

VAK 615.22:616.12-008.331.1:616.153.915

РОЗУВАСТАТИН В СНИЖЕНИИ РИСКА ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ОПАСНОСТИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

И.Н. Медведев, И.А. Скорятина,

Курский институт социального образования (филиал) Российского государственного социального университета, г. Курск

Медведев Илья Николаевич – e-mail: ilmedv1@yandex.ru

Цель: оценить степень терапевтического влияния розувастатина на тромбоцитарную активность у больных артериальной гипертонией с дислипидемией. Материалы и методы. 30 больным назначен на 104 недели розувастатин с оценкой у них динамики липидного спектра крови, перекисного окисления липидов в плазме и активности тромбоцитов. Результаты обработаны критерием Стьюдента. Результаты. Применение розувастатина у больных артериальной гипертонией с дислипидемией нормализовало липидный обмен, уровень перекисного окисления липидов, активность тромбоцитов и механизмы ее регуляции через 16 недель терапии. Заключение. Нормализация активности тромбоцитов у больных, 16 нед. принимающих розувастатин, обеспечивает у них оптимизацию микроциркуляции.

Ключевые слова: артериальная гипертония, дислипидемия, активность тромбоцитов, розувастатин.

Purpose: assess the therapeutic effects of rosuvastatin on platelet activity in hypertensive patients with dyslipidemia. Materials and methods: 30 patients assigned to 104 weeks rosuvastatin assessing the dynamics of blood lipid peroxidation in plasma and platelets and platelet activity. The results processed by Student criterion. Results: Application of rosuvastatin in patients with arterial hypertension with dyslipidemia newuser normalized level of lipid metabolism, lipid peroxidation, activity of platelet and its regulation mechanisms through 16 weeks of therapy. Conclusion: Normalization of platelet activity in patients, 16 weeks of receiving rosuvastatin, ensures they optimize microcirculation.

Key words: arterial hypertension, dyslipidemia, activity of platelets, rosuvastatin.

Введение

Одной из наиболее распространенных причин смерти в развитых странах являются сердечно-сосудистые заболевания, в основе которых лежат тромботические явления в сосудах жизненно важных органов [1]. Весьма распространённой среди сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время является артериальная гипертония (АГ), часто сочетающаяся с дислипидемией (Д), включающей в себя гиперлипидемию, гиперхолестеринемию и гипертриглицеридемию. Известно, что данное сочетание весьма активно нарушает функции тромбоцитов с последующим развитием тромбоза сосудов [1, 2]. Важным звеном нарастания тромботической опасности при АГ с Д является активизация адгезии и агрегации тромбоцитов [3]. В то же время, механизм нарушения тромбоцитарного звена гемостаза у больных АГ с Д изучен еще недостаточно и, что особенно важно, не разработана тактика его коррекции [4].

Установлено, что понижение уровня холестеринемии способствует коррекции тромбоцитопатии [5], однако до сих пор не ясно, как отдельные, наиболее показанные при

Д блокаторы ГМК – КОА редуктазы – статины влияют на данный элемент гемостаза. До сих пор не выяснено воздействие одного из современных статинов – розувастатина – на функцию тромбоцитов у больных АГ с Д, отсюда не ясна и динамика на его фоне риска развития тромботических явлений в будущем.

Цель работы: оценить степень терапевтического влияния розувастатина на тромбоцитарную активность у больных АГ с Д.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 30 больных АГ 1–2-й степени [1], среднего возраста (14 мужчин и 16 женщин). В качестве гипотензивного средства больным назначался ингибитор ангиотензинпревращающего фермента – Эналаприл 10 мг 2 раза в день. У всех больных, включенных в исследование, отмечена гиперлипидемия II б типа. В группу контроля вошли 26 здоровых людей аналогичного возраста. Взятие крови осуществлялось в утренние часы, натощак. У всех обследуемых в плазме 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 «Эрба Рус», ХС ЛПНП рассчитывали по W. Friedwald et. al. [6], ХС ЛПОНП по формуле (содержание ТГ/2,2). Уровень общих фосфолипидов плазмы (ОФЛ) определяли по содержанию в ней фосфора [7]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы определяли по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) [8], ТБК-активных продуктов набором фирмы «Агат-Мед» с учетом антиокислительной активности (АОА) жидкой части крови [9]. В отмытых и ресуспендированных тромбоцитах определяли содержание холестерина энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы «Витал Диагностикум» и фосфолипидов по уровню фосфора [7]. Для косвенной оценки обмена арахидоновой кислоты (АА) в тромбоцитах, а также активности в них циклооксигеназы и тромбоксансинтетазы использованы три пробы переноса по методу Т.А. Ермолаевой и соавт. (1992) с регистрацией агрегации тромбоцитов на фотоэлектроколориметре [10]. Количество тромбоцитов в капиллярной крови, оценка длительности кровотечения и определение адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов (ААТ), агрегация тромбоцитов (АТ) исследовались по А.С. Шитиковой (1999). В качестве индукторов агрегации применены АДФ ($0,5 \times 10^{-4}$ М.), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед./мл), ристомицина (0,8 мг/мл), адреналина ($5,0 \times 10^{-6}$ М.) 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 оценки динамики тромбоцитарной активности всем 30 больным АГ с Д на 104 недели назначен розувастатин по 5 мг на ночь с оценкой состояния всех учитываемых показателей в исходе, через 4, 16, 52 и 104 нед. терапии. Обработка данных проведена с использованием t-критерия Стьюдента. Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$.

Результаты исследования

На протяжении всей терапии у больных не отмечено побочных эффектов ни в одном случае.

В исходе у больных была выявлена гиперлипидемия II б типа и активация ПОЛ плазмы (таблица 1). Применение розувастатина способствовало нормализации у больных к 16 нед. наблюдения липидного спектра крови за счет выхода на уровень контроля в крови содержания ОЛ – $5,6 \pm 0,44$ г/л, холестерина и триглицеридов ($4,5 \pm 0,44$ ммоль/л и $1,68 \pm 0,03$ ммоль/л, соответственно), оптимизируя концентрацию ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП ($2,10 \pm 0,33$ ммоль/л и $0,76 \pm 0,03$ ммоль/л, соответственно) и повышая до уровня контроля содержание ХС ЛПВП и ОФЛ ($1,64 \pm 0,04$ ммоль/л и $3,57 \pm 0,27$ ммоль/л, соответственно). Оптимизация липидного обмена на фоне розувастатина подтверждена нормализацией градиента ХС/ОФЛ и коэффициента атерогенности плазмы.

В результате 4-месячного курса терапии отмечена нормализация АОА плазмы ($32,9 \pm 0,55\%$), повлекшая снижение уровня перекиса липидов крови до уровня нормы. Так, количество первичных продуктов ПОЛ в плазме (АГП) достигло $1,42 \pm 0,33$ Д₂₃₃/1 мл, вторичных продуктов (ТБК-активных соединений) составило $3,56 \pm 0,05$ мкмоль/л.

У больных на фоне лечения выявлена стремительная положительная динамика липидного состава тромбоцитов и, в частности, нормализация через 16 недель лечения уровня ХС в мембранах ($1,05 \pm 0,03$ до $0,78 \pm 0,01$ мкмоль/10⁹ тр.) и ОФЛ ($0,34 \pm 0,02$ до $0,44 \pm 0,01$ мкмоль/10⁹ тр.) с выходом градиента ХС/ОФЛ мембран тромбоцитов на контрольный уровень ($1,33 \pm 0,03$).

В результате приема статина у больных отмечена положительная динамика исследованных аспектов тромбоцитарного гемостаза, при этом количество тромбоцитов в их крови не изменилось. Исходно укороченная длительность кровотечения ($81,4 \pm 0,98$ с) в результате 16 недель лечения достигла ($138,8 \pm 0,66$ с) уровня контроля ($138,0 \pm 8,14$ с), сохраняясь таковой до конца наблюдения.

Коррекция синтеза холестерина у больных с помощью розувастатина сопровождалась выраженным снижением интенсивности арахидонового обмена в тромбоцитах, о чем можно было судить по данным трех проб переноса. Уменьшение тромбоксанообразования в простой переносной пробе наступало в результате снижения активности ключевых ферментов обмена АА в тромбоцитах (циклооксигеназы с $92,6 \pm 0,55$ до $67,5 \pm 0,66\%$ и тромбоксансинтазы с $84,3 \pm 0,88$ до $57,2 \pm 0,77\%$). В контроле аналогичные показатели составили $67,5 \pm 0,61\%$ и $57,2 \pm 0,61\%$, соответственно.

Адгезивно-агрегационная активность тромбоцитов на фоне лечения снизилась с $48,7 \pm 0,44$ до $38,2 \pm 0,60\%$, достигнув уровня контроля ($38,5 \pm 0,36\%$).

Наиболее активно АТ развивалась под влиянием коллагена ($22,1 \pm 0,44$ с). Несколько медленнее АТ у них возникала с АДФ и ристомицином, еще позднее с H₂O₂ ($28,3 \pm 0,55$ с) и тромбином ($34,3 \pm 0,71$ с). Позднее всего АТ у больных наступала под влиянием адреналина ($71,7 \pm 0,60$ с). Сочетания индукторов способствовали их взаимопотенцированию и ускорению АТ у больных, возникавшей почти вдвое быстрее, чем у здоровых людей (таблица 2).

Исходно высокая агрегация тромбоцитов у лиц с АГ и Д под влиянием примененных индукторов выраженно снизилась на фоне применения розувастатина (таблица 2). Так, уже через 4 мес. лечения розувастатином у больных зарегистрирована нормализация АТ. Наиболее активно тромбоциты больных реагировали на коллаген, АДФ и ристомицин, менее активно – на H₂O₂ и тромбин. Максимальная длительность возникновения АТ наблюдалась у адреналина ($93,6 \pm 0,66$ с). При сочетании индукторов АТ замедлялась в равной степени независимо от их комбинаций и вышла через 4 мес. наблюдения на уровень контроля.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о быстром и мощном позитивном влиянии розувастатина на микроциркуляцию у больных АГ с Д. Вероятно, устранение холестеринемии и нормализация количественного содержания ХС в мембранах тромбоцитов, а также уменьшение активности последних вызывает понижение генерации тромбопластина в сосудистом русле больных и выраженно уменьшает активность гемостаза в целом, нивелируя риск тромбоцических осложнений.

Обсуждение

Как и все статины, розувастатин активно снижает гиперлипидемию и гиперхолестеринемию, регулируя образование

эндогенного холестерина у пациентов [1]. В отличие от многих представителей своей лекарственной группы [4, 5] розувастатин в короткие сроки нормализует липидный профиль в плазме, что в настоящем исследовании было достигнуто через 16 недель. Достигнутое в исследовании ослабление синтеза холестерина привело к оптимизации ПОЛ в жидкой части крови и выраженному уменьшению риска атерогенеза и развития тромбозов. Снижение уровня холестерина в крови сопровождалось быстрой нормализацией содержания ХС в мембранах кровяных пластинок. Оптимизация через 16 недель терапии градиента ХС/ОФЛ в мембранах тромбоцитов была во многом обусловлена коррекцией дислипидемии и уменьшением включения ХС в тромбоцитарные мембраны, а также не исключено наличие прямого воздействия препарата на кровяные пластинки. Основным механизмом достигнутого ослабления АТ и антитромботического эффекта у розувастатина являются рецепторные перестройки мембран тромбоцитов, нормализация активности ферментов обмена арахидоната в тромбоцитах с выходом на уровень здоровых лиц образования в них тромбоксана.

Учитывая, что именно активация кровяных пластинок различными индукторами и их сочетаниями в реальных условиях кровотока с последующим развитием адгезии и агрегации тромбоцитов, возникновением циркулирующих агрегатов различных размеров предвещает и обуславливает последующую активацию плазменного компонента гемостаза с неизбежным формированием тромбов, имело большой практический смысл провести оценку влияния розувастатина именно на активность тромбоцитов у одной из наиболее подверженной риску тромбоза категории пациентов – больных АГ с Д.

Достигнутая быстрая нормализация АТ у больных на фоне применения препарата говорит о его позитивном влиянии на тромбоцитарный гемостаз в результате наличия одновременно нескольких эффектов – устранения дислипидемии, нормализации ПОЛ в тромбоцитах, снижения жесткости их мембран и, не исключено, прямого положительного воздействия на рецепторные и пострецепторные механизмы кровяных пластинок. Учитывая, что нормализация АТ с испытанными индукторами и их сочетаниями на фоне розувастатина наступает через 16 недель у больных АГ с Д, можно думать, что в эти сроки под действием данного препарата развивается нормализация механизмов, обеспечивающих адгезивную и агрегационную функцию тромбоцитов. Так, удлинение времени АТ под влиянием ристомидина у больных на фоне терапии обусловлено понижением до уровня у здоровых лиц, принимавших розувастатин, содержания в крови фактора Виллебранда. Положительная динамика АТ с H_2O_2 свидетельствует о нарастании до уровня контроля к 16 неделям терапии активности системы антиокисления в тромбоцитах и, в частности, каталазы и супероксиддисмутазы. Достигнутая через 4 месяца наблюдения нормализация АТ с использованием сочетаний индукторов указывает на приведение на уровень нормы активности взаимодействия рецепторных систем кровяных пластинок и их вторичных месенджеров в условиях, приближенных к реальному кровотоку, обеспечивая непосредственное понижение активности первичного гемостаза.

ТАБЛИЦА 1.

Динамика показателей липидного спектра плазмы крови больных на фоне лечения розувастатином

Параметры	Розувастатин, n=30, М±m					Контроль n=26, М±m
	Исходные значения	4 нед.	16 нед.	52 нед.	104 нед.	
ОХС, ммоль/л	6,5±0,27	5,4±0,22 p1<0,01	4,5±0,44 p1<0,01	4,4±0,33	4,4±0,27	4,8±0,25 p<0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,03±0,02	1,21±0,03 p1<0,01	1,64±0,04 p1<0,01	1,65±0,03	1,66±0,01	1,60±0,03 p<0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,18±0,27	3,05±0,33 p1<0,01	2,10±0,33 p1<0,01	1,99±0,27	1,98±0,44	2,43±0,20 p<0,01
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,29±0,03	1,14±0,03 p1<0,01	0,76±0,03 p1<0,01	0,76±0,04	0,76±0,02	0,77±0,03 p<0,01
ТГ, ммоль/л	2,83±0,33	2,50±0,22 p1<0,01	1,68±0,38 p1<0,01	1,68±0,27	1,67±0,44	1,70±0,10 p<0,01
ОЛ, ммоль/л	9,2±0,66	7,8±0,27 p1<0,01	5,6±0,44 p1<0,01	5,5±0,38	5,5±0,27	5,6 ±0,15 p<0,01
ОФЛ, ммоль/л	1,55±0,27	2,71±0,22 p1<0,01	3,57±0,27 p1<0,01	3,57±0,22	3,58±0,38	3,54±0,46 p<0,01
ОХС/ОФЛ плазмы	4,19±0,33	1,99±0,22 p1<0,01	1,26±0,44 p1<0,01	1,23±0,38	1,23±0,27	1,36±0,31 p<0,01
Коэффициент атерогенности плазмы	4,06±0,16	2,52±0,33 p1<0,01	1,28±0,27 p1<0,01	1,21±0,16	1,19±0,33	1,52±0,25 p<0,01
АГП плазмы, Д ₂₃₃ /1 мл	3,20 ±0,44	2,60±0,27 p1<0,01	1,42±0,33 p1<0,01	1,42±0,22	1,41±0,27	1,42±0,46 p<0,01
ТБК плазмы, мкмоль/л.	5,15±0,71	4,68±0,22 p1<0,01	3,56±0,27 p1<0,01	3,55±0,33	3,54±0,44	3,56±0,36 p<0,01
Антиокислительный потенциал плазмы, %	23,7 ±0,49	26,9±0,27 p1<0,01	32,9±0,55 p1<0,01	32,9±0,38	33,0±0,27	32,9±0,61 p<0,01

Примечание: p - достоверность различий между группами больных и здоровых, p1 - достоверность динамики оцениваемых показателей в процессе лечения. В следующей таблице обозначения сходны.

ТАБЛИЦА 2.

Динамика тромбоцитарной активности у больных АГ с Д на фоне лечения розувастатином

Параметры	Розувастатин, n=30, М±m					Контроль, n=26, М±m
	Исходные значения	4 нед.	16 нед.	52 нед.	104 нед.	
АДФ, с	24,3±0,60	29,3±0,44 p1<0,05	41,0±0,55 p1<0,01	41,0±0,49	40,5±0,66	41,0±0,61 p<0,01
Коллаген, с	22,1±0,44	24,9±0,60 p1<0,05	33,2±0,55 p1<0,01	33,3±0,77	33,4±0,27	33,2±0,51 p<0,01
Тромбин, с	34,3±0,71	41,3±0,66 p1<0,01	55,3±0,82 p1<0,01	55,3±0,88	55,4±0,66	55,3±0,25 p<0,01
Ристомидин, с	27,6±0,66	30,1±0,77 p1<0,05	45,2±0,71 p1<0,01	45,4±0,66	45,3±0,55	45,2±0,31 p<0,01
H_2O_2 , с	28,3±0,55	33,6±0,60 p1<0,01	47,5±0,82 p1<0,01	47,6±0,55	47,6±0,66	47,5±0,36 p<0,01
Адреналин, с	71,7±0,60	73,6±0,55 p1<0,05	93,6±0,66 p1<0,01	93,6±0,71	93,5±0,77	93,0±0,36 p<0,01
АДФ+ адреналин, с	19,5±0,77	23,5±0,71 p1<0,05	35,6±0,22 p1<0,01	34,6±0,33	34,8±0,38	34,5±0,20 p<0,01
АДФ+ коллаген, с	18,1±0,66	19,7±0,82 p1<0,05	26,8±0,88 p1<0,01	26,7±0,60	26,8±0,27	26,6±0,25 p<0,01
Адреналин+ коллаген, с	13,5±0,49	17,5±0,71 p1<0,01	29,2±0,55 p1<0,01	29,3±0,82	29,5±0,60	29,2±0,61 p<0,01

Полученная нормализация АТ, сочетающаяся с коррекцией гиперхолестеринемии и синдрома перекисидации под влиянием розувастатина, говорит о его больших возможностях в плане профилактики тромботических осложнений у больных АГ с Д. Терапия розувастатином должна быть продолжительной, так как положительное действие препарата на организм больных АГ с Д сохраняется только при приеме препарата [1].

Выводы

1. Применение розувастатина способно корректировать дислипидотемию и синдром пероксидации, а также нормализует внутритромбоцитарные механизмы регуляции их функций у больных артериальной гипертензией с дислипидемией через 16 недель терапии.

2. У больных артериальной гипертензией с дислипидемией, получающих розувастатин, возможно нормализовать активность тромбоцитов уже через 4 месяца лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. № 6 (приложение 2). 32 с.
2. Лякишев А.А. Лечение гиперлипидемий. Сердце. 2002. № 3. С. 113-118.
3. Шитикова А.С. Тромбоцитопатии врожденные и приобретенные. Санкт-Петербург: ИИЦ ВМА, 2008. 320 с.

4. Медведев И.Н., Скорятин И.А. Агрегационная активность тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией на фоне гиполипидемической терапии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2012. № 2. С. 24-30.

5. Медведев И.Н., Скорятин И.А. Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией на фоне флувастатина. Вестник РУДН, серия «Медицина». 2010. № 1. С. 81-87.

6. 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. № 18. P. 499-502.

7. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск: «Беларусь», 1982.

8. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лабораторное дело. 1983. № 3. С. 33-36.

9. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск. 2000. 167 с.

10. Ермолаева Т.А., Головина О.Г., Морозова Т.В. и др. Программа клинико-лабораторного исследования больных тромбоцитопатиями. СПб. 1992.