

## КОРРЕКЦИЯ ВНУТРИСОСУДИСТОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ С ПОМОЩЬЮ ФОЗИНОПРИЛА

Медведев И.Н., Толмачев В.В.

Курский институт социального образования—филиал Российского государственного социального университета; Курский Центр гемостазиопатий областной станции переливания крови

### Резюме

*Целью работы было проведение оценки терапевтического влияния фозиноприла на состояние внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом. 33 больным назначали на 4 месяца фозиноприл по 10 мг в сутки. Оценивались динамика антропометрических показателей, липидного спектра крови, перекисного окисления липидов в плазме и тромбоцитах, антиоксидантная защищенность жидкой части крови и кровяных пластинок, а также внутрисосудистая активность тромбоцитов. Результаты обработаны с использованием t-критерия Стьюдента.*

*Фозиноприл у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом оказывает позитивное влияние на синдром пероксидации и оптимизирует внутрисосудистую активность тромбоцитов. Продолжительное применение фозиноприла способно закрепить достигнутый эффект. С целью снижения массы тела у больных АГ с МС необходимо сочетать применение фозиноприла с немедикаментозными средствами.*

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

### Материал и методы

Широкое распространение метаболического синдрома (МС) среди трудоспособного населения России делает его изучение весьма актуальным. Это грозное состояние включает артериальную гипертонию (АГ), сочетающуюся с инсулинорезистентностью (ИР), андронным ожирением (АО), гиперлипидемией, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и нарушением толерантности к глюкозе — НТГ [10]. Признано, что при МС возникают сосудистые нарушения, развивающиеся на фоне дислипидемии и АГ, способствующие внутрисосудистой активации тромбоцитов (ВАТ) с развитием тромбофиллических состояний [1]. Однако механизмы нарушения тромбоцитарного звена гемостаза у больных АГ с МС изучены недостаточно. Не выяснены возможности наиболее перспективной по органопротекции группы гипотензивных средств — ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), современным представителем которой является фозиноприл в плане коррекции тромбоцитарных дисфункций. Представляется актуальным определение возможностей фозиноприла в оптимизации первичного гемостаза у больных АГ с МС. Авторами было высказано предположение, что этот препарат будет способствовать нормализации внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных АГ с МС и станет одним из компонентов системы профилактики тромбозов у данного контингента пациентов. В этой связи была сформулирована цель работы: оценить эффективность терапевтического влияния фозиноприла на состояние внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных АГ с МС.

Обследовано 33 больных АГ 1-3 степени, риск 2-4, в том числе 9 мужчин и 24 женщины среднего возраста (критерии ВОЗ/МОАГ (1999)). У больных имелся кластер метаболического синдрома, 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 >0,85 у женщин и >1,0 у мужчин). В группу контроля вошли 27 здоровых лиц аналогичного возраста. Комплекс обследований состоял из определения антропометрических показателей: массы тела, индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ). Взятие крови осуществлялось в утренние часы, натощак. Определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы «Витал Диагностикум», общие липиды (ОЛ) набором фирмы «Лаксма» АО — БРНО, Чешская республика, ХС ЛПНП рассчитывали по W.Friedwald et. al. [13], ХС ЛПОНП — по известной формуле (содержание ТГ/2,2). Уровень общих фосфолипидов (ОФЛ) определяли по содержанию фосфора [7]. Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертонии [12,14,15]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы определяли по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) [3], тиобарбитуровую кислоту (ТБК) активных продуктов — набором фирмы ООО «Агат-Мед» и антиокислительной актив-

ности (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 [16] в модификации [8]. Для косвенной оценки обмена арахидоновой кислоты (АА) в тромбоцитах, а также активности в них циклооксигеназы и тромбоксансинтетазы использованы три пробы переноса по методу Ермолаевой Т.А. и соавт. [5] с регистрацией агрегации тромбоцитов на ФЕКе [6]. Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови производился в камере Горяева [4]. Морфологически внутрисосудистая активность тромбоцитов определялась визуально с использованием фазово-контрастного микроскопа [10] по Шитиковой А.С. и соавт. (1997). Для определения состояния эндотелиальной выстилки сосудов определялся уровень эндотелиоцитемии [4]. Для коррекции артериального давления и попытки коррекции ВАТ всем больным АГ с МС на 16 недель назначался фосфатный ингибитор АПФ — фозиноприл в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Все пациенты прошли полное обследование с помощью изложенных методов в начале лечения, через 4 и 16 недель применения фозиноприла и через 4 недели после отмены препарата с возвращением к прежним схемам лечения. Статистическая обработка результатов проведена с использованием *t*-критерия Стьюдента [12].

### Результаты исследования

При назначении фозиноприла побочных эффектов выявлено не было ни в одном случае. Лечение больных АГ с МС на протяжении 16 недель не сопровождалось достоверной динамикой антропометрических показателей, что свидетельствует о сохранении у них объема висцеральной жировой ткани и отсутствии влияния препарата на жировые депо.

У пациентов была выявлена гиперлипидемия II типа и активация свободнорадикального окисления липидов плазмы. Фозиноприл не оказывал воздействия на липидный спектр крови (ОЛ —  $8,59 \pm 0,02$  г/л, общий холестерин и триглицериды —  $6,07 \pm 0,002$  ммоль/л и  $3,32 \pm 0,03$  ммоль/л, соответственно), не изменяя концентрации ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП и не влияя на содержание ОФЛ ( $1,45 \pm 0,02$  ммоль/л). Индифферентность фозиноприла к липидному обмену подтверждена также отсутствием достоверной динамики градиента ХС/ОФЛ и коэффициента атерогенности плазмы.

К исходу 16-недельного курса терапии отмечено увеличение АОА плазмы ( $29,26 \pm 0,03\%$ ) и снижение перекисидации липидов крови. Так, уровень первичных продуктов ПОЛ — АГП снизился до  $1,60 \pm 0,01$  Д<sub>233</sub>/1мл ( $p < 0,01$ ). Содержание вторичных продуктов свободнорадикального окисления липидов — ТБК-

активных соединений — также подверглось достоверной динамике ( $4,21 \pm 0,02$  мкмоль/л). Фозиноприл эффективно тормозил активированное внутритромбоцитарное ПОЛ. Содержание АГП в тромбоцитах на фоне применения препарата составило  $2,70 \pm 0,01$  Д<sub>233</sub>/10<sup>9</sup> тр (в исходе  $3,32 \pm 0,06$  Д<sub>233</sub>/10<sup>9</sup> тр), базальный и стимулированный МДА также снизились, составив  $0,92 \pm 0,002$  нмоль/10<sup>9</sup> тр и  $7,52 \pm 0,03$  нмоль/10<sup>9</sup> тр., соответственно. На фоне 16-недельного лечения фозиноприлом произошло достоверное уменьшение секреции МДА тромбоцитами —  $6,60 \pm 0,02$  нмоль/10<sup>9</sup> тр (в исходе —  $7,65 \pm 0,02$  нмоль/10<sup>9</sup> тр).

В конце 16-недельного лечения регистрировалась положительная динамика исследованных аспектов тромбоцитарного гемостаза, при этом количество тромбоцитов не изменилось. Укороченная длительность кровотечения у пациентов в исходном состоянии —  $80,6 \pm 0,07$  с, в контроле —  $139,0 \pm 1,12$  с, претерпела положительную динамику и составила на фоне 16-недельного приема фозиноприла —  $110,6 \pm 0,07$  с ( $p < 0,01$ ).

Установлено достоверное снижение интенсивности арахидонового обмена в тромбоцитах по данным трех проб переноса. Ослабление тромбоксанообразования в простой пробе ( $40,0 \pm 0,07\%$ ) наступало в результате снижения активности ключевых ферментов АА в тромбоцитах (циклооксигеназы — до  $70,1 \pm 0,02\%$  и тромбоксансинтетазы — до  $61,6 \pm 0,04\%$ ). Вероятно, стабильность гемодинамики и снижение эндотелиоцитемии с  $23,2 \pm 0,07$  клеток/мкл до  $10,2 \pm 0,08$  клеток/мкл, указывающее на оптимизацию состояния эндотелиальной выстилки сосудов у больных АГ с МС на фоне приема фозиноприла, во многом обусловили снижение активности тромбоцитов, уменьшая риск тромботических осложнений.

У больных прием фозиноприла способствовал выраженной оптимизации ВАТ (табл.). В частности, у пациентов на фоне лечения отмечалось достоверное увеличение в кровотоке дискоидных форм кровяных пластинок, снижение активных форм тромбоцитов ( $24,8 \pm 0,16\%$ ) за счет уменьшения всех их разновидностей (диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм). Уменьшилось количество свободно циркулирующих в крови малых тромбоцитарных агрегатов до  $8,0 \pm 0,10\%$ , средних и больших агрегатов — до  $1,45 \pm 0,02\%$ ; число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты в конце лечения, составило  $8,5 \pm 0,02\%$ . Эти данные свидетельствуют о позитивном влиянии фозиноприла на микроциркуляцию у больных АГ с МС. Через 4 недели после отмены препарата антропометрические параметры не изменились, а биохимические и гематологические показатели восстановились на уровне, близком к исходному.

Таблица

**Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных АГ с МС на фоне лечения фозиноприлом**

Параметры	Фозиноприл, n = 33, M±m				Контроль, (n = 27), M±m
	Исходные значения	4 нед.	16 нед.	4 нед. после отмены	
Дискоциты, %	51,2±0,16	56,21±0,07, p1<0,05	75,67±0,31, p1<0,01	53,16±0,22, p1<0,01	83,96±0,10, p<0,01
Диско-эхиноциты, %	28,10±0,19	27,38±0,39, p1<0,05	11,56±0,13, p1<0,01	27,47±0,11, p1<0,01	10,95±0,10, p<0,01
Сфероциты, %	14,96±0,12	12,11±0,16, p1<0,01	9,26±0,09, p1<0,01	13,91±0,26, p1<0,01	2,7±0,03, p<0,01
Сферо-эхиноциты, %	4,24±0,03	3,00±0,01, p1<0,01	2,61±0,02, p1<0,01	3,96±0,07, p1<0,01	1,84±0,04, p<0,01
Биполярные формы, %	1,50±0,06	1,3±0,06, p1<0,01	0,9±0,02, p1<0,01	1,50±0,03, p1<0,01	0,55±0,02, p<0,01
Сумма активных форм, %	48,80±0,14	43,79±0,12, p1<0,05	24,33±0,16, p1<0,01	46,84±0,25, p1<0,01	16,04±0,14, p<0,01
Число тромбоцитов в агрегатах, %	13,26±0,12	11,56±0,07, p1<0,05	8,50±0,02, p1<0,01	13,12±0,08, p1<0,01	6,52±0,06, p<0,01
Число малых агрегатов по 2-3 тромб.	16,1±0,18	13,06±0,17, p1<0,05	8,0±0,10, p1<0,01	15,90±0,17, p1<0,01	3,24±0,03, p<0,01
Число средних и больших агрегатов, по 4 и более тромб.	5,2±0,03	4,51±0,02, p1<0,01	1,45±0,02, p1<0,01	5,02±0,03, p1<0,01	0,14±0,002, p<0,01

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

**Обсуждение**

Фозиноприл не оказывает влияния на липидный обмен и антропометрические показатели, т.е. на жировые депо. Это означает, что для уменьшения массы тела, нивелирования ИР и коррекции гиперлипидемии у больных АГ с МС назначение фозиноприла должно сочетаться с гипокалорийной диетой и физическими нагрузками. Стабилизация свободнорадикального окисления в жидкой части крови и нормализация артериального давления способны оптимизировать состояние сосудистого эндотелия, обеспечивая уменьшение различных стимулирующих влияний на тромбоциты, имеющих место при АГ с МС. Снижение 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 с уменьшением образования в них тромбосана способствует антитромботическому эффекту фозиноприла у больных АГ с МС.

Улучшение показателей ВАТ у больных на фоне приема фозиноприла говорит о его позитивном влиянии на микроциркуляцию в результате суммации его оптимизирующих влияний на различные проявления метаболического синдрома. При отсутствии прямого дезагрегирующего действия фозиноприл уменьшает ВАТ, опосредуя свое влияние на

тромбоциты через нормализацию гемодинамики, снижение ПОЛ и стабилизацию сосудистой стенки.

Оптимизация ВАТ, сочетающаяся с ослаблением синдрома пероксидации, говорит о значении препарата в плане первичной профилактики тромботических осложнений. Для стойкой нормализации тромбоцитарных функций проводимая терапия должна быть продолжительной, так как положительное действие фозиноприла на тромбоцитарный гемостаз больных АГ с МС постепенно нивелируется после его отмены. Для снижения массы тела у лиц с АГ и МС фозиноприл необходимо сочетать с немедикаментозными средствами лечения.

**Выводы**

1. Фозиноприл позитивно влияет на синдром пероксидации и корректирует внутритромбоцитарные механизмы регуляции кровяных пластинок у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом.
2. Фозиноприл способен ингибировать повышенную активность тромбоцитов *in vivo*. Стабилизация этого эффекта возможна при длительном применении препарата.
3. Для снижения массы тела, ослабления инсулинорезистентности и стойкой коррекции функций тромбоцитов у больных АГ с МС требуется длительное назначение фозиноприла совместно с гипокалорийной диетой и физическими тренировками.

### Литература

1. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб: Изд. СПб. ГМУ;1999.
2. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. 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// Лабораторное дело.1983; 3: 33-36.
4. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / Под ред. Петрищева Н.Н., Папаян Л.П. СПб.:1999.
5. Ермолаева Т.А., Головина О.Г., Морозова Т.В. и др. Программа клиничко-лабораторного исследования больных тромбоцитопатиями. СПб.:1992:12-13.
6. Захария Е.А., Кипах М.В. Упрощенный способ определения агрегации и дезагрегации тромбоцитов.// Лабораторное дело. 1989; 1: 36-38.
7. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск «Беларусь»-1982.
8. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз// Бюлл. экспер. биологии и медицины.1979; 5: 414-417.
9. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертонией и их связь с дислипидемией// Тер.архив.1998; 12: 19-23.
10. 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.
11. Углова М.В., Углов Б.А., Архипов В.В. и др. Применение методов морфометрии и статистического анализа в морфологических исследованиях. Куйбышев.-1982:28-29.
12. 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.
13. 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; 18: 499-502.
14. 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; 15: 1300-1331.
15. Report of the National Cholesterol Education program: expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood in adults// Arch intern. Med. 1988; 148: 36-69.
16. 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

*The aim of the study was to assess therapeutic effects of fosinopril on intravascular platelet (PL) activity in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS). Thirty-three patients received fosinopril (10 mg/d) for 4 months. Dynamics of anthropometry and lipid profile parameters, plasma and PL lipid peroxidation, blood and PL anti-oxidant activity, intravascular PL activity were assessed.*

*In AH and MS patients, fosinopril improved peroxidation syndrome and intravascular PL activity. Long-term fosinopril treatment could strengthen this beneficial effect. To reduce body mass in AH and MS patients, fosinopril should be combined with non-pharmaceutical interventions.*

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

*Поступила 23/03-2006*