

## ВЛИЯНИЕ ВАЛЬСАРТАНА НА ТРОМБОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Медведев И.Н., Кумова Т.А.

Курский институт социального образования — филиал Российского государственного социального университета

### Резюме

*С целью проведения оценки влияния блокатора ангиотензина II на агрегационную способность тромбоцитов у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме, 34 больным назначали вальсартан на 16 нед. Оценивали динамику антропометрических показателей, 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 по методу Стьюдента и системного многофакторного анализа.*

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

*С целью снижения массы тела у больных АГ с МС необходимо сочетать применение вальсартана с немедикаментозными средствами.*

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

В настоящее время артериальная гипертония (АГ) нередко сочетается с метаболическим синдромом (МС), включающим в себя абдоминальное ожирение (АО), инсулинорезистентность (ИР), гиперлипидемию и гиперхолестеринемию [1,2], которые по отдельности и, особенно, в совокупности способны вызывать внутрисосудистое тромбообразование [1]. Ведущим механизмом возникновения тромбогенной опасности у лиц с МС является стимуляция компонентами метаболического синдрома активности тромбоцитов. При этом терапевтические возможности современных гипотензивных средств в плане коррекции первичного гемостаза у больных АГ при МС изучены недостаточно.

В условиях современности внимание многих исследователей приковано к блокаторам рецепторов ангиотензина II (АТ II). Считается, 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 ингибиторов АПФ 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 — вальсартана — на агрегационную способность тромбоцитов.

### Материал и методы

Под наблюдением находилось 34 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<sup>2</sup>, отношение объема талии к объему бедер более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин). Группу контроля составили 28 здоровых 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 плазме крови 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» (АО, БРНО — Чешская республика). ХС ЛПНП рассчитывали по W.Friedwald et. al. [3], ХС ЛПОНП по 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, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертонии [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

Таблица 1

## Динамика агрегационной активности тромбоцитов на фоне лечения вальсартаном

Параметры		Вальсартан (n=34, M±m)				Контроль, (n=28, M±m)
		Исходные значения	4 нед.	16 нед.	4 нед. после отмены препарата	
агрегация тромбоцитов	АДФ, с	25,1±0,12	27,0±0,14 p <sub>1</sub> <0,01	35,8±0,12 p <sub>1</sub> <0,01	26,0±0,4 *	42,1±0,05 p<0,01
	Коллаген, с	21,2±0,14	23,0±0,07 p <sub>1</sub> <0,01	32,4±0,22 p <sub>1</sub> <0,01	21,6±0,12 *	33,2±0,04 p<0,01
	Тромбин, с	37,2±0,14	40,2±0,02 p <sub>1</sub> <0,01	47,0±0,12 p <sub>1</sub> <0,01	38,4±0,14 *	55,0±0,16 p<0,01
	Ристомидин, с	26,2±0,11	28,2±0,06 p <sub>1</sub> <0,01	33,2±0,16 p <sub>1</sub> <0,01	27,0±0,18 *	45,2±0,07 p<0,01
	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , с	30,6±0,10	33,4±0,09 p <sub>1</sub> <0,01	40,0±0,14 p <sub>1</sub> <0,01	30,1±0,22 *	46,8±0,02 p<0,01
	Адреналин, с	65,0±0,28	71,9±0,12 p <sub>1</sub> <0,01	98,2±0,23 p <sub>1</sub> <0,01	68,0±0,14 *	95,2±0,6 p<0,01
	АДФ+адреналин, с	21,0±0,10	22,8±0,10 p <sub>1</sub> <0,01	28,2±0,14 p <sub>1</sub> <0,01	22,1±0,12 *	34,8±0,3 p<0,01
	АДФ+коллаген, с	16,3±0,09	19,0±0,13 p <sub>1</sub> <0,01	26,0±0,12 p <sub>1</sub> <0,01	16,1±0,12 *	26,6±0,17 p<0,01
	Адреналин+ коллаген, с	12,1±0,14	13,2±0,12 p <sub>1</sub> <0,01	23,4±0,06 p <sub>1</sub> <0,01	12,1±0,09 *	29,10±0,16 p<0,01

**Обозначения:** p – достоверность различий между группами больных и здоровых; p<sub>1</sub> – достоверность изменений показателей в группе больных по сравнению с исходом; \* – достоверность не получена.

[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]. Проводилось исследование активности и времени образования тромбопластина [12]. 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. (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 А.О.) 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 кровотока. Для контроля состояния сосудистого эндотелия применена методика определения эндотелиоцитов в крови по Зайнулиной М.С. С целью коррекции артериального давления и определения динамики агрегационной активности всем 34 пациентам рекомендовали вальсартан 80 мг 1 раз в сутки с оценкой клинических и лабораторных показателей в начале лечения, через 16 нед. терапии и через 1 мес. после ее отмены. Статистическая обработка результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента и системного многофакторного анализа [13].

## Результаты исследования

При лечении вальсартаном побочных эффектов не выявлено. У больных АГ при МС достигнут стабильный гипотензивный эффект. В исходе цифры ар-

териального давления у пациентов составляли: систолическое —  $171,2 \pm 3,0$  мм рт.ст, диастолическое —  $106,1 \pm 2,9$  мм рт.ст. Через 1 мес. лечения артериальное давление стабилизировалось: систолическое —  $127,2 \pm 4,4$  мм рт.ст., диастолическое —  $89,2 \pm 1,6$  мм рт.ст. При назначении эналаприла для стабилизации артериального давления потребовалось титрование дозы.

Прием препарата больными АГ при МС на протяжении 16 нед. не сопровождался достоверной динамикой антропометрических показателей, что свидетельствует о сохранении у них объема висцеральной жировой ткани и отсутствии влияния ингибиторов АПФ на жировые депо.

У больных в исходе выявлена гиперлипидемия II б типа с активацией свободнорадикального окисления липидов плазмы. Вальсартан не влиял на липидный спектр крови (ОЛ —  $8,1 \pm 0,07$  г/л., общий холестерин и триглицериды —  $6,12 \pm 0,06$  ммоль/л и  $2,32 \pm 0,04$  ммоль/л, соответственно), не повышал концентрацию ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП и не влиял на содержание ОФЛ ( $1,52 \pm 0,03$  ммоль/л). Индифферентность вальсартана к липидному обмену подтверждена также отсутствием достоверной динамики градиента ХС/ОФЛ и коэффициента атерогенности плазмы.

Вальсартан достоверно тормозил активированное внутритромбоцитарное ПОЛ. Содержание АГП в тромбоцитах на фоне применения препарата составило  $2,87 \pm 0,04$  Д233/10° тр. (в исходе —  $3,36 \pm 0,04$  Д233/10° тр.), базальный и стимулированный МДА также снизились, составив  $1,19 \pm 0,006$  нмоль/10° тр. и  $7,80 \pm 0,02$  нмоль/10° тр., соответственно. В конце курса лечения вальсартаном развилось достоверное уменьшение выделения МДА тромбоцитами —  $6,61 \pm 0,02$  нмоль/10° тр.

Антиоксидантные ферменты тромбоцитов у пациентов в конце лечения вальсартаном достоверно повысили свою активность: каталаза до  $7800,0 \pm 5,21$

МЕ/10<sup>9</sup> тр. и СОД — до 1400,0±3,26 МЕ/10<sup>9</sup> тр. по сравнению с исходом (4900,0±26,13 МЕ/10<sup>9</sup> тр. и 1000,0±3,82 МЕ/10<sup>9</sup> тр., соответственно,  $p<0,01$ ).

В исходе у больных отмечалось усиленное тромбопластинообразование. Время синтеза активного тромбопластина составляло 2,82±0,014 мин, а его активность — 9,4±0,02 с. В группе сравнения аналогичные показатели равнялись 2,51±0,002 мин и 12,5±0,03 с, соответственно. В конце лечения вальсартаном у больных удалось увеличить время образования тромбопластина (2,75±0,02 мин) и уменьшить его активность (10,0±0,04 с). Применение вальсартана у больных АГ при МС обусловило положительную динамику тромбоцитарного гемостаза. Количество тромбоцитов и ретрактильная функция кровяных пластинок остались на прежнем уровне. Длительность кровотечения у больных (в исходном состоянии — 81,2±0,14 с) на фоне терапии претерпела положительную динамику, составив через 16 нед. 116,2±0,19 с. Адгезивно-агрегационная активность тромбоцитов снизилась, составив к концу курса лечения 33,1±0,23%. Агрегационная активность тромбоцитов в исходном состоянии у лиц с АГ при МС оказалась нарушенной. Наиболее активно АТ развивалась под влиянием коллагена (21,2±0,14 с), несколько медленнее — с АДФ и ристомидином, еще позднее — с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30,6±0,10 с) и тромбином (37,2±0,14 с). Самая поздняя АТ у больных наступала под влиянием адреналина (65,0±0,28 с). Сочетание индукторов способствовало их взаимопотенцированию и ускорению АТ у больных, возникавшей почти в двое быстрее, чем у здоровых людей.

По завершении курса лечения вальсартаном у больных зарегистрировано торможение АТ. Наиболее активно тромбоциты больных реагировали на коллаген, АДФ и ристомидин, менее активно — на H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и тромбин. Максимальная длительность возникновения АТ наблюдалась у адреналина — 98,2±0,23 с. При сочетании индукторов АТ замедлялась в равной степени при всех примененных комбинациях (табл.).

Полученные в ходе исследования разнонаправленные показатели тромбоцитарных функций неоднозначно влияли на первичный гемостаз в условиях АГ при МС. С целью определения степени воздействия вальсартана на состояние отдельных исследуемых параметров и установления динамики направленности тромбоцитарного гемостаза применен системный многофакторный анализ с вычислением общего агрегационного потенциала (ОАП) у больных АГ при МС до лечения ( $X_{\text{в}}=0,392$ ) и после него. Оказалось, что наиболее весомыми показателями в ОАП пациентов были активность тромбопластинообразования ( $P_i=3526,1$ ) и длительность кровотечения ( $P_i=1300,0$ ). На фоне 16 недель приема вальсартана у больных снизился ОАП ( $X_{\text{в}}=0,082$ ) за счет коррек-

ции активности исследованных параметров, в т.ч. тромбопластинообразования ( $P_i=124,52$ ) и длительности кровотечения ( $P_i=130,4$ ). Через 4 недели после отмены лечения оцениваемые показатели и ОАП восстановились на уровне, близком к исходному.

### Обсуждение

Вальсартан не оказывает влияния на липидный обмен и антропометрические показатели, т. е. жировые депо. Для уменьшения массы тела, нивелирования ИР и коррекции гиперлипидемии у больных АГ при МС назначение вальсартана должно сочетаться с гипокалорийной диетой, физическими нагрузками, а в ряде случаев — и с метформином. Оптимизация ПОЛ в жидкой части крови и нормализация артериального давления на вальсартане улучшает состояние сосудистого эндотелия, обеспечивая уменьшение различных стимулирующих влияний на тромбоциты, имеющих место при АГ с МС. При этом снижение активности ПОЛ в мембранах тромбоцитов обеспечивает оптимизацию состояния ферментных систем кровяных пластинок и рецепторов на их поверхности. Ослабление АААТ и АТ у больных на фоне применения вальсартана можно расценивать как позитивное влияние 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. Увеличение времени развития АТ под влиянием ристомидина у больных на фоне приема вальсартана обусловлено понижением содержания в крови фактора Виллебранда за счет уменьшения общего периферического сопротивления и снижения рецепции тканями стимулятора его синтеза — ангиотензина II. Повышение резистентности тромбоцитов к перекиси водорода, зарегистрированное в удлинении АТ с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> указывает на возросшую активность системы антиокисления в тромбоцитах и, в частности, каталазы и супероксиддисмутазы, что было подтверждено прямым исследованием их активности в кровяных пластинках.

Можно считать, что вальсартан 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 больных способствует снижению генерации тромбопластина в их сосудистом русле, вызывая нивелирование тромбинемии и пристеночного фибринообразования, что существенно ослабляет риск тромботических осложнений.

Системный многофакторный анализ выявил эф-

фektivность вальсартана в плане нормализации общего агрегационного потенциала у больных АГ при МС за счет коррекции параметров первичного гемостаза и снижения активности тромбопластинообразования.

Ввиду угасания положительных эффектов вальсартана у больных АГ при МС после его отмены, терапия им должна быть длительной. Долговременное назначение вальсартана таким пациентам обеспечит эффективную первичную профилактику сосудистых осложнений. Для уменьшения массы тела и объема абдоминальной жировой ткани у данной категории больных применение вальсартана следует сочетать с гипокалорийной диетой и дозированными физическими нагрузками.

### Выводы

### Литература

1. Алмазов В.А., Благосклонная 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 гипертонией 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., 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.
10. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз // Бюлл. exper. 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. архив 1998.-№ 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 статистического анализа в морфологических исследованиях. Куйбышев.- 1982.

### Abstract

*To assess angiotensin II receptor blocker effects on platelet aggregation in arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS), 34 patients were administered valsartan for 16 weeks. The dynamics of anthropometry parameters, blood lipids, plasma and platelet lipid peroxidation, blood and blood cell antioxidant potential, as well as platelet aggregation was investigated. Statistical analysis included Student and systemic multi-factor analysis methods.*

*In AH and MS patients, valsartan improved peroxidation syndrome and platelet aggregation.*

*For weight reduction, valsartan should be combined with non-pharmaceutical methods.*

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

Поступила 20/12-2006