

УДК 617.723.616.12-008.331.1-056.52-085

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС ИЗ ВЕРАПАМИЛА, ПИОГЛИТАЗОНА И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ СРЕДСТВ В КОРРЕКЦИИ АКТИВНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ, ПЕРЕНЕСШИХ ОККЛЮЗИЮ СОСУДОВ ГЛАЗА

И.Н. Медведев, О.А. Даниленко,

Курский институт социального образования (филиал) Российского государственного социального университета

Медведев Илья Николаевич – e-mail: zsyu@046.ru

Цель работы – оценить возможности коррекции нарушений антикоагулянтной, фибринолитической и антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, с помощью комплекса из верапамила, пиоглитазона и немедикаментозных средств лечения. Установлено, что исследуемый комплекс лечения у данной категории больных в течение 4 мес. применения улучшает антикоагулянтную, фибринолитическую и антиагрегационную активность сосудистой стенки, но полностью не нормализует её. Достигнутые результаты стабильны и сохраняются до конца наблюдения при не строгом 8-месячном соблюдении немедикаментозной коррекции.

Ключевые слова: сосудистая стенка, артериальная гипертензия, метаболический синдром, тромбоз сосудов глаза в анамнезе, комплексная коррекция.

The purpose of work - to estimate opportunities of correction of infringements antiagregational, fibrinolitical and anticoagulative of activity vessel of a wall at the patients arterial hypertension at metabolic syndrome, transferred occlusion of vessels of an eye, with the help of a complex from verapamil, pioglitason and non-medical of means of treatment. It's found out that in such patients this kind of therapy is able to correct a vessel wall antiagregational, fibrinolitical and anticoagulative activity after 4 months of therapy, but not fully normalizing it. The achieved results were observed even during not full non-medical correction.

Key words: vessel wall, arterial hypertension, metabolic syndrome, occlusion of eye vessels in the anamnesis, complex correction.

Сосудистая система глаза является одной из мишеней воздействия артериальной гипертензии (АГ), нередко сочетающейся с метаболическим синдромом (МС) [1, 2]. Развивающаяся при этом дисфункция сосудистого эндотелия способствует возникновению внутрисосудистого тромбообразования, в том числе и в сосудах глаза. Сложность метаболических нарушений, приводящих к тромбообразованию у данного контингента больных, обуславливает необходимость комплексной коррекции их состояния. Представляется целесообразным сочетанное применение современного гипотензивного препарата (антагониста кальция), гипогликемического препарата и немедикаментозных методов коррекции, включающих диетотерапию и дозированные физические нагрузки.

Цель исследования – оценить возможности коррекции нарушений антикоагулянтной, фибринолитической и антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных АГ

при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, с помощью комплекса из верапамила, пиоглитазона и немедикаментозных средств лечения.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 22 больных АГ 1–2-й степени, риск 4 (критерии ДАГЗ (2008), в т. ч. 10 мужчин и 12 женщин среднего возраста ($49,3 \pm 2,6$ года). Взятые под наблюдение пациенты прошли первичное обследование при выписке из стационара, где они проходили лечение по поводу окклюзионных поражений сосудов глаза. У больных отмечалась АГ при МС, состоящем из нарушения толерантности к глюкозе, гиперлипидемии IIb типа, абдоминальном ожирении (индекс массы тела более 30 кг/м^2 , отношение объема талии к объему бедер более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин). Группу контроля составили 25 здоровых людей аналогичного возраста. Взятие крови производилось после 14-часового голодания. Определяли содержание

общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы «Витал Диагностикум», общие липиды (ОЛ) набором фирмы «Лахема» Чешской республики, ХС ЛПНП рассчитывали по W. Friedwald et al. [3], ХС ЛПОНП по формуле (содержание ТГ/2,2). Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертонии [4, 5]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы выявляли по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором фирмы ООО «Агат-Мед», ацилгидроперекисей (АГП) [6] и антиокислительному потенциалу жидкой части крови [7]. У всех обследованных определяли активность антитромбина III (АТ III) [8] до венозной окклюзии и в условиях искусственно созданной ишемии, вызывающей секрецию сосудистой стенкой в кровь дополнительной порции АТ III [9], с вычислением индекса антикоагуляционной активности стенки сосудов (ИАКАСС). Для изучения влияния сосудистой стенки на фибринолитическую активность крови использован метод определения стимулированного эуглобулинового лизиса, основанного на потенциальной способности стенки сосуда выбрасывать в кровь в условиях временной ишемии тканевой активатор плазминогена [8, 10] с вычислением индекса фибринолитической активности сосудистой стенки (ИФАСС).

Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови производился в камере Горяева. Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом [11] по Шитиковой А.С. (1999) с использованием в качестве индукторов АДФ ($0,5 \times 10^{-4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед/мл), ристомидина (0,8 мг/мл) (НПО «Ренам»), адреналина (5×10^{-6} М, завод «Гедеон Рихтер А.О.») и перекиси водорода ($7,3 \times 10^{-3}$ М), а также

сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена для моделирования реальных условий кровотока. Внутрисосудистая активность стенки (ВАТ) сосуда определялась с фазовым контрастом по Шитиковой А.С. (1999) [12]. Антиагрегационная активность стенки сосуда выявлялась по торможению АТ со всеми использованными индукторами и степени уменьшения ВАТ по Балуда В.П. и соавт. (1983) [13] на фоне временной венозной окклюзии. С целью коррекции артериального давления больным назначался препарат верапамил в дозе 240 мг один раз в сутки, для оптимизации углеводного и липидного обмена – пиоглитазон в дозе 30 мг один раз в сутки. Немедикаментозная терапия включала в себя гипокалорийную диету и усиленные регулярные физические тренировки [14]. Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 2 и 4 месяца строгой терапии и спустя еще 8 месяцев при нестрогом соблюдении немедикаментозной составляющей. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

При наблюдении за больными в течение 12 месяцев, побочных эффектов терапии не было выявлено. Через 2,5–3 недели лечения артериальное давление стабилизировалось на уровне: систолическое – $129,7 \pm 3,2$ мм рт. ст., диастолическое – $87,2 \pm 1,9$ мм рт. ст., сохраняясь на данном уровне до конца наблюдения.

У больных в исходе выявлена гиперлипидемия IIб типа с активацией ПОЛ плазмы (АГП $3,64 \pm 0,06$ Д₂₃₃/1 мл, ТБК-активные продукты $5,23 \pm 0,04$ мкмоль/л). К 4 месяцам лечения исследуемые липидные показатели плазмы приблизились к границе нормы, с нормализацией к 12 мес. наблюдения. Содержание АГП в плазме через 4 месяца составляло $1,82 \pm 0,06$ Д₂₃₃/1 мл, через год – $1,68 \pm 0,04$ Д₂₃₃/1 мл, ТБК-активные продукты – $3,59 \pm 0,04$ и $3,41 \pm 0,02$ мкмоль/л, соответственно.

ТАБЛИЦА. Антикоагулянтная и фибринолитическая активность сосудистой стенки на фоне комплексной терапии

Параметры	Динамика показателей, n=22, M±m				Контроль, n=25, M±m
	Исходные значения	2 мес.	4 мес.	12 мес.	
Активность АТ-III в плазме до компрессионной пробы, %	81,7±0,5	86,3±0,2 p ₁ <0,05	93,4±0,09 p ₁ <0,01	91,5±0,7	99,8±0,30 p<0,01
Активность АТ-III в плазме после компрессионной пробы, %	96,6±0,8	102,6±0,35 p ₁ <0,05	120,2±0,5 p ₁ <0,01	117,4±0,66	147,6±0,6 p<0,01
Индекс антикоагулянтной активности сосудистой стенки	1,18±0,01	1,19±0,02	1,29±0,04 p ₁ <0,05	1,28±0,04	1,48±0,02 p<0,01
Время лизиса фибринового сгустка до компрессии, мин	9,7±0,06	9,31±0,04 p ₁ <0,01	9,12±0,06 p ₁ <0,01	9,10±0,08	8,8±0,10 p<0,01
Время лизиса фибринового сгустка после компрессии, мин	7,9±0,08	7,19±0,06 p ₁ <0,05	6,59±0,04 p ₁ <0,01	6,63±0,02	5,9±0,20 p<0,01
Индекс фибринолитической активности сосудистой стенки	1,22±0,02	1,29±0,01 p ₁ <0,05	1,38±0,02 p ₁ <0,01	1,37±0,04	1,49±0,40 p<0,01

Примечание: p – достоверность различий между контролем и исходным состоянием больных; p₁ – достоверность динамики оцениваемых показателей на фоне лечения.

Активность АТ-III в плазме крови больных перед началом терапии была снижена до и после пробы с временной венозной окклюзией, составляя $81,7 \pm 0,5\%$ и $96,6 \pm 0,8\%$, соответственно, при уровне ИАКАСС $1,18 \pm 0,01$ (табл.). К 4 месяцам лечения активность АТ-III до компрессии достоверно увеличилась на $14,3\%$, после пробы с венозной окклюзией на $24,4\%$, приблизившись к нижней границе нормы, что привело к достоверному увеличению ИАКАСС до $1,29 \pm 0,04\%$. Дальнейшее нестрогое соблюдение немедикаментозной коррекции значимо не отразилось на исследуемых показателях, которые сохранялись на достигнутом уровне до конца наблюдения. Так же в исходе у больных отмечено значительное угнетение фибринолитической активности сосудистой стенки – время лизиса фибринового сгустка было увеличено до $9,7 \pm 0,06$ мин., составляя на фоне временной венозной окклюзии $7,9 \pm 0,08$ мин при ИФАСС $1,22 \pm 0,02$. В результате 4-месячной коррекции примененным комплексом установлено достоверное ускорение времени лизиса фибринового сгустка до и особенно после компрессии на $6,0\%$ и $16,6\%$ соответственно, с увеличением ИФАСС до $1,38 \pm 0,02$. Не достигнув контрольных значений, исследуемые показатели приблизились к нижней границы нормы, оставаясь стабильным до конца наблюдения (1 год).

Агрегация тромбоцитов на фоне венозной окклюзии в исходном состоянии у лиц с АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, оказалась ускоренной. Наиболее активно АТ развивалась под влиянием коллагена – $30,5 \pm 0,3$ с (в контроле – $48,9 \pm 0,09$ с), несколько медленнее с АДФ – $31,3 \pm 0,05$ с (в контроле $65,4 \pm 0,02$ с) и ристомисином – $34,7 \pm 0,15$ с (в контроле $70,8 \pm 0,15$ с), еще позднее с H_2O_2 – $37,5 \pm 0,09$ с (в контроле $77,8 \pm 0,12$ с) и тромбином – $48,6 \pm 0,5$ с (в контроле – $84,2 \pm 0,12$ с). Позднее всего АТ у больных наступала под влиянием адреналина ($94,8 \pm 0,5$ с) при значении в контроле – $167,6 \pm 0,15$ с. Сочетание индукторов в условиях временной ишемии сосудистой стенки значительно их взаимопотенцировало, ускоряя АТ у больных почти вдвое быстрее, чем у здоровых людей на фоне временной венозной окклюзии.

К 4-му месяцу терапии у наблюдаемых больных время развития АТ с изолированным применением индукторов и с их различными сочетаниями на фоне временной венозной окклюзии удлинилось, не достигнув, однако, уровня контроля с сохранением результатов до конца наблюдения.

Наиболее ранняя АТ на фоне временной окклюзии к 4 мес. найдена для коллагена – $42,4 \pm 0,16$ с, медленнее АТ развивалась у больных под влиянием АДФ, ристомисина, H_2O_2 . Тромбиновая и адреналиновая АТ также замедлились, не достигая контрольных значений, тромбиновая – $73,5 \pm 0,9$ с, адреналиновая – $152,5 \pm 1,7$ с. При сочетании индукторов к 4-му месяцу лечения отмечалась достоверная положительная динамика времени развития АТ, обуславливая тенденцию к приближению её значений к контролю. Так, ИААСС к 4-му месяцу терапии наиболее значимо увеличился для

адреналина – на $23,5\%$, H_2O_2 – на $19,1\%$, тромбина – на $15,8\%$ и АДФ – на $14,8\%$ при невыраженной его динамике с ристомисином ($8,7\%$), коллагеном ($5,9\%$) и сочетаниями индукторов.

На фоне венозной окклюзии уровень дискоидных форм тромбоцитов в крови больных в исходном состоянии составил $63,9 \pm 0,8\%$, при увеличении в кровотоке количества диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм тромбоцитов. Сумма активных форм тромбоцитов больных при венозном застое превышала контроль в $6,33$ раза. Малых и больших агрегатов в кровотоке пациентов на фоне венозной окклюзии содержалось $15,1 \pm 0,04$ и $2,8 \pm 0,02$ на 100 свободнолежащих тромбоцитов (в контроле – $1,8 \pm 0,5$ и $0,02 \pm 0,004$ на 100 свободнолежащих тромбоцитов, соответственно) при увеличении количества тромбоцитов в агрегатах на $26,5\%$, что говорило о недостаточности влияния сосудистой стенки на ВАТ у больных АГ при МС, перенесших тромбоз сосудов глаза.

Через 4 месяца лечения верапамилом и пиоглитазоном в комплексе с гипокалорийной диетой и дозированной физической нагрузкой при применении временной венозной окклюзии отмечена достоверная позитивная динамика содержания и соотношения форм тромбоцитов и их агрегатов в крови больных данной группы. Так, количество дискоцитов ($90,5 \pm 0,5\%$) и сумма активных форм ($9,5 \pm 0,04\%$) приблизились к контролю. Количество свободно циркулирующих в крови малых тромбоцитарных агрегатов, средних и больших агрегатов достоверно снизилось, однако превышало контрольный уровень в $1,6$ раза и в $6,0$ раз соответственно. При этом число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, нормализовалось. Снижение активности кровяных пластинок у больных АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, с тенденцией к оптимизации ВАТ к 4-му месяцу терапии обуславливалось усилением дезагрегирующих влияний со стороны сосудистой стенки, в полной мере сохраняющихся при нестрогом соблюдении в дальнейшем немедикаментозной коррекции до конца наблюдения (1 год).

Обсуждение

Обменные нарушения при МС носят сложный характер и сопровождаются неизбежным ослаблением функций сосудистой стенки [1, 14]. Нарушения липидного спектра крови и активация ПОЛ вызывают ослабление гемостатически значимой (антиагрегационной, противосвертывающей и фибринолитической) активности стенки сосудов. При этом отмечается рост синтеза в стенке сосуда, участвующего в процессе адгезии фактора Виллебранда, косвенно зарегистрированного по ускорению АТ с ристомисином. Временная венозная окклюзия позволила косвенно выявить ослабление в стенке сосуда образования в ней ведущего вазодилататора и антиагреганта – простаглицлина, АТ-III и активатора плазминогена. У больных была выявлена слабость дезагрегирующих сигналов сосудистой стенки в реальных условиях кровотока, что во многом является основой активации гемостаза в целом. Так, малая динамика АТ при сочетании индукторов

и ВАТ у пациентов с АГ при МС, перенесших тромбоз сосудов глаз, на фоне временной ишемии сосудистой стенки, свидетельствует не только о достоверном ослаблении ее антиагрегационной активности в условиях кровотока, но и о высоком риске у них повторного тромбообразования.

Применение у включённых в исследование больных оцениваемого комплекса лечения, включающего в себя антагонист кальция верапамил, гипогликемический препарат пиоглитазон, гипокалорийную диету и дозированные физические нагрузки, привело к нормализации АД и липидного обмена крови, что значительно улучшило функции сосудистого эндотелия. Частично сохраняющийся у больных комплекс патологических изменений обуславливал недостаточную динамику продукции сосудистой стенкой антитромбина III и тканевого активатора плазминогена, выявленную на фоне венозного застоя. Положительные изменения в стенке сосудов на фоне терапии привели также к уменьшению проагрегантных и усилению антиагрегантных влияний с её стороны на тромбоциты, не позволив, однако, нормализовать агрегационную активность последних. Замедление АТ и уменьшение ВАТ и на фоне венозной окклюзии во многом обуславливается ослаблением интенсивности ПОЛ жидкой части крови, облегчая функционирование рецепторных и пострецепторных механизмов в первичном гемостазе. Уменьшение адгезивной способности тромбоцитов во многом обуславливается понижением синтеза фактора Виллебранда в стенке сосуда на фоне проведённого лечения. Повышение резистентности тромбоцитов к перекиси водорода в результате лечения, зарегистрированное в удлинении АТ с H_2O_2 , указывает на возрастание активности системы антиокисления в тромбоцитах и, в частности, каталазы и супероксиддисмутазы, способствуя восстановлению чувствительности кровяных пластинок к дезагрегационным влияниям стенки сосудов.

Таким образом, применённый лечебный комплекс способен значительно улучшить у больных АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, антикоагулянтную, фибринолитическую и антиагрегационную функцию сосудистой стенки к 4 месяцу лечения. Последующее нестрогое соблюдение немедикаментозного компонента терапии при продолжении приёма препаратов не сопровождается достоверной отрицательной динамикой достигнутых результатов.

Выводы

1. Применение лечебного комплекса, включающего верапамил, пиоглитазон, гипокалорийную диету и дозирован-

ные физические нагрузки у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, перенесших окклюзию сосудов глаза, в течение 4 месяцев улучшает антикоагулянтную, фибринолитическую и антиагрегационную активность сосудистой стенки, не позволяя, однако, достичь уровня контроля.

2. Достигнутые за 4 месяца лечения результаты применённого терапевтического комплекса остаются неизменны до конца наблюдения даже в случае последующего нестрогого соблюдения немедикаментозной составляющей.

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб.: Изд. СПб. ГМУ. 1999. 203 с.
2. Беляков Н.А., Мазуров В.И., Чубриева С.Ю. Метаболический синдром Х. Часть I. История вопроса и терминология. //Эфферентная терапия. 2000. Т. 6. № 2. С. 3–15.
3. Fridwald W.T., Levy R.J., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. //Clinical Chem. 1972. V. 18. P. 499–502.
4. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years. // European Heart Journal. 1998. V. 19. P. 3–11.
5. 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. // European Heart Journal. 1994. V. 15. P. 1300–1331.
6. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. //Лабор. дело. 1983. № 3. С. 33–36.
7. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейлиман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск. 2000. 167 с.
8. Баркаган З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза. Москва: Ньюдиамед – АО. 1999. 217 с.
9. Балуда В.П. Манжеточная проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена системы гемостаза. // Гематология и трансфузиология. 1987. № 9. С. 51–53.
10. Балуда В.П., Деянов И.И. Значение определения антитромбогенных свойств стенки сосудов в профилактике тромбоза. //Кардиология. 1988. № 5. С. 103–105.
11. Шитикова А.С. Визуальный микрометод исследования агрегации тромбоцитов в кн. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. Под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. СПб. 1999. 117 с.
12. Шитикова А.С., Тарковский Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации и его значение в клинической практике. //Клин. и лабор. диагностика. 1997. № 2. С. 23–35.
13. Балуда В.П., Лукьянова Т.И., Балуда М.В. Метод определения антиагрегационной активности стенки сосудов человека. //Лабораторное дело. 1983. № 6. С. 17–20.
14. Громнацкий Н.И., Медведев И.Н. Фармакологическая и немедикаментозная коррекция метаболического синдрома при некоторых состояниях в клинике внутренних болезней. М. 2004. 290 с.