терапии: пациенты группы I в течение 8 недель принимали фибраты (микронизированный фенофибрат в дозе 200 мг/день или этофибрат в дозе 500 мг/день), а пациенты группы II — статины (симвастатин в дозе 20 мг/день, либо ловастатин в дозе 20 мг/день, либо аторвастатин в до-

Таблица 1

**Параметры гемостаза до и после 8-недельного курса комбинированной терапии
фибратами с антигипертензивными препаратами**

Группа	Фибриноген, г/л		Время лизиса кровяного сгустка, мин	
	исходно	8 недель	исходно	8 недель
I-1. Фенофибрат + ателолол (n=9)	3,2 ± 0,7	2,7 ± 0,7*	353 ± 60	386 ± 82
I-2. Этофибрат + амлодипин (n=15)	3,5 ± 1,2	3,8 ± 1,9	283 ± 63	311 ± 76
I-3. Этофибрат + индапамид (n=16)	3,6 ± 1,1	3,4 ± 1,4	293 ± 95	334 ± 106
I-4. Этофибрат + периндоприл (n=15)	4,7 ± 2,4	4,5 ± 1,9	344 ± 122	392 ± 115

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

зе 10 мг/день). Одновременно с фибратом и статином пациенты получали следующие антигипертензивные средства: группы I-1 и II-1 — бета-блокатор ателолол в дозе 50 мг/день, группы I-2 и II-2 — антагонист кальция амлодипин в дозе 5 мг/день, группы I-3 и II-3 — диуретик индапамид в дозе 2,5 мг/день и группы I-4 и II-4 — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) периндоприл в дозе 4 мг/день.

В качестве параметров гемостаза в плазме крови измеряли концентрацию фибриногена и время лизиса сгустка эглобулиновой фракции крови в качестве показателя фибринолитической активности. Плазму крови получали центрифугированием венозной крови, смешанной в соотношении 9:1 с раствором цитрата натрия (0.11 М), при 1500g в течение 10 мин.

Уровень фибриногена определяли методом Клауса по времени образования сгустка в ответ на добавление к разбавленной в 10 раз плазме раствора тромбина [29]. Фибринолитическую активность оценивали по времени спонтанного лизиса сгустка, образованного эглобулиновой фракцией плазмы крови в ответ на добавление 0,025М раствора хлористого кальция [1].

Измерение параметров гемостаза проводили дважды: исходно и после 8-недельной комбинированной терапии.

Результаты исследования обработаны с помощью пакета прикладных программ «Statistica». Данные в таблицах представлены в виде средних арифметических значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Достоверность различий рассчитывали с помощью метода двухвыборочного t-теста с различными дисперсиями. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ показателей гемостаза у больных с метаболическим синдромом выявил заметные нарушения коагуляции и фибринолиза у тех лиц, которые имели более высокий, в среднем, уровень фибриногена ($4,0 \pm 1,2$ г/л) и более продолжительное время лизиса кровяного сгустка (348 ± 74 мин), чем лица без метаболического синдрома ($2,7 \pm 0,56$ г/л и $196 \pm 16,9$ мин., соответственно; $p < 0,05$ для обоих показателей).

В таблице 1 представлены данные по влиянию фибратов (группа I) в комбинации с антигипертензивными препаратами различного механизма действия на систему гемостаза больных с метаболическим синдромом. Статистически значимое снижение концентрации фибриногена в крови (на 16%) наблюдалось только у пациентов группы I-1, которые в течение 8 недель принимали микронизированный фенофибрат в сочетании с ателололом. Фибринолитическая активность на фоне указанной терапии практически не изменилась. Этофибрат в сочетании с амлодипином, индапамидом или периндоприлом не оказывали существенного влияния ни на уровень фибриногена, ни на фибринолитическую активность. Следует отметить, что после 2-х недельной комбинированной терапии в каждой из групп наблюдалась достоверная коррекция показателей транспорта липидов в составе липопротеидов и снижение САД и ДАД на 11-14% [3].

Известно, что большинство фибратов обладают антитромбогенным эффектом, обусловленным снижением концентрации фибриногена [8]. Kockx et al. в экспериментах на мышах *in vivo* показали, что производные фиброевой кислоты ингибируют синтез фибриногена, уменьшая концентрацию мРНК для цепей молекулы фибриногена в печени [20]. Данные литературы относительно влияния фибратов на фибринолиз неоднозначны. Так, в ряде работ было показано, что фибраты наряду со снижением концентрации фибриногена повышают и фибринолитическую активность [22, 23]. Однако другие работы это не подтверждают [19].

Согласно современным представлениям, механизм действия фибратов, в основном, связан с их влиянием на транскрипцию генов, вовлеченных в метаболизм липопротеидов [10]. Действительно, фибраты являются лигандами ядерных рецепторов ППАР (рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором), связываясь с которыми они стимулируют липолиз обогащенных ТГ липопротеидов (активация липопротеидлипазы и угнетение продукции ее ингибитора — апоБелка СIII) и обратный транспорт ХС в составе ЛВП (активируя синтез апоБелков AI и AII и рецептора ABCA1) [11]. Более того, оказалось, что фибраты способны снижать экспрессию гена, ко-

Таблица 2

**Параметры гемостаза до и после 8-недельного курса комбинированной терапии статинами
в сочетании с антигипертензивными препаратами**

Группа	Фибриноген, г/л		Время лизиса кровяного сгустка, мин.	
	исходно	8 недель	исходно	8 недель
II-1. Симвастатин + ателолол (n=6)	2,7 ± 0,3	2,6 ± 0,9	361 ± 25	345 ± 33
II-2. Ловастатин + амлодипин (n=14)	4,7 ± 1,4	5,2 ± 1,5	417 ± 92	470 ± 75
II-3. Симвастатин + индапамид (n=10)	3,2 ± 1,0	2,9 ± 0,9	352 ± 42	315 ± 14*
II-4. Аторвастатин + периндоприл (n=12)	6,1 ± 1,7	4,9 ± 1,8*	381 ± 93	413 ± 125

Примечание: * p<0,05 по сравнению с исходным уровнем.

дирующего синтез β-фибриногена, что сопровождается его снижением в плазме крови [14, 20].

В нашем исследовании из двух фибратов только фенофибрат (в сочетании с ателололом) оказал положительное действие на систему гемостаза, существенно снизив уровень фибриногена, что позволяет считать указанную комбинацию удачной с точки зрения одновременной коррекции взаимосвязанных метаболических нарушений у лиц с метаболическим синдромом.

В таблице 2 представлены результаты 8-недельной терапии пациентов с метаболическим синдромом препаратами из класса статинов (группа II) в сочетании с теми же антигипертензивными средствами. В группах больных, получавших наряду со статином, соответственно, ателолол и амлодипин (группы II-1 и II-2), существенной динамики исследуемых параметров гемостаза не выявлено. В то же время комбинация симвастатина с индапамидом привела к снижению времени спонтанного лизиса кровяного сгустка (активации фибринолиза) на 11% (табл. 2, группа II-3), но не повлияла на концентрацию фибриногена в крови. В результате лечения аторвастатином с периндоприлом на 20% снизился уровень фибриногена в крови (табл. 2, группа II-4), тогда как фибринолиз на фоне этого сочетания не активировался.

На фоне снижения АД (на 9-18%) во всех группах после курса приема статинов с соответствующим антигипертензивным препаратом имело место статистически значимое снижение уровня ТГ (соответственно порядковым номерам групп, на 23%, на 32%, на 11% и на 23%), и ХС ЛНП (соответственно на 36%, 16%, 29% и на 42%) [3], но заметное снижение времени лизиса сгустка (увеличение фибринолитической активности) произошло только в группе II-3, в которой процент уменьшения уровня ТГ оказался наиболее низким (11%), а снижение уровня ХС ЛНП (29%) было не самым высоким. Поэтому мы склонны предположить, что комбинация симвастатина с индапамидом увеличивает фибринолитическую активность независимо от ее влияния на уровень ТГ и ХС ЛНП.

Действие статинов на систему гемостаза изучается довольно активно, однако результаты исследований неоднозначны. В некоторых работах приводятся дан-

ные о стимуляции фибринолиза и/или снижении тромботического потенциала у больных ССЗ на фоне лечения статинами [25, 28], в других исследованиях эти данные не подтверждаются [15].

Ранее мы изучали в сравнительном аспекте действие симвастатина и аторвастатина на параметры гемостаза у больных коронарной болезнью сердца (КБС) с комбинированной гиперлипидемией и сахарным диабетом (СД) типа 2 [2]. Было показано, что терапия больных симвастатином или аторвастатином в течение 12 недель вызывала не только нормализацию липидного спектра, но и заметное снижение патологически высоких показателей гемостаза: концентрации фибриногена и активности фактора VII свертывания крови. Кроме того, симвастатин активировал фибринолиз, что выражалось в снижении времени спонтанного лизиса кровяного сгустка.

В настоящем исследовании у больных с метаболическим синдромом мы также наблюдали снижение уровня фибриногена в крови в результате терапии аторвастатином в сочетании с ингибитором АПФ периндоприлом. Курс лечения симвастатином в сочетании с диуретиком индапамидом привел к достоверной активации фибринолиза, что также согласуется с полученными нами ранее данными [2].

В ряде работ высказывается предположение, что положительное действие статинов на тромбогенность крови больных обусловлено снижением концентрации крупных частиц ЛОНП, обогащенных ТГ [18]. В работе Juhan-Vague с соавт. показана положительная корреляция между концентрацией ТГ в крови больных с ГЛП и уровнем ингибитора фибринолиза ИТАП-1 [16]. Подтверждением этому служат результаты экспериментальных работ, выполненных на культуре эндотелиальных клеток из пуповинной вены и клеток гепатомы человека (HepG2), где авторы показали индукцию секреции ИТАП-1 из клеток в среде ЛОНП, обогащенными ТГ [26, 27].

В работах последних лет исследуются плеiotропные эффекты статинов, в частности, на систему фибринолиза, которые проявляются независимо от их основных свойств, связанных со снижением уровня липидов. Так, на культуре клеток получены результаты по действию статинов на соотношение главных регу-

ляторов фибринолиза, т. е. снижение активности ИТАП-1 и повышение активности ТАП. Экспериментально было доказано, что действие статинов на параметры фибринолиза не связано с их влиянием на уровень липидов [9, 12]. Авторы показали, что статины (в частности, симвастатин и ловастатин), ингибируя ГМГ-КоА редуктазу, независимо от действия на синтез ХС, снижают уровень геранилгеранилпирофосфата, который активирует низкомолекулярный G-белок Rho, участвующий в синтезе ИТАП-1 на уровне транскрипции. Кроме того, активация белка Rho под влиянием статинов приводит к усиленной экспрессии ТАП клетками эндотелия. В результате изменения под действием статинов соотношения основных регуляторов фибринолиза, фибринолитическая активность возрастает. Результаты, полученные в нашем исследовании, вполне согласуются с такой гипотезой о механизме действия статинов.

Проявление положительного влияния гиполипидемических препаратов на систему гемостаза мы наблюдали на фоне таких антигипертензивных препаратов как атенолол (с фенофибратом), индапамид (с симвастатином) и периндоприл (с atorvastатином). Известно, что использованные в настоящем исследовании антигипертензивные препараты всех четырех классов сами по себе могут оказывать положительное действие на систему гемостаза, снижая протромботическое состояние больных КБС [13, 30]. Учитывая существование взаимосвязи между компонентами метаболического синдрома на патофизиологическом уровне, вполне вероятно полагать, что вклад в снижение тромбогенного потенциала крови у таких больных обусловлен именно совместным положительным действием антигипертензивных и гиполипидемических препаратов на основные обменные процессы.

Литература

1. Андреев Г.В., Карабасова М.А., Лютова Л.В. и др. Методы исследования фибринолитической системы крови//М. Изд-во МГУ, 1981, с 40-42.
2. Васютина Е. И., Метельская В. А., Ахмеджанов Н. М. и др. Сравнительное изучение гиполипидемического эффекта и влияния на агрегацию тромбоцитов atorvastatina и simvastatina у больных сахарным диабетом 2 типа и комбинированной гиперлипидемией//Кардиология 2003; 43 (№1): 30-35.
3. Косматова О.В., Перова Н.В., Мамедов М.Н. и др. Эффективность сочетанной коррекции артериальной гипертензии и гиперлипидемии при метаболическом синдроме// Российский кардиологический журнал. 2001, №6 (32), 38-43.
4. Ратникова Л.А., Метельская В.А., Мамедов М.Н. и др. Взаимосвязь между параметрами гемостаза и проявлениями метаболического синдрома у мужчин с мягкой и умеренной гипертензией // Терапевт. Архив 2000; №9, 13-16.
5. Appel SJ, Harrell JS, Davenport ML. Central obesity, the metabolic syndrome, and plasminogen activator inhibitor-1 in young adults//J. Am. Acad. Nurse. Pract. 2005; 17: 535-541.
6. Aso Y, Wakabayashi S, Yamamoto R et al. Metabolic syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes: synergistic effects of plasminogen activator inhibitor-1 and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor//Diabetes Care. 2005;28(9):2211-2216.
7. Asplund-Carlson A, Hamsten A, Wiman B, et al. Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity and VLDL triglyceride concentration, insulin levels and insulin sensitivity: studies in randomly selected normo- and hypertriglyceridaemic men// Diabetologia 1993; 36: 817-825.
8. Beiraktari ET, Tzallas, Tsimichodimos VK et al. Comparison of the efficacy of atorvastatin and micronised fenofibrate in the treatment of mixed hyperlipidemia// J. Cardiovasc. Risk 1999; 6: 113-116.
9. Bourcier T, Libby P. HMG CoA Reductase Inhibitors Reduce PAI-1 Expression by Human Vascular Smooth Muscle and Endothelial Cells//Atheroscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 556-568.
10. Chinetti-Ghaudui G, Fruchart J-C, Staels B. Therapeutic effects of PPAR agonists assessed by biomarker modulation // Biomarkers 2005; 10 Suppl 1: 30-36.
11. Davignon J. Advances in lipid-lowering therapy in atherosclerosis// Adv. Exp. Med. Biol. 2001; 498: 49-58.
12. Essig M, Nguyen G, Prie D et al. 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors increase Fibrinolytic Activity in Rat Aortic Endothelial Cells. Role of Geranylgeranylation and Rho Proteins//Circulation. Res. 1998; 83: 683-690.
13. Fogari R, Zoppi A. Is the effect of antihypertensive drugs on platelet aggregability and fibrinolysis clinically relevant?// Am. J. Cardiovasc. Drugs, 2005; 5: 211-223.
14. Gervois P, Vu-Dac N, Kleemann R et al. Negative Regulation of Human Fibrinogen Gene Expression by Peroxisome Proliferator-activated Receptor α Agonists via Inhibition of CCAAT Box/Enhancer-binding Protein β //J. Biol. Chem. 2001; 276 (36): 33471-33477.

С остальными источниками (14-30) можно ознакомиться в редакции.

Abstract

The authors studied effects of short-term (8 weeks) combined lipid-lowering and antihypertensive therapy effects on hemostatic parameters in metabolic syndrome (MS) patients. The treatment with fibrates and antihypertensive medications was associated with fibrinogen level reduction (for combination of fenofibrate and atenolol). Statin therapy was associated with fibrinogen level decrease (lovastatin plus perindopril) and fibrinolysis activation (simvastatin plus indapamide). Possible pleiotropic mechanisms of lipid-lowering and antihypertensive medications could beneficially influence hemostasis system.

Keywords: Metabolic syndrome, hemostasis, statins, fibrates, antihypertensive medications.

Поступила 17/01-2006