

УДК: 616.12-008.331-1:612.141-085

О.В. МорозоваЗапорізький державний медичний
університет**ДИНАМІКА КОАГУЛЯЦІЙНОЇ ТА
ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ ЛАНОК СИСТЕМИ
ГЕМОСТАЗУ І ФІБРИНОЛІЗУ В ХВОРИХ
НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПРОЦЕСІ
ЛІКУВАННЯ ПЕРИНДОПРИЛОМ І
БІСОПРОЛОЛОМ****Ключові слова:** гіпертонічна
хвороба, антикоагулянтні та
фібринолітичні фактори,
периндоприл, бісопролол.**Резюме.** У 35 хворих на гіпертонічну хворобу I-II ступеня вивчено вплив периндоприлу і бісопрололу на активність антикоагулянтних і фібринолітичних факторів плазми крові. Встановлено, що поєднання периндоприлу з бісопрололом істотно підвищує антикоагулянтну та фібринолітичну функцію ендотелію за рахунок активації протеїну С і антитромбіну III та пригнічення активності плазміногену і зниження вмісту інгібітора активатора плазміногена-Отже, гіпертонічна хвороба супроводжується розвитком ендотеліальної дисфункції, яка проявляється зростанням коагулянтних та пригніченням фібринолітичних властивостей плазми крові. Курсове лікування периндоприлом і бісопрололом сприяє збільшенню антикоагулянтного та фібринолітичного потенціалу плазми крові.**Вступ**

Гіпертонічна хвороба (ГХ) є серйозною проблемою охорони здоров'я різних країн, у тому числі й України [1,3]. Дані Фремінгемського дослідження показали, що наявність артеріальної гіпертензії у 4 рази підвищує можливість розвитку хронічної серцевої недостатності, гострого порушення мозкового кровообігу та хронічної ниркової недостатності [10]. При цьому поряд із вже існуючими критеріями ефективності лікування ГХ у вигляді нормалізації артеріального тиску (АТ), зниження ризику розвитку інфаркту міокарда, інсульту, серцево-судинної смерті та серцевої недостатності названі [4] і такі критерії, як перевага видів лікування та препаратів, що впливають на оборотний розвиток гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), судинне ремоделювання, гіперплазію інтими та зниження ризику атеросклеротичного ураження судин [7,8].

Дана робота тісно пов'язана з завданнями Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні.

Сьогодні доведено наявність у пацієнтів із ГХ змін антикоагулянтних та фібринолітичних властивостей плазми крові, а також їх зв'язок із клінічними проявами захворювання. Як відомо [2,5], інгібітори АПФ усувають в певній мірі дисфункцію антикоагулянтного та фібринолітичного потенціалу плазми крові за рахунок блокування обумовленого ангіотензином II транспорту холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) в ендотелії, підвищення синтезу NO, стимуляції кінінових рецепторів на поверхні ендотелію, зниження утворення ендотеліну-1 та активації системи

антиоксидантного захисту [9]. Однак, і до цього часу залишається не вивченим вплив фозіноприлу [7] на ендотелійзалежні фактори системи гемостазу та фібринолізу [6].

Мета дослідження

Вивчити вплив фозіноприлу на активність ендотелійзалежних факторів антикоагулянтної та фібринолітичної систем у хворих на ГХ.

Матеріал і методи

Під спостереженням знаходилися 35 хворих на ГХ I (15 осіб, I група) та 20 хворих на ГХ II ступеня (II група). Периндоприл призначали один раз на добу в дозі 4-8 мг, а при його недостатній ефективності до комплексу лікування включали бісопролол (10 мг на добу). Курс лікування складав 6 місяців. Із метою контролю була обстежена група здорових осіб відповідної статі та віку (30 чоловік). Кров для визначення активності протеїну С, антитромбіну III, інгібітору тканинного активатора плазміногену-1 (ІТАП-1) та плазміногену брали до та після проведення стандартного венооклюзивного тесту (ВОТ) 5,6. Матеріал опрацьовано методами варіаційної статистики на персональному комп'ютері за стандартними програмами.

Обговорення результатів дослідження

Як показали проведені дослідження (табл. 1), вихідні дані протеїну С і антитромбіну III до проведення ВОТ були достовірно знижені відносно контрольної групи здорових осіб: 1-ша група - на 8,3 (р 0,02) та 8,9 % (р 0,02); 2-га група

Таблиця

Зміни ендотеліязалежних показників антикоагулянтної ланки системи гемостазу та фібринолізу в процесі лікування під впливом периндоприлу і бісопрололу у хворих на гіпертонічну хворобу

Показники		Здорові	ГХ I ст. (1-а група)		ГХ II ст. (2-а група)	
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Протеїн С (%)	До ВОТ	116,9±2,8	107,2±3,0*	112,3±2,2	101,4±3,3*	108,6±3,5
	Після ВОТ	99,5±2,2	102,5±2,8	102,1±2,5	100,5±2,9	102,4±3,0
	ΔВОТ	17,4±0,6	4,7±0,3*	10,2±1,7**	0,9±0,2*	6,2±0,5**
Антитромбін III (%)	До ВОТ	108,7±3,6	99,0±2,1*	103,6±3,2	93,6±2,5*	97,9±2,7
	Після ВОТ	95,2±2,3	91,6±2,5	92,5±2,9	88,5±2,0*	88,8±1,6
	ΔВОТ	13,5±0,4	7,4±0,4*	11,1±1,0**	5,1±0,4*	9,1±0,5**
ІТАП-1 (AU/ml)	До ВОТ	11,2±0,7	14,8±0,6*	13,5±0,7	16,5±0,9*	14,5±2,0
	Після ВОТ	8,0±0,9	14,0±0,5*	10,1±0,5**	17,4±0,6*	11,3±0,7**
	ΔВОТ	3,2±0,2	0,8±0,2*	3,4±0,4**	-0,9±0,1*	2,3±0,1**
Плазміноген (%)	До ВОТ	109,3±3,5	112,7±2,9*	110,8±3,6	113,4±4,2*	111,9±4,8
	Після ВОТ	98,0±1,5	110,2±3,5*	103,2±2,7	113,0±3,3*	105,2±3,2
	ΔВОТ	11,3±0,7	2,5±0,2*	7,6±0,5**	0,4±0,1*	6,7±0,5**

Примітка: * - розбіжності достовірні ($p < 0,05 - 0,001$) відносно до даних контрольної групи здорових;

** - розбіжності достовірні ($p < 0,05 - 0,001$) відносно до даних до лікування; ВОТ - венооклюзійний тест

- на 13,3 ($p < 0,001$) та 13,9 % ($p < 0,001$), а показники ІТАП-1 та плазміногену - підвищені, відповідно, 1-ша група - на 32,1 ($p < 0,001$) і 3,1% ($p < 0,01$); 2-а група - на 47,3 ($p < 0,001$) і 2,4 % ($p < 0,01$). Після проведення ВОТ відмічалася тенденція до зниження рівня протеїну С і антитромбіну III як в контрольній групі здорових, так і у пацієнтів з ГХ I та II ступеня.

При аналізі динаміки змін ІТАП-1 та плазміногену відмічено, що їх рівні також достовірно знижувалися після проведення ВОТ, однак вони достовірно перевищували дані в здорових осіб. Водночас слід відмітити, що різниця між всіма показниками (Δ) до та після проведення ВОТ була достовірно нижчою порівняно з контролем.

Таким чином, аналіз вихідних показників споживання протеїну С показав, що прогресуюче наростання тяжкості ГХ, недостатнє споживання протеїну С обумовлено, ймовірно, зниженням активності тромбомодуліну, що характеризує функціональний стан ендотелію. Такі зміни є маркером ендотеліальної дисфункції та можуть сприяти локальному тромбоутворенню внаслідок істотного зниження антикоагулянтної функції ендотелію.

Водночас відмічалось і зменшення антикоагуляційного ефекту за участі антитромбіну III. Фібринолізрегулююча функція ІТАП-1 суттєво залежить від активності протеїну С [2] і з прогресуванням ступеня ГХ прогресує й порушення механізму елімінації надлишку ІТАП-1, обумовлене дисфункцією ендотелію, що може призводити до гальмування утворення плазміну та сприяти внутрішньосудинному тромбоутворенню.

Після курсу лікування периндоприлом і бісопрололом до проведення ВОТ рівні протеїну С та антитромбіну III відносно даних до лікування були збільшеними. Його рівень в 1-й групі складав 4,8 і 4,6 %; в 2-й - 7,1 і 4,6%, відмічалось зменшення рівня ІТАП-1 (1-ша група - на 8,8 і 1,7 %; 2-га - на 12,1 і 1,3 %. Після проведення ВОТ в кінці курсу лікування периндоприлом у хворих на ГХ I ступеня рівень протеїну С практично не змінювався відносно даних до лікування, а в 2-й групі він мав тенденцію до збільшення (на 1,9 %). При цьому рівень активності антитромбіну III після проведення ВОТ неістотно відрізнявся від даних до лікування, а показники Δ ВОТ протеїну С та антитромбіну III достовірно зростали в обох

групах ($p < 0,001$ і $p 0,001$ та $p < 0,001$ і $p < 0,001$). Рівні ІТАП-1 та плазміногену після курсу лікування та проведення ВОТ мали тенденцію до зниження відносно даних до лікування (ІТАП-1 - 31,5 %, $p 0,001$; плазміноген - 6,8 %).

Контрольні дослідження в кінці курсу лікування показали, що поєднання периндоприлу та бисопрололу сприяло підвищенню показників споживання протеїну С і антитромбіну ІІІ, що свідчило про відновлення антикоагулянтного потенціалу ендотелію на тлі збільшення інактивації ІТАП-1 і споживання плазміногену і, як наслідок - зростання фібринолітичної активності.

Висновки

1. Гіпертонічна хвороба супроводжується розвитком ендотеліальної дисфункції, яка проявляється зростанням коагулянтних та пригніченням фібринолітичних властивостей плазми крові.

2. Курсове лікування периндоприлом і бисопрололом сприяє збільшенню антикоагулянтного та фібринолітичного потенціалу плазми крові.

Перспективи подальших досліджень

Планується вивчення впливу небівололу на коагуляційний та фібринолітичний потенціал плазми крові, що дозволить у подальшому поглибити розуміння патогенезу ГХ та особливостей її розвитку й лікування.

Література. 1. Артериальная гипертензия и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний / Р.Г.Оганов, С.А.Шальнова, А.Д. Деев и [др.] // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. - 2001. - №4. - С. 11-15. 2. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Междунар. мед. журн. - 2002. - №2. - С. 202-205. 3. Горбась І.М. Динаміка епідеміологічної ситуації щодо артеріальної гіпертензії (20-річне спостереження) // Кровообіг та гемостаз. - 2005. - №2. - С. 29-33. 4. Дорогой А.П. Структура та динаміка смертності населення України від мозкових інсультів на фоні артеріальної гіпертензії і без неї // Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні в рамках реалізації Національної програми: Зб. наук. пр. - К., 2002. - С. 41-42. 5. Затеишиков Д.А. Изучение антикоагулянтных свойств эндотелия с помощью стандартного веноокклюзивного теста / Д.А.Затеишиков, А.Б.Добровольский // Бюлл. эксперим. биол. и мед. - 1992. - №12. - С. 605-608. 6. Затеишикова А.А., Затеишиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А.А.Затеишикова, Д.А.Затеишиков // Кардиология. - 1998. - №9. - С. 68-80. 7. Карпов Ю.А. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. Проект ТРИ ф (ФЛАГ, ФАСОН, ФАГОТ) / Ю.А.Карпов, В.Ю.Мареев, И.Е.Чазова // Сердечная недостаточность. - 2003. - № 5. - С. 261-266. 8. Кобалава Ж.Д. Комбинированная антигипертензивная терапия первой линии как стратегия успешного контроля артериальной гипертензии / Ж.Д.Кобалава, М.А.Ефремова // Кардиология. - 2005. - №8. - С. 54-60. 9. Elliott W.J. Cardiovascular events in hypertension trials of angiotensin converting-enzyme inhibitors / W.J.Elliott // J. Clin. Hypertens. - 2005. - №7(8 Suppl.2). - P.2-4. 10. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. - 2003. - Vol. 21. -

P.1011-1053.

ДИНАМИКА КОАГУЛЯЦИОННОГО И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОГО ЗВЕНЬЕВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ФИБРИНОЛИЗА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИНДОПРИЛОМ И БИСОПРОЛОЛОМ

О.В.Морозова

Резюме. У 35 больных гипертонической болезнью I и II степени изучено влияние периндоприла и бисопролола на активность антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови. Показано, что сочетание периндоприла с бисопрололом существенно повышает антикоагулянтную и фибринолитическую функцию эндотелия за счет активации протеина С и антитромбина ІІІ, угнетает активность плазминогена и снижает содержание ингибитора активатора плазминогена-1. Таким образом, гипертоническая болезнь сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции, которая проявляется ростом коагулянтных и угнетением фибринолитических свойств плазмы крови. Курсовое лечение периндоприлом и бисопрололом способствует увеличению антикоагулянтного и фибринолитического потенциала крови.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, антикоагулянтные и фибринолитические факторы, периндоприл, бисопролол.

DYNAMICS OF COAGULATIVE AND FIBRINOLYTIC PARTS OF THE SYSTEM OF HEMOSTASIS AND FIBRINOLYSIS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION DURING TREATMENT WITH PERINDOPRIL AND BISOPROLOL

O. V. Morozova

Abstract. The study of the influence of perindopril and bisoprolol to the anticoagulative and fibrinolytic activity of plasma was carried out in 35 patients with hypertension I-II. The study have shown the perindopril in combination with bisoprolol significantly increases the anticoagulative and fibrinolytic function of endothelium due to activation of protein C and antitrombin III, and inhibits the plasminogen activity and decreases the plasminogen's-1 activator's inhibitor's level. Thus, hypertension is accompanied with endothelial disfunction development, which is manifested with the growth of anticoagulative features and depression of fibrinolytic features of blood plasma. Administration of course treatment with perindopril and bisoprolol leads to increase of anticoagulative and fibrinolytic blood potential.

The main purpose was to study the influence of perindopril and bisoprolol to the anticoagulative and fibrinolytic activity in patients with hypertension. 35 patient with hypertension were observed. Among them, there were 15 patients with hypertension I and 20 patients with hypertension II. Perindopril was prescribed once a day in 4-8 mg dose. In case of its inadequate effectivity bisoprolol in dose of 10 mg a day was added into treatment complex.

Treatment course was 6 months. In order to control there was examined a group of 30 healthy men. Before and after common venoocclusive test the blood was taken for determining of protein C, antitrombin III plasminogen tissue activator inhibitor-1 (PTAI-1) and plasminogen blood activity.

The conducted study showed the initial data of protein C and antitrombin III were veraciously decreased compared with control group - by 8,3% ($p 0,02$) and 8,9% ($p 0,02$), 2nd - by 13,3% ($p 0,001$) and 13,9% ($p 0,001$), and the and PTAI-1 and plasminogen levels were increased relatively: 1st group - by 32,1% ($p 0,001$) and 3,1% ($p 0,01$), and 2nd - by

47,3% ($p < 0,001$) and 2,4% ($p < 0,01$). After the venoocclusive test conduction there was noted a trend to decreasing of protein C and antitrombin III levels both in control group and groups with hypertension. Such trend also was noted in case of PTAI-1 and plasminogen after venoocclusive test, but these indices were increased in healthy patients. In the same time, it should be mentioned that the difference (δ) between all indices before and after venoocclusive test (VOT) was lower compared with control group.

After the treatment course with perindopril and bisoprolol it was noted the increase of protein C and antitrombin III levels before venoocclusive test compared with results before treatment. They were 4,8% and 4,6% in 1st group and 7,1% and 4,6% in 2nd. Also it was noted the decrease of PTAI-1 level (1st group - by 8,8% and 1,7%; 2nd - by 12,1% and 1,3%). After the venoocclusive test in the end of treatment with perindopril in patients with hypertension, I the protein C level have not change compared with result before treatment. In 2nd group it had a increase trend by 1,9%. Wherein the antitrombin III activ-

ity level after venoocclusive test almost have no difference compared with data before treatment, but δ VOT -indices of protein C and antitrombin III increased in both groups ($p < 0,001$). Study of PTAI-1 and plasminogen changes after treatment after VOT evidenced that their levels had a trend to decrease compared with data before treatment (PTAI-1 - 31,5%, $p < 0,001$; plasminogen - 6,8%).

Conclusions. Hypertension is accompanied with endothelial disfunction development, which is manifested with the growth of anticoagulative features and depression of fibrinolytic features of blood plasma. Administration of course treatment with perindopril and bisoprolol leads to increase of anticoagulative and fibrinolytic blood potential.

Key words: hypertension, anticoagulants and fibrinolysis factors, perindopril, bisoprolol.

Zaporozhye state medical university

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №2 (52). - P.126-129.

Надійшла до редакції 19.05.2015

Рецензент – проф. С.С. Ткачук

© О.В. Морозова, 2015