

ВЛИЯНИЕ ЭЗЕТИМИБА И СИМВАСТИНА НА АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ И СИСТЕМУ ПРОТЕИНА С ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

В. И. Ващенко, А. И. Козובה, А. Е. Филиппов, А. В. Четкин, Н. Н. Попова, В. Н. Вильянинов, Т. Н. Ващенко

Научно-исследовательский центр, клиника военно-морской госпитальной терапии, ФГОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург

Исследованы эффекты эзетимиба (одного или с симвастином) на понижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и на агрегацию тромбоцитов при гиперхолестеринемии. Применение эзетимиба по 10 мг ежедневно в течение 2 нед понижало плазменный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности на 24% ($p < 0,05$) и уменьшало максимальную агрегацию тромбоцитов, индуцированную аденозиндифосфатом, от $76,2 \pm 1,54$ до $65,5 \pm 3,38\%$ ($p < 0,05$), индуцированную коллагеном, — от $71,5 \pm 3,98$ до $53,6 \pm 5,24\%$ ($p < 0,05$). Последующее использование комбинированной (эзетимиб + симвастин) терапии и не вызывало никаких различий в агрегации тромбоцитов.

Ключевые слова: эзетимиб, симвастин, агрегация тромбоцитов, аденозиндифосфат, коллаген, ишемическая болезнь сердца, гиперхолестеринемия

THE INFLUENCE OF EZETIMIBE AND SIMVASTATIN ON PLATELET AGGREGATION AND PROTEIN C SYSTEM IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND HYPERCHOLESTEROLEMIA

V. I. Vashchenko, A. I. Kozובה, A. E. Filippov, A. V. Chechetkin, N. N. Popova, V. N. Vil'yzninov, T. N. Vashchenko
S.M.Kirov Military Medical Academy, Sankt-Peterburg

Therapy with ezetimib (10 mg daily for 2 weeks) caused a 24% reduction of plasma LDL cholesterol level ($p < 0.05$) and maximum ADP and collagen-induced platelet aggregation from 76.2 ± 1.54 to $65.3 \pm 3.38\%$ and from 71.5 ± 3.98 to $53.6 \pm 5.24\%$ ($p < 0.05$) respectively. Combination of ezetimibe and simvastatin did not produce an additional decrease in platelet aggregation.

Key words: ezetimibe, simvastatin, platelet aggregation, adenosine diphosphate, collagen, coronary heart disease, hypercholesterolemia

В настоящее время высокая клиническая и прогностическая эффективность ингибиторов фермента ГМК-КоА-редуктазы (статинов) и других гиполипидемических лекарств при лечении ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности доказана в серии проспективных многоцентровых исследований [1—3]. В отдельных работах показано [4], что терапевтическое применение симвастина не оказывало существенного влияния на индуцированную агрегацию тромбоцитов у больных ИБС. Имеющиеся данные по влиянию статинов на систему протеина С у больных ИБС с гиперхолестеринемией немногочисленны и противоречивы [5—7]. В инструкции по лечебному применению нового гиполипидемического препарата эзетимиба отсутствуют данные о его влиянии на агрегацию тромбоцитов, поэтому в последнее время появились работы [8—10], в которых исследовали влияние эзетимиба в комбинации с некоторыми статинами на изменение липидного спектра и агрегацию тромбоцитов при его лечебном применении у больных с гиперхолестеринемией. Вместе с тем отсутствуют данные по изменению функций тромбоцитов и системы протеина С у больных ИБС с гиперхолестеринемией, осложненной ХСН, которым назначали терапию эзетимибом в сочетании с общеизвестными статинами.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния эзетимиба в сочетании с симвастином на агрегацию тромбоцитов и показатели системы гемостаза при лечении больных ИБС с гиперхолестеринемией.

Материал и методы

В исследование включали больных ИБС со стенокардией напряжения II—III функционального класса (ФК), имевших нарушения сердечного ритма или не имевших приступов стенокардии в период обследования (мужчины и женщины 45—60 лет) с исходным содержанием холестерина (ХС) в крови не ниже 6,5 ммоль/л. Эзетимиб в дозе 10 мг больные 1-й группы получали во время вечернего приема пищи в течение 2 нед. В последующие 2 нед, кроме эзетимиба, больные этой

группы получали симвастин в дозе 20 мг ежедневно за 2 ч до приема эзетимиба. Больным 2-й группы назначали только симвастин в течение 2 нед, затем проводили контрольное исследование липидного спектра и при отсутствии значимого клинико-лабораторного эффекта дозу увеличивали до 40 мг. Все больные в период лечения находились на одинаковой низкохолестериновой диете. Повторные исследования крови проводили в конце 2-й и 4-й недель лечения и через 2 нед после его окончания. Содержание в плазме общего ХС, ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) определяли энзиматическим методом на анализаторе Hitachi 917 стандартными наборами Labsystems (Финляндия). Содержание ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и ХС липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) рассчитывали по формуле W. T. Friedewald и соавт. [11]. Агрегацию тромбоцитов исследовали на агрегометре Chrono-Log, США. В качестве индукторов агрегации тромбоцитов использовали аденозиндифосфат (АДФ), коллаген и ристомин в стандартных концентрациях. По полученным агрегатограммам оценивали степень индуцированной агрегации тромбоцитов и скорость агрегации на 1-й минуте. Для оценки коагуляционного гемостаза определяли: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, тромбиновое время, содержание фибриногена и растворимый фибрин-мономерный комплекс, а также активность антитромбина III, протеина С и плазминогена спектрофотометрическим методом с помощью тест-систем НПО «РЕНАМ».

Всего было обследовано 28 больных ИБС со стенокардией напряжения II и III ФК и гиперхолестеринемией. У 24 больных отмечена стенокардия II ФК, у 4 — стенокардия III ФК. Содержание общего ХС от 6,5 до 7,0 ммоль/л наблюдали у 17 больных, более 7,0 ммоль/л — у 11. Коронароангиография проведена в 5 случаях, при этом значимые стенозы (75% и более) в одной артерии были у 3 больных, в трех артериях — у 2. Курение имело место у 21 больного, артериальная гипертензия — у 24, ожирение — у 21.

Таблица 1. *Изменение липидного спектра крови (в ммоль/л) у больных 1-й группы (n = 14; M ± m)*

Показатель	До лечения	Период лечения, нед		Через 2 нед после лечения
		2	4	
ОХС	7,06 ± 0,34	4,75 ± 0,36	4,70 ± 0,12	4,78 ± 0,25*
ХС ЛПНП	4,23 ± 0,27	3,23 ± 0,63	2,41 ± 0,26	2,62 ± 0,31**
ХС ЛПВП	2,08 ± 0,32	1,65 ± 0,20	1,69 ± 0,15	1,59 ± 0,31
ХС ЛПОНП	0,75 ± 0,13	0,50 ± 0,04	0,72 ± 0,18	0,68 ± 0,15
ТГ	1,64 ± 0,17	1,37 ± 0,09	1,23 ± 0,14	1,17 ± 0,14*

Примечание. Здесь и в табл. 2—5: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ (достоверные различия показателей до лечения и через 2 нед после лечения).

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с использованием стандартного пакета прикладных программ. Достоверность результатов оценивали, применяя парный критерий *t* Стьюдента. Все данные представлены как $M \pm m$. Значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У всех обследованных отмечены типичные признаки сердечно-сосудистой патологии. В то же время по возрасту, полу, индексу массы тела, факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, кардиологическим характеристикам и лечебным процедурам до липидпонижающей лекарственной терапии эти пациенты существенно не различались. Клинико-лабораторные исследования проводили у пациентов, получавших симвастин по 20 мг в сутки; 6 из 14 обследованных 1-й группы и 6 из 14 обследованных 2-й группы уже употребляли симвастин по 10 мг в сутки до того, как проводилось лечение. По отношению начальной дозы симвастина (10 мг в сутки) не обнаружено никаких различий в ингибировании агрегации тромбоцитов и липидпонижающих эффектов, полученных при исследовании в период лечения в дневном стационаре.

Через 2 нед после отмены липидпонижающей лекарственной терапии уровень ХС ЛПНП был снижен в обеих группах (табл. 1 и 2). Количественные величины снижения уровня ХС ЛПНП достоверно различались между группами (-1,11 ± 0,16 ммоль/л во 2-й группе против -1,67 ± 0,17 ммоль/л в 1-й группе; $p < 0,05$). Соответственно у 9 (64%) из 14 обследованных 1-й группы и у 11 (79%) из 14 обследованных 2-й группы была достигнута цель лекарственной терапии, т. е. уровень ХС ЛПНП был снижен (менее 2,5 ммоль/л). Изменения уровня ХС ЛПВП не имели значимого характера ни в одной из групп во время всего периода наблюдения (см. табл. 1 и 2). Снижение уровня ТГ наблюдалось в 1-й и во 2-й группе, однако сама величина снижения уровня ТГ между группами существенно не различалась.

Результаты измерений индуцированной агрегации тромбоцитов также отразили различные эффекты липидпонижающего лечения больных ИБС с гиперхолестеринемией. Обнаружено, что АДФ- и коллагениндуцированная агрегация

Таблица 2. *Изменение липидного спектра крови (в ммоль/л) у больных 2-й группы (n = 14; M ± m)*

Показатель	До лечения	Период лечения, нед		Через 2 нед после лечения
		2	4	
Общий ХС	6,78 ± 0,23	5,75 ± 0,27	4,42 ± 0,29	4,53 ± 0,26**
ХС ЛПНП	3,92 ± 0,22	3,36 ± 0,14	2,72 ± 0,18	2,81 ± 0,17**
ХС ЛПВП	1,35 ± 0,13	1,27 ± 0,24	1,18 ± 0,24	1,19 ± 0,22
ХС ЛПОНП	0,63 ± 0,08	0,57 ± 0,06	0,38 ± 0,05	0,42 ± 0,05
ТГ	1,92 ± 0,26	1,90 ± 0,32	1,14 ± 0,23	1,17 ± 0,24*

Таблица 3. *Изменение индуцированной агрегации тромбоцитов у больных 1-й группы (n = 14; M ± m)*

Показатель	До лечения	Период лечения, нед		Через 2 нед после курса лечения
		2	4	
Агрегация тромбоцитов, %:				
с АДФ	76,2 ± 1,54	65,5 ± 3,38*	67,6 ± 4,31	66,4 ± 2,23
с ристомидином	84,6 ± 2,68	73,6 ± 7,58	87,5 ± 3,05	85,4 ± 2,83
с коллагеном	71,5 ± 3,98	53,6 ± 5,24*	76,6 ± 1,01	74,2 ± 4,03
Скорость агрегации тромбоцитов, %/мин:				
с АДФ	61,6 ± 1,06	48,3 ± 4,82*	52,7 ± 4,46	54,02 ± 2,31
с ристомидином	75,1 ± 1,48	68,2 ± 2,70	73,7 ± 1,38	74,5 ± 1,43
с коллагеном	69,3 ± 3,04	56,9 ± 3,26*	61,6 ± 2,45	60,6 ± 2,37

Таблица 4. *Изменение индуцированной агрегации тромбоцитов у больных 2-й группы (n = 14; M ± m)*

Показатель	До лечения	Период лечения, нед		Через 2 нед после курса лечения
		2	4	
Агрегация тромбоцитов, %:				
с АДФ	75,0 ± 2,9	70,6 ± 2,9	59,6 ± 4,1	64,4 ± 3,1*
с ристомидином	84,5 ± 1,73	74,1 ± 2,73	72,6 ± 4,08	76,3 ± 2,5
с коллагеном	80,5 ± 3,1	76,1 ± 3,3	66,70 ± 2,1	69,2 ± 3,2**
Скорость агрегации тромбоцитов, %/мин:				
с АДФ	69,1 ± 3,6	55,4 ± 3,2	52,7 ± 1,2	53,6 ± 2,3*
с ристомидином	68,4 ± 4,91	55,8 ± 4,56	50,1 ± 6,12	56,3 ± 5,3
с коллагеном	70,2 ± 2,8	56,2 ± 3,1	52,3 ± 4,1	54,6 ± 3,7**

Таблица 5. *Состояние системы гемостаза и протеина С у больных 1-й группы (n = 14; M ± m)*

Показатель	До лечения	Период лечения, нед		Через 2 нед после курса лечения
		2	4	
Активированное частичное протромбиновое время, с	55,3 ± 2,6	47,2 ± 1,3	57,2 ± 2,1	56,4 ± 2,8
ПТИ, %	90,7 ± 2,5	86,7 ± 5,8	76,3 ± 3,3*	82,6 ± 5,3
ТВ, с	11,6 ± 0,2	11,8 ± 0,4	12,2 ± 0,2	12,4 ± 0,2
Антитромбин III, %	90,2 ± 2,6	92,1 ± 3,2	108,4 ± 2,7**	96,1 ± 4,1
Протеин С, %	98,4 ± 3,1	83,1 ± 2,6	76,7 ± 3,5**	81,6 ± 3,4
Плазминоген, %	91,8 ± 2,4	91,6 ± 2,3	92,2 ± 2,5	91,9 ± 2,4
Фибриноген, г/л	4,04 ± 0,19	4,05 ± 0,21	4,04 ± 0,19	3,52 ± 0,28
Растворимый фибрин-мономерный комплекс, мг%	7,07 ± 0,46	6,14 ± 0,63	6,03 ± 0,57	5,25 ± 0,52

тромбоцитов изменялась неодинаково при разных методах лечения (табл. 3 и 4). Так, АДФ- и коллагениндуцированная агрегация тромбоцитов, как и скорость агрегации, уменьшалась после применения эзетимиба в дозе 10 мг/сут в конце 2-й недели лечения ($p < 0,05$), но не при комбинации препаратов (эзетимиб + симвастин). Лечение больных только симвастином (2-я группа) вызывало стойкие изменения функции тромбоцитов (АДФ- и коллагениндуцированная агрегация тромбоцитов уменьшалась). Полученные нами данные отличаются от результатов работы группы израильских ученых, исследовавших индуцированную агрегацию тромбоцитов у больных с гиперхолестеринемией [8]. Различия, по нашему мнению, обусловлены существенными отличиями в анамнезе обследованных больных. В пользу подобных рассуждений свидетельствуют результаты исследования агрегации тромбоцитов у больных ИБС, получавших симвастин [12].

Результаты исследования отдельных показателей системы гемостаза подтверждают некую связь между изменением функции тромбоцитов и активностью протеина С (табл. 5). Как уже отмечалось, после терапии статинами снижалась индуцированная агрегация тромбоцитов. Одновременно снижалась активность протеина С и антитромбина III, т. е. нарушалась регуляция одного из звеньев антикоагулянтной системы. Сходные изменения активности протеина С наблюдали и другие исследователи [7]. Поскольку показатели фибринолитической системы не претерпели существенных изменений, мы

полагаем, что изменения активности протеина скорее всего связаны с его плейотропными эффектами [13], как и проявление других плейотропных эффектов в организме больного при лечении статинами [14, 15].

Результаты лабораторных исследований указывают на корреляционную связь ($r = 0,87, p < 0,01$) между увеличением активности антитромбина III и протеина С и возрастанием ПТИ, что свидетельствует о временном дисбалансе регуляторных систем гемостаза при лечении комбинацией препаратов (эзетимиб + симвастин).

Выводы

1. Уменьшение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности в плазме при монотерапии эзетимибом сопровождается уменьшением индуцированной аденозиндифосфатом и коллагеном агрегации тромбоцитов, что, по нашему мнению, связано со снижением содержания холестерина в тромбоцитах.

2. Добавление к эзетимибу симвастина не приводит к аддитивному эффекту при оценке индуцированной агрегации тромбоцитов. Следовательно, нейтрализация эффекта эзетимиба на индуцированную аденозиндифосфатом, коллагеном или ристомицином агрегацию тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца, получавших в последующие 2 нед комбинацию препаратов (эзетимиб + симвастин), происходит из-за блокирования симвастином снижения содержания холестерина в тромбоцитах.

Сведения об авторах:

Ващенко Владимир Иванович — д-р биол. наук, ст. науч. сотр. НИО крови и тканей научно-исследовательского центра; e-mail: vladimir-vaschenko@vandex.ru

Филиппов Александр Евгеньевич — д-р мед. наук, проф., зам. нач. каф. военно-морской госпитальной терапии

Козובה Анастасия Игоревна — врач-терапевт клиники военно-морской госпитальной терапии

Чечеткин Александр Викторович — д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. НИО крови и тканей научно-исследовательского центра

Вильянинов Владимир Николаевич — канд. мед. наук, доц.

Попова Наталья Николаевна — канд. мед. наук, доц., ст. науч. сотр. НИО крови и тканей научно-исследовательского центра

Ващенко Татьяна Николаевна — врач клин. лаб. диагностики (биохимик) СПК НИО крови и тканей научно-исследовательского центра

ЛИТЕРАТУРА

- Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur. Heart J. 2007; 28 (19): 2375—2414.
- Grundy S. M., Cleeman J. T., Merz C. N. et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 44 (3): 720—732.
- Pedersen T. R., Faergeman O., Kastelein J. J. et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. J.A.M.A. 2005; 294 (10): 2437—2445.
- Hochgraf E., Levy Y., Aviram M. et al. Lovastatin decreases plasma and platelet cholesterol level and normalizes elevated platelet fluidity and aggregation in hypercholesterolemic patients. Metabolism 1994; 43 (1): 11—17.
- Егорова В. В., Берковский А. Л., Сергеева Е. В. и др. Исследование нарушений антикоагулянтной системы протеина С при различных клинических состояниях. Клини. мед. 2002; 31 (11): 46—50.
- Качарова А. Г., Тергов В. В., Жукова И. М., Орехов А. Н. Влияние терапии ловастином на уровень липопротеидов низкой плотности и атерогенный потенциал сыворотки крови больных ишемической болезнью сердца с гиперхолестеринемией. Кардиология 1991; 31 (2): 39—42.
- Liu D., Cheng T., Guo H. et al. Tissue plasminogen activator neurovascular toxicity is controlled by activated protein C. Nature Med. 2004; 10 (12): 1379—1383.
- Hussein O., Minasian L., Itzkovich Y. et al. Ezetimibe's effect on platelet aggregation and LDL tendency to peroxidation in hypercholesterolaemia as monotherapy or in addition to simvastatin. Br. J. Clin. Pharmacol. 2008; 65 (5): 637—645.
- Piorkowski M., Fischer S., Stellbaum C. et al. Treatment with ezetimibe plus low-dose atorvastatin compared with higher-dose atorvastatin alone: Is sufficient cholesterol-lowering enough to inhibit platelets? J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 49 (10): 1035—1042.
- Reckless J. P. O., Henry P., Pomykaj T. et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/40 compared with doubling the statin dose in patient admitted to the hospital for a recent coronary event: the INFORCE study. Int. J. Clin. Pract. 2008; 62 (4): 539—554.
- Friedewald W. T., Levy L. I., Fredrickson D. S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of the preparative ultracentrifuge. Clin. Chem. 1972; 18 (6): 499—502.
- Беляева О. Д., Волкова Е. В., Хромова Н. В. и др. Оценка эффективности терапии симвастином у больных ишемической болезнью сердца. Артер. гипертензия 2005; 11 (2): 138—141.
- Ващенко В. И., Ващенко Т. Н. Биология и физиология протеина С. Современные представления о механизмах лечебного действия активированного протеина С. Обзоры по клин. фармакол. и лекарств. тер. 2009; 7 (3): 24—47.
- Castellino F. J., Ploplis V. A. The protein C pathway and pathologic processes. J. Thromb. Haemost. 2009; 7 (Suppl. 1): 140—145.
- Puccetti L., Pasqui A. L., Auteri A., Bruni F. Mechanisms for antiplatelet action of statins. Curr. Drug Targets Cardiovasc. Haematol. Disord. 2005; 5 (1): 121—126.

Поступила 03.07.10