

ДИУРЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

В. Б. Симоненко, И. Н. Медведев, А. Г. Брюховецкий

Медицинский учебно-научный клинический центр им. П. В. Мандрыка, Москва; Курский институт социального образования (филиал) Российского государственного социального университета; Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны Российской Федерации, Москва

Проведена сравнительная оценка влияния гипотиазида и индапамида на агрегационную способность тромбоцитов у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с абдоминальным ожирением (АО).

В одной группе (28 больных) назначен гипотиазид на 16 нед, в другой (31 больной) — индапамид на 16 нед. Оценивали динамику липидного спектра крови, перекисного окисления липидов в плазме и тромбоцитах, антиоксидантную защищенность жидкой части крови и кровяных пластинок, а также агрегационную активность тромбоцитов. Результаты обработаны с использованием t-критерия Стьюдента.

Применение гипотиазида у больных АГ в сочетании с АО оказывает позитивное влияние на синдром перекисидации и оптимизирует агрегацию тромбоцитов. Продолжительное применение индапамида способно закрепить достигнутый эффект. Гипотиазид не оказывал воздействия на оцениваемые показатели.

С целью уменьшения массы тела у больных с АГ и АО необходимо сочетать назначение индапамида с применением немедикаментозных средств.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, тромбоциты, индапамид

EFFECT OF THERAPY WITH DIURETICS ON THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF PLATELETS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ABDOMINAL OBESITY

V.B. Simonenko, I.N. Medvedev, A.G. Bryukhovetsky

P.V.Mandryka Medical Training and Research Centre; Kursk Institute of Social Education of the Russian State Social University; State Institute of Advanced Medical Training, Russian Ministry of Defense

The aim of the study was to compare the influence of hypotiazide and indapamide on platelet aggregation in patients with arterial hypertension (AH) and abdominal obesity (AO). 28 and 31 patients were given hypotiazide and indapamide respectively for 16 weeks. The following parameters were estimated: blood lipid spectrum lipid peroxidation in plasma and platelets, platelet aggregation. The data obtained were treated using Student's t-test. Hypotiazide was shown to have beneficial effect on peroxidation syndrome and optimize platelet aggregation. These effects were further promoted by long-term indapamide therapy. Hypotiazide had no effect on the above parameters. It is concluded that a combination of indapamide with non-medicamentous factors is needed to reduce body weight in patients with AH and AO.

Key words: arterial hypertension, abdominal obesity, platelets, indapamide

Распространяясь все шире среди населения России и развитых стран, артериальная гипертензия (АГ) нередко сочетается с абдоминальным ожирением (АО) [1,2], которое само по себе и особенно в совокупности с АГ способно вызывать повышение внутрисосудистой активности тромбоцитов [1]. При этом состояние первичного гемостаза у больных с АГ в сочетании с АО и терапевтические возможности влияния на него современных гипотензивных средств нельзя считать полностью изученными.

В настоящее время в мире достаточно широко применяются диуретики, современным представителем которых является индапамид. Признано, что эти препараты способны регулировать электролитный баланс и объем жидкости в организме, в значительной мере улучшая качество жизни и увеличивая ее продолжительность у больных с АГ [1]. Вместе с тем не до конца изучено действие различных представителей диуретиков у больных с АГ в сочетании с АО на тромбоцитарный гемостаз. В этой связи сформулирована цель исследования: провести сравнительную оценку влияния представителей двух диуретических средств — гипотиазида и индапамида — на агрегационную способность тромбоцитов у больных с АГ в сочетании с АО.

Материал и методы

Под наблюдением находились 59 больных (25 мужчин и 34 женщины среднего возраста) АГ I—III степени, риск 2—3. У больных отмечалось АО: индекс массы тела более 30 кг/м², отношение окружности талии к окружности бедер более 0,85 у женщин и более 1 у мужчин). Группу контроля составили 24 здоровых человека аналогичного возраста. Обследование включало определение антропометрических показателей: массы тела, индекса массы тела и окружности талии. Взятие крови производили после 14-часового голодания. В плазме оценивали уровни общего холестерина, холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности и триглицеридов энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы «Витал Диагностикум» (Россия), общие липиды набором фирмы «Лаксма» (Чехия), ХС липопротеинов низкой плотности рассчитывали по W. Friedwald и соавт. [3], ХС липопротеинов очень низкой плотности — путем деления показателя содержания ТГ на 2,2. Уровень общих фосфолипидов определяли по содержанию фосфора [4]. Трактовку результатов производили в соответствии с критериями атерогенности сыворотки, рекомен-

дованными Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, европейскими обществами по изучению атеросклероза, гипертонии и кардиологов [5—7]. Активность внутритромбоцитарного перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по концентрации ацилгидроперекисей [8], базального и стимулированного уровня малонового диальдегида (МДА), в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты [9] в модификации [10]. Внутритромбоцитарную антиоксидантную систему характеризовали активность каталазы и супероксиддисмутазы [11]. Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови осуществляли с помощью камеры Горяева, оценку длительности кровотечения и определение адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов при контакте с поверхностью кожной ранки [12]. Агрегацию тромбоцитов (АТ) исследовали визуальным микрометодом по А. С. Шитиковой [13] с использованием в качестве индукторов АДФ ($0,5 \cdot 10^{-4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина ($0,125$ ед/мл.), ристомидина ($0,8$ мг/мл), адреналина ($5,0 \cdot 10^{-6}$ М) и перекиси водорода ($7,3 \cdot 10^{-3}$ М) [14], а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена для моделирования реальных условий кровотока. При каждом обследовании у больных определяли антропометрические показатели. С целью коррекции артериального давления и определения динамики агрегационной активности 28 больных с АГ и АО на 16 нед лечения назначали гипотиазид в дозе 25 мг утром, остальным (31) пациентам рекомендовали прием индапамида в дозе 5 мг 1 раз в сутки с оценкой клинических и лабораторных показателей в начале лечения, через 16 нед терапии и через 1 мес после ее окончания. Статистическая обработка результатов проведена с использованием *t*-критерия Стьюдента [14].

Результаты и обсуждение

При лечении обоими препаратами побочных эффектов не выявлено. У больных с АГ в сочетании с АО обеих групп достигнут стабильный гипотензивный эффект. В исходном состоянии показатели артериального давления (АД) у пациентов были следующими: систолическое АД $163,2 \pm 1,7$ мм рт. ст., диастолическое АД $94,6 \pm 3,2$ мм рт. ст. Через 4 мес лечения индапамидом АД стабилизировалось на следующем уровне: систолическое АД составляло $129,4 \pm 0,6$ мм рт. ст., диастолическое АД — $90,1 \pm 0,2$ мм рт. ст. При назначении гипотиазида эти показатели составляли $133,6 \pm 0,5$ и $92,8 \pm 0,4$ мм рт. ст. соответственно.

Прием обоих препаратов больными АГ в сочетании с АО на протяжении 16 нед не сопровождался достоверной динамикой антропометрических показателей, что свидетельствует о сохранении у них объема висцеральной жировой ткани и отсутствии влияния диуретиков на жировые депо.

У больных в исходном состоянии выявлена гиперлипидемия типа IIb с активацией свободнорадикального окисления липидов плазмы. Индапамид не влиял на липидный спектр крови (общие липиды — $7,47 \pm 0,04$ г/л, общий холестерин и триглицериды — $5,02 \pm 0,002$ и $2,82 \pm 0,03$ ммоль/л соответственно), не повышая концентрации ХС липопротеинов низкой плотности и ХС липопротеинов очень низкой плотности и не влияя на содержание ОФЛ ($3,42 \pm 0,03$ ммоль/л). Индифферентность индапамида к липидному обмену подтверждена также отсутствием достоверной динамики гра-

Динамика агрегационной активности тромбоцитов у больных с АГ и АО на фоне лечения индапамидом ($M \pm m$)

Параметр	Индапамид ($n = 33$)				Контроль ($n = 24$)
	исходные значения	4 нед	16 нед	4 нед после отмены	
АДФ, с	$28,5 \pm 0,07$	$30,7 \pm 0,02$ $p_1 < 0,05$	$39,5 \pm 0,12$ $p_1 < 0,01$	$28,1 \pm 0,05$ нд	$43,5 \pm 0,01$ $p < 0,01$
Коллаген, с	$26,0 \pm 0,15$	$29,1 \pm 0,11$ $p_1 < 0,05$	$31,5 \pm 0,07$ $p_1 < 0,01$	$26,9 \pm 0,21$ нд	$33,4 \pm 0,12$ $p < 0,01$
Тромбин, с	$42,9 \pm 0,02$	$44,8 \pm 0,07$ $p_1 < 0,05$	$53,6 \pm 0,22$ $p_1 < 0,01$	$41,7 \pm 0,09$ нд	$56,0 \pm 0,10$ $p < 0,01$
Ристомидин, с	$32,1 \pm 0,09$	$34,7 \pm 0,03$ $p_1 < 0,01$	$41,0 \pm 0,06$ $p_1 < 0,01$	$34,5 \pm 0,06$ нд	$45,0 \pm 0,06$ $p < 0,01$
H_2O_2 , с	$38,0 \pm 0,07$	$39,9 \pm 0,05$ $p_1 < 0,05$	$44,3 \pm 0,05$ $p_1 < 0,01$	$38,5 \pm 0,12$ нд	$47,8 \pm 0,15$ $p < 0,01$
Адреналин, с	$76,2 \pm 0,02$	$80,5 \pm 0,06$ $p_1 < 0,01$	$92,6 \pm 0,03$ $p_1 < 0,01$	$75,2 \pm 0,03$ нд	$98,0 \pm 0,2$ $p < 0,01$
АДФ + адреналин, с	$24,8 \pm 0,08$	$25,7 \pm 0,04$ $p_1 < 0,05$	$29,5 \pm 0,12$ $p_1 < 0,01$	$25,0 \pm 0,12$ нд	$35,0 \pm 0,07$ $p < 0,01$
АДФ + коллаген, с	$19,1 \pm 0,11$	$10,9 \pm 0,05$ $p_1 < 0,05$	$23,9 \pm 0,06$ $p_1 < 0,01$	$22,6 \pm 0,05$ нд	$25,1 \pm 0,05$ $p < 0,01$
Адреналин + коллаген, с	$16,9 \pm 0,12$	$19,0 \pm 0,05$ $p_1 < 0,05$	$25,0 \pm 0,08$ $p_1 < 0,01$	$16,1 \pm 0,10$ нд	$29,2 \pm 0,03$ $p < 0,01$

Примечание. *p* — достоверность различий показателей у больных и здоровых; p_1 — достоверность изменений показателей у больных на фоне лечения по сравнению с исходными значениями; нд — недостоверно.

диента ХС/ОФЛ и коэффициента атерогенности плазмы. Гипотиазид также не влиял на липидный профиль плазмы у пациентов в течение периода наблюдения.

Индапамид достоверно тормозил активированное внутритромбоцитарное ПОЛ. Содержание ацилгидроперекисей в тромбоцитах на фоне применения препарата составило $2,03 \pm 0,04$ Д₂₃₃/10⁹ тромбоцитов (в исходном состоянии $2,80 \pm 0,04$ Д₂₃₃/10⁹ тромбоцитов), показатели базального и стимулированного МДА также снизились, составив $0,88 \pm 0,06$ и $7,18 \pm 0,04$ нмоль/10⁹ тромбоцитов соответственно. В конце курса лечения индапамидом развилось достоверное уменьшение секреции МДА тромбоцитами — $6,30 \pm 0,05$ нмоль/10⁹ тромбоцитов (исходно $6,56 \pm 0,01$ нмоль/10⁹ тромбоцитов). Достоверного позитивного воздействия гипотиазида на интенсивность ПОЛ в ходе исследования не зарегистрировано.

Антиоксидантные ферменты тромбоцитов в конце лечения индапамидом достоверно повысили свою активность: каталаза до $9200,0 \pm 10,15$ МЕ/10⁹ тромбоцитов, супероксиддисмутаза до $1450,0 \pm 2,14$ МЕ/10⁹ тромбоцитов (исходно $7550,0 \pm 22,38$ МЕ/10⁹ и $1320,0 \pm 3,02$ МЕ/10⁹ тромбоцитов соответственно; $p < 0,01$). Гипотиазид достоверно не влиял на активность антиоксидантной защиты кровяных пластинок.

Терапия индапамидом у больных с АГ в сочетании с АО способствовала положительной динамике тромбоцитарного гемостаза. Количество тромбоцитов осталось на прежнем уровне. Длительность кровотечения у больных (исходно $92,7 \pm 0,05$ с) на фоне терапии претерпела положительную динамику, составив через 16 нед $112,7 \pm 0,04$ с. Адгезивно-агрегационная активность тромбоцитов снизилась, достигнув к концу курса лечения $38,0 \pm 0,06\%$. Агрегационная активность тромбоцитов в исходном состоянии у больных с АГ в сочетании с АО оказалась нарушенной. Наиболее активно АТ развивалась под влиянием коллагена ($26,0 \pm 0,15$ с), несколько медленнее — с АДФ и ристомидином, еще позднее — с H_2O_2 ($38,0 \pm 0,07$ с) и тромбином ($43,6 \pm 0,08$ с). Самая поздняя АТ у больных наступала под влиянием адреналина ($76,2 \pm 0,02$ с). Сочетание индукторов способствовало их взаимопотенцированию, ускорение АТ у больных возникло быстрее, чем у здоровых (см. таблицу).

По завершении курса лечения индапамидом 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 возникновения АТ наблюдалась у адреналина ($92,6 \pm 0,03$ с). При сочетании индукторов АТ замедлялась в равной степени при всех примененных комбинациях (см. таблицу). В ходе исследования позитивных сдвигов в состоянии гемостаза у больных АГ и АО, принимавших гипотиазид, не зарегистрировано.

Использованные в исследовании препараты из группы диуретиков не оказывают влияния на липидный обмен и антропометрические показатели, т. е. жировые депо. Для уменьшения массы тела у больных с АГ и АО назначение индапамида должно сочетаться с малокалорийной диетой и физическими нагрузками. Ослабление ПОЛ в жидкой части крови и нормализация АД на фоне приема индапамида улучшают состояние сосудистого эндотелия, обеспечивая уменьшение различных стимулирующих влияний на тромбоциты, имеющих место при АГ в сочетании с АО. При этом снижении активности ПОЛ в мембранах тромбоцитов оптимизирует состояние ферментных систем кровяных пластинок и рецепторов на их поверхности. Ослабление адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов у больных на фоне применения индапамида можно расценивать как позитивное влияние на тромбоцитарный гемостаз в результате уменьшения интенсивности ПОЛ в тромбоцитах, расширения периферических сосудов с улучшением реологических свойств крови, не исключая прямого положительного воздействия препарата на рецепторные и пострецепторные механизмы кровяных пластинок. Увеличение времени развития АТ под влиянием ристомицина у больных на фоне приема индапамида обусловлено понижением содержания в крови фактора Виллебранда за счет уменьшения общего периферического сопротивления и уменьшения объема жидкости к кровяному руслу. Повышение резистентности тромбоцитов к перекиси водорода, зарегистрированное в увеличении времени развития АТ с H_2O_2 , указывает на возросшую активность системы анти-

окисления в тромбоцитах и, в частности, каталазы и супероксиддисмутазы, что было подтверждено прямым исследованием их активности в кровяных пластинках.

Есть основания считать, что индапамид способен снижать у больных с АГ в сочетании с АО адгезивную и агрегационную функцию тромбоцитов, возможно за счет ослабления ПОЛ в мембранах тромбоцитов и уменьшения активности их ферментных систем, в том числе тромбоксанообразования.

Принимая во внимание угасание положительных эффектов индапамида у больных с АГ в сочетании с АО после его отмены, терапия им должна быть длительной. Долговременное назначение индапамида таким пациентам обеспечит эффективную первичную профилактику у них сосудистых осложнений. Для уменьшения массы тела и объема абдоминальной жировой ткани у этой категории больных применение препарата следует сочетать с гипокалорийной диетой и дозированными физическими нагрузками. Отсутствие влияния гипотиозида на тромбоцитарный гемостаз может объясняться особенностями его химического строения, свидетельствуя о том, что одной стабилизации гемодинамики у больных с АГ в сочетании с АО недостаточно для профилактики у них тромбоцистических осложнений.

Выводы

1. Индапамид у больных с артериальной гипертензией в сочетании с абдоминальным ожирением корректирует перекисное окисление липидов в тромбоцитах, уменьшает тромбопластинообразование, оптимизируя показатели тромбоцитарного гемостаза.

2. Назначение гипотиозида достоверно не влияет на тромбоцитарный гемостаз у больных артериальной гипертензией в сочетании с абдоминальным ожирением в оцениваемые сроки наблюдения.

3. Для коррекции массы тела у больных с артериальной гипертензией в сочетании с абдоминальным ожирением необходимо сочетать назначение индапамида с применением немедикаментозных средств.

Сведения об авторах:

Медицинский учебно-научный клинический центр им. П. В. Мандрыка, Москва

Симоненко Владимир Борисович — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАМН, начальник центра.

Филиал Российского государственного социального университета Курский институт социального образования

Медведев Илья Николаевич — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой адаптивной физической культуры и медико-биологических наук; e-mail: ilmedv1@yandex.ru

Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва

Брюховецкий Анатолий Георгиевич — д-р мед. наук, проф. кафедры терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов В. А., Благодосклонная Я. В., Шляхто Е. И., Красильникова Е. И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб.: Изд. СПб. ГМУ; 1999.
2. 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. арх. 1998; 12: 19—23.
3. Fridwald W. T., Levy R. J., Fredrickson L. S. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin. Chem. 1972; 18: 499—502.
4. Колб В. Г., Камышников В. С. Справочник по клинической химии. Минск: Беларусь; 1982.
5. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PRO-SAM), results of follow-up at 8 years. Eur. Heart J. 1998; 19: 3—11.
6. Pyorala K., De Backer G., Graham J. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Eur. Heart J. 1994; 15: 1300—1331.
7. 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.
8. Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лаб. дело. 1983; 3: 33—36.
9. Schmith J. B., Jngerman C. M., Silver M. J. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin, production by human platelet. J. lab. Clin. Med. 1976; 88: 167—172.
10. Кубатиев А. А., Андреев С. В. Перекиси липидов и тромбоз. Бюл. экспер. биол. и мед. 1979; 5: 414—417.
11. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте. Тер. арх. 1998; 12: 19—23.
12. Шитикова А. С. Исследование адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов при контакте с поверхностью кожной ранки. В кн.: Петрищев Н. Н., Папаян Н. Н. (ред.). Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. СПб.; 1999: 40—41.
13. Шитикова А. С. Визуальный микрометод исследования агрегации тромбоцитов. В кн.: Петрищев Н. Н., Папаян Н. Н. (ред.). Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. СПб.; 1999: 49—53.
14. Применение методов морфометрии и статического анализа в морфологических исследованиях / Углова М. В., Углов Б. А., Архипов В. В. и др. Куйбышев; 1982.

Поступила 15.12.11