

Снижение внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом с помощью небиволола

И.Н. Медведев

ООО «Санаторий им. И.Д. Черныховского». Курск, Россия

Nebivolol therapy and reduction of intravascular platelet activity in patients with atrial hypertension and metabolic syndrome

I.N. Medvedev

I.D. Chernyakhovsky Sanatorium. Kursk, Russia.

Цель. Оценить терапевтическое влияние небиволола на состояние внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных артериальной гипертонией (АГ) с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. 21 больному был назначен в течение 1 месяца небиволол в дозе 5 мг/сут. Изучалась 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. Применение небиволола у больных АГ с МС оказывает позитивное влияние на синдром пероксидации и оптимизирует внутрисосудистую активность тромбоцитов. Продолжительное применение небиволола способно закрепить достигнутые эффекты.

Заключение. Для снижения массы тела у больных АГ с МС необходимо сочетать применение небиволола с немедикаментозными средствами.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболический синдром, тромбоциты, небиволол.

Aim. To assess nebivolol clinical effects on intravascular platelet activity in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS).

Material and methods. In total, 21 patients were administered nebivolol (5 mg/d) for one month. Dynamics of anthropometry parameters, lipid profile, plasma and platelet lipid peroxidation, blood and platelet antioxidant potential, and intravascular platelet activity, was evaluated.

Results. In patients with AH and MS, nebivolol reduced lipid peroxidation and intravascular platelet activity. Long-term therapy could enhance these beneficial effects.

Conclusion. To reduce body weight in patients with AH and MS, nebivolol should be combined with non-pharmaceutical methods.

Key words: Arterial hypertension, metabolic syndrome, platelets, nebivolol.

В настоящее время метаболический синдром (МС) все чаще поражает трудоспособную часть населения России. Это грозное состояние включает артериальную гипертонию (АГ), сочетающуюся с инсулинорезистентностью (ИР), андронидным ожирением (АО), гиперлипидемией (ГЛП), гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и нарушением толерантности к глюкозе [10]. Известно, что при МС возникают сосудистые нарушения, развивающиеся на фоне дислипидемии и АГ, способствующие внутрисосудистой активации

тромбоцитов (ВАТ) с развитием тромбофилии [1]. Однако, механизм нарушения тромбоцитарного звена гемостаза у больных АГ с МС изучен недостаточно и не разработано адекватной одновременной коррекции АГ и тромбоцитарных дисфункций. Представляется оправданным применение у больных АГ с МС современного суперселективного β_1 -адреноблокатора — небиволола [9], способного одновременно нормализовать артериальное давление (АД), оптимизировать состояние сосудистого эндотелия и реологические свойства

крови. 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 небиволола на состояние внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных АГ с МС.

Материал и методы

Обследован 21 больной (основная группа) АГ I-III степеней по критериям ВОЗ/МОАГ 1999, риск 2-3; из них 5 мужчин и 16 женщин среднего возраста. У больных имелся кластер МС, включающий в себя АГ, НТГ, ГЛП IIb фенотипа, АО — индекс массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$, отношение окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) $> 0,85$ у женщин и $> 1,0$ у мужчин. В группу контроля вошел 21 здоровый человек аналогичного возраста и пола. Комплекс обследований состоял из определения антропометрических показателей: МТ, ИМТ, ОТ и ОБ. Забор крови осуществлялся в утренние часы, натощак; определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы «Витал Диагностикум», общие липиды набором фирмы «Лаксма», АО, БРНО Чешской республики, ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывали по формуле Friedwald W, et al [14], ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) по формуле (содержание ТГ/2,2). Содержание общих фосфолипидов (ОФЛ) рассчитывали по содержанию фосфора [7]. Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованным Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертонии [13,15,16]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы определяли по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) [3], тиобарбитовая кислота (ТБК)-активных продуктов набором фирмы ООО «Агат-Мед» и антиокислительной активности (АОА) жидкой части крови [2]. В отмытых и ресуспендированных тромбоцитах определяли содержание АГП [3], базального и стимулированного уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитовой кислоты [17] в модификации [8]. Для косвенной оценки обмена арахидоновой кислоты (АА) в тромбоцитах, а также активности в них циклооксигеназы и тромбоксансинтазы использованы три пробы переноса по методу Ермолаевой Т.А. с соавт. 1992 [5] с регистрацией агрегации тромбоцитов на ФЕКе [6]. Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови производился в камере Горяева [4]. Морфологически внутрисосудистая активность тромбоцитов оценивалась визуально с использованием фазово-контрастного микроскопа [11] по Шитиковой А.С. с соавт. 1997. Для определения состояния сосудистого эндотелия определяли уровень эндотелиоцитемии [4]. Для коррекции АД и попытки коррекции ВАТ всем больным АГ с МС на 4 недели назначали

селективный β_1 -адреноблокатор — небиволол (Небилет[®], Берлин-Хеми АГ, Германия) в дозе 5 мг/сут. Все пациенты проходили полное обследование с использованием вышеизложенных методов исходно, через 4 недели применения небиволола и через 4 недели после отмены препарата с возвращением к прежним схемам лечения.

При статистической обработке результатов использован t-критерий Стьюдента [12].

Результаты

При назначении небиволола побочные эффекты отсутствовали, 4-недельное лечение больных АГ с МС 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 диагностирована ГЛП IIb фенотипа и активация свободнорадикального ПОЛ. Небиволол не оказывал воздействия на липидный спектр крови — общие липиды — $8,22 \pm 0,01 \text{ г/л}$, ОХС и ТГ $6,28 \pm 0,008 \text{ ммоль/л}$ и $2,47 \pm 0,02 \text{ ммоль/л}$ соответственно, не изменяя концентрации ХС ЛНП и ХС ЛОНП и не влияя на содержание ОФЛ ($1,53 \pm 0,01 \text{ ммоль/л}$). Индифферентность небиволола к липидному обмену подтверждена также отсутствием достоверной динамики градиента ХС/ОФЛ и коэффициента атерогенности плазмы.

К исходу 4 недели курса терапии зафиксировано увеличение АОА плазмы ($25,2 \pm 0,1\%$) и снижение ПОЛ; уровень первичных продуктов ПОЛ — АГП снизился до $2,94 \pm 0,01 \text{ Д}_{233}/\text{мл}$ ($p < 0,01$). Содержание вторичных продуктов свободнорадикального ПО — ТБК-активных соединений также имело достоверную динамику ($5,21 \pm 0,02 \text{ мкмоль/л}$). Небиволол эффективно тормозил активированное внутритромбоцитарное ПОЛ. Содержание АГП в тромбоцитах на фоне применения препарата составило $3,09 \pm 0,01 \text{ Д}_{233}/10^9 \text{ тр.}$ при исходном — $3,54 \pm 0,01 \text{ Д}_{233}/10^9 \text{ тр.}$, базальный и стимулированный МДА снизились, составив $1,26 \pm 0,003 \text{ нмоль}/10^9 \text{ тр.}$ и $8,14 \pm 0,04 \text{ нмоль}/10^9 \text{ тр.}$, соответственно. На фоне 4-недельного лечения небивололом произошло достоверное уменьшение секреции МДА тромбоцитами — $6,88 \pm 0,04 \text{ нмоль}/10^9 \text{ тр.}$ vs $8,14 \pm 0,04 \text{ нмоль}/10^9 \text{ тр.}$ исходно.

В конце 4-недельного лечения имела место положительная динамика исследованных аспектов тромбоцитарного гемостаза, при этом количество тромбоцитов и их ретрактильная

функция не изменились. Укороченная длительность кровотечения у пациентов исходно $78,9 \pm 0,4$ с (в контроле — $139,0 \pm 1,5$ с) изменилась положительно и составила на фоне 1 месяца приема небиволола — $86,6 \pm 0,44$ с ($p < 0,01$).

Установлено достоверное снижение интенсивности АА в тромбоцитах по данным трех проб переноса. Ослабление тромбоксанообразования в простой пробе ($53,4 \pm 0,17\%$) наступало в результате снижения активности ключевых ферментов АА в тромбоцитах — циклооксигеназы до $82,7 \pm 0,14\%$ и тромбоксансинтетазы до $75,3 \pm 0,12\%$. Вероятно, стабильность гемодинамики и снижение эндотелиоцитемии с $21,1 \pm 0,19$ клеток/мкл до $17,2 \pm 0,16$ клеток/мкл, указывающее на оптимизацию состояния сосудистого эндотелия у больных АГ с МС на фоне приема небиволола, во многом объясняют снижение активности тромбоцитов, уменьшая риск тромботических осложнений.

У больных прием небиволола способствовал выраженной оптимизации ВАГ (таблица 1). В частности, у пациентов на фоне лечения достоверно увеличивались в кровотоке дискоидные формы кровяных пластинок, снижались активные формы тромбоцитов ($38,3 \pm 0,28\%$) за счет уменьшения всех их разновидностей (диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биополярных форм). Уменьшилось количество свободно циркулирующих в крови малых тромбоцитарных агрегатов до $13,1 \pm 0,17\%$, средних и больших агрегатов до

$2,9 \pm 0,05\%$, число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты в конце лечения составило $8,7 \pm 0,08\%$. Эти данные свидетельствуют о позитивном влиянии небиволола на микроциркуляцию у больных АГ с МС.

Через 4 недели после отмены препарата антропометрические параметры не изменились, а биохимические и гематологические показатели восстановились на уровнях близких к исходным.

Обсуждение

Небиволол не оказывает влияния на липидный обмен и антропометрические показатели, т.е. жировые депо. Это означает, что для уменьшения МТ, нивелирования ИР и коррекции ГЛП у больных АГ с МС назначение небиволола должно сочетаться с гипокалорийной диетой и физическими нагрузками (ФН). Стабилизация свободнорадикального окисления в жидкой части крови и нормализация АД способны оптимизировать состояние сосудистого эндотелия, обеспечивая уменьшение различных стимулирующих влияний на тромбоциты, имеющих место при АГ с МС. Снижение активности ПОЛ в мембранах тромбоцитов оптимизирует активность ферментных систем кровяных пластинок и рецепторов на их поверхности. В частности, понижение активности ферментов обмена арахидоната в тромбоцитах с уменьшением образования в них тромбоксана способствует антитромботическому эффекту небиволола у больных АГ с МС.

Таблица 1

Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных АГ с МС на фоне лечения небивололом

Параметры	Небиволол, n=21, M±m			Контроль, n=21, M±m
	Исходные значения	4 недели	4 недели после отмены	
Дискоциты, %	$51,8 \pm 0,29$	$61,7 \pm 0,28$ $p_1 < 0,01$	$55,0 \pm 0,33$ *	$84,0 \pm 0,10$ $p < 0,01$
Диско-эхиноциты, %	$28,9 \pm 0,23$	$22,3 \pm 0,23$ $p_1 < 0,01$	$27,6 \pm 0,27$ *	$11,4 \pm 0,10$ $p < 0,01$
Сфероциты, %	$14,9 \pm 0,13$	$12,3 \pm 0,13$ $p_1 < 0,01$	$13,4 \pm 0,09$ *	$2,4 \pm 0,03$ $p < 0,01$
Сферо-эхиноциты, %	$3,3 \pm 0,05$	$2,9 \pm 0,04$ $p_1 < 0,01$	$3,0 \pm 0,04$ *	$1,8 \pm 0,04$ $p < 0,01$
Биополярные формы, %	$1,1 \pm 0,02$	$0,8 \pm 0,02$ $p_1 < 0,01$	$1,0 \pm 0,02$ *	$0,4 \pm 0,01$ $p < 0,01$
Сумма активных форм, %	$48,2 \pm 0,29$	$38,3 \pm 0,28$ $p_1 < 0,01$	$45,0 \pm 0,33$ *	$16,0 \pm 0,10$ $p < 0,01$
Число тромбоцитов в агрегатах, %	$12,9 \pm 0,10$	$8,7 \pm 0,08$ $p_1 < 0,01$	$10,6 \pm 0,06$ *	$6,6 \pm 0,03$ $p < 0,01$
Число малых агрегатов по 2-3 тромб.	$16,4 \pm 0,17$	$13,1 \pm 0,17$ $p_1 < 0,01$	$14,5 \pm 0,16$ *	$3,2 \pm 0,01$ $p < 0,01$
Число средних и больших агрегатов, по 4 и более тромб.	$4,5 \pm 0,06$	$2,9 \pm 0,05$ $p_1 < 0,01$	$3,8 \pm 0,04$ *	$0,16 \pm 0,002$ $p < 0,01$

Примечание: p — достоверность различий между группами больных и здоровых; p_1 — достоверность изменений показателей в группе больных по сравнению с исходом; * — достоверность отсутствия.

Улучшение показателей ВАТ на фоне приема небиволола свидетельствует о его позитивном влиянии на микроциркуляцию в результате суммирования оптимальных эффектов на различные составляющие МС. При отсутствии прямого дезагрегирующего действия, небиволол уменьшает ВАТ, опосредуя свое влияние на тромбоциты через нормализацию гемодинамики, снижение ПОЛ и стабилизацию сосудистой стенки.

Оптимизация ВАТ, сочетающаяся с ослаблением синдрома пероксидации, подчеркивает значение препарата в плане первичной профилактики тромбоцических осложнений. Для стойкой нормализации тромбоцитарных функций назначаемая терапия должна быть продолжительной, т.к. положительное действие небиволола на тромбоцитарный гемостаз у больных АГ с МС постепенно нивелируется

после его отмены. Для снижения МТ у больных АГ с МС небиволол необходимо сочетать с немедикаментозными средствами лечения.

Заключение

Небиволол позитивно влияет на синдром пероксидации и корректирует внутритромбоцитарные механизмы регуляции кровяных пластинок у больных АГ с МС. Небиволол способен ингибировать повышенную активность тромбоцитов *in vivo*. Стабилизация этого эффекта возможна при длительном применении препарата. Для снижения МТ, ослабления ИР и стойкой коррекции функций тромбоцитов у больных АГ с МС требуется продолжительное использование небиволола совместно с гипокалорийной диетой и физическими тренировками.

Литература

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. Санкт-Петербург, Изд «СПбГМУ» 1999.
2. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск 2000; 150с.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лаб дело 1983; 3: 33-6.
4. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. Под ред. Петришева Н.Н., Папаян Л.П. Санкт-Петербург 1999.
5. Ермолаева Т.А., Головина О.Г., Морозова Т.В. и др. Программа клинко-лабораторного исследования больных тромбоцитопатиями. Санкт-Петербург 1992; 12-3.
6. Захария Е.А., Кипах М.В. Упрощенный способ определения агрегации и дезагрегации тромбоцитов. Лаб дело 1989; 1: 36-8.
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 эксп-биол мед 1979; 5: 414-7.
9. Леонова М.В., Левичев Ф.А., Палатова Л.Ю. и др. Клиническая эффективность и переносимость небиволола у больных артериальной гипертензией. Кардиология 2000; 5: 20-4.
10. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией. Тер архив 1998; 12: 19-23.
11. Шитикова А.С., Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации и его значение в клинической практике. Клин лаб диагн 1997; 2: 23-35.
12. Углова М.В., Углов Б.А., Архипов В.В. и др. Применение методов морфометрии и статистического анализа в морфологических исследованиях. Куйбышев 1982; 28-9.
13. 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.
14. Fridwald WT, Levy RJ, Fredrickson LS. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499-502.
15. 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: 1300-31.
16. 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.
17. Schmith JB, Ingberman CM, Silver MJ. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin production by human platelet. J lab Clin Med 1976; 88: 167-72.

Поступила 09/02-2005