

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Уральская государственная медицинская академия.

Нарушение липидного обмена, дисфункция эндотелия и повышение тромбогенного потенциала – основные патогенетические факторы развития атеросклероза. Для его первичной и вторичной профилактики в последние годы широко применяются гиполипидемические препараты. При этом нельзя не заметить некоторого несоответствия между незначительным положительным ангиографическим эффектом и выраженным клиническим – ранним снижением числа сердечно-сосудистых осложнений, значительным уменьшением коронарной и общей смертности (Thompson G.R. et al., 1995; Stierle U. et al., 1995; Mancini G.V.J., 1995). По-видимому наряду с нормализацией липидного метаболизма, эти препараты оказывают и другие патогенетически значимые эффекты. В частности появились данные о том, что гиполипидемические препараты уменьшают «тромботический потенциал» и улучшают реологические свойства крови (Sirtori C.R., Colli S., 1993, Ambrosi P., Juhan-Vague I., 1995). Однако, этот аспект при всей практической важности остается недостаточно изученным. В связи с этой целью настоящего исследования явилось изучение влияния современных гиполипидемических препаратов на показатели состояния системы гемостаза.

Материалы и методы исследования

Обследовано 146 человек с нарушениями липидного обмена в возрасте от 31 до 74 лет, из них 69 мужчин (47,3%) и 77 женщин (52,7%). У 52,1% обнаружен II А тип гиперлипидотендемии, у 42,5% - II Б тип, у 5,4% - IV тип. Клинические проявления атеросклероза выявлены у 75 человек (51,4%): у 63 – стабильная форма стенокардии напряжения, у 12 – церебральный атеросклероз в виде дисциркуляторной энцефалопатии II-III степени. У остальных пациентов нарушения липидного обмена сопровождались атеросклеротическими изменениями аорты без клинических проявлений.

После 2 месяцев гипохолестериновой диеты и контрольного обследования 41 пациент получали препарат никотиновой кислоты пролонгированного действия – эндурацин; 37 человек получали фибраты: 21 – фенофибрат (липантил 200 М), 16 – ципрофибрат (липанор); 68

пациентов получали флювастатин (лескол). Курс лечения продолжался 6 месяцев.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц без нарушений липидного обмена (12 женщин и 8 мужчин) в возрасте 30-69 лет.

Состояние липидного обмена у больных оценивали по результатам определения концентрации в сыворотке крови триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ) и его фракций с использованием формулы Фривалда, высчитывали коэффициент атерогенности.

Для характеристики состояния системы гемостаза определяли общепринятыми методами тромбиновое время (ТВ), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ с кефалином и с коалином), протромбиновое время (ПТВ), уровень фибриногена (ФГ - гравиметрически), количество тромбоцитов (фазово-контрастная микроскопия), функциональную активность тромбоцитов на агрегометре «Trombolite» по их ответу на введение агонистов агрегации (АДФ в дозе 1,25 мкг/мл и адреналин в концентрации 10 мкМ). Фибринолитическую активность крови исследовали по методу H.Kowarzyk, L.Buluk в модификации Г.Ф.Ерёмина и А.Г.Архипова (1981) - Хагеман-зависимый фибринолиз (ХЗФ). Оценивали также образование высокомолекулярных растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) паракоагуляционным тестом с оксифенантролином (ОФТ), разработанным В.А.Ялыкомовым и А.П.Момотом (1986).

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнение средних значений показателей базисных коагуляционных тестов (АПТВ, ПТВ, ТВ) не выявило достоверных отличий между больными атеросклерозом и контрольной группой (табл.1). Вместе с тем у больных повышена активность тромбоцитарного звена гемостаза, что выразилось изменениями адреналин, и особенно, АДФ-стимулированной агрегации (соответственно +55% и 26,5%). У больных отмечалось снижение фибринолитической активности крови: время XIIa-зависимого фибринолиза на 43,9% больше чем у здоровых лиц. На фоне угнетения фибринолиза у обследованных пациентов выявлялась внутрисудистая активация свертывающей системы крови, о чем свидетельствовало достоверное 3-кратное повышение содержания РФМК по сравнению с контрольным показателем (ОФТ). Полученные данные свидетельствуют о хронической активации системы гемостаза с развитием латентно протекающего диссеминированного внутрисудистого микросвертывания крови.

Таблица 1

**Показатели коагулограммы у здоровых лиц и больных
атеросклерозом**

Показатели	Контрольная группа (n=20)	Больные атеросклерозом (n=128)
АПТВ, с	42,5 ± 0,15	40,7 ± 0,53
ПТВ, с	17,6 ± 0,14	17,1 ± 0,14
ТВ, с	15,3 ± 0,3	14,9 ± 0,12
ФГ, г/л	2,2 ± 0,08	2,2 ± 0,03
ОФТ, г/л 10 ⁻²	1,8 ± 0,49	5,6 ± 0,56 ***
ХЗФ, мян	8,9 ± 0,87	12,9 ± 0,67 ***
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	530,2 ± 17,07	547,9 ± 11,32
АДФ-ст.агрег, %	31,9 ± 2,29	49,5 ± 2,0 ***
Адрен-ст.агрег. %	36,9 ± 4,7	46,7 ± 2,25
Гематокрит, %	39,1 ± 0,9	38,8 ± 0,44

Примечание: *** - $p < 0.001$

Корреляционный анализ в группе здоровых лиц связей между параметрами липидного обмена и свертывающей системы крови не выявил и показал слабые и неоднозначные связи между этими показателями у больных атеросклерозом: между общим уровнем холестерина (ОХ) и показателем ТВ ($r = -0.22$ $p < 0.05$); содержанием холестерина липопротеидов высокой плотности и значением АПТВ ($r = -0.22$ $p < 0.05$); концентрацией триглицеридов и ТВ ($r = 0.25$ $p < 0.05$); коэффициентом атерогенности и количеством тромбоцитов ($r = 0.28$ $p < 0.05$). Эти данные свидетельствуют о влиянии нарушений липидного обмена на гемостаз и сложности липидо-коагуляционных взаимоотношений.

Препарат никотиновой кислоты эндурацин назначался по следующей схеме в первую неделю - однократный прием в дозе 0,5 г/сут, во вторую неделю - 1 г/сут в 2 приема, с третьей недели - 1,5 г/сут в 3 приема. Среди пациентов, получавших эндурацин у 46,3% человек был II А тип гиперлипидемии, у 53,7% - II Б тип.

Средний уровень ОХ до лечения составил $6,84 \pm 0,15$ ммоль/л и превышал показатель здоровых лиц на 58%. Содержание холестерина ЛПВП было $1,26 \pm 0,05$ ммоль/л, что на 15% ниже, чем в контрольной группе. Расчетный показатель холестерина ЛПНП - $4,51 \pm 0,11$ ммоль/л - почти в 2 раза превышал контрольный. Концентрация триглицеридов более чем в 2 раза была выше в группе больных атеросклерозом и составила $2,38 \pm 0,16$ ммоль/л. Вычисленный коэффициент атерогенности (КА) в основной группе оказался равным $5,46 \pm 0,22$ и был на 83,8% больше, чем в группе здоровых лиц.

При исследовании свёртывающей системы крови выявлялось повышение агрегационного отвста тромбоцитов на введение агонистов без увеличения количества тромбоцитов: АДФ-стимулированная агрегация тромбоцитов - +65,5%. ($p < 0,05$), адреналин-стимулированная - +20,1% ($p > 0,05$). У больных атеросклерозом отмечалось достоверное угнетение фибринолитической системы - средняя продолжительность ХЗФ превышала контрольный показатель на 32,5%. Признаком тромбинемии в исследуемой группе было достоверное повышение более чем в 3 раза концентрации РФМК

Прием пролонгированной формы никотиновой кислоты уже через месяц оказал корригирующее действие на липидный метаболизм, а в течение 6 месяцев привел к достоверному снижению ОХ, холестерина ЛПНП, ТГ на 21,9% ($5,34 \pm 0,26$ ммоль/л), 30,5% ($3,14 \pm 0,28$ ммоль/л), 34% ($1,57 + 0,15$ ммоль/л) соответственно и недостоверному повышению холестерина ЛПВП на 18,3% ($1,49 \pm 0,09$ ммоль/л)

Эндурацин оказывал отчетливое положительное влияние на параметры системы гемостаза, которое проявилось после 3 месяцев терапии (табл. 2), когда отмечался значительный гиполипидемический эффект.

Таблица 2

Показатели коагулограммы у больных атеросклерозом на фоне терапии эндурацином

Показатели	До лечения (n=38)	1 месяц (n=39)	3 месяца (n=28)	6 месяцев (n=18)
АПТВ,с	40,89±1,09	40,18 ±1,02	38,78 ±0,89	38,17 ±1,27
ППВ,с	17,05±0,26	17,74 ±0,29	17,04 ±0,26	17,39 ±0,32
ТВ	14,82±0,20	15,21 ±0,24	15,21 ±0,18	15,72 ±0,4*
ФГ, г/л	2,21 ±0,06	2,14±0,05	1,99±0,05**	2,03 ±0,06
ОФТ,г/л 10 ⁻²	5,75 ±0,97	5,5 ±0,92	4,29 ± 0,87	3,94 ±0,68
ХЗФ, мин	11,86±0,88	11,21 ±0,91	8,08 ±0,6**	10,61 ±1,41
Тромб 10 ⁹ /л	546,6±21,1	557,5 ±26,1	532,3 ±29,3	516,9 ±32,8
АДФ-агр,%	52,82±3,44	44,32 ±3,43	35,1 ±3,1**	56,6 ±6,47
Адр.-агр %	44,36±4,68	48,03 ±4,37	33,2 ±4,36*	47,8 ±8,68
Гематокр %	37,56±0,79	37,89 ±0,54	37,70 ±0,72	38,07 ±1,05

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем

Достоверно снизился уровень ФГ на 9,9% Выявлено достоверное уменьшение агрегации тромбоцитов на 33,6% при стимуляции

АДФ и на 25.2% при стимуляции адреналином. Время ХЗФ достоверно уменьшилось на 31.9%, до уровня группы здоровых лиц. На 25% снизилось содержание в крови РФМК, но различие с исходным показателем было недостоверным. Спустя 6 месяцев терапии эндурацином общая тенденция изменений по сравнению с уровнем до лечения сохранилась, однако изменения оказались существенно менее выраженными.

Из анализа представленных результатов можно заключить, что при терапии эндурацином у больных атеросклерозом происходит уменьшение тромбогенного потенциала: снижается уровень фибриногена, уменьшается степень тромбинемии и внутрисосудистой активации крови, усиливается активность фибринолиза. Увеличение при этом ТВ может свидетельствовать о повышении антикоагулянтной активности крови. Влияние на стимулированную агрегацию тромбоцитов оказалось неоднозначным: после значительного ее снижения через 3 месяца приема препарата, она вернулась к исходному уровню через 6 месяцев лечения.

Группа пациентов, которым были назначены производные фибровой кислоты, состояла из 37 человек (17 женщин и 20 мужчин). Больным назначалось 2 препарата 16 человек принимали ципрофибрат (липанор) в дозе 100 мг/сут однократно, 21 человек принимал микроинизированный фенофибрат (липантил-200 М) в дозе 200 мг/сут однократно.

Подавляющее большинство (75,7%) больных имело II Б тип ГЛП, у 6 пациентов (16,2%) был II А тип и у 3 (8,1%) - IV тип. До лечения средний уровень ОХ в группе ($7,25 \pm 0,22$ ммоль/л) превышал показатель здоровых лиц на 67,8%, ТГ ($3,59 \pm 0,33$ ммоль/л) - в 3,7 раза, холестерин ЛПНП ($4,33 \pm 0,17$ ммоль/л) и коэффициент атерогенности ($6,04 \pm 0,28$) - в 2 раза. Значение холестерина ЛПВП ($1,26 \pm 0,05$ ммоль/л) на 15,5% было ниже контрольного.

При исследовании свертывающей системы крови у больных этой группы до лечения отмечалось увеличение на 12,3% количества тромбоцитов без повышения их функциональной активности. Выявлялось угнетение фибринолитической системы крови - продолжительность ХЗФ превышала контрольное время на 63,4%. Содержание РФМК в исследуемой группе было более чем в 3 раза выше по сравнению с группой здоровых лиц.

В нашем исследовании и липанор, и липантил оказали значительное действие на ТГ, уменьшив его содержание на 65,2% ($1,39 \pm 0,19$ ммоль/л) и 60,5% ($1,3 \pm 0,25$ ммоль/л) соответственно. Произошло также снижение уровня ОХ на 34,7% ($4,89 \pm 0,43$ ммоль/л) и 26,3%

($5,21 \pm 0,14$ ммоль/л) соответственно, а холестерин ЛПНП - на 32,5% ($2,96 \pm 0,46$ ммоль/л) и 23,7% ($2,96 \pm 0,46$ ммоль/л) соответственно. Повышение холестерина ЛПВП было недостоверным. Коэффициент атерогенности снизился соответственно на 43% и 33%.

Наряду с гиполипидемическим эффектом отмечались некоторые изменения в свертывающей системе крови. Динамика показателей гемостаза при терапии липанором представлена в таблице 3.

Таблица 3

Показатели коагулограммы у больных атеросклерозом на фоне терапии липанором

Показатели	До Лечения (n=11)	1 месяц (n=12)	3 месяца (n=15)	6 месяцев (n=7)
АПТВ, с	40,0 ± 2,91	37,75 ± 1,25	39,13 ± 1,55	42,43 ± 1,35
ПТВ, с	18,0 ± 0,7	18,42 ± 0,45	17,47 ± 0,4	16,71 ± 0,39
ТВ, с	15,0 ± 0,47	15,83 ± 0,53	15,8 ± 0,55	15,86 ± 0,4 *
ФГ, г/л	2,21 ± 0,16	2,12 ± 0,12	2,03 ± 0,11 *	2,0 ± 0,09 *
ОФТ, г/л10 ⁻²	4,3 ± 1,67	5,29 ± 1,64	4,77 ± 0,96	2,14 ± 0,83
ХЗФ, мин	13,3 ± 2,58	14,0 ± 3,44	8,57 ± 1,26 *	7,14 ± 1,53
Тромб 10 ⁹ /л	595,9 ± 34,3	607,4 ± 32,1	657,6 ± 43,0	556,0 ± 66,9
АДФ-агр, %	35,09 ± 4,23	45,9 ± 8,57	50,67 ± 5,42	48,33 ± 10,9
Адп-агр, %	42,18 ± 8,45	45,2 ± 9,78	47,93 ± 7,87	64,5 ± 8,25
Гематокр, %	37,69 ± 1,46	35,7 ± 1,47	37,18 ± 1,46	36,5 ± 1,62

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с уровнем до лечения

Из-за немногочисленности исследуемой группы и значительного варьирования данных изменения большинства исследованных показателей оказались статистически недостоверными. Несмотря на это, по-видимому можно говорить о положительных тенденциях во влиянии липанора на гемостаз: снижение уровня фибриногена на 9,5%, активация фибринолиза (время ХЗФ уменьшилось на 46,3%), уменьшение степени тромбинемии (содержание РФМК снизилось в 2 раза). При этом последние два показателя достигли значений здоровых лиц. На этом фоне положительным представляется удлинение ТВ на 5,7%. Вместе с тем отмечалась и отрицательная тенденция - повышение функциональной активности тромбоцитов, проявившееся увеличением их агрегационного ответа при действии АДФ на 37,7% и адреналина - на 53%

Эффект липантила на показатели системы гемостаза несколько

отличался (табл.4). Уже через 1 месяц лечения липантилом произошло небольшое, но достоверное уменьшение АПТВ на 9.8%. В дальнейшем наблюдалось повышение фибринолитической активности - время ХЗФ в течение 3 месяцев уменьшилось на 47%, и практически не отличалось от показателя здоровых людей. Содержание РФМК снизилось в 4,7 раза, до контрольного значения. Эти положительные сдвиги сохранились при продолжении приема препарата, но через 6 месяцев отличия стали недостоверными из-за малочисленности группы. Одновременно выявлены неоднозначные тенденции влияния липантила на функциональную активность тромбоцитов через 3 месяца произошло снижение адреналин-стимулированной агрегации тромбоцитов на 11%, спустя 6 месяцев агрегационный ответ тромбоцитов на АДФ повысился на 37,3%, на адреналин - на 10,6%.

Таблица 4

**Показатели коагулограммы у больных атеросклерозом
на фоне терапии липантилом**

Показатели	До лечения (n=18)	1 месяц (n=20)	3 месяца (n=15)	6 месяцев (n=8)
АПТВ, с	42,88±1,25	38,68±0,99 *	40,0 ±2,21	38,13 ±1 **
ПТВ,с	17,12±0,38	16,74 ±0,27	16,57 ±0,36	16,88 ±0,65
ТВ, с	15,65±0,41	16,25 ±0,53	15,73 ±0,49	16,13 ±0,87
ФГ, г/л	2,26±0,10	2,19±0,12	2,31 ±0,21	2,42 ±0,38
ОФГ, г/л 10 ⁻²	6,59±2,18	3,4 ±1,09	1,4 ±0,56 *	1,13±1,2
ХЗФ, мин	15,41±3,2	12,0 ±1,42	8,13 ±1,24 *	9,43 ±1,45
Тромб. 10 ⁹ /л	595,4±33,5	618,1 ±48,4	620,54 ±26,	591,5 ±82,0
АДФ-агр. ,%	31,94±5,45	36,79 ± 5,30	31,64 ±4,48	43,88 ±8,61
Адр -агр. ,%	26,89±5,03	36,68 ± 5,74	23,86 ± 5,04	29,75 ±10,4
Гематокр.,%	40,97±0,97	38,18 ±1,0 *	40,57 ±1,27	38,94 ± 1,43

Примечание: * - p<0,05, ** - p<0,01 по сравнению с уровнем до лечения

Анализируя эти данные, можно отметить, что при лечении фибратами наблюдалось выраженное повышение фибринолитической активности крови и тенденция к сокращению степени тромбинемии, а у ципрофibrата и тенденция к снижению уровня ФГ, что свидетельствует об уменьшении гиперкоагуляционного потенциала крови. Небольшое удлинение при терапии ципрофibrатом ТВ может быть связано с увеличением антикоагулянтной активности крови. Неблагоприятной тенденцией явилось усиление агрегационного ответа тромбоцитов на стимуляторы при лечении фибратами, особенно ципрофibrатом, одна-

ко, следует заметить, что степень агрегации тромбоцитов перед назначением производных фибровой кислоты у пациентов практически не отличалась от показателя здоровых лиц. Ранее было показано ограничение агрегационной функции тромбоцитов у пациентов с повышенным уровнем ТГ вследствие снижения активности тромбоцитарных ЛПНП-рецепторов под действием ЛПОНП (Pedreno J., 1997). Фибраты, уменьшая содержание ТГ и ЛПОНП, восстанавливают чувствительность ЛПНП-рецепторов, что влечет за собой усиление агрегационного ответа тромбоцитов на действие индукторов.

Флювастатин (лескол) был назначен 68 больным (33 мужчины 35 женщин). Часть пациентов по клиническим показаниям нуждалась в лечении дезагрегантами, поэтому группа была разделена на 3 подгруппы: в 1-ю подгруппу вошли 40 человек, которые принимали один лескол, 2-я подгруппа составила 13 человек, им проводилась сочетанная терапия лесколом и пентоксифиллином, который назначался на 3 месяца; 15 человек 3-й подгруппы получали лескол в сочетании с аспирином. Лескол назначался в дозе 20 - 40 мг/сут однократно, пентоксифиллин (трентал) - в дозе 800 мг/сут в 2 приема, аспирин - в дозе 0,125 - 0,186 мг однократно.

По видам нарушения липидного обмена больные разделились следующим образом 51 человек (75%) имел II А тип ГЛП, 12 (17,6%) - II Б тип, 5 (7,4%) - IV тип. До начала лечения все показатели липидного спектра у больных достоверно отличались от контрольных. Уровень ОХ на 57,4% превышал показатель здоровых лиц, ТГ и холестерина ЛПНП - в 2 раза. Содержание холестерина ЛПВП было на 17,4% ниже, чем в контрольной группе. Коэффициент атерогенности в 2 раза превышал контрольное значение

При исследовании системы гемостаза у пациентов с ГЛП на фоне неизменного количества тромбоцитов достоверно была повышена их функциональная активность - АДФ-индуцированная агрегация превышала контрольный показатель на 74,3%, адреналин-индуцированная агрегация - на 48,8%. Отмечалось достоверное снижение фибринолитической активности крови - продолжительность ХЗФ на 38,8% была больше в исследуемой группе. Содержание РФМК более чем в 3 раза превышало показатель здоровых людей

Применение флювастатина в лечении больных атеросклерозом в течение 1 месяца вызывает достоверное уменьшение атерогенной направленности липидного метаболизма. Наиболее выраженное действие проявилось в отношении холестерина ЛПНП, уровень которого снизился на 33%. Содержание ОХ уменьшилось на 24,4%, а ТГ - на 32,3%. Концентрация холестерина ЛПВП повысилась на 13,8%, на

35,5% до контрольного значения снизился коэффициент атерогенности. После 3 месяцев лечения гиполипидемическое действие лескола оставалось стабильным.

Одновременно наблюдались положительные изменения в системе гемостаза, ограничивающие ее тромбогенный потенциал. Динамика показателей системы гемостаза у больных при монотерапии лесколом представлена в таблице 5. На фоне небольшого, но достоверного, сокращения количества тромбоцитов произошло снижение агрегационной активности тромбоцитов: через 3 месяца АДФ-стимулированная агрегация тромбоцитов достоверно уменьшилась на 18,2%, несколько уменьшалась адреналин-стимулированная агрегация. Наблюдалось достоверное повышение фибринолитической активности крови, продолжительность ХЗФ за 6 месяцев уменьшилась на 33 1% и достигла показателя здоровых лиц. Прослеживалась тенденция к снижению уровня ФГ (-10,5%) и РФМК (-44%), что свидетельствует об уменьшении степени тромбинемии. Все эти позитивные сдвиги отмечались уже после одного месяца приема препарата и сохранялись на протяжении всего курса лечения.

Таблица 5

Показатели коагулограммы у больных атеросклерозом на фоне монотерапии лесколом

Показатели	До лечения (n=35)	1 месяц (n=36)	3 месяца (n=35)	6 месяцев (n=19)
АПТВ,с	39,09±0,75	39,83 ±0,74	38,2 ± 0,76	37,42 ± 0,86
ПТВ,с	16,86±0,25	16,64 ±0,26	16,77 ±0,23	16,89 ±0,33
ТВ, с	14,77±0,24	14,89 ±0,2	14,86 ±0,23	15,74 ±0,48
ФГ, г/л	213±0,06	2,12±0,06	2,03 ±0,06	1,9 ±0,07
ОФТ,г/л10 ⁻²	5,97 ±1,08	4,25 ± 0,74	4,18 ±0,85	3,34 ±0,99
ХЗФ мин	12,42±1,02	10,94±0,84 *	9,62±1,05 **	8,32 ±0,99 *
Тромб., Ю ⁹ /л	509,2±20,5	520,5 ±24,1	507,9 ±24,9	483,8±25 **
АДФ-агр,%	50,74±3,87	40,97 ±3,05	41,49 ±2,9 *	46,78 ±6,27
Адр-агр,%	53,88±3,70	46,68 ±4,05	47,91 ± 3,96	47,94 ±6,52
Гематокр,%	37,65±0,92	37,22 ± 0,72	39,24±0,78 *	38,86 ±1,27

Примечание:* - p<0,05, ** - p<0,01 по сравнению с исходным уровнем

При одновременном назначении лескола и трентала у больных атеросклерозом в большей степени уменьшилась индуцированная агрегация тромбоцитов. При совместном назначении лескола и аспи-

рина. отмечалось более быстрое, выраженное и стабильное снижение индуцированной агрегации тромбоцитов практически до уровня, наблюдаемого у здоровых людей.

Для ответа на вопрос, о характере влияния в целом гиполипидемической терапии на гемостаз, мы провели множественный корреляционный анализ полученных данных с вычислением частных коэффициентов корреляции. Результаты этого анализа представлены в таблице 6.

Как видно из таблицы, при гиполипидемической терапии происходит уменьшение продолжительности АПТВ, содержания ФГ, РФМК, увеличение фибринолитической активности крови и ТВ. Так как влияние препаратов на тромбоцитарное звено гемостаза неоднозначно, то связей между его параметрами и продолжительностью лечения не выявлено. В процессе терапии отмечаются положительные связи, хотя и слабые, между продолжительностью АПТВ и содержанием ТГ, уровнем ФГ и ОХ, Х-ЛПНП, КА, концентрацией РФМК и ТГ, количеством тромбоцитов и КА, степенью АДФ-стимулированной агрегации тромбоцитов и уровнем ОХ, Х-ЛПНП. Отрицательно связаны между собой продолжительность ТВ и содержание ТГ, а также КА, количество тромбоцитов и уровень Х-ЛПВП. При исключении влияния липидов выявлялась отрицательная связь между продолжительностью лечения и содержанием РФМК. На основании этого анализа можно сделать вывод, что при гиполипидемической терапии положительные сдвиги в системе гемостаза наступают в основном вследствие улучшения липидного метаболизма. В то же время имеются индивидуальные особенности влияния препаратов на свертывающую систему крови.

Таблица 6

Корреляционная зависимость между показателями системы гемостаза, липидного обмена и продолжительностью курса лечения

Показатели гемостаза	ОХ	Х ЛПВП	Х ЛПНП	ТГ	КА	Курс лечения	Курс лечения:липиды constant
АПТВ				0,11		-0,13	
ПТВ							
ТВ				-0,11	-0,11	0,14	
ФГ	0,1		0,12		0,12	-0,12	
ОФТ				0,13		-0,21	-0,27
ХЗФ						-0,22	
Тромб		-0,11			0,11		
АДФ	0,11						
Адр.							

Примечание: Тром - количество тромбоцитов, АДФ - АДФ-стимулированная агрегация тромбоцитов, Адр - адреналин-стимулированная агрегация тромбоцитов, Курс лечения липиды constant - связь с курсом лечения при исключении влияния липидов ОХ -общий холестерин, Х ЛПВП - холестерин липопротеин-

дов высокой плотности. Х ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности. В таблице представлены только достоверные коэффициенты корреляции.

Выводы

Все исследованные препараты вместе с корригирующим влиянием на липидный метаболизм уменьшают тромбогенный потенциал крови за счет повышения фибринолитической активности плазмы и уменьшения степени тромбинемии. Кроме того эндурацин снижал уровень ФГ, липантил уменьшал продолжительность АПТВ, увеличение ТВ вызывали эндурацин и липанор. Влияние гиполипидемических препаратов на тромбоцитарное звено гемостаза неоднозначно: лескол уменьшал стимулированную агрегацию тромбоцитов, фибраты (в большей степени липанор) -увеличивали, под действием эндурацина агрегация тромбоцитов в ответ на индукторы вначале снизилась, а затем вернулась к исходному уровню.

Позитивные сдвиги в системе гемостаза при гиполипидемической терапии обусловлены как улучшением липидного метаболизма, так и индивидуальными особенностями препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. I.Thompson S.G., Kilnast J.K., Pyke S.D.M. et al. Action on thrombosis and disabilities angina pectoris study group. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris // N. Engl.J.Med., 1995; 332: 635-641.
2. Stierle U., Schwabe K., Sheikhzadeh A. Effect of lowered cholesterol on the course of coronary heart disease: a meta-analysis of randomized, controlled and angiographically documented interventional studies // DMW, 1995; 1:1652-1659.
3. Mancini G.B.J. Angiographic trials of lipid-lowering therapy: an update // Curr. Opin Lipidol., 1995; 6:379-385.
4. Sirfori C.R., Colli S. Influences of lipid-modifying agents on hemostasis // Cardiovasc Drugs Ther, 1993; 7:817-823.
5. Ambrasi P., Juhan-Vague I. Dislipidemia, lipid-lowering drugs and thrombosis // Arch Mal Coeur Vaiss, 1995; 88:11:1641-1645.