

Сравнительная оценка эффективности влияния двух лечебных комплексов на активность сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, перенесших окклюзию сосудов глаза

И.Н. Медведев*, О.А. Даниленко

Курский институт социального образования (филиал) РГСУ. Курск, Россия

Comparative effects of two therapeutic complexes on vascular wall activity in patients with arterial hypertension, metabolic syndrome, and recent ocular vessel occlusion

I.N. Medvedev*, O.A. Danilenko

Kursk Institute of Social Education, Russian State Social University Branch. Kursk, Russia

Цель. Сравнительная оценка эффективности коррекции функции сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией (АГ) при метаболическом синдроме (МС), перенесших окклюзию сосудов глаза, при лечении вальсартаном или лозартаном в сочетании с пиоглитазоном и немедикаментозными средствами.

Материал и методы. Под наблюдением находились 47 больных АГ 1-2 степени, риск 4 (критерии ДАГЗ 2008), в т.ч. 20 мужчин и 27 женщин, средний возраст $47,9 \pm 1,7$ года. Группу (гр.) контроля составили 25 здоровых людей аналогичного возраста. Определяли липидный профиль, ПОЛ плазмы и активность сосудистого гемостаза. Больные были разделены на 2 гр. С целью коррекции АГ 24 пациента принимали вальсартан в дозе 160 мг/сут., 23 — лозартан в дозе 100 мг/сут. Всем пациентам назначали пиоглитазон в дозе 30 мг/сут. + немедикаментозная терапия.

Результаты. Вальсартан, способен нормализовать функцию сосудистой стенки за 4 мес. лечения; при продолжении приема препарата сохраняется достигнутый положительный эффект до конца наблюдения (12 мес.). Лозартан улучшает, но не нормализует функцию сосудистой стенки через 4 мес. лечения.

Заключение. Применение комплекса немедикаментозной терапии более эффективно действует на сосудистый гемостаз у больных АГ при МС, перенесших тромбоз сосудов глаза в случае включения в него вальсартана и менее эффективен при лозартане.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, сосудистая стенка, комплексное лечение, вальсартан, лозартан, тромбоз сосудов глаза.

Aim. To compare the effects of two therapeutic complexes (valsartan or losartan in combination with pioglitazone and non-pharmaceutical intervention) on vascular wall function in patients with arterial hypertension (AH), metabolic syndrome (MS), and recent ocular vessel occlusion.

Material and methods. In total, the study included 47 patients (20 men, 27 women) with Stage 1-2 AH, Risk 4 (2008 DAH criteria). Mean age of the participants was $47,9 \pm 1,7$ years. The age-matched control group included 25 healthy volunteers. Lipid profile, plasma lipid peroxidation, and vascular hemostasis parameters were assessed. To control blood pressure (BP) levels, 24 patients were administered valsartan (160 mg once a day), and 23 received losartan (100 mg once a day). All patients received pioglitazone (30 mg once a day) and non-pharmaceutical intervention.

Results. The four-month complex therapy with valsartan normalised vascular wall function in AH patients with MS and ocular vessel occlusion. The complex therapy with losartan improved, but not normalized vascular wall function. The subsequent poor compliance with non-pharmaceutical therapy, even with continuing pharmaceutical treatment, reduced the beneficial effect of the complex therapy, which could be explained by persisting thrombosis risk in this clinical group.

© Коллектив авторов, 2010
E-mail: zsyu@046.ru
Тел.: 8-910-273-22-63

[Медведев И.Н. (*контактное лицо) — зав. кафедрой адаптивной физической культуры и спорта, О.А. Даниленко — врач-офтальмолог Курской областной больницы микрохирургии глаза]

Conclusion. The complex intervention was more effective in combination with valsartan, and less effective in combination with losartan, in improving vascular hemostasis.

Key words: Arterial hypertension, metabolic syndrome, vascular wall, complex therapy, valsartan, losartan, ocular vessel occlusion.

Артериальная гипертензия (АГ) в последние десятилетия все чаще поражает население экономически развитых стран, нередко сочетаясь с метаболическим синдромом (МС). Это способствует ослаблению функций сосудистой стенки, создавая условия для возникновения внутрисосудистого тромбообразования различной локализации. При этом окклюзионные поражения сосудов глаз, нередко ведущие к слепоте, развиваются у больных АГ при МС с частотой $>12\%$ [6]. Не вызывает сомнений, что такое состояние требует комплексной коррекции, способной эффективно повышать антикоагулянтную, фибринолитическую и антиагрегационную функции у данного контингента больных. В этой связи при выборе антигипертензивных препаратов (АГП) для комплексной терапии необходимо учитывать не только их антигипертензивное действие, но и способность позитивно влиять на функции сосудистой эндотелия. В настоящем исследовании оценивалась эффективность двух вариантов комплексной терапии: сочетание гипогликемического препарата, пиоглитазона, немедикаментозной коррекции, включающей диетотерапию и дозированные физические нагрузки (ФН), а также современные АГП — блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА).

Цель работы — сравнительная оценка эффективности коррекции функции сосудистой стенки у больных АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, вальсартаном или лозартаном в сочетании с пиоглитазоном и немедикаментозными средствами лечения.

Материал и методы

Под наблюдением находились 47 больных АГ 1–2 степени (ст.), риск 4 (критерии ДАГЗ, 2008). Все включенные в исследование пациенты случайным образом были разделены на 2 равные, сравнимые, однородные группы (гр.). I гр. составили 24 больных (средний возраст $47,4 \pm 2,4$ года), в т.ч. 9 мужчин и 15 женщин, II гр. — 23 больных (средний возраст $48,5 \pm 1,8$ года), в т.ч. 11 мужчин и 12 женщин. Пациенты прошли первичное обследование при выписке из офтальмологического стационара, где они проходили стандартное комплексное местное и общее лечение. Распределение больных по гр. было случайным, путем раскладывания перевернутых протоколов исследований, чтобы исключить субъективный компонент. У больных обеих гр. отмечалась АГ при МС, состоящим из нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), гиперлипидемии (ГЛП) IIб типа, абдоминального ожирения (АО) — индекс массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$, отношение окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) $> 0,85$ у женщин и $> 1,0$ у мужчин. Гр. контроля (ГК) составили 25 здоровых людей аналогичного возраста.

Взятие крови для анализа производили после 14-часового голодания. Определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом с набором фирмы “Витал Диагностикум”, общие липиды (ОЛ) набором фирмы “Лахема” Чешской республики, ХС ЛНП рассчитывали по Friedwald W, et al. [12], ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) по формуле (содержание ТГ/2,2). Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертонии [11, 13]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы определяли по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором фирмы ООО “Агат-Мед”, ацилгидроперекисей (агп) [8] и антиокислительному потенциалу жидкой части крови [7]. У всех обследованных определяли активность антитромбина III [5] до венозной окклюзии и в условиях искусственно созданной ишемии, вызывающей секрецию сосудистой стенкой в кровь дополнительной порции антитромбина III [3] с вычислением индекса антикоагулянтной активности стенки сосудов (ИАКАСС). Для изучения влияния сосудистой стенки на фибринолитическую активность (ФА) крови использован метод определения стимулированного эуглобулинового лизиса, основанного на потенциальной способности стенки сосуда выбрасывать в кровь в условиях ишемии тканевой активатор плазминогена [4] с вычислением индекса фибринолитической активности сосудистой стенки (ИФАСС).

Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови производили в камере Горяева. Агрегационная способность тромбоцитов исследовалась визуальным микрометодом [10] по Шитиковой А.С. (1999) с использованием в качестве индукторов аденозиндифосфата (АДФ) ($0,5 \times 10^{-4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина ($0,125$ ед/мл), ристомидина ($0,8$ мг/мл), адреналина (5×10^{-6} М) 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. Антиагрегационная активность стенки сосуда оценивалась по торможению агрегации тромбоцитов (АТ) со всеми использованными индукторами [2] на фоне временной венозной окклюзии. С целью коррекции артериального давления (АД) 24 больным назначали препарат вальсартан в дозе 160 мг/сут. однократно, 23 больным — лозартан в дозе 100 мг/сут. однократно. Для оптимизации углеводного и липидного обмена всем пациентам назначали пиоглитазон в дозе 30 мг/сут. однократно и немедикаментозную терапию: гипокалорийную диету и посильные регулярные физические нагрузки (ФН) [9]. Пациенты не получали статинов в связи с тем, что в данной работе ставили задачу оценить влияние сочетаний пиоглитазона, как средства, нормализующего углеводный обмен, гипокалорийной диеты и дозированных ФН, оптимизирующих липидный и углеводный обмена в сочетании с распространенными лекарствами

Таблица 1

Динамика антропометрических показателей больных на фоне двух оцениваемых видов комплексной терапии

Параметры	Динамика показателей, М±m						ГК n=25, M±m
	Вальсартан в составе комплексной терапии, n=24			Лозартан в составе комплексной терапии, n=23			
	Исходные значения	4 мес	12 мес	Исходные значения	4 мес	12 мес	
МТ, кг	89,8±0,23 p<0,01	81,8±0,26 p ₁ <0,01	85,5±0,41 p ₂ <0,01	90,6±0,35 p<0,01	82,3±0,32 p ₁ <0,01	84,9±0,56 p ₂ <0,05	72,4±0,42
Рост, м	1,69±0,006 *	1,69±0,006 *	1,69±0,006 *	1,69±0,01 *	1,69±0,01 * *	1,69±0,01 *	1,70±0,002
ИМТ, кг/м ²	33,4±0,08 p<0,01	29,2±0,09 p ₁ <0,01	31,3±0,06 * p ₂ <0,01	33,8±0,06 p<0,01	29,6±0,08 p ₁ <0,01	31,8±0,07 * p ₂ <0,01	24,8±0,04
ОТ, см	106,4±0,33 p<0,01	82,7±0,5 p ₁ <0,01	95,5±0,8 p ₂ <0,01	105,5±0,25 p<0,01	82,2±0,29 p ₁ <0,01	96,2±0,4 p ₂ <0,01	74,5±0,56
ОБ, см	87,9±0,29 p<0,01	85,8±0,15 * p ₁ <0,05	86,8±0,27 * p ₂ <0,05	88,6±0,18 p<0,01	85,3±0,8 * p ₁ <0,05	86,3±0,3 *	86,2±0,25
ОТ/ОБ	1,21±0,004 p<0,01	0,96±0,008 p ₁ <0,05	1,10±0,07 p ₂ <0,05	1,19±0,004 p<0,01	0,96±0,009 p ₁ <0,05	1,15±0,05 * p ₂ <0,05	0,86±0,002

Примечание: p — достоверность различий показателей между ГК и исходным состоянием больных; p₁ — достоверность различий исходных данных и результатов 4 мес. лечения, p₂ — достоверность различий результатов 4-месячного и 12-месячного лечения, * — достоверность отсутствует.

современной группы АГП — БРА: вальсартаном или лозартаном.

Пиоглитазон был включен в исследование вследствие его нормализующего влияния на инсулинорезистентность (ИР), тем самым понижая степень или устраняя НТГ. Установлено, что пиоглитазон способен достоверно уменьшать уровень ХС ЛНП, ТГ, повышая содержание ХС ЛВП, т. е. влияя на основные компоненты МС. Эти эффекты пиоглитазона дополнительно могут объяснять отсутствие статинов в комплексном лечении. Клинические и лабораторные показатели оценивались в начале лечения, через 2 и 4 мес. и еще через 8 мес. при нестрогом соблюдении немедикаментозной составляющей.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты

При наблюдении за больными в течение 12 мес., побочных эффектов (ПЭ) терапии не выявлено. Исходные цифры АД у пациентов составляли — систолическое (САД) — 158,2±1,6 мм рт.ст. и 160,3±1,3 мм рт.ст., диастолическое (ДАД) — 97,8±1,2 мм рт.ст. и 98,9±1,22 мм рт.ст., в I и II гр., соответственно. Через 2 нед. лечения АД стабилизировалось у пациентов обеих гр. на уровне: САД — 128,4±0,2 мм рт.ст. и 130,2±1,4 мм рт.ст., ДАД — 88,4±0,4 мм рт.ст. и 87,4±1,2 мм рт.ст., сохраняясь на этом уровне до конца наблюдения.

Антропометрические показатели на фоне проводимой терапии подверглись статистически значимой положительной динамике в обеих гр. к 4 мес. наблюдения (таблица 1).

У больных обеих гр. в начале исследования выявлена ГЛП IIб типа, с активацией свободнорадикального окисления липидов плазмы. Исходные показатели липидного спектра плазмы крови

у пациентов сравниваемых гр., не имели достоверных различий (таблица 2). В гр. пациентов, получавших вальсартан, достоверная положительная динамика всех показателей липидного спектра плазмы крови достигнута к 4 мес. терапии при отсутствии дальнейшей достоверной динамики уровня липидов вследствие сохранения достигнутых результатов до конца наблюдения. Содержание в плазме через 4 мес. составляло 1,66±0,03 Д233/1 мл, через год — 1,69±0,04 Д233/1 мл, ТБК-активные продукты — 3,42±0,06 и 3,40±0,04 мкмоль/л, соответственно. При использовании лозартана к 4 мес. терапии также наблюдалась достоверная положительная динамика всех показателей липидного спектра, но, по-прежнему, они достоверно отличались от ГК. К 12 мес. лечения происходило дополнительное снижение липидного спектра с исчезновением межгрупповых различий с гр. вальсартана.

Активность антитромбина III в плазме крови у больных обеих гр. перед началом лечения не имела достоверных различий и была снижена до и после пробы с временной венозной окклюзией, обуславливая низкий уровень ИАКАСС, — 1,15±0,06 и 1,10±0,03, в I и II гр., соответственно (в ГК 1,48±0,02). К 4 мес. комплексного лечения активность антитромбина III до компрессии при применении вальсартана достоверно увеличилась на 16,5 %, после пробы с венозной окклюзией на 52,5 %, тем самым приблизившись к ГК, с достоверным нарастанием ИАКАСС до 1,49±0,04 (p₁<0,01). Применение лозартана увеличило аналогичные показатели на 11,2 % и 17 %, соответственно, при увеличении ИАКАСС до 1,26±0,08 (p₁<0,01). Несмотря на дальнейшее нестрогое соблюдение немедикаментозной коррекции, применение вальсартана способствовало сохранению достигнутых результатов до конца наблюдения; в гр. лозартана достигнутые результаты были нестабильны, имели тенденцию к снижению, что указывало на сохранение тром-

Таблица 2

Динамика показателей липидного спектра плазмы крови на фоне двух оцениваемых видов комплексной терапии

Параметры	Динамика показателей, М±m						ГК, n=25, М±m
	Вальсартан в составе комплексной терапии, n=24			Лозартан в составе комплексной терапии, n=23			
	Исходные значения	4 мес.	12 мес.	Исходные значения	4 мес.	12 мес.	
ОХС, ммоль/л	6,10±0,02 p<0,01	4,85±0,02 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	4,76±0,04 * *	6,12±0,002 p<0,01	5,73±0,02 p ₁ <0,01	4,96±0,04 p ₂ <0,01	4,79±0,02
ХС ЛВП, ммоль/л	1,16±0,02 p<0,01	1,54±0,002 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	1,50±0,001 * *	1,21±0,003 p<0,01	1,43±0,01 p ₁ <0,01	1,51±0,02 p ₂ <0,01	1,53±0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,86±0,04 p<0,01	2,58±0,02 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	2,54±0,04 * *	3,81±0,04 p<0,01	3,38±0,03 p ₁ <0,01	2,71±0,02 p ₂ <0,01	2,56±0,03
ХС ЛОНП, ммоль/л	1,08±0,002	0,73±0,04 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	0,72±0,06 * *	1,10±0,013 p<0,01	0,92±0,01 p ₁ <0,01	0,74±0,04 p ₂ <0,01	0,7±0,002
ТГ, ммоль/л	2,38±0,04	1,61±0,02 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	1,58±0,02 * *	2,42±0,06 p<0,01	2,03±0,02 p ₁ <0,01	1,64±0,02 p ₂ <0,01	1,56±0,01
ОЛ, г/л	8,79±0,05	5,40±0,04 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	5,30±0,06 * *	8,57±0,02 p<0,01	6,43±0,03 p ₁ <0,01	5,31±0,03 p ₂ <0,01	5,26±0,04
Коэффициент атерогенности плазмы	3,32±0,04	1,67±0,01 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	1,69±0,04 * *	3,15±0,10 p<0,01	2,36±0,04 p ₁ <0,01	1,79±0,01 p ₂ <0,01	1,67±0,02
АГП плазмы, Д233/1 мл	3,18±0,04	1,66±0,03 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	1,63±0,01 * *	3,26±0,02 p<0,01	2,18±0,04 p ₁ <0,01	1,68±0,02 p ₂ <0,01	1,62±0,02
ТБК плазмы, мкмоль/л	5,44±0,06	3,42±0,06 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	3,40±0,04 * *	5,49±0,04 p<0,01	4,12±0,02 p ₁ <0,01	3,42±0,03 p ₂ <0,01	3,38±0,06
Антиокислительный потенциал плазмы, %	19,8±0,4	36,4±0,02 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	36,6±0,02 * *	20,3±0,03 p<0,01	28,6±0,012 p ₁ <0,01	35,7±0,04 p ₂ <0,01	36,8±0,03

Примечание: p — достоверность различий показателей между ГК и исходным состоянием больных; p₁ — достоверность различий исходных данных и результатов 4 мес. лечения, p₂ — достоверность различий результатов 4-месячного и 12-месячного лечения, * — достоверность отсутствует; p₃ — достоверность различий результатов лечения между гр.

богенной опасности. При этом в исходе у больных обеих гр. отмечено значительное угнетение ФА сосудистой стенки, время лизиса фибринового сгустка (ВЛФС) было увеличено до 9,2±0,4 мин и до 9,3±0,2 мин, составляя на фоне временной венозной окклюзии 7,6±0,41 мин и 7,8±0,03 мин в I и II гр., соответственно, обуславливая соответствующее снижение уровня ИФАСС до 1,20±0,02 и 1,19±0,04 (в ГК 1,49±0,40). В результате 4-месячной коррекции вальсартаном в комплексном лечении достигнуто снижение ВЛФС до и после компрессии до уровня нормы с увеличением ИФАСС до 1,47±0,4 при сохранении достигнутых результатов до конца наблюдения (1 год). Применение лозартана в составе аналогичного комплекса к 4 мес. терапии приводило к снижению ВЛФС, но не достигая контрольных значений до и после компрессионной пробы. Нестрогое соблюдение немедикаментозной коррекции в дальнейшем приводило к снижению ФА стенки сосуда (таблица 3).

АТ на фоне венозной окклюзии в исходном состоянии у больных АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, оказалась ускоренной в обеих гр. Наиболее активно АТ развивалась под влиянием коллагена: 27,6±0,06с

и 28,2±0,10с, в I и II гр., соответственно, в ГК — 48,9±0,09 с; несколько медленнее с АДФ и ристомидином, еще позднее с H₂O₂ — 39,2±0,12 с и 38,7±0,04 с, в I и II гр., соответственно, в ГК — 77,8±0,12 с; тромбином — 46,2±0,12 с и 45,8±0,09 с в I и II гр., соответственно, в ГК — 84,2±0,12 с. Позднее всего АТ у больных наступала под влиянием адреналина — 89,2±0,09 с и 88,4±0,12 с в I и II гр., соответственно, в ГК — 167,6±0,15 с. Сочетание индукторов в условиях временной ишемии сосудистой стенки способствовало выраженному их взаимопотенцированию с ускорением АТ у больных обеих гр. вдвое быстрее, чем в ГК.

Применение вальсартана в комплексной терапии обусловило положительную динамику сосудистого гемостаза, начиная с 2 мес. лечения с нормализацией показателей к 4 мес. При венозной окклюзии к 4 мес. отмечено замедление АТ, характерное для ГК, сохранившееся до конца наблюдения (12 мес.). Наиболее ранняя АТ на фоне временной окклюзии стенки сосуда к 4 мес. обнаружена для ристомидина и коллагена — 46,4±0,08 с и 48,3±0,15 с, соответственно, с сохра-

Таблица 3

Антикоагулянтная и фибринолитическая активности сосудистой стенки на фоне двух оцениваемых видов комплексной терапии

Параметры	Динамика показателей, М±m						ГК, n=25, M±m
	Вальсартан в составе комплексной терапии, n=24			Лозартан в составе комплексной терапии, n=23			
	Исходные значения	4 мес.	12 мес.	Исходные значения	4 мес.	12 мес.	
Активность антитромбина III в плазме до компрессионной пробы, %	81,8±0,04 p<0,01	98,3±0,09 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	99,2±0,1 * p ₃ <0,01	83,2±0,08 p<0,01	94,4±0,03 p ₁ <0,01	89,7±0,06 p ₂ <0,05	99,8±0,30
Активность антитромбина III в плазме после компрессионной пробы, %	94,4±0,06 p<0,01	146,9±0,15 p ₁ <0,01 p ₃ <0,01	132,2±0, p ₂ <0,01 p ₃ <0,01	92,1±0,3 p<0,01	119,3±0,04 p ₁ <0,01	111,2±0,2 p ₂ <0,01	147,6±0,6
ИАКАСС	1,15±0,06 p<0,01	1,49±0,04 p ₁ <0,01 p ₃ <0,01	1,33±0,06 p ₂ <0,01 p ₃ <0,05	1,10±0,03 p<0,01	1,26±0,08 p ₁ <0,01	1,24±0,09 * *	1,48±0,02
ВЛФС до компрессии, мин	9,2±0,40 p<0,01	8,8±0,40 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	8,6±0,20 p ₂ <0,05 P ₃ <0,01	9,3±0,2 p<0,01	9,1±0,20 p ₁ <0,01	9,1±0,4 *	8,8±0,10
ВЛФС после компрессии, мин	7,6±0,41 p<0,01	6,0±0,20 p ₁ <0,01 p ₃ <0,01	6,2±0,40 * P ₃ <0,05	7,8±0,03 p<0,01	7,1±0,04 p ₁ <0,01	7,2±0,04 *	5,9±0,20
ИФАСС	1,20±0,30 p<0,01	1,47±0,20 p ₁ <0,01 p ₃ <0,01	1,39±0,20 p ₂ <0,05 p ₃ <0,01	1,19±0,04 p<0,01	1,27±0,4 p ₁ <0,01	1,26±0,4 *	1,49±0,40

Примечание: p — достоверность различий показателей между ГК и исходным состоянием больных; p₁ — достоверность различий исходных данных и результатов 4 мес. лечения, p₂ — достоверность различий результатов 4-месячного и 12-месячного лечения, * — достоверность различий результатов лечения между гр.

нением данной тенденции 8 мес. — 44,1±0,09 с и 46,9±0,08 с. Применение лозартана и пиоглиитазона в комплексной терапии также обусловило положительную динамику сосудистого гемостаза к 4 мес. лечения, однако, нормализации исследуемых показателей не наступало. Дальнейшее наблюдение за пациентами на фоне комплексного лечения при нестрогом соблюдении немедикаментозной коррекции выявило отрицательную динамику достигнутых результатов. Наиболее ранняя АТ на фоне временной окклюзии стенки сосуда к 4 мес. отмечена для коллагена — 41,4±0,04 с, при исследовании через год — 37,7±0,04с. Медленнее АТ развивалась у больных под влиянием АДФ — 59,3±0,06 с к 4 мес. и 50,9±0,04 с к году; ристомицина — 60,9±0,04 с, к году — 56,2±0,04с, Н₂O₂ — 63,6±0,02 с к 4 мес. и 48,8±0,06 с к году. На фоне искусственного венозного застоя тромбиновая и адреналиновая АТ также замедлились, но не достигали контрольных значений: тромбиновая — 75,2±0,04 с и 63,8±0,06 с, к 4 и 12 мес., соответственно, адреналиновая — 128,3±0,04 с и 113,7±0,04 с, соответственно. При сочетании индукторов, к 4 мес. лечения отмечена достоверная положительная динамика времени АТ при достоверном ее отличии от ГК. При исследовании через год, также наблюдалось снижение достигнутых результатов. АТ при сочетании АДФ+адреналин, через 4 и 12 мес. — 42,2±0,01 с и 37,4±0,05 с (в ГК 51,9±0,31с), АДФ+коллаген — 33,3±0,04 с и 29,1±0,02 с (в ГК 38,4±0,12 с), адреналин+коллаген — 32,8±0,04 с и 28,7±0,12 с (в ГК 44,9±0,09 с), соответственно.

Таким образом, применение двух лечебных комплексов оказывает достоверное позитивное влияние на некоторые показатели сосудистого гемостаза у больных с достоверным преимуществом и через 4 мес. и через 12 мес. вальсартана.

Обсуждение

Обменные нарушения при МС носят сложный характер, сопровождаясь неизбежным ослаблением функций сосудистой стенки [1]. Изменения липидного спектра крови и активация ПОЛ снижают антиагрегационную активность стенки сосудов, приводя к росту АТ, что было показано при применении различных индукторов *in vitro*. При этом отмечается рост синтеза в стенке сосуда, участвующего в процессе адгезии фактора Виллебранда (ФВ), косвенно зарегистрированного по ускорению АТ с ристомицином. Временная венозная окклюзия позволила выявить ослабление в стенке сосуда обмена арахидоновой кислоты с сокращением образования в ней ведущего вазодилатора и антиагреганта — простаглицлина. Это подтверждено высокой активностью АТ на фоне временной венозной окклюзии с сочетаниями индукторов АТ, имеющих место в кровотоке. Малая динамика АТ при сочетании индукторов и ВАТ у пациентов на фоне временной ишемии сосудистой стенки свидетельствует о достоверном ослаблении ее антиагрегационной активности, свидетельствуя о высоком риске повторного тромбообразования.

Применение у включенных в исследование больных оцениваемых комплексов лечения, разли-

чающихся назначаемым АГП — БРА (вальсартан или лозартан), привело к нормализации АД и липидного обмена. Применение в составе лечебного комплекса вальсартана позволило нормализовать липидный спектр крови к 4 мес., тогда как включение лозартана обеспечило данный эффект только к 12 мес. лечения. Нестрогое соблюдение немедикаментозного лечения в случае применения в качестве АГП вальсартана не сопровождалось достоверной динамикой нормализации липидного профиля. Эти результаты позволяют считать вальсартан препаратом, способным в значительной степени потенцировать гиполипидемический эффект лечебного комплекса из пиоглиитазона, гипокалорийной диеты и дозированных ФН даже в случае нестрогого соблюдения двух последних составляющих. Вероятно, во многом за счет такого эффекта только в гр. больных, получавших вальсартан, удалось нормализовать сосудистый гемостаз, тогда как включение лозартана в лечебный комплекс лишь его улучшило.

Замедление АТ без венозной окклюзии и на ее фоне, во многом связано с ослаблением интенсивности ПОЛ крови, облегчая функционирование рецепторных и пострецепторных механизмов в первичном гемостазе. Уменьшение адгезивной способности тромбоцитов во многом обусловлено понижением синтеза ФВ в стенке сосуда на фоне лечения. Повышение резистентности тромбоцитов к перекиси водорода в результате лечения указывает на рост активности системы антиокисления в тромбоцитах и, в частности, каталазы и супероксиддисмутазы, способствуя восстановлению чувствительности кровяных пластинок к дезагрегационным влияниям стенки сосудов. Частично сохраняющийся у больных, прини-

мавших лозартан, комплекс патологических изменений связан с недостаточной динамикой продукции сосудистой стенкой антитромбина III и тканевого активатора плазминогена на фоне венозного застоя, указывая на сохранение тромбогенного риска. Достигнутые к 4 мес. терапии комплексом с лозартаном результаты оказались нестойкими и имели отрицательную динамику в дальнейшем при нестрогом соблюдении немедикаментозной коррекции.

Выводы

Применение лечебного комплекса, в состав которого входит вальсартан, способен нормализовать у больных АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, функцию сосудистой стенки за 4 мес. лечения. Последующее нестрогое соблюдение немедикаментозного компонента терапии при продолжении приема препарата сохраняет достигнутое улучшение липидного состава плазмы, активности в ней ПОЛ и гемостатических функций стенки сосудов до конца наблюдения (12 мес.). Вероятно, это связано с потенцирующим эффектом вальсартана на действие комплекса из пиоглиитазона, гипокалорийной диеты и дозированных ФН.

Использование в составе лечебного комплекса лозартана несколько улучшает, но не нормализует липидный спектр крови, ПОЛ и функцию сосудистой стенки за 4 мес. лечения. Последующее нестрогое соблюдение немедикаментозного компонента терапии, несмотря на постоянный прием препарата, приводит к достоверному снижению достигнутого положительного эффекта лечения, что указывает на сохранение тромбогенного риска у этой категории больных.

Литература

1. Алмазов В.А., Благодосклонная 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. Лаборат дело 1983; 6: 17-20.
3. Балуда, В.П. Манжеточная проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена системы гемостаза. Гемат трансф 1987; 9: 51-3.
4. Балуда, В.П., Деянов И.И. Значение определения анти-тромбогенных свойств стенки сосудов в профилактике тромбоза. Кардиология 1988; 5: 103-5.
5. Баркаган, З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза. Москва "Ньюдиамед — АО" 1999; 217 с.
6. Беляков Н.А., Мазуров В.И., Чубриева С.Ю. Метаболический синдром X. Часть I. История вопроса и терминология. Эффер тер 2000; 6 (2): 3-15.
7. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск 2000; 167 с.
8. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гид-
роперекисей липидов в плазме крови. Лабор дело 1983; 3: 33-6.
9. Громнацкий Н.И., Медведев И.Н. Фармакологическая и немедикаментозная коррекция метаболического синдрома при некоторых состояниях в клинике внутренних болезней. Москва 2004; 290 с.
10. 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.
11. 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.
12. Fridwald WT, Levy RJ, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clinical Chem 1972; 18: 499-502.
13. 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: 1300-31.

Поступила 15/03-2010