

КОРРЕКЦИЯ СИМВАСТАТИНОМ АГРЕГАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Громнацкий Н.И.¹, Медведев И.Н.¹, Голиков Б.М.²

Курский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2¹; МСЧ ООО “Биволи”², Курск

Резюме

Применение симвастатина у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом корригирует дислипидотемию, синдром пероксидации, тромбопластинообразование и оптимизирует тромбоцитарный гемостаз. Симвастатин ингибирует повышенную адгезивную и агрегационную функции тромбоцитов. Для стабилизации результатов коррекции обменных процессов и тромбоцитарного гемостаза у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом применение симвастатина должно быть продолжительным. С целью снижения массы тела и ослабления инсулинорезистентности у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом предлагается сочетать симвастатин с немедикаментозным лечением.

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

В настоящее время артериальная гипертония (АГ) нередко сочетается с дислипидемическими нарушениями и тканевой инсулинорезистентностью (ИР) [8]. Развитие ИР тесно связано с андронидным ожирением (АО) и нарушениями липидного спектра крови, которые способствуют прогрессированию атеросклероза и возникновению сосудистых катастроф [1]. Сочетание ИР с АГ, АО, гиперлипидемией, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) составляет кластер метаболического синдрома (МС). Каждый компонент МС и их сочетание могут нарушить функцию тромбоцитов, ухудшить микроциркуляцию тканей и способствовать развитию тромбозов. Однако изменения агрегации тромбоцитов (АТ) у больных АГ с МС и их коррекция изучены недостаточно.

В патогенезе МС ведущее значение имеет гиперхолестеринемия и не исключено, что ей принадлежит роль пускового механизма в активации адгезии и агрегации тромбоцитов. Следовательно, коррекция нарушений АТ должна быть направлена на снижение уровня холестеринемии. С этой целью представляется целесообразным применение блокаторов ГМК — КоА редуктазы — статинов [7].

Цель работы: исследовать эффективность коррекции нарушений липидного спектра крови и агрегации тромбоцитов симвастатином у больных АГ с МС.

Материал и методы

Под наблюдением находились 19 больных АГ 1-3 степени, риск 3-4, в т.ч. 5 мужчин и 14 женщин среднего возраста (критерии ВОЗ/МОАГ (1999)). Коррекция АГ у больных производилась ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (эналаприлом и каптоном) в общепринятых дозах. У больных отмечался кластер метаболического синдрома, состоящий из

НТГ, легкой гиперлипидемии II б типа, АО (индекс массы тела более 30 кг/м², отношение объема талии к объему бедер более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин). Группу контроля составил 21 здоровый человек аналогичного возраста. Обследование включало определение антропометрических показателей: массы тела, индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ). Взятие крови производилось после 14-часового голодания. В отмытых и ресуспендированных тромбоцитах определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом с использованием набора фирмы “Витал Диагностикум”, общие липиды (ОЛ) — набора фирмы “Лахема”, АО, БРНО Чешская республика, ХС ЛПНП рассчитывали по W. Friedwald et al. [12], ХС ЛПОНП — по формуле (содержание ТГ/5). Уровень общих фосфолипидов (ОФЛ) устанавливали по содержанию в них фосфора. Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертензии [10, 13, 14]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы определяли по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) по ТБК-активных продуктов [3] набором фирмы ООО “Агат-Мед” и антиокислительной активности (АОА) жидкой части крови [2], а внутритромбоцитарное ПОЛ по концентрации АГП [3] базального и стимулированного тромбином уровня малонового диальдегида (МДА), в реакции восстановления тиобарбитуровой кислотой [15]. Внутритромбоцитарную антиоксидантную систему характеризовали активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [9]. Производилось исследование активности и времени образования тромбопластина [12]. 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. [5] с регистрацией агрегации тромбоцитов (АТ) на ФЕКе [6]. Производился подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови в камере Горяева и определение адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов (ААТ) при контакте с поверхностью кожной ранки ретенционным методом по Шитиковой А.С. [4]. АТ исследовалась визуальным микрометодом по Шитиковой А.С. [4], с использованием в качестве индукторов АДФ ($0,5 \times 10^{-4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина ($0,125$ ед/мл.), ристомицина ($0,8$ мг/мл) (НПО "Ренам"), адреналина (5×10^{-6} М, завод Гедеон Рихтер А.О.) и перекиси водорода ($7,3 \times 10^{-3}$ М) [4], а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена для моделирования реальных условий кровотока. Девятнадцати пациентам назначался симвастатин в дозе 5 мг на ночь в течение 1 месяца. В конце 4-х нед. лечения производилась отмена препарата по экономическим соображениям с повторным обследованием пациентов через 1 мес. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента и системного многофакторного анализа.

Результаты

Применение симвастатина у больных АГ с МС в течение 1 месяца не сопровождалось положительной динамикой антропометрических показателей. Через 4 нед. приема симвастатина отмечалась тенденция к увеличению массы тела и ИМТ, достоверной динамики ОТ и ОТ/ОБ не наблюдалось, что свидетельствовало о сохранении у них объема висцеральной жировой ткани и отсутствии влияния симвастатина на жировые депо.

К исходу 4 нед. производилась отмена препарата. Через 4 нед. после прекращения приема больными

симвастатина антропометрические показатели у них достоверно не изменялись.

У больных АГ с МС была выявлена гиперлипидемия II б типа и активация СРО липидов плазмы. Симвастатин способствовал достоверному снижению ОЛ — $7,9 \pm 0,03$ г/л, холестерина и триглицеридов ($5,7 \pm 0,01$ ммоль/л и $2,50 \pm 0,01$ ммоль/л, соответственно), уменьшению концентрации ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП ($3,98 \pm 0,01$ ммоль/л. и $0,50 \pm 0,002$ ммоль/л, соответственно) и повышению содержания ХС ЛПВП и ОФЛ ($1,27 \pm 0,004$ ммоль/л и $1,84 \pm 0,02$ ммоль/л, соответственно). Симвастатин вызывал положительную динамику градиента ХС/ОФЛ и коэффициента атерогенности плазмы, что свидетельствовало об оптимизации липидного обмена у больных.

К исходу 4 нед. курса лечения отмечено увеличение АОА плазмы ($24,6 \pm 0,11\%$), что обуславливало снижение пероксидации липидов в жидкой части крови. Уровень первичных продуктов ПОЛ — АГП снизился до $2,86 \pm 0,02$ Д233 /1 мл. Содержание вторичных продуктов СРО липидов — ТБК-активных соединений также подверглось положительной динамике ($4,90 \pm 0,02$ мкмоль/л).

У больных АГ с МС на фоне лечения выявлена также положительная динамика липидного состава тромбоцитов и, в частности, снижение уровня ХС в их мембранах ($0,89 \pm 0,001$ мкмоль/ 10^9 тр), повышение ОФЛ ($p < 0,01$) до $0,38 \pm 0,001$ мкмоль/ 10^9 тр, снижение градиента ХС/ОФЛ мембран тромбоцитов ($2,34 \pm 0,008$).

Симвастатин тормозил активированное внутритромбоцитарное ПОЛ и повышал их антиоксидантную защиту, снижал содержание АГП в тромбоцитах. Уменьшились базальный и стимулированный уровни МДА в кровяных пластинках ($1,18 \pm 0,002$ нмоль/ 10^9 тр. и $8,20 \pm 0,03$ нмоль/ 10^9 тр., соответственно). Выделение МДА тромбоцитами больных уменьшилось до $7,02 \pm 0,04$ нмоль/ 10^9 тр, что свидетельствует о пони-

Таблица 1

Динамика агрегационной активности тромбоцитов больных АГ с МС на фоне лечения симвастатином

Параметры		Симвастатин, n=19, M±m			Контроль, (n=21), M±m
		Исходные значения	4 нед.	4 нед. после отмены	
Агрегация тромбоцитов	АДФ,с	25,0± 0,14	27,0± 0,11 p1<0,01	24,0± 0,13*	42,0± 0,40 p<0,01
	Коллаген,с	20,0± 0,12	24,0± 0,15 p1<0,01	20,0± 0,14*	33,0± 0,13 p<0,01
	Тромбин,с	38,0± 0,17	45,0± 0,28 p1<0,01	37,0± 0,19*	55,0± 0,40 p<0,01
	Ристомицин,с	26,0± 0,11	29,0± 0,13 p1<0,01	25,0± 0,12*	45,0± 0,30 p<0,01
	H ₂ O ₂ ,с	30,0± 0,13	35,0± 0,15 p1<0,01	30,0± 0,17*	47,0± 0,35 p<0,01
	Адреналин,с	69,0± 0,16	78,0± 0,20 p1<0,01	69,0± 0,22*	94,0± 0,37 p<0,01
	АДФ+адреналин,с	20,0± 0,14	23,0± 0,16 p1<0,01	19,0± 0,16*	35,0± 0,3 p<0,01
	АДФ+коллаген,с	16,0± 0,11	19,0± 0,13 p1<0,01	16,0± 0,14*	26,0± 0,15 p<0,01
	Адреналин+коллаген, с	12,0± 0,09	15,0± 0,11 p1<0,01	12,0± 0,09*	29,0± 0,14 p<0,01

Обозначения: p – достоверность различий между группами больных и здоровых; p1 – достоверность изменений показателей в группе больных, * - достоверность не получена.

жении интенсивности метаболизма арахидоновой кислоты.

Антиоксидантное состояние тромбоцитов больных к исходу лечения характеризовалось повышением в них активности каталазы ($6100,0 \pm 30,9$ МЕ/ 10^9 тр) и СОД ($1170,0 \pm 2,6$ МЕ/ 10^9 тр).

У больных отмечалось усиление тромбопластинообразования. Время синтеза активного тромбопластина составляло $2,9 \pm 0,009$ мин, активность — $10,6$ с. В группе сравнения аналогичные показатели равнялись $2,5 \pm 0,007$ мин и $13,0 \pm 0,007$ с, соответственно.

В результате терапии больных симвастатином удалось снизить активность тромбопластиногенерации ($2,7 \pm 0,009$ мин) и достоверно уменьшить его активность ($11,0 \pm 0,05$ с).

На фоне лечения больных АГ с МС симвастатином отмечалась положительная динамика тромбоцитарного гемостаза. Количество тромбоцитов и ретрактильная функция кровяных пластинок не изменились. Укороченная длительность кровотечения у больных в исходном состоянии ($80,0 \pm 0,30$ с, в контроле — $139,0 \pm 1,5$ с) на фоне терапии претерпела положительную динамику, составив через 1 мес. — $91,0 \pm 0,35$ с ($p < 0,01$). Адгезивно-агрегационная активность тромбоцитов снизилась до $48,0 \pm 0,31\%$.

Агрегация тромбоцитов под влиянием индукторов замедлялась (табл. 1).

Агрегационная активность тромбоцитов в исходном состоянии у больных АГ с МС оказалась нарушенной. Наиболее активно АТ развивалась под влиянием коллагена ($20,0 \pm 0,12$ с.). Несколько медленнее АТ у них возникала с АДФ и ристомидином, еще позднее — с H_2O_2 ($30,0 \pm 0,13$ с) и тромбином ($38,0 \pm 0,17$ с). Наиболее поздняя АТ у больных отмечена для адреналина ($69,0 \pm 0,16$ с). Сочетание индукторов способствовало их взаимопотенцированию и ускорению АТ у больных, возникавшей почти в двое быстрее, чем у здоровых людей.

Через 4 нед. курса приема симвастатином отмечалось увеличение времени развития АТ. Наиболее активно тромбоциты больных реагировали на коллаген, АДФ и ристомидин, менее активно — на H_2O_2 и тромбин. Максимальная длительность появления АТ наблюдалась под влиянием адреналина ($78,0 \pm 0,20$ с). При сочетанном применении индукторов АТ замедлялась в равной степени, независимо от их комбинаций.

Коррекция синтеза холестерина в организме больных АГ с МС с помощью симвастатином способствовала снижению интенсивности арахидонового обмена в тромбоцитах, косвенно оценивающегося с помощью переносных проб. Так, отмечено понижение показателей всех трех проб переноса. Уменьшение тромбоксанообразования в простой переносной пробе наступало в результате снижения активности ключевых

ферментов обмена АА в тромбоцитах (циклооксигеназы до $84,7 \pm 0,10\%$ и тромбоксансинтетазы — до $77,4 \pm 0,21\%$). В контроле аналогичные показатели составили $67,9 \pm 0,13\%$ и $57,4 \pm 0,17\%$, соответственно.

Полученные в ходе исследования разнонаправленные показатели тромбоцитарных функций неоднзначно влияли на первичный гемостаз в условиях АГ и МС. С целью определения степени влияния на гемостаз каждого из изученных параметров, установления его направленности, применен системный многофакторный анализ с вычислением общего агрегационного потенциала (ОАП) больных АГ с МС ($X_{Bi} = 0,396$). Выявлено, что наиболее весомым в ОАП пациентов явились активность тромбопластинообразования ($P_i = 3846,2$) и сокращенная длительность кровотечения ($P_i = 1250,0$). На фоне приема симвастатином у больных снизился ОАП ($X_{Bi} = 0,348$). Это произошло за счет коррекции активности тромбопластинообразования ($P_i = 69,25$) и длительности кровотечения ($P_i = 145,69$).

Через 4 нед. после отмены симвастатином названные показатели восстанавливались на исходном уровне.

Обсуждение

Симвастатин уменьшает гиперлипидемию и гиперхолестеринемию, подавляет синтез эндогенного холестерина у больных АГ с МС. Однако он не влияет на антропометрические характеристики больных, т.е. жировые депо. Следовательно, для уменьшения массы тела назначение симвастатином должно сочетаться с гипокалорийной диетой и физическими нагрузками.

Депрессия синтеза холестерина под влиянием симвастатином способствует уменьшению гиперхолестеринемии, снижению СРО липидов в плазме и понижению риска тромботических осложнений. Снижение уровня холестерина в крови сопровождается понижением содержания ХС в мембранах кровяных пластинок и ПОЛ в тромбоцитах за счет активации антиоксидантной системы. Понижение обмена фосфолипидов мембран и тромбоксанообразования обусловлено коррекцией симвастатином дислипидемии и уменьшением включения холестерина в тромбоцитарные мембраны. Это вызывает снижение активности ферментов обмена арахидоната в тромбоцитах и образование в них тромбоксана, а также способствует антитромботическому эффекту симвастатином.

Улучшение показателей ААТ и АТ у больных на фоне приема симвастатином говорит о положительном его влиянии на тромбоцитарный гемостаз в результате подавления дислипидемии, уменьшения интенсивности ПОЛ в плазме и тромбоцитах и снижения жесткости их мембран. Иными словами, симвастатин у больных АГ с МС способен корректировать состояние первичного гемостаза. Удлинение времени АТ под влиянием

ристомиина у больных на фоне приема симвастатина обусловлено понижением содержания в крови фактора Виллебранда. Положительная динамика АТ с H_2O_2 свидетельствует о возросшей активности системы антиокисления в тромбоцитах и, в частности, каталазы и супероксиддисмутазы.

Коррекция холестеринемии, снижение ХС в мембранах тромбоцитов и уменьшение их активности снижают генерацию тромбопластина в сосудистом русле больных и уменьшают риск тромботических осложнений.

Системный многофакторный анализ выявил эффективность влияния симвастатина на ОАП у больных АГ с МС за счет коррекции первичного гемостаза, активности тромбопластинообразования и длительности кровотечения.

Учитывая постепенное угасание положительных эффектов симвастатина на тромбоцитарный гемостаз больных АГ с МС после его отмены, терапия статинами должна быть длительной с целью обеспечения эф-

фективной профилактики сосудистых осложнений. Для снижения массы тела у данной категории больных применение симвастатина необходимо сочетать с гипокалорийной диетой и дозированными физическими нагрузками.

Заключение

Применение симвастатина у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом корригирует дислипотеидемию, синдром пероксидации, тромбопластинообразование и оптимизирует тромбоцитарный гемостаз. Симвастатин ингибирует повышенную адгезивную и агрегационную функции тромбоцитов. Для стабилизации результатов коррекции обменных процессов и тромбоцитарного гемостаза у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом применение симвастатина должно быть продолжительным. С целью снижения массы тела и ослабления ИР у больных АГ с МС предлагается сочетать симвастатин с немедикаментозным лечением.

Литература

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., и др. Метаболический сердечно-сосудистый синдром // СПб:Изд. СПб. ГМУ; 1999. - 203с.
2. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма // Челябинск. 2000. - 167 с.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело. - 1983. - №3. - с. 33-36.
4. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. Под ред. Петрищева Н.Н., Папаян Л.П. / СПб.: 1999. - 117 с.
5. Ермолаева Т.А., Головина О.Г., Морозова Т.В. и др. Программа клинко-лабораторного исследования больных тромбоцитопатиями // СПб.: 1992. - 25с.
6. Захария Е.А., Кипах М.В. Упрощенный способ определения агрегации и дезагрегации тромбоцитов // Лабор. дело. - 1989. - №1. - С.36-38.
7. Лякишев А.А. Лечение гиперлипидемий // Сердце. 2002. - Т.1, №3. - с.113-118.
8. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией // Тер. архив. - 1998; 12: 19-23.
9. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Лаб. дело. - 1991. - №10. - С.9-13.
10. 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.
11. Biggs R., Doyglas A.S., Macfarlane R.G. The formation of the thromboplastin in human blood // J. Physiol. 1953. - Vol. 119, №1. - P.89-104.
12. Fridwald W.T., Levy R.J., Fredrickson D.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.
13. Pyorala K., De Backer G., Graham J. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension // Eur. Heart J. 1994. - Vol. 15. - P. 1300-1331.
14. Report of the National Cholesterol Education program: expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults // Arch. intern. Med. 1988. - Vol. 148. - P. 36-69.
15. Schmith J.B., Ingberman C.M., Silver M.J. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin, production by human platelet // J. Lab. Clin. Med. 1976. - Vol. 88. - №1. - P. 167-172.

Abstract

The application of simvastatine in arterial hypertension patients with metabolic syndrom corrects dislipoproteidemia, peroxidation syndrome, thrombocyte formation and optimized the thrombocyte hemostasis. Simvastatine inhibits decreased adhesive and aggregative function of thrombocytes. For stabilization of the correction results of metabolic processes and thrombocyte hemostasis in arterial hypertension patients with metabolic syndrom the application of simvastatine should be prolonged. With the aim of the decrease of body mass and weakening of insulin resistance in arterial hypertension patients with metabolic syndrom to suppose the combination of simvastatine with inmedicamental threatment.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, thrombocytes, simvastatine.

Поступила 18/12-2002