

## ВЛИЯНИЕ ВЕРОШПИРОНА НА НАРУШЕНИЯ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Медведев И.Н., Носова Т.Ю.

Курский институт социального образования – филиал Российского государственного социального университета

### Резюме

*Проведена сравнительная оценка влияния гипотиазид и верошпирона на агрегационную способность тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с абдоминальным ожирением.*

*Группе из 28 больных назначали гипотиазид на 16 нед., другой группе больных из 23 пациентов – верошпирон на 16 нед. Оценивались динамика липидного спектра крови, перекисного окисления липидов в плазме и тромбоцитах, антиоксидантная защищенность жидкой части крови и кровяных пластинок, а также агрегационная активность тромбоцитов. Результаты обработаны с применением t-критерия Стьюдента.*

*Применение верошпирона у больных артериальной гипертонией с абдоминальным ожирением оказывает позитивное влияние на синдром пероксидации и оптимизирует агрегацию тромбоцитов. Продолжительное применение верошпирона способно закрепить достигнутый эффект. Гипотиазид не оказывал воздействия на оцениваемые показатели.*

*Заключение. С целью снижения массы тела у больных АГ с АО необходимо сочетать применение верошпирона с немедикаментозными средствами.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, абдоминальное ожирение, тромбоциты, верошпирон.

Артериальная гипертония (АГ), все чаще сочетающаяся с абдоминальным ожирением (АО) становится одной из наиболее распространенных в мире нозологией [1,2]. АГ сама по себе и, особенно, в совокупности с АО способна повышать внутрисосудистую активность тромбоцитов [1]. Однако, особенности нарушения первичного гемостаза у больных АГ с АО и терапевтические возможности влияния на них современных гипотензивных средств полностью не изучены. Вызывают интерес возможности калий-сберегающих диуретиков, достаточно широко применяющихся у больных АГ с АО в современном мире. Данные препараты регулируют объем жидкости в организме, оптимизируя электролитный баланс за счет выведения ионов  $\text{Na}^+$  и сохранения ионов  $\text{K}^+$ , успешно контролируя артериальное давление в организме. Все это в значительной мере улучшает качество жизни и увеличивает ее продолжительность у больных с АГ [1]. Вместе с тем, не до конца изучено действие калий-сберегающих диуретиков в сравнении с традиционными, длительно применяющимися у больных АГ с АО тиазидными диуретиками, на тромбоцитарный гемостаз. В этой связи сформулирована цель исследования: оценить влияние калий-сберегающего диуретического средства – верошпирона в сравнении с тиазидным средством -гипотиазидом на агрегационную способность тромбоцитов у больных АГ с АО.

### Материал и методы

В исследование включены 51 больной АГ 1-3 степени, риск 2-3 в т.ч. 25 мужчин и 34 женщины средне-

го возраста (критерии ВОЗ/МОАГ,1999). У больных отмечалось АО (индекс массы тела более  $30 \text{ кг/м}^2$ , отношение объема талии к объему бедер более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин). Группу контроля составили 24 здоровых человека аналогичного возраста. Обследование включало определение антропометрических показателей: массы тела, индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ). Взятие крови производилось утром после 14-часового голодания. В плазме оценивали уровни общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы «Витал Диагностика», 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). Уровень общих фосфолипидов (ОФЛ) определяли по содержанию фосфора [4]. Трактовка результатов производилась согласно критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертензии [5, 6, 7]. Активность внутритромбоцитарного перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по концентрации ацилгидроперекисей (АГП) [8], базального и стимулированного уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты [9] в известной модификации [10]. Внутритромбоцитарную антиоксидантную систему характеризовали активность каталазы и супероксиддисмута-

зы (СОД) [11]. Осуществлялся подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови с помощью камеры Горяева, оценку длительности кровотечения и определение адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов (ААТ) при контакте с поверхностью кожной ранки по методам Шитиковой А.С. (1999). Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом [13] 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 ( $5,0 \times 10^{-6}$  М., завод Гедеон Рихтер А.О.) и перекиси водорода ( $7,3 \times 10^{-3}$  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. Для коррекции артериального давления и определения динамики агрегационной активности 28 больным АГ с АО на 16 нед. лечения назначался препарат гипотиазид 25 мг утром. Остальным 23 пациентам рекомендовали верошпирон 25,0 мг 1 раз в сутки, с оценкой клинических и лабораторных показателей в начале лечения, через 16 нед. терапии и через 1 мес. после его отмены. Статистическая обработка результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента [15].

#### Результаты исследования

В результате применения обоих препаратов побочных эффектов не выявлено. У больных АГ с АО обеих групп достигнут стабильный гипотензивный эффект. В исходе цифры артериального давления у пациентов составляли: систолическое –  $164,6 \pm 2,1$  мм рт.ст, диастолическое –  $94,9 \pm 3,6$  мм рт.ст. Через 4 мес. лечения верошпироном артериальное давление стабилизировалось на уровне: систолическое –  $128,2 \pm 0,5$  мм рт.ст., диастолическое –  $91,4 \pm 0,4$  мм рт.ст. При назначении гипотиазид артериальное давление стабилизировалось на уровне: систолическое –  $133,6 \pm 0,5$  мм рт.ст., диастолическое –  $92,8 \pm 0,4$  мм рт.ст.

Применение в течение 4 мес. обоих препаратов больными АГ с АО не сопровождалось достоверной динамикой антропометрических показателей, что свидетельствует о сохранении у них объема висцеральной жировой ткани и отсутствии влияния диуретиков на жировые депо.

В исходном состоянии у больных выявлена тенденция к формированию гиперлипидемии II б типа с активацией свободнорадикального окисления липидов плазмы. Верошпирон не влиял на липидный спектр крови (ОЛ –  $7,58 \pm 0,02$  г/л., общий холестерин и триглицериды  $5,06 \pm 0,004$  ммоль/л. и  $2,76 \pm 0,04$  ммоль/л. соответственно), не повышал concentra-

цию ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП и не влиял на содержание ОФЛ ( $3,37 \pm 0,06$  ммоль/л). Индифферентность верошпирона к липидному обмену подтверждена также отсутствием достоверной динамики градиента ХС/ОФЛ и коэффициента атерогенности плазмы. Гипотиазид также не влиял на липидный профиль плазмы пациентов в течение периода наблюдения.

Установлено, что верошпирон достоверно тормозил активированное внутритромбоцитарное ПОЛ. Содержание АГП в тромбоцитах на фоне применения препарата составило  $2,30 \pm 0,02$  Д<sub>233</sub>/10<sup>9</sup> тр. (в исходе –  $2,82 \pm 0,06$  Д<sub>233</sub>/10<sup>9</sup> тр.), базальный и стимулированный МДА также снизились, составив  $0,98 \pm 0,07$  нмоль/10<sup>9</sup> тр. и  $7,29 \pm 0,02$  нмоль/10<sup>9</sup> тр. соответственно. К концу лечения верошпироном развилось достоверное уменьшение секреции МДА тромбоцитами –  $6,31 \pm 0,02$  нмоль/10<sup>9</sup> тр. (в исходе –  $6,59 \pm 0,04$  нмоль/10<sup>9</sup> тр.). Достоверного позитивного воздействия гипотиазид на интенсивность ПОЛ в ходе исследования зарегистрировано не было.

Антиоксидантная защита тромбоцитов у пациентов в конце лечения верошпироном, оцениваемая по активности антиоксидантных ферментов, показала, что достоверно повысили свою активность каталаза – до  $8800,0 \pm 9,62$  МЕ/10<sup>9</sup> тр. и СОД – до  $1380,0 \pm 2,90$  МЕ/10<sup>9</sup> тр., по сравнению с исходом ( $7500,0 \pm 16,11$  МЕ/10<sup>9</sup> тр. и  $1300,0 \pm 2,43$  МЕ/10<sup>9</sup> тр. соответственно,  $p < 0,01$ ). Гипотиазид достоверно не влиял на активность антиоксидантной защиты кровяных пластинок пациентов.

Применение верошпирона у больных АГ с АО способствовало положительной динамике тромбоцитарного гемостаза. Количество тромбоцитов осталось на прежнем уровне. Длительность кровотечения у больных (в исходном состоянии –  $93,0 \pm 0,04$  с.) на фоне терапии претерпела положительную динамику, составив через 16 нед.  $107,9 \pm 0,05$  с. Адгезивно-агрегационная активность тромбоцитов снизилась, достигнув к концу курса лечения  $42,0 \pm 0,07\%$ . Агрегационная активность тромбоцитов в исходном состоянии у лиц с АГ и АО оказалась нарушенной. Наиболее активно АТ развивалась под влиянием коллагена ( $26,6 \pm 0,07$  с), несколько медленнее – с АДФ и ристомидином, еще позднее – с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( $38,6 \pm 0,08$  с) и тромбином ( $41,5 \pm 0,01$  с). Самая поздняя АТ у больных наступала под влиянием адреналина ( $76,0 \pm 0,03$  с) Сочетание индукторов способствовало их взаимопотенцированию и ускорению АТ у больных, возникая быстрее, чем у здоровых людей (таб.).

В конце применения верошпирона у больных зарегистрировано торможение АТ. Раньше всего тромбоциты больных реагировали на коллаген, АДФ и ристомидин, менее активно – на H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и тромбин. Максимальная длительность возникновения АТ наблюдалась у адреналина ( $87,4 \pm 0,02$  с). При сочетании

Таблица

## Динамика агрегационной активности тромбоцитов больных АГ с АО на фоне лечения верошпироном

| Параметры             | Исходные значения                    | Верошпирон( n=23, M±m) |                                     |                                     | Контроль<br>(n=24, M±m) |                      |
|-----------------------|--------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|----------------------|
|                       |                                      | 4 нед                  | 16 нед                              | 4 нед после отмены                  |                         |                      |
| Агрегация тромбоцитов | АДФ,<br>с                            | 27,4± 0,02             | 30,5± 0,01<br>p <sub>1</sub> < 0,05 | 35,2± 0,08<br>p <sub>1</sub> < 0,01 | 27,5± 0,02 *            | 43,5± 0,01<br>p<0,01 |
|                       | Коллаген,<br>с                       | 26,6± 0,07             | 28,0± 0,02<br>p <sub>1</sub> < 0,05 | 29,3± 0,02<br>p <sub>1</sub> < 0,01 | 27,0± 0,09 *            | 33,4± 0,12<br>p<0,01 |
|                       | Тромбин,<br>с                        | 41,5± 0,01             | 42,7± 0,04<br>p <sub>1</sub> < 0,05 | 50,0± 0,04<br>p <sub>1</sub> < 0,01 | 41,0± 0,05 *            | 56,0± 0,10<br>p<0,01 |
|                       | Ристомицин,<br>с                     | 32,7± 0,05             | 33,6± 0,02<br>p <sub>1</sub> < 0,01 | 39,4± 0,03<br>p <sub>1</sub> < 0,01 | 33,2± 0,02*             | 45,0± 0,06<br>p<0,01 |
|                       | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ,<br>с | 38,6± 0,08             | 39,7± 0,03<br>p <sub>1</sub> < 0,05 | 41,1± 0,01<br>p <sub>1</sub> < 0,01 | 38,1± 0,08 *            | 47,8± 0,15<br>p<0,01 |
|                       | Адреналин,<br>с                      | 76,0± 0,03             | 79,2± 0,01<br>p <sub>1</sub> < 0,01 | 87,4± 0,02<br>p <sub>1</sub> < 0,01 | 76,0± 0,07 *            | 98,0± 0,2<br>p<0,01  |
|                       | АДФ+адреналин,<br>с                  | 24,6± 0,05             | 25,9± 0,08<br>p <sub>1</sub> < 0,05 | 27,6± 0,08<br>p <sub>1</sub> < 0,01 | 25,4 ± 0,03 *           | 35,0± 0,07<br>p<0,01 |
|                       | АДФ+коллаген,<br>с                   | 19,2± 0,07             | 20,9± 0,06<br>p <sub>1</sub> < 0,05 | 21,5± 0,02<br>p <sub>1</sub> < 0,01 | 21,0± 0,04 *            | 25,1± 0,05<br>p<0,01 |
|                       | Адреналин+<br>коллаген, с            | 17,2± 0,15             | 18,8± 0,04<br>p <sub>1</sub> < 0,05 | 22,6± 0,05<br>p <sub>1</sub> < 0,01 | 17,8± 0,05 *            | 29,2± 0,03<br>p<0,01 |

**Условные обозначения:**

p – достоверность различий между группами больных и здоровых;

p<sub>1</sub> – достоверность изменений показателей у больных на фоне лечения по сравнению с исходом;

\* - достоверность не получена.

индукторов АТ замедлялась в равной степени и всех примененных комбинациях (табл.). В ходе исследования позитивных сдвигов в состоянии гемостаза лиц с АГ и АО, принимавших гипотиазид, зарегистрировано не было.

**Обсуждение**

Примененные в проведенном в исследовании препараты из группы диуретиков не оказывали влияния на липидный обмен и антропометрические показатели, т. е. жировые депо. Для уменьшения массы тела у больных АГ с АО назначение верошпирона должно сочетаться с гипокалорийной диетой и физическими нагрузками. Уменьшение выраженности ПОЛ в жидкой части крови и нормализация артериального давления на верошпиране улучшают состояние сосудистого эндотелия, обеспечивая уменьшение различных стимулирующих влияний на тромбоциты, имеющих место при АГ с АО. При этом, снижение активности ПОЛ в мембранах тромбоцитов оптимизирует состояние ферментных систем кровяных пластинок и рецепторов на их поверхности. Ослабление ААТ и АТ у больных на фоне применения верошпирона можно расценивать как позитивное влияние на тромбоцитарный гемостаз в результате уменьшения интенсивности ПОЛ в тромбоцитах, расширения периферических сосудов с улучшением реологии крови, не исключая прямого положительного воздействия препарата на рецепторные и пострецепторные механизмы кровяных пластинок. Увеличение времени разви-

тия АТ под влиянием ристомицина у больных на фоне приема верошпирона обусловлено понижением содержания в крови фактора Виллебранда за счет уменьшения общего периферического сопротивления и снижения объема жидкости в кровяном русле. Повышение резистентности тромбоцитов к перекиси водорода, зарегистрированное в удлинении АТ с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> указывает на возросшую активность системы антиокисления в тромбоцитах и, в частности, каталазы и супероксиддисмутазы, что было подтверждено прямым исследованием их активности в кровяных пластинках.

Судя по позитивному эффекту верошпирона на тромбоцитарный гемостаз, можно считать, что верошпирон способен снижать у больных АГ с АО адгезивную и агрегационную функцию тромбоцитов, возможно, за счет ослабления ПОЛ в мембранах тромбоцитов и уменьшения активности их ферментных систем, в т.ч. тромбосанообразования.

Учитывая угасание положительных эффектов верошпирона у больных АГ с АО после его отмены, терапия им должна быть длительной. Долговременное назначение верошпирона таким пациентам обеспечит эффективную первичную профилактику у них сосудистых осложнений. Для уменьшения массы тела и объема абдоминальной жировой ткани у данной категории больных применение препарата следует сочетать с гипокалорийной диетой и дозированными физическими нагрузками. Отсутствие влияния гипотиазида на тромбоцитарный гемостаз может

объясняться особенностями его химического строения и быть свидетельством того, что одной стабилизации гемодинамики у больных АГ с АО недостаточно для профилактики у них тромботических осложнений.

### Выводы

1. Верошпирон у больных артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением корригирует пе-

рекисное окисление липидов в тромбоцитах, уменьшает тромбопластинообразование, оптимизируя показатели тромбоцитарного гемостаза.

2. С целью коррекции массы тела у больных АГ с АО необходимо сочетать назначение верошпирона с немедикаментозными средствами.

3. Применение гипотириада достоверно не влияет на тромбоцитарный гемостаз у больных АГ с АО в оцениваемые сроки наблюдения.

### Литература

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб: Изд. СПб. ГМУ; 1999.
2. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н. и др. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией // Тер. архив. 1998; № 12: С. 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 // Clinical Chem. 1972; № 18: Р. 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 (PROCAM), 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 // Лабор. дело. 1983; 3: 33-36.
9. Schmith J.V., 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 // Бюлл. экспер. биологии и медицины. 1979; 5: 414-417.
11. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Тер. архив. 1998; 12: 19-23.
12. Шитикова А.С. Исследование адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов при контакте с поверхностью кожной ранки. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / Под ред. Петрищева Н.Н., Папаян Л.П. СПб.: 1999.- 40-41.
13. Шитикова А.С. Визуальный микрометод исследования агрегации тромбоцитов. В кн. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / Под ред. Петрищева Н.Н., Папаян Л.П. СПб.: 1999.- 49-53.
14. Углова М.В., Углов Б.А., Архипов В.В. и др. Применение методов морфометрии и статического анализа в морфологических исследованиях. Куйбышев.- 1982.

### Abstract

*The study compared hypotiazide and verospiron effects on platelet aggregation in patients with arterial hypertension (AH) and abdominal obesity (AO).*

*The first group (n=28) received hypotiazide for 16 weeks, the second group (n=23) was administered verospiron for the same period. Dynamics of lipid profile, plasma and platelet lipid peroxidation products, blood and platelet antioxidant potential, as well as platelet aggregation activity, were assessed. The data were analysed using Student t test.*

*In patients with AH and AO, verospiron therapy had beneficial effects on peroxidation syndrome and platelet aggregation. Long-term verospiron therapy could provide more sustainable effects. Hypotiazide did not affect the parameters assessed.*

*To reduce body weight in patients with AH and AO, verospiron therapy should be combined with non-pharmaceutical methods.*

**Keywords:** Arterial hypertension, abdominal obesity, platelets, verospiron.

Поступила 25/12-2006