СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ БЛОКАТОРОВ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Медведев И.Н., Кумова Т.А.
Курский институт социального образования – филиал Российского государственного социального университета

Резюме

Проведена сравнительная оценка влияния двух блокаторов ангиотензиновых рецепторов (вальсартана и эпросартана) на тромбоцитарный гемостаз у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме: 34 больным назначен вальсартан на 16 нед., 32 больным– эпросартан на 16 нед. Оценивали динамику перекисного окисления липидов в плазме и тромбоцитах, антиоксидантную защищенность жидкой части крови и кровяных пластинок, а также показатели тромбоцитарного гемостаза. При статистической обработке результатов использован t-критерий Стьюдента.

Применение вальсартана у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме оказывает позитивное влияние на синдром пероксидации и оптимизирует первичный гемостаз. Продолжительное применение вальсартана способно закрепить достигнутый эффект.

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, эпросартан.

В условиях современной цивилизации все шире распространяется артериальная гипертония (АГ), часто сочетаясь с метаболическим синдромом (МС). При этом одной из бурно развивающихся и активно исследующихся групп гипотензивных средств являются блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР). Выяснено, что препараты данной группы вызывают деремоделирование сердца и сосудов, в значительной мере улучшая качество жизни и увеличивая ее продолжительность у больных с АГ. Важным механизмом позитивного влияния БАР на миокард считается выраженное ослабление гуморального митогенного влияния ангиотензина II [1].

Вместе с тем, не выяснены различные аспекты действия БАР у больных АГ при МС на тромбоцитарный гемостаз в плане оптимизации его функций. В этой связи предпринято настоящее исследование: в котором проведена сравнительная оценка влияния двух БАР, наиболее часто назначаемых в России, вальсартана и эпросартана на параметры тромбоцитарного гемостаза у больных АГ при МС.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 66 больных АГ 1-3 степени, риск 3-4, среднего возраста (критерии ВОЗ/МОАГ, 1999). У больных отмечался кластер метаболического синдрома, состоящий из нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), легкой гиперлипидемии II б типа, АО (индекс массы тела > 30 кг/м^2 , отношение объема талии к объему бедер > 0,85 у женщин и > 1,0 у мужчин). Группу контроля составили 28 здоровых людей аналогичного возраста. Обследование включало определение активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) [3], ТБК- активных продуктов набором фирмы ООО «Агат-Мед» и антиокислительной активности (АОА) жидкой части крови [2]. В отмытых и ресуспендированных тромбоцитах определяли активность внутритромбоцитарного перекисного окисления липидов по концентрации ацилгидроперекисей [3], базального и стимулированного уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты [13] в модификации Кубатиева А.А. и соавт. [6]. Внутритромбоцитарную антиоксидантную систему характеризовали активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [9]. 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. [4] с регистрацией агрегации тромбоцитов на фотоэлектроколориметре [5]. Производилось 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 (ААТ) при контакте с поверхностью кожной ранки по методам Шитиковой А.С. [11]. Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом по Шитиковой А.С. с использованием в качестве индукторов АДФ (0,5х10-4 М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина

Таблица 1

Динамика агрегационной активности тромбоцитов больных на фоне лечения вальсартаном и эпросартаном

Параметры	Лечение, M±m				Контроль (M±m; n=28)
	Исходные значения (n=66)	16 нед. вальсартан (n=34)	16 нед. эпросартан (n=32)	4 нед. после отмены (n=66)	
	АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ				
АДФ, сек	25,6 ± 0,17	35,8 ± 0,12 p_1< 0,01	34,0 ± 0,12 p_1< 0,01	26,6± 0,2 *	42,1± 0,05 p<0,01
Коллаген, сек	21,1 ± 0,19	32,4 ± 0,22 p_1< 0,01	29,7 ± 0,12 p_1< 0,01	21,5± 0,2 *	33,2± 0,04 p<0,01
Тромбин, сек	37,6 ± 0,26	47,0 ± 0,12 p_1< 0,01	44,2 ± 0,16 p_1< 0,01	38,1± 0,28 *	55,0± 0,16 p<0,01
Ристомицин, сек	24,9 ± 0,16	33,2 ± 0,16 p_1< 0,01	33,2 ± 0,04 p_1< 0,01	25,1± 0,20 *	45,2± 0,07 p<0,01
H_2O_2, сек	30,3 ± 0,24	40,0 ± 0,14 p_1< 0,01	38,2 ± 0,16 p_1< 0,01	30,8± 0,24 *	46,3± 0,02 p<0,01
Адреналин, сек	66,7 ± 0,23	98,2 ± 0,23 p_1< 0,01	82,0 ± 0,26 p_1< 0,01	68,4± 0,26 *	95,2± 0,6 p<0,01
АДФ+адреналин, сек	22,1 ± 0,16	28,2 ± 0,14 p_1< 0,01	31,7 ± 0,06 p_1< 0,01	22,5± 0,16 *	34,8± 0,3 p<0,01
АДФ+коллаген, сек	18,2 ± 0,17	26,0 ± 0,12 p_1< 0,01	26,5 ± 0,01 p_1< 0,01	18,7± 0,16 *	26,6± 0,17 p<0,01
Адреналин+ коллаген, сек	13,1 ± 0,12	23,4 ± 0,06 p_1< 0,01	28,7 ± 0,16 p_1< 0,01	13,3± 0,12 *	29,10± 0,16 p<0,01
АДФ+адреналин+ коллаген, сек	13,2 ± 0,18	21,0 ± 0,01 p_1< 0,01	14,3 ± 0,18 p_1< 0,01	13,4± 0,23 *	22,5± 0,15 p<0,01
АДФ+адреналин+ тромбин, сек	12,4 ± 0,22	20,3 ± 0,04 p_1< 0,01	19,0 ± 0,14 p_1< 0,01	12,6± 0,17 *	20,6± 0,20 p<0,01

Обозначения: p – достоверность различий между группами больных и здоровых; p_1 – достоверность изменений показателей в группе больных по сравнению с исходом; * - достоверность не получена.

(0,125 ед/мл) (НПО «Ренам»), адреналина (5,0x10-6 М, завод Гедеон Рихтер А.О.) и перекиси водорода (7,3x10-3 М)[11], а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена для моделирования реальных условий кровотока. Морфологически внутрисосудистая активность тромбоцитов определялась визуально с использованием фазовоконтрастного микроскопа по Шитиковой А.С. и соавт. [10]. С целью эффективной коррекции артериального давления и определения динамики оцениваемых параметров 34 больным АГ при МС на 16 нед. лечения назначался препарат вальсартан 80 мг утром. Остальным 32 пациентам рекомендовался эпросартан 600 мг 1 раз утром. У всех больных оценивались клинические и лабораторные показатели в начале лечения, через 4, 16 нед. терапии и через 1 мес. после ее отмены. Статистическая обработка результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента [8].

Результаты исследования

При лечении обоими препаратами побочных эффектов не выявлено. У больных АГ обеих групп на фоне МС достигнут стабильный гипотензивный эффект. В исходе цифры артериального давления у пациентов составляли: систолическое – 171,2±3,0 мм рт.ст, диастолическое – 106,1±2,9 мм рт.ст. Через 1 нед. лечения вальсартаном артериальное давление стабилизировалось на уровне: систолическое – 127,2±4,4 мм рт.ст., диастолическое – 89,2±1,6 мм рт.ст. При назначении эпросартана артериальное давление стабилизировалось на уровне: систолическое 126,1±4,6 мм рт.ст., диастолическое – 88,2±2,4 мм рт.ст.

К исходу 16 нед. курса терапии вальсартаном отмечено увеличение АОА плазмы (31,4±0,03%) и снижение пероксидации липидов крови. Так, уровень первичных продуктов ПОЛ – АГП – снизился до 1,46 ± 0,01 Д233/1мл (p<0,01). Содержание вторичных продуктов свободнорадикального окисления липидов – ТБК-активных соединений – также подверглось достоверной динамике (3,49±0,04 мкмоль/л).

Вальсартан достоверно тормозил активированное внутритромбоцитарное ПОЛ. Содержание АГП в тромбоцитах на фоне применения препарата составило 2,87±0,04 Д233/10^9 тр. (в исходе – 3,36±0,04 Д233/10^9 тр.), базальный и стимулированный МДА также снизились, составив 1,19±0,006 нмоль/109 тр. и 7,80±0,02 нмоль/10^9 тр., соответственно. В конце курса лечения вальсартаном развилось достоверное

Таблица 2

Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных АГ при МС на фоне лечения вальсартаном и эпросартаном

Параметры	Лечение (M±m)				Контроль M±m (n=28)
	Исходные значения (n=66)	16 нед., вальсартан (n=34)	16 нед., эпросартан (n=32)	4 нед. после отмены (n=66)	
	ВНУТРИСОСУДИСТАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ				
Дискоциты, %	51,32±0,43	81,4±0,18 p1<0,01	76,48±0,34 p1<0,01	53,22±0,42 *	83,5±0,06 p<0,01
Диско-эхиноциты, %	28,90±0,39	11,74±0,02 p_1<0,01	13,48±0,03 p_1<0,01	28,07±0,42 *	8,8±0,12 p<0,01
Сфероциты %	14,21±0,09	3,0±0,6 p_1<0,01	5,76±0,02 p_1<0,01	13,64±0,42 *	2,8±0,04 p<0,01
Сферо-эхиноциты, %	3,97±0,05	2,74±0,05 p_1<0,01	3,42±0,01 p_1<0,01	3,72±0,42 *	1,9±0,02 p<0,01
Биополярные формы, %	1,60±0,02	1,12±0,04 p_1<0,01	0,86±0,04 p_1<0,01	1,35±0,42 *	0,50±0,05 p<0,01
Сумма активных форм, %	48,68±0,43	18,6±0,14 p_1<0,01	23,52±0,18 p_1<0,01	46,78±0,42 *	16,5±0,08 p<0,01
Число тромбоцитов	13,46±0,12	6,54±0,03	8,45±0,13	13,1±0,42	6,21±0,02
в агрегатах, %		p_1<0,01	p_1<0,01	*	p<0,01
Число малых агрегатов по 2-3 тромб.	17,94±0,21	3,26±0,05 p_1<0,01	7,65±0,02 p_1<0,01	17,25±0,42 *	3,10+0,04 p<0,01
Число средних и больших агрегатов по 4 и более тромб.	5,05±0,08	0,23+0,08 p_1<0,01	1,05+0,06 p_1 <0,01	4,75±0,42 *	0,12+0,005 p<0,01

Обозначения: p – достоверность различий между группами больных и здоровых; p_1 – достоверность изменений показателей в группе больных по сравнению с исходом; * - достоверность не получена.

уменьшение секреции МДА тромбоцитами – 6,61±0,02 нмоль/109 тр. (в исходе – 9,84±0,06 нмоль/10^9 тр.). Позитивные изменения ПОЛ плазмы (АГП – 1,86±0,03 Д233/1мл., ТБК-продукты – 4,18±0,01 мкмоль/л) и тромбоцитов (АГП – 2,92±0,01 Д233/1мл., базальный МДА – 1,23±0,006 нмоль/ 10^9тр., стимулированный – 8,11±0,03 нмоль/ 10^9тр.) были менее выражены.

Антиоксидантные ферменты тромбоцитов у пациентов в конце лечения вальсартаном достоверно повысили свою активность: каталаза – до 7800,0 ± 5,21 МЕ/10^9тр. и СОД до1480,0±3,26 МЕ/10^9 тр., по сравнению с исходом (4860,0±17,18 МЕ/10^9 тр. и 1020,0±3,18 МЕ/10^9 тр., соответственно, p<0,01).Эпросартан слабее влиял на активность антиоксидантной защиты кровяных пластинок пациентов: каталаза – 7400,0 ± 21,24 МЕ/10^9 тр., СОД – 1430,0 ± 3,26 МЕ/10^9 тр.

Коррекция артериального давления у больных с помощью вальсартана характеризовалась достоверным снижением интенсивности арахидонового обмена в тромбоцитах по данным трех проб переноса. Ослабление тромбоксанообразования в простой пробе (36,4±0,05%) наступало в результате снижения активности ключевых ферментов АА в тромбоцитах (циклооксигеназы до 67,2±0,01% и тромбоксансинтетазы до 57,0±0,07%). В исходе аналогичные показатели составили 89,8±0,18% и 83,6±0,04%, соответственно. Оцениваемые параметры тромбоцитов у больных на фоне приема эпросартана претерпели достоверную динамику, но достигли более скромных значений 39,8±0,05%, 69,4±0,03% и 60,3±0,01%, соответственно.

Применение вальсартана у больных АГ при МС обусловило положительную динамику тромбоцитарного гемостаза. Количество тромбоцитов осталось на прежнем уровне. Длительность кровотечения у больных (в исходном состоянии - 81,2±0,14 с.) на фоне терапии вальсартаном претерпела более выраженную положительную динамику через 16 нед. – 116,2±0,19 с., чем на эпросартане – 120,1±0,12 с. Адгезивно-агрегационная активность тромбоцитов на вальсартане снизилась с 55,8±0,03% до 33,1±0,23%, а на эпросартане – до 42,1±0,16%. 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 ристомицином, еще позднее – с H_2O_2 (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 (табл.1).

По завершении курса лечения вальсартаном у больных зарегистрировано торможение АТ. Наиболее активно тромбоциты больных реагировали на коллаген, АДФ и ристомицин, менее активно – на H_2O_2 и тромбин. Максимальная длительность возникнове-

ния АТ наблюдалась у адреналина (98,2±0,23 с). При сочетании индукторов АТ замедлялась в равной степени при всех примененных комбинациях (табл.1). В ходе лечения эпросартаном динамика АТ несколько уступала таковой на вальсартане.

У больных прием вальсартана способствовал выраженной оптимизации ВАТ (табл.2). Так, в частности отмечалось увеличение в кровотоке дискоидных форм кровяных пластинок, снижение активных форм тромбоцитов (18,6±0,14%) за счет уменьшения всех их разновидностей (диско-эхиноцитов, сфероцитов, сфероэхиноцитов и биополярных форм). Уменьшилось количество свободно циркулирующих в крови малых тромбоцитарных агрегатов до 3,26±0,05%, средних и больших агрегатов – до 0,23±0,08%, число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, в конце лечения составило 6,54±0,03%. Эти данные свидетельствуют о позитивном влиянии вальсартана на микроциркуляцию у больных АГ при МС. Через 4 нед. после отмены препарата биохимические и гематологические показатели восстановились на уровне, близком к исходному. Эпросартан в меньшей степени влиял на ВАТ у пациентов на протяжении всего периода наблюдения.

В исходе у больных отмечалось усиленное тромбопластинообразование. Время синтеза активного тромбопластина составляло 2,92±0,004 мин., а его активность – 9,8±0,16 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). При лечении эпросартаном активность тромбопластина составила 2,73±0,002 мин при длительности его образования 11,8±0,08 с.

Обсуждение

Снижение выраженности ПОЛ в жидкой части крови и нормализация артериального давления на вальсартане улучшают состояние сосудистого эндотелия, обеспечивая уменьшение различных стимулирующих влияний на тромбоциты, имеющих место при АГ и МС. При этом снижение активности ПОЛ в мембранах тромбоцитов обеспечивает оптимизацию состояния ферментных систем кровяных пластинок и рецепторов на их поверхности. Нормализация ферментов обмена арахидоната в тромбоцитах и уменьшение образования в них тромбоксана способствует антитромботическому эффекту вальсартана у больных АГ при МС.

Уменьшение ААТ и АТ у больных на фоне применения вальсартана можно расценивать как позитивное влияние на тромбоцитарный гемостаз в результате уменьшения интенсивности ПОЛ в тромбоцитах, расширения переферических сосудов с улучшением реологии крови, не исключая прямого положительного воздействия препарата на рецепторные и пострецепторные механизмы кровяных пластинок со снижением активности их ферментных систем, в т.ч. тромбоксанообразования. Увеличение времени развития АТ под влиянием ристомицина у больных на фоне приема вальсартана обусловлено понижением содержания в крови фактора Виллебранда за счет уменьшения общего периферического сопротивления и снижения в крови стимулятора его синтеза - ангиотензина II. Повышение резистентности тромбоцитов к перекиси водорода, зарегистрированное в удлинении АТ с H_2O_2 указывает на возросшую активность системы антиокисления в тромбоцитах и, в частности, каталазы и супероксиддисмутазы, что было подтверждено прямым исследованием их активности в кровяных пластинках.

Нормализация ВАТ у больных на фоне приема вальсартана говорит о его позитивном влиянии на микроциркуляцию в результате суммации его положительных влияний на первичный гемостаз и ПОЛ. При отсутствии прямого дезагрегирующего действия вальсартан уменьшает ВАТ, опосредуя свое влияние на тромбоциты через нормализацию гемодинамики, снижение ПОЛ, ослабление гуморального влияния ангиотензина II в кровотоке. Менее выраженное положительное влияние эпросартана на перекисное окисление липидов в плазме и тромбоцитах и их внутрисосудистую активность, видимо, обусловливается его химической структурой и меньшей степенью блокады рецепторов к ангиотензину, что делает его менее предпочтительным у больных АГ при МС.

Учитывая постепенную утрату положительных эффектов вальсартана у больных АГ при МС после его отмены, терапия им должна быть длительной. Длительное назначение вальсартана таким пациентам обеспечит эффективную первичную профилактику у них сосудистых осложнений.

Применение эпросартана возможно лишь у больных АГ с недавно существующим МС при отсутствии или начальных проявлениях нарушений тромбоцитарных функций.

Выводы

1. Вальсартан у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме способен корригировать ПОЛ в плазме и тромбоцитах.

2. Вальсартан оказывает положительное влияние на адгезию, агрегацию тромбоцитов, их внутрисосудистую активность и процесс тромбопластинообразования у больных АГ при МС.

3. Назначение эпросартана позитивно и достоверно влияет на оцениваемые параметры тромбоцитарного гемостаза, однако уступает по эффективности вальсартану у больных АГ при МС в оцениваемые сроки наблюдения.

Литература

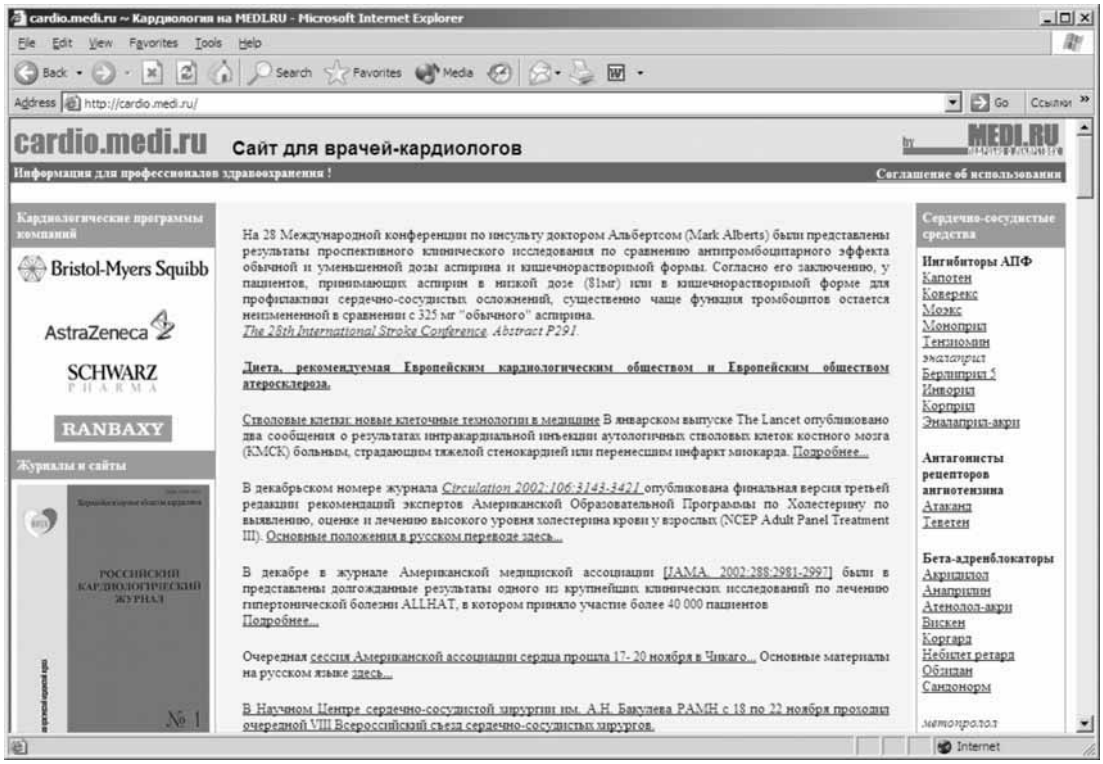
1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В. и др. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб:Изд. СПб. ГМУ;1999.
2. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск. 2000. -167 с.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело.1983.-№ 3.-с. 33-36.
4. Ермолаева Т.А., Головина О.Г., Морозова Т.В. и др. Программа клинико-лабораторного исследования больных тромбоцитопатией. СПб.:1992.-25с.
5. Захария Е.А., Кипах М.В. Упрощенный способ определения агрегации и дезагрегации тромбоцитов// Лабораторное дело. 1989.-№1.-с.36-38.
6. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз// Бюлл. экспер. биологии и медицины.1979.-№ 5.-с. 414-417.
7. 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.
8. Углова М.В., Углов Б.А., Архипов В.В. и др. Применение методов морфометрии и статического анализа в морфологических исследованиях. Куйбышев.- 1982.
9. Чевари С., Андял Т., Штренгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте//Тер. архив1998.-№ 12.-с. 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.-с.23-35.
11. Шитикова А.С. Исследование адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов при контакте с поверхностью кожной ранки. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний/ Под ред. Петрищева Н.Н., Папаян Л.П. СПб.:1999.
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.

Abstract

The authors compared platelet hemostasis effects for two angiotensin receptor blockers, valsartan and eprosartan, in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS). For 16 weeks, 34 patients received valsartan, and 32 – eprosartan. Plasma and platelet lipid peroxidation products, blood and platelet antioxidant potential, platelet hemostasis parameters were investigated. Data were analyzed using Student t statistics.

Valsartan therapy in AH and MS patients reduced peroxidation syndrome and optimized primary hemostasis. To reduce body weight in such patients, valsartan should be combined with non-pharmaceutical methods.

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

Поступила 14/12-2006

CARDIO.MEDI.RU – новый Интернет-сайт для врачей-кардиологов