

УДК 616.12-008.331.1:616.12-005.4]-085.22:577.1

Особливості змін судинно-тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії за застосування раміприлу та лозартану

Є.І. Шоріков, М.Ю. Коломоєць, Д.В. Шорікова

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

РЕЗЮМЕ

Досліджено вплив раміприлу та лозартану на стан судинно-тромбоцитарного гемостазу після 12 тиж антигіпертензивної терапії у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії. Досліджено зміни рівня спонтанної, АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, часу та швидкості тромбоцитарної агрегації. Виявлено виражений абсолютний клінічний ефект відносно спонтанної, АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів та швидкості тромбоцитарної агрегації у разі застосування як раміприлу, так і лозартану. За призначення раміприлу, на відміну від лозартану, встановлено більш виражене зменшення середнього показника спонтанної тромбоцитарної агрегації та збільшення середнього показника часу агрегації.

Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, агрегація тромбоцитів, раміприл, лозартан.

Серцево-судинні захворювання і, зокрема, гіпертонічна хвороба (ГХ) – важлива проблема системи охорони здоров'я, вирішення якої є умовою збільшення тривалості та покращання якості життя населення [1]. Значна роль у розвитку серцево-судинних ускладнень ГХ належить змінам активації тромбоцитів з утворенням внутрішньосудинних агрегатів.

Високу клінічну та прогностичну ефективність інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту раміприлу та блокатора рецепторів ангіотензину II лозартану доведено в серії проспективних досліджень (RACE, HUSCAR, PART-3, NIDDM, LIFE, ESRD, ELITE), що дозволило визнати їх препаратами першого ряду для лікування пацієнтів з ГХ [9]. Доведено, що курсова терапія престаріумом у добовій дозі 4 мг справляє вплив на плазму та судинно-тромбоцитарну ланку гемостазу, знижуючи активність фактора Віллебранда [2]. Також відзначено антиагрегаційний ефект еналаприлу, каптоприлу та раміприлу у разі їх застосування *ex vivo* [8]. При цьому дані щодо впливу раміприлу та лозартану на стан судинно-тромбоцитарного гемостазу під час застосування у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями є нечисленними і суперечливими [7, 12, 13].

Мета дослідження – дослідити вплив інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту раміприлу та бло-

катора рецепторів ангіотензину II лозартану на динаміку змін судинно-тромбоцитарного гемостазу впродовж 12 тиж лікування пацієнтів з ГХ.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 31 пацієнта з ГХ II стадії: 17 чоловіків (середній вік – 51,15±7,4 року) і 14 жінок (середній вік – 52,03±6,8 року). Верифікацію діагнозу з визначенням стадії артеріальної гіпертензії проводили за критеріями Української асоціації кардіологів [4], Європейського товариства гіпертензії та Європейського кардіологічного товариства [9].

Для дослідження агрегаційних властивостей тромбоцитів вранці натще проводили забір крові з ліктьової вени, як стабілізатор використовували 3,8% розчин натрію цитрату. Аналіз параметрів тромбоцитарного гемостазу проводили на аналізаторі агрегації тромбоцитів AP-2110 (Solar, Білорусь) турбідиметричним методом за J. Vorp. Спочатку визначали рівень спонтанної агрегації за 30 с (%). Через 30 с додавали АДФ у концентрації 0,5 мкмоль/л та визначали показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів: ступінь агрегації (%) та швидкість агрегації (%/хв) з автоматичною побудовою кривих – агрегатограм.

Після первинного обстеження пацієнтам призначали антигіпертензивну терапію – раміприл у початковій дозі

5 мг один раз на день з поступовим підвищенням дози до 10 мг. Титування лозартану починали з 50 мг, за необхідності дозу підвищували до 100 мг залежно від рівня АТ. Обстежено 16 пацієнтів, які приймали раміприл, і 15 – лозартан. Більшість включених у дослідження раніше не приймали антигіпертензивні та протишемічні препарати або приймали їх нерегулярно, тому залучення до дослідження проводили без попередньої відміни препаратів. Загальна тривалість періоду спостереження складала в середньому 12 тиж. Обстеження проводили перед початком та наприкінці лікування. Загальноклінічне спостереження здійснювали кожні 2 тиж впродовж всього періоду лікування.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 6.0 (Stat Soft inc., США) та програмний пакет EpiInfo 2007, версія 3.4.1. Зважаючи на те, що розподіл показників вірогідно відрізнявся від нормального, дані представлені у вигляді медіани як міри положення верхнього і нижнього квантилів, як міри розсіювання, а для визначення вірогідності різниці використовували Т-критерій Вілкоксона для залежних груп з непараметричним розподілом [3]. За значення $p < 0,05$ різницю вважали статистично вірогідною. Вивчення ефективності впливу на тромбоцитарну ланку гемостазу проводили з урахуванням наслідків лікування обома препаратами в порівнянні їх між собою. Визначали абсолютний (АЕ, %) та відносний (ВЕ) терапевтичний ефект, терапевтичну користь (різниця АЕ препаратів, що порівнюються), а також відношення шансів (ВШ) препаратів, з розрахунком довірчих інтервалів та критерію достовірності щодо ВЕ та ВШ [3]. Якщо показники ВЕ та ВШ були наближені до «1», це свідчило про відсутність переваги одного з препаратів щодо параметра, що вивчали. У випадках, якщо ВЕ та ВШ були більше «1», це свідчило про більш виражений ефект раміприлу, оскільки в усіх розрахунках раміприл виступав першим препаратом, відповідно ВЕ та ВШ менше «1» свідчило про більшу ефективність лозартану [3].

Результати дослідження та їх обговорення

За даними оцінки впливу препаратів на стан судинно-тромбоцитарного гемостазу (табл. 1) спостерігали вірогідне зниження рівня спонтанної агрегації тромбоцитів у пацієнтів з ГХ II стадії за застосування раміприлу (20,64%; $p < 0,05$) та тенденцію до зниження спонтанної тромбоцитарної агрегації на фоні прийому лозартану (9,83%; $p > 0,05$). Аналогічну спрямованість можна відзначити відносно АДФ-індукованої агрегації – зменшення показника в 1,37 разу на фоні прийому раміприлу ($p < 0,05$) та в 1,82 разу – лозартану ($p < 0,05$). Час агрегації тромбоцитів був вірогідно подовженим у пацієнтів, яким призначали раміприл (у 2,26 разу; $p < 0,05$). Подібну тенденцію спостерігали за застосування лозартану – в 1,32 разу ($p > 0,05$). Також відзначено тенденцію до зменшення швидкості тромбоцитарної агрегації в обох групах (на 18,0%; $p > 0,05$ за застосування раміприлу) та на 38,6% ($p > 0,05$) у разі призначення лозартану.

Для співставлення антитромбоцитарних ефектів раміприлу та лозартану враховували також наслідки лікування з підрахунком абсолютної кількості пацієнтів, у яких було отримано очікуваний ефект, та тих, у яких очікуваного ефекту не було досягнуто. Бажаними позитивними ефектами щодо судинно-тромбоцитарного гемостазу були: зниження рівня спонтанної та АДФ-індукованої агрегації, зменшення швидкості тромбоцитарної агрегації та подовження часу агрегації відносно нормальних показників.

На основі цього вираховували АЕ та ВЕ, різницю АЕ препаратів, а також ВШ дії препаратів на показник з розрахунком довірчих інтервалів та вірогідності щодо ВЕ та ВШ [3]. Це дозволило об'єктивніше оцінити перевагу впливу раміприлу або лозартану на досліджувані показники.

Рівень спонтанної агрегації на фоні 12-тижневого прийому раміприлу знизився у 88,9% хворих, лозартану – у 66,7%, терапевтична користь раміприлу складала 22,2%. Проте ВЕ становив 1,33 (0,72–2,46), а ВШ – 4,0

Таблиця 1

Динаміка показників судинно-тромбоцитарного гемостазу на фоні 12-тижневої антигіпертензивної терапії у пацієнтів з ГХ II стадії, Ме (Q_{25} – Q_{75})

Показник	Раміприл (n=16)		Лозартан (n=15)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Спонтанна агрегація тромбоцитів, %	75,4 (69,5–82,1)	62,5 (58,25–66,4) $p < 0,05$	73,2 (64,8–84,5)	66,65 (54,9–78,4) $p > 0,05$
АДФ-індукована агрегація тромбоцитів, %	30,3 (20,45–42,85)	22,1 (17,0–56,4) $p < 0,05$	40,0 (27,3–63,4)	21,95 (19,0–30,8) $p < 0,05$
Час агрегації, с	72,5 (52,0–126,5)	163,5 (74,5–218,5) $p < 0,05$	66,0 (50,0–161,0)	87,0 (61,0–158,0) $p > 0,05$
Швидкість агрегації, %/хв	41,9 (25,5–48,9)	35,5 (25,8–42,7) $p > 0,05$	38,4 (25,2–44,4)	27,7 (26,4–39,2) $p > 0,05$

Примітка: p – вірогідність різниці показників у динаміці лікування.

(0,18–15,9). Терапевтична ефективність щодо АДФ-індукованої агрегації переважала у лозартану (83,3%) в порівнянні з таким у раміприлу (75,0%). Терапевтична користь лозартану склала 8,3%, але ВЕ був 0,90 (0,53–1,54), а ВШ – 0,60 (0,02–13,9). У той же час вплив на час агрегації був більш виражений у раміприлу, з терапевтичною користю відносно лозартану 41,7%, відносним ВЕ – ВШ щодо першого.

Швидкість агрегації після застосування лозартану зменшувалась у 83,3% пацієнтів та у 62,5% тих, хто отримував раміприл, тобто терапевтична користь лозартану склала 20,8% (табл. 2).

Таким чином, за застосування раміприлу спостерігались вірогідні зміни показників спонтанної та АДФ-індукованої агрегації, часу тромбоцитарної агрегації в бік покращання, на противагу лозартану, за застосування якого відзначено лише відповідну тенденцію до покращання з невірогідними змінами щодо стимульованої агрегації. В той же час за даними оцінки частоти клінічного ефекту було продемонстровано досить високу клінічну ефективність обох препаратів відносно спонтанної та стимульованої агрегації, швидкості тромбоцитарної агрегації, а для раміприлу – відносно часу агрегації тромбоцитів.

Вплив обох препаратів на показники судинно-тромбоцитарного гемостазу, ймовірно, обумовлений гемодинамічними та негемодинамічними чинниками. У пацієнтів з ГХ порушується цілість ендотеліального шару, підвищуються судинна проникність, експресія лейкоцитарних та тромбоцитарних молекул адгезії [5, 6]. У разі зниження АТ зменшується напруження зсуву на поверхні ендотелію, що сприяє збереженню цілості ендотеліального шару та покращанню його антиагрегантної функції. Негемодинамічні ефекти раміприлу, ймовірно, пов'язані з блока-

дою ефектів ангіотензину II, який може виступати в ролі паракринного регулятора продукції ряду пептидних ростових факторів клітинами судинної стінки та крові. Зокрема, його трофічний ефект реалізується прямо або опосередковано через збільшення секреції тромбоцитарного ростового фактора [11].

Отримані дані щодо впливу інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту та блокаторів рецепторів ангіотензину II на показники судинно-тромбоцитарного гемостазу підтверджуються результатами інших досліджень [10, 14, 15]. Встановлено, що призначення пацієнтами з ГХ II стадії раміприлу та лозартану в якості монотерапії має додаткові властивості.

Висновки

1. За застосування раміприлу та лозартану виявлено високу клінічну ефективність відносно спонтанної, АДФ-індукованої агрегації та швидкості тромбоцитарної агрегації.

2. У раміприлу, порівняно з лозартаном, відзначено вираженіший АЕ відносно часу агрегації тромбоцитів.

3. У раміприлу, на відміну від лозартану, встановлено більш виражене зменшення показників спонтанної тромбоцитарної агрегації та подовження часу агрегації.

Дослідження слід продовжити у напрямку вивчення інших плейотропних властивостей раміприлу та лозартану і, зокрема, їхнього впливу на стан плазмового гемостазу, зміни показників системного фібринолізу та протеолізу. Цікавим є також питання щодо механізмів ендотеліопротекторного та органопротекторного впливу інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту та антагоністів рецепторів ангіотензину II залежно від їхніх фармакологічних властивостей.

Таблиця 2

Ефекти впливу раміприлу та лозартану на судинно-тромбоцитарний гемостаз у пацієнтів з ГХ II стадії

Препарат	Спонтанна агрегація тромбоцитів			АДФ-індукована агрегація тромбоцитів		
	АЕ, %	ВЕ (95% ДІ)	ВШ (95% ДІ)	АЕ, %	ВЕ (95% ДІ)	ВШ (95% ДІ)
Раміприл	88,9	1,33 (0,72–2,46)	4,0 (0,18–15,9)	75,0	0,90 (0,53–1,54)	0,60 (0,02–13,9)
Лозартан	66,7			83,3		
	Час тромбоцитарної агрегації			Швидкість агрегації тромбоцитів		
	АЕ, %	ВЕ (95% ДІ)	ВШ (95% ДІ)	АЕ, %	ВЕ (95% ДІ)	ВШ (95% ДІ)
Раміприл	75,0	2,25 (0,68–7,47)	6,0 (0,38–145,12)	62,5	0,75 (0,39–1,43)	0,33 (0,01–6,62)
Лозартан	33,3			83,3		

Список літератури

1. Лякишев А.А. Телмисартан, раміприл или их комбинация для лечения пациентов с высоким риском сосудистых осложнений // Кардиология. – 2008. – № 5. – С. 72.
2. Маланьина К.С., Некрутенко Л.А., Хлынова О.В. Влияние престариума на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у больных гипертонической болезнью / К.С. Маланьина, Л.А. Некрутенко, О.В. Хлынова // Тезисы докладов Пятого Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». – М., 1998. – С. 130.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа-сфера, 2004. – 312 с.
4. Рекомендації Української асоціації кардіологів з лікування та профілактики артеріальної гіпертензії. – К., 2004. – 83 с.

5. Angiotensin II mediates postischemic leukocyte-endothelial interactions: role of calcitonin gene-related peptide / M. Yusof, K. Kamada, F.S. Gaskin // *Am. J. Physiology*. – 2007. – Vol. 292. – P. 3032-3037. – Режим доступу до журн.: doi:10.1152/ajpheart.01210.2006.
6. Angiotensin II type 1 receptor signaling contributes to platelet-leukocyte-endothelial cell interactions in the cerebral microvasculature / M. Ishikawa, E. Sekizuka, N. Yamaguchi [et al.] // *Am. J. Physiology*. – 2007. – Vol. 292. – P. 2306-2315. – Режим доступу до журн.: doi:10.1152/ajpheart.00601.2006.
7. Angiotensin II type-1 receptor antagonism attenuates the inflammatory and thrombogenic responses to hypercholesterolemia in venules / T. Petnehazy, K.Y. Stokes, J.M. Russell [et al.] // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45. – P. 209-215.
8. Differential antiplatelet effects of angiotensin converting enzyme inhibitors : Comparison of *ex vivo* platelet aggregation in cardiovascular patients with ramipril, captopril and enalapril / D. Skowasch, A. Viktor, M. Schneider-Schmitt // *Clinical research in cardiology*. – 2006. – Vol. 95, N 4. – P. 212-216.
9. Guidelines for the management of arterial hypertension 2007 // *Europ. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, № 12. – P. 1462-1536.
10. Inhibition of platelet aggregability by losartan in essential hypertension / P.J. Levy, C. Yunis, J. Owen [et al.] *The American journal of cardiology* // 2000. – Vol. 86, N 11. – P. 1188-1192.
11. Li J. Development of angiotensin II-induced hypertension: role of CGRP and its receptor // *J. of Hypertension*. – 2005. – Vol. 23. – P. 113-118.
12. Li-Saw-Hee F.L. Effect of antihypertensive therapy using enalapril or losartan on haemostatic markers in essential hypertension: a pilot prospective randomised double-blind parallel group trial // *International journal of cardiology*. – 2001. – Vol. 78, N 3. – P. 241-246.
13. Prisco D. Short-term ACE inhibition may influence exercise-induced changes in haemostasis in healthy subjects // *Fibrinolysis*. – 1997. – Vol. 11, N 4. – P. 187-192.
14. Riaz A.A. Role of angiotensin II in ischemia/reperfusion-induced leukocyte-endothelium interactions in the colon // *FASEB Journal*. – 2004. – Vol. 18. – P. 881-883.
15. Yin P. Effect of losartan and Nitrendipine on fibrinolytic system in patient with essential hypertension // *Chinese critical care medicine*. – 2003. – Vol. 15, N 9. – P. 556.

Особенности изменений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у пациентов с гипертонической болезнью II стадии при применении рамиприла и лозартана

Е.И. Шориков, М.Ю. Коломоец, Д.В. Шорикова

РЕЗЮМЕ. Исследовано влияние рамиприла и лозартана на показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза – спонтанную, АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов, время и скорость тромбоцитарной агрегации после 12 нед антигипертензивной терапии у больных с гипертонической болезнью II стадии. Установлен выраженный абсолютный клинический эффект относительно спонтанной, АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и скорости тромбоцитарной агрегации при назначении как рамиприла, так и лозартана. Применение рамиприла способствует более значительному уменьшению среднего показателя спонтанной агрегации и увеличению среднего показателя времени агрегации.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, агрегация тромбоцитов, рамиприл, лозартан.

The peculiarity of changes of platelet-vessel hemostasis in patients with essential hypertension of stage II under the influence of ramipril and losartan

E.I. Shorikov, M.Yu. Kolomojets, D.V. Shorikova

SUMMARY. The paper studies the influence of ramipril and losartan on the changes of indices of platelet-vessel hemostasis – spontaneous, ADF-inductive aggregation of thrombocytes, time and rate of the platelet aggregation after 12 weeks of therapy in patients with essential hypertension of stage II. It has been established the absolute clinical effect in relation to spontaneous, ADF-inductive aggregation of thrombocytes and speed of the platelet aggregation at setting both ramipril and losartan. Application of ramipril forwards more considerable diminishing of index of the spontaneous aggregation and increase of index of aggregation time.

Key words: essential hypertension, thrombocyte aggregation, ramipril, losartan.

Адреса для листування:

Євген Іванович Шоріков

58013, Чернівці, вул. Комарова, 23/25, кв. 75

