УДК:[616-005.1- 08:616.12- 008.331.1]:615.22

ВОЗМОЖНОСТИ СОЧЕТАНИЯ ВАЛЬСАРТАНА И АМЛОДИПИНА В КОМПЛЕКСНОЙ КОРРЕКЦИИ АНТИАГРЕГАЦИОННОЙ 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) РГСУ, г. Курск kiso@046.ru

Цель работы — исследовать возможности коррекции нарушений антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных артериальной гипертонией 3 степени при метаболическом синдроме, перенесших окклюзию сосудов глаза, с помощью комплекса из вальсартана, амлодипина, пиоглитазона и немедикаментозной коррекции. Установлено, что исследуемый комплекс лечения у данной категории больных в течение 4 месяцев применения нормализует антиагрегационную активность сосудистой стенки. Достигнутые результаты сохраняются в течение года лечения даже в случае нестрогого соблюдения немедикаментозной коррекции.

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

THE POSSIBILITIES OF VALSARTAN AND AMLODIPIN IN THE COMPLEX CORRECTION OF THE VESSEL WALL ANTIAGGREGATIONAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND METABOLIC SYNDROME WHO SUFFERED FROM OCCLUSION OF THE EYE VESSELS

I.N. Medvedev, O.A.Danilenko

Kursk Institute of social education (branch of the institute RSSU (Russian State Social University)), Kursk, kiso@046.ru

The aim of this work is to investigate the possibilities of correction of a vessel wall antiaggregational activity in patients with arterial hypertension of the 3 stage and metabolic syndrome, who suffered from the occlusion of eye vessels by using complex therapy including Valsartan, Amlodipin, Pioglitason and non-medical correction. It's found out that in such patients this complex is able to normalize the vessel wall antiaggregational activity during 4 months of therapy. The achieved results were observed for 1 year of treatment even during not full non-medical correction.

Keywords: vessel wall, arterial hypertension, metabolic syndrome, occlusion of eye vessels in the anamnesis.

Развитие внутрисосудистого тромбообразование является одним из наиболее грозных осложнений артериальной гипертонии (АГ), особенно при 3 степени заболевания. Нередко сопутствующий АГ метаболический синдром (МС), включающий гиперлипидемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, абдоминальное ожирение (АО), инсулинорезистентность (ИР) и связанное с ними нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), в значительной мере дополнительно повышает риск развития окклюзионных поражений различной локализации, в том числе и в сосудах глаз [1]. Это обусловлено неизбежно развивающимся при данной патологии ослаблением антиагрегационной способности эндотелия сосудистой стенки [3].

Учитывая комплексность причин развития патологии, становится очевидной необходимость комплексной коррекции, способной эффективно повысить антиагрегационную способность сосудов у данного контингента больных. В этой связи у больных АГ при МС, перенесших тромбоз сосудов глаза, проведена оценка комплексной терапии, включающей в себя сочетание современных гипотензивных препаратов (блокатора рецепторов ангиотензина и антагониста кальция), гипогликемического препарата и немедикаментозной коррекции, состоящей из диетотерапии и дозированных физических нагрузок.

Цель работы — исследовать возможности коррекции нарушений антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных АГ 3 степени при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, с помощью комплекса из вальсартана, амлодипина, пиоглитазона и немедикаментозной коррекции.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 24 больных АГ 3 степени, риск 4 (критерии ДАГ3 (2008), в т.ч. 8 мужчин и 16 женщин среднего возраста (49,5±2,7 года). Взятые под наблюдение пациенты прошли первичное обследование при выписки из стационара, где они получали лечение по поводу окклюзионных поражений сосудов глаза и где им была проведена стандартная комплексная местная и общая терапия. У больных отмечалась АГ с МС, состоящим из НТГ, гиперлипидемии II б типа, АО (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. [10], ХС ЛПОНП по формуле (содержание ТГ/2,2). Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованным Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейскими обществами по изучению атеросклероза и гиперто-

нии [9, 11, 12]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы выявляли по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором фирмы ООО «Агат-Мед», ацилгидроперекисей (АГП) [5] и антиокислительному потенциалу жидкой части крови [4]. Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови производился в камере Горяева. Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом [7] по А.С. Шитиковой (1999) с использованием в качестве индукторов АДФ ($0,5\times10^{-4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед/мл), ристомицина (0,8 мг/мл) (НПО «Ренам»), адреналина (5×10^{-6} М., завод Гедеон Рихтер А.О.) и перекиси водорода ($7,3\times10^{-3}$ М), а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена для моделирования реальных условий кровотока. Внутрисосудистая активность стенки (ВАТ) сосуда определяялась с фазовым контрастом по А.С. Шитиковой (1999) [8]. Антиагрегационная активность стенки сосуда выявлялась по торможению АТ со всеми использованными индукторами и степени уменьшения ВАТ по В.П. Балуда и соавт. (1983) [2] на фоне временной венозной окклюзии. С целью коррекции артериального давления больным назначался препарат вальсартан в дозе 160 мг один раз в сутки и амлодипин в дозе 10 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 посильные регулярные физические тренировки, осуществлявшиеся в трех формах: 1) утренняя гигиеническая гимнастика; 2) лечебно-профилактическая гимнастика; 3) дробные занятия физическими упражнениями на протяжении дня [6]. Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 2 и 4 месяца строгой терапии и еще через 8 месяцев при нестрогом соблюдении ее немедикаментозной составляющей. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

Проведение больным 12-месячной медикаментозной составляющей терапии не выявило ее побочных эффектов. Исходные цифры артериального давления у пациентов составляли: систолическое — 174,5±2,5 мм рт. ст, диастолическое — 98,6±1,8 мм.рт.ст. Через 2,5 — 3 недели лечения артериальное давление стабилизировалось на уровне: систолическое — 136,9±3,1 мм.рт.ст., диастолическое — 88,4±2,2 мм.рт.ст., сохраняясь на данном уровне до конца наблюдения.

У больных в исходе выявлена гиперлипидемия II б типа с активацией свободнорадикального окисления липидов плазмы (АГП — 3,62±0,03 $Д_{233}$/1 мл, ТБК-активные продукты 5,76±0,02 мкмоль/л). Уже через 2 месяца после начала терапии коэффициент атерогенности плазмы снизился на 24,1%, нормализовавшись к концу 4 месяца коррекции, сохраняясь в пределах нормы до конца наблюдения (1,73±0,004). К 2 месяцам лечения отмечено небольшое, но достоверное снижение, с нормализацией через 4 месяца уровня первичных продуктов ПОЛ — АГП и вторичных ТБК-активных соединений. Содержание АГП в плазме через 4 месяца составляло 1,66±0,005 $Д_{233}$/1 мл, через

год — 1,65±0,006 $Д_{233}$/1 мл, ТБК-активные продукты — 3,41±0,02 мкмоль/л и 3,44±0,02 мкмоль/л. соответственно.

Количество тромбоцитов в крови больных не отличалось от контроля. 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 (30,3±0,06 с), несколько медленнее — с АДФ и ристомицином, еще позднее — с H_2O_2 (43,8±0,05с) и тромбином (46,1±0,5 с). Позднее всего АТ у больных наступала под влиянием адреналина (92,2±0,5 с). Сочетание индукторов в условиях временной ишемии сосудистой стенки недостаточно способствовало их взаимопотенциированию и ускорению АТ у больных, возникавшей почти вдвое быстрее, чем у здоровых людей.

Применение вальсартана, амлодипина и пиоглитазона в комплексе с немедикаментозной терапией обусловило положительную динамику сосудистого гемостаза начиная с 2 месяцев лечения и привело к нормализации показателей последнего к 4 месяцам.

Так, при венозной окклюзии к 4 месяцам отмечено замедление АТ, сохранившееся до конца наблюдения (12 мес.). Наиболее ранняя АТ на фоне временной окклюзии стенки сосуда к 4 месяцам найдена для коллагена, АДФ и ристомицина — 48,1±0,2 с, 65,3±0,4 с и 69,1±0,2 с соответственно, с сохранением данной тенденции через год. Медленнее АТ при венозной окклюзии развивалась у больных под влиянием H_2O_2 — 77,3±0,09 с к 4 мес. и 76,1±0,4 с к году. При этом на фоне искусственного венозного застоя тромбиновая и адреналиновая АТ также замедлились и приблизились к контролю: тромбиновая — 83,8±0,21 с, адреналиновая — 165,9±1,2 с. Также была найдена значительная достоверная динамика времени развития АТ при венозном застое у больных на фоне 4 мес., с дальнейшим сохранением результатов лечения при сочетании индукторов: АДФ+адреналин — 50,8±0,15 с, АДФ+коллаген — 38,2±0,2 с, адреналин+коллаген — 44,1±0,3 с соответственно.

При исследовании внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных с АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, были получены следующие результаты: дискоциты в крови больных до компрессии составили — 49,4±0,2% (в контроле — 82,1±0,11%). Количество дискоэхиноцитов было увеличено вдвое. Содержание сфероцитов, сфероэхиноцитов и биполярных форм тромбоцитов также значительно превышало контрольные значения, достигая у больных 14,5±0,08%, 6,7±0,01% и 2,1±0,004% соответственно. Сумма активных форм тромбоцитов больных была равна 50,6±0,15%, (в контроле — 17,9±0,09%). Малых и больших агрегатов в кровотоке пациентов содержалось 18,2±0,09 и 5,7±0,03, в контроле — 2,9±0,06 и 0,2±0,06 на 100 свободнолежащих тромбоцитов соответственно. При этом количество тромбоцитов в агрегатах у больных достигало 15,5±0,04%, против 6,7±0,08% в контроле, что говорит о выраженном повышении у больных ВАТ во многом за счет ослабления контроля над ней со стороны сосудистой стенки (таблица).

На фоне венозной окклюзии уровень дискоидных форм тромбоцитов в крови больных

Внутрисосудистая активность тромбоцитов до и после временной венозной окклюзии у больных на фоне комплексного лечения

Параметры	Динамика показателей, n=24, M±m				Контроль, n=25, M±m
	Исходные значения	2 мес.	4 мес.	12 мес.	
Дискоциты, %	49,4±0,2	59,5±0,4 p_1<0,05	80,7±0,2 p_1<0,01	79,8±0,4	82,1±0,11 p<0,01
Дискоциты на фоне венозной окклюзии, %	63,2±0,5	69,8±0,23 p_1<0,05	93,1±0,5 p_1<0,01	92,6±0,2	94,3±0,12 p<0,01
Дискоэхиноциты, %	27,3±0,09	23,8±0,15 p_1<0,05	13,8±0,09 p_1<0,01	14,3±0,05	13,5±0,04 p<0,01
Дискоэхиноциты на фоне венозной окклюзии, %	18,7±0,06	14,5±0,08 p_1<0,05	2,5±0,05 p_1<0,01	2,7±0,03	2,12±0,18 p<0,01
Сфероциты, %	14,5±0,08	10,9±0,08 p_1<0,05	2,7±0,04 p_1<0,01	2,6±0,03	2,1 ±0,12 p<0,01
Сфероциты на фоне венозной окклюзии, %	12,3±0,05	11,1±0,07 p_1<0,05	2,0±0,02 p_1<0,01	2,2±0,02	1,6±0,04 p<0,01
Сфероэхиноциты, %	6,7±0,01	4,2±0,07 p_1<0,05	1,8±0,01 p_1<0,01	2,1±0,02	1,5±0,08 p<0,01
Сфероэхиноциты на фоне венозной окклюзии, %	4,2±0,05	3,4±0,02 p_1<0,05	1,6±0,006 p_1<0,01	1,7±0,02	1,3±0,06 p<0,01
Биполярные формы, %	2,1±0,004	1,6±0,01 p_1<0,05	1,0±0,002 p_1<0,01	1,2±0,01	0,8±0,04 p<0,01
Биполярные формы на фоне венозной окклюзии, %	1,6±0,002	1,2±0,006 p_1<0,05	0,8±0,005 p_1<0,01	0,8±0,005	0,7±0,08 p<0,01
Сумма активных форм, %	50,6±0,15	40,5±0,05 p_1<0,05	19,3±0,03 p_1<0,01	20,2±0,10	17,9±0,09 p<0,01
Сумма активных форм на фоне венозной окклюзии, %	36,8±0,3	30,2±0,3 p_1<0,05	6,9±0,04 p_1<0,01	7,4±0,06	5,7±0,9 p<0,01
Число тромбоцитов в агрегатах, %	15,5±0,04	12,5±0,07 p_1<0,05	6,9±0,03 p_1<0,01	7,1±0,04	6,7±0,08 p<0,01
Число тромбоцитов в агрегатах на фоне венозной окклюзии, %	11,7±0,02	9,8±0,05 p_1<0,05	5,1±0,02 p_1<0,01	5,5±0,03	4,9±0,15 p<0,01
Число малых агрегатов, по 2-3 тромбоцита на 100 свободнолежащих тромбоцитов	18,2±0,09	14,4±0,04 p_1<0,05	3,1±0,02 p_1<0,01	3,3±0,02	2,9±0,06 p<0,01
Число малых агрегатов, по 2-3 тромбоцита на 100 свободнолежащих тромбоцитов на фоне венозной окклюзии	16,7±0,05	13,1±0,08 p_1<0,05	2,0±0,005 p_1<0,01	1,9±0,01	1,8±0,5 p<0,01
Число средних и больших агрегатов, 4 и более тромбоцитов на 100 свободнолежащих тромбоцитов	5,7±0,03	2,5±0,01 p_1<0,05	0,28±0,004 p_1<0,01	0,25±0,002	0,2±0,06 p<0,01
Число средних и больших агрегатов, 4 и более тромбоцитов на 100 свободнолежащих тромбоцитов на фоне венозной окклюзии	4,2±0,04	3,2±0,03 p_1<0,05	0,03±0,001 p_1<0,01	0,04±0,004	0,02±0,004 p<0,01

Условные обозначения: p — достоверность различий показателей между контролем и исходным состоянием больных; p1 — достоверность различий результатов лечения

составил 63,2±0,5% при увеличении в кровотоке количества дискоэхиноцитов, сфероцитов, сфероэхиноцитов и биполярных форм тромбоцитов. Сумма активных форм тромбоцитов больных при венозном застое превышала контроль в 6,5 раза. Малых и больших агрегатов в кровотоке пациентов на фоне венозной окклюзии содержалось 16,7±0,05 и 4,2±0,04 на 100 свободнолежащих тромбоцитов, в контроле — 1,8±0,5 и 0,02±0,004 на 100 свободнолежащих тромбоцитов соответственно при увеличении количества тромбоцитов в агрегатах, что говорит о недостаточности влияния сосудистой стенки на ВАТ у больных АГ при МС, перенесших тромбоз сосудов глаза.

Через 4 месяца лечения вальсартаном, амлодипином и пиоглитазоном в комплексе с гипокалорийной диетой и дозированной физической нагрузкой у пациентов содержание в кровотоке дискоидных форм кровяных пластинок приблизилось к контролю (80,7±0,2%) при полной нормализации содержания активированных тромбоцитов (19,3±0,03%) за счет сокращения количества и оптимизации соотношения всех их разновидностей (дискоэхиноцитов, сфероцитов, сфероэхиноцитов и биполярных форм). Количество свободно циркулирующих в крови малых тромбоцитарных агрегатов (3,1±0,02 на 100 свободно лежащих тромбоцитов), средних и больших агрегатов (0,28±0,004 на 100 свободно лежащих тромбоцитов) также нормализовалось. Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, достигло уровня контроля (6,9±0,07%).

Временная венозная окклюзия достоверно позитивно повлияла на содержание и соотношение активных форм тромбоцитов и их агрегатов в крови больных, получавших данный вид лечения. Количество дискоцитов при этом практически сравнялось с контролем — 93,1±0,5%, сумма активных форм, количество свободно циркулирующих в крови малых, средних и больших агрегатов соответствовало уровню нормы с оптимизацией числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты. Достигнутые результаты не претерпели значимой динамики через год, несмотря на нестрогое соблюдение немедикаментозной коррекции.

Обсуждение

Формирование МС сопровождается сложными обменными нарушениями с неизбежным ослаблением функций сосудистой стенки [1]. Нарушения липидного спектра крови и активация ПОЛ вызывают ослабление антиагрегационной активности стенки сосудов, приводя к росту АТ, что было показано при применении различных индукторов in vitro. По ускорению АТ с ристомицином у больных отмечен рост синтеза в стенке сосуда, участвующего в процессе адгезии фактора Виллебранда. Временная венозная окклюзия позволила выявить ослабление в стенке сосуда обмена арахидоновой кислоты с сокращением образования в ней ведущего вазодилататора и антиагреганта — простациклина. Это подтверждено высокой активностью АТ с сочетаниями индукторов агрегации, имеющих место в кровотоке, на фоне временной венозной окклюзии. На слабость комплекса дезагрегирующих сигналов сосудистой стенки в реальных условиях кровотока указывала малая динамика АТ при сочетании индукторов и ВАТ у пациентов с АГ при МС, перенесших тромбоз сосудов глаз, на фоне временной

ишемии сосудистой стенки, свидетельствуя о высоком риске у них повторного тромбообразования.

Применение у включенных в исследование больных оцениваемого комплекса лечения, включающего в себя блокатор рецепторов ангитензина вальсартан, антагонист кальция амлодипин, гипокликемический препарат пиоглитазон, гипокалорийную диету и дозированную физическую нагрузку, привело к нормализации АД и липидного обмена крови, что приблизило к норме функцию сосудистого эндотелия, обеспечив тем самым уменьшение проагрегантных и усиление антиагрегантных влияний с его стороны на тромбоциты. Замедление АТ и уменьшение ВАТ без венозной окклюзии и на ее фоне во многом обусловливается ослаблением интенсивности ПОЛ жидкой части крови, облегчая функционирование рецепторных и пострецепторных механизмов в первичном гемостазе. Уменьшение адгезивной способности тромбоцитов во многом обусловливается понижением синтеза фактора Виллебранда в стенке сосуда на фоне проведенного 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, примененный лечебный комплекс способен нормализовать у больных АГ 3 степени при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, антиагрегационную функцию сосудистой стенки за 4 месяца лечения. Последующее нестрогое соблюдение немедикаментозного компонента терапии при продолжении приема препаратов сохраняет достигнутый положительный эффект лечения до конца наблюдения, что позволяет рекомендовать его на длительное время, обеспечивая тем самым эффективную профилактику у них сосудистых осложнений, в том числе ретромбозы сосудов глаз.

Выводы

Применение лечебного комплекса, включающего вальсартан, амлодипин, пиоглитазон, гипокалорийную диету и дозированные физические нагрузки, у больных артериальной гипертонией 3 степени при метаболическом синдроме, перенесших окклюзию сосудов глаза, в течение 4 месяцев нормализует антиагрегационную активность сосудистой стенки.

Достигнутые к 4 месяцам результаты применения строгого лечения способны сохраняться в течение 8 месяцев нестрогого соблюдения немедикаментозной составляющей терапевтического комплекса.

Список литературы

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. — СПб. — Изд-во. СПб. ГМУ, — 1999. — 203 с.

2. Балуда В.П., Лукьянова Т.И., Балуда М.В. Метод определения антиагрегационной активности стенки сосудов человека // Лабораторное дело. —1983. —№6. — С. 17–20.

3. 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.

4. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. — Челябинск, 2000. —167 с.

5. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело. 1983. — №3. —С. 33–36.

6. Громнацкий Н. И., Медведев И.Н. Фармакологическая и немедикаментозная коррекция метаболического синдрома при некоторых состояниях в клинике внутренних болезней. — М., 2004. — 290 с.

7. 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. — С. 117.

8. 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.

9. 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.

10. Fridwald W.T., Levy R.J., Fredrichson D.S. Fredrickson 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.

11. Pyorala K., De Backer G., Graham J. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Task Forse of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Socienty of Hypertension // European Heart Journal. — 1994. — V.15. — P. 1300–1331.

12. Report of the National Cholesterol Education program: expert panel on detection, evalution and treatment of high blood cholesterol in adults // Arch intern. Med. — 1988. —V. 148. — P. 36–69.