

**ДИЛТИАЗЕМ И ПИОГЛИТАЗОН В СОЧЕТАНИИ
С НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ В 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, zsyu@046.ru

Цель работы — оценить возможности коррекции нарушений антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, перенесших окклюзию сосудов глаза, с помощью комплекса из дилтиазема, пиоглитазона и немедикаментозных средств лечения. Установлено, что исследуемый комплекс лечения у данной категории больных в течение 4 месяцев применения улучшает антиагрегационную активность сосудистой стенки, но не нормализует ее. Достигнутые результаты испытывают достоверную отрицательную динамику при нестрогом соблюдении в дальнейшем немедикаментозной коррекции.

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

**DILTIAZEM AND PIOGLITAZONE IN A COMBINATION
WITH IN A COMPLEX WITH NON-MEDICAL BY MEANS
BY INFLUENCE IN CORRECTION ANTICOAGULATION
OF ACTIVITY VESSEL OF A WALL AT THE IN PATIENTS WITH
ARTERIAL HYPERTENSION AND METABOLIC SYNDROME
WHO UNDERWENT VASCULAR OCCLUSION EYES**

I.N. Medvedev, O.A. Danilenko

Kursk institute of social education (filial) RSSU, zsyu@046.ru

The aim of this work is to investigate the possibilities of correction of the antiaggregational activity of the vessel wall in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome who suffered from the occlusion of eye vessels by using complex therapy including diltiazem, pioglitazone and non-medical correction.

It's found out that in such patients this kind of therapy is able to correct a vessel wall antiaggregational activity after 4 months of therapy, but not fully normalize it. The achieved results have the tendention to deterioration during not full non-medical correction.

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

Распространяющаяся все шире артериальная гипертензия (АГ) все чаще сочетается с метаболическим синдромом (МС), что способствует увеличению риска развития внутрисосудистого тромбообразования, в т.ч. в органе зрения [1]. Сложность обменных нарушений, свойственных АГ при МС, обуславливает необходимость применения у данной категории больных комплексной коррекции. В этой связи авторами проведено испытание влияния лечебного комплекса, состоящего из сочетания современного гипотензивного препарата (антагониста кальция), гипогликемического препарата и немедикаментозных методов коррекции, включающих диетотерапию и дозированные физические нагрузки на антиагрегационную активность сосудистой стенки у больных АГ при МС, перенесших тромбоз сосудов глаза.

Цель работы

Оценить возможности коррекции нарушений антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, с помощью комплекса из дилтиазема, пиоглитазона и немедикаментозных средств лечения.

Материалы и методы

В исследование включено 23 больных АГ 1-2 степени, риск 4 (критерии ДАГЗ, (2008), в т.ч. 9 мужчин и 14 женщин среднего возраста ($48,3 \pm 0,8$ года). Взятые под наблюдение пациенты прошли первичное обследование при выписке из стационара, где они получали лечение по поводу окклюзионных поражений сосудов глаза. У больных отмечалась АГ при МС, состоящем из нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), гиперлипидемии II б типа, абдоминального ожирения (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 формуле W. Friedwald, 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, кардиологов и гипертензии [7]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы выявляли по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором фирмы ООО «Агат-Мед», ацилгидроперекисей (АГП) [4] и антиокислительному потенциалу жидкой части крови [3].

Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови производился в камере Горяева. Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом [6] 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 кол-

лагена для моделирования реальных условий кровотока. Антиагрегационная активность стенки сосуда оценивалась по торможению АТ со всеми использованными индукторами по Балуда В.П. и соавт. (1983) на фоне временной венозной окклюзии с расчетом индекса антиагрегационной активности стенки сосуда (ИААСС) [2]. С целью коррекции артериального давления больным назначался препарат дилтиазем в дозе 360 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 [5]. Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 2 и 4 месяца строгой терапии и еще через 8 месяцев при нестрогом соблюдении немедикаментозной составляющей. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

В ходе наблюдения за больными в течение 12 месяцев побочных эффектов терапии не выявлено. Через 2,5 — 3 нед. лечения артериальное давление стабилизировалось на уровне: систолическое — $132,3 \pm 1,7$ мм.рт.ст., диастолическое — $86,7 \pm 2,1$ мм.рт.ст., сохраняясь на данном уровне до конца наблюдения.

У пациентов в исходе выявлена гиперлипидемия II б типа с активацией ПОЛ плазмы (АГП $3,24 \pm 0,03$ Д₂₃₃/1 мл, ТБК-активные продукты $5,83 \pm 0,07$ мкмоль/л). К 4 мес. терапии у больных нивелировалась гиперлипидемия (концентрация ОЛ снизилась на 25,1%) при сохранении невыраженной

гиперхолестеринемии, и гипертриглицеридемии снизившихся на 11,2% и 21,4%, соответственно ($p < 0,01$). Концентрация ХС ЛПНП понизилась на 16,6% при увеличении уровня ХС ЛПВП на 16,5%, обеспечив снижение коэффициента атерогенности плазмы в 1,4 раза. Отмечено достоверное увеличение АОА плазмы в 1,3 раза, обеспечивающее подавление выраженности перекисидации липидов в жидкой части крови. Так, уровни первичных продуктов ПОЛ — АГП и вторичных продуктов СРО липидов — ТБК-активных соединений к 4 мес. терапии статистически значимо снизились, однако, не достигнув уровня контроля ($p < 0,01$), с дальнейшим ухудшением показателей к 1 году наблюдения.

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 ($28,7 \pm 0,08$ с), в контроле — $48,9 \pm 0,09$ с, несколько медленнее с АДФ ($34,7 \pm 0,09$ с), в контроле — $65,4 \pm 0,22$ с и ристомичином ($36,9 \pm 0,4$ с), в контроле — $70,8 \pm 0,15$, еще позднее с H₂O₂ ($44,7 \pm 0,2$ с), в контроле — $77,8 \pm 0,12$ с и тромбином ($47,7 \pm 0,5$ с), в контроле — $84,2 \pm 0,12$ с. Позднее всего АТ у больных наступала под влиянием адреналина ($97,3 \pm 0,4$ с), в контроле — $167,6 \pm 0,15$ с. Сочетание индукторов в условиях временной ишемии сосудистой стенки недостаточно способствовало их взаимопотенцированию и ускорению АТ у больных, возникавшей почти вдвое быстрее, чем у здоровых людей.

В результате 4 мес. терапии у больных на фоне временной ишемии сосудистой стенки отмечено достоверное удлинение

времени развития АТ с изолированным применением индукторов и с их различными сочетаниями при отрицательной динамике достигнутых результатов к году наблюдения. Наиболее ранняя АТ отмечена с коллагеном — $40,6 \pm 0,2$ с, при исследовании через год — $36,1 \pm 0,3$ с. Медленнее АТ развивалась у больных под влиянием ристомидина, АДФ и H_2O_2 . Тромбиновая и адреналиновая АТ также замедлились, оставаясь, однако, далекими от уровня контроля (к 4 месяцам $73,7 \pm 0,08$ с и $131,6 \pm 1,2$ с, соответственно, к 12 месяцам $62,5 \pm 0,08$ с и $121,9 \pm 1,6$ с.). При сочетании индукторов, к 4 мес. лечения была достигнута достоверная положительная динамика времени АТ, однако, оно также не достигло уровня контроля. Оценка АТ через год терапии выявила достоверное ухудшение достигнутых результатов. АТ при сочетании АДФ+адреналин, через 4 и 12 мес. — $46,3 \pm 0,09$ с и $38,4 \pm 0,7$ с, АДФ+коллаген — $37,7 \pm 0,12$ с и $33,9 \pm 0,15$ с, адреналин+коллаген — $34,7 \pm 0,08$ с и $28,8 \pm 0,07$ с соответственно.

При этом ИААСС к 4 мес. терапии достоверно увеличился для коллагена — на 17,2%, H_2O_2 — на 13,5%, ристомидина — на 13,3%, тромбина — на 12,4%, АДФ — на 9,7%, адреналина — на 5,0% с достоверной отрицательной динамикой к году наблюдения. ИААСС сосудистой стенки при сочетании индукторов претерпел аналогичную динамику, что указывает на несомненное усиление выработки в стенках сосудов антиагрегантов, достаточно важным из которых является простаглицлин.

Обсуждение

Обменные нарушения при МС сопровождаются неизбежным ослаблением функций

сосудистой стенки [1]. Динамика липидного спектра крови и активация ПОЛ вызывают ослабление антиагрегационной активности стенки сосудов, приводя к росту АТ, при применении различных индукторов *in vitro* [5, 11]. При этом отмечается рост синтеза в стенке сосуда, участвующего в процессе адгезии фактора Виллебранда, косвенно зарегистрированного по ускорению АТ с ристомидином. Временная венозная окклюзия позволила выявить ослабление в стенке сосуда обмена арахидоновой кислоты с сокращением образования в ней ведущего вазодилататора и антиагреганта — простаглицлина. Это подтверждено высокой активностью АТ с сочетаниями индукторов агрегации, имеющих место в кровотоке, на фоне временной венозной окклюзии. У больных также была выявлена слабость дезагрегирующих сигналов сосудистой стенки в реальных условиях кровотока. Малая динамика АТ при сочетании индукторов у пациентов с АГ при МС, перенесших тромбоз сосудов глаз, на фоне временной ишемии сосудистой стенки свидетельствует о достоверном ослаблении ее антиагрегационной активности в условиях кровотока, указывая на высокий риск у них повторного тромбообразования.

Назначение включенным в исследование больным оцениваемого комплекса лечения, состоящего из антагониста кальция дилтиазема, гипогликемического препарата пиоглитазона, гипокалорийной диеты и дозированных физических нагрузок, привело к нормализации АД и липидного обмена крови, что значительно улучшило, но полностью не нормализовало функцию сосудистого эндотелия. Положительные изменения в стенке сосудов обусловили уменьшение проагре-

гантных и усиление антиагрегантных влияний с ее стороны на тромбоциты, однако не нормализуя полностью агрегационную активность последних. Замедление АТ без венозной окклюзии и на ее фоне 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 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, способствуя восстановлению чувствительности кровяных пластинок к дезагрегационным влияниям со стороны стенки сосудов.

Таким образом, примененный лечебный комплекс способен в значительной мере улучшить у больных АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, антиагрегационную функцию сосудистой стенки к 4 месяцу лечения. Последующее нестрогое соблюдение немедикаментозного компонента терапии, несмотря на продолжение приема препаратов, приводит к снижению выраженности достигнутых результатов.

Выводы

Сочетанное применение дилтиазема, пиоглитазона, гипокалорийной диеты и дозированных физических нагрузок у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, перенесших окклюзию сосудов глаза, в течение 4 месяцев в значительной мере повышает антиагрегационную

активность сосудистой стенки, не обеспечивая, однако, достижения уровня контроля.

Полученные к 4 мес. результаты примененного лечения при последующем 8-месячном нестрогом соблюдении немедикаментозной его составляющей достоверно снижаются.

Список литературы

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. 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. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. — Челябинск, 2000. — 167 с.
4. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело. — 1983. — №3. — С. 33–36.
5. Громнацкий Н.И., Медведев И.Н. Фармакологическая и немедикаментозная коррекция метаболического синдрома при некоторых состояниях в клинике внутренних болезней. — М, 2004. — 290 с.
6. 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.
7. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years // European Heart Journal. — 1998. — Vol. 19. — P. 3–11.