

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ НА ПЛАЗМЕННЫЙ И СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГОМЕОСТАЗ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

А. И. Венгеровский, Е. М. Идрисова, Э. А. Бушкова,
Е. И. Мананко, Н. М. Краснова¹

При метаболическом синдроме в сочетании с артериальной гипертензией комбинированное применение эналаприла и верапамила пролонгированного действия и эналаприла в сочетании с моксонидином достоверно повышает в крови больных уровень холестерина антиатерогенных липопротеинов высокой плотности, уменьшает коэффициенты атерогенности, концентрацию глюкозы, содержание гликолизированного гемоглобина, растворимых фибринмономерных комплексов, агрегационную активность тромбоцитов, активирует плазминоген; монотерапия эналаприлом не оказывает значимого влияния на показатели липидного, углеводного обмена, плазменного и сосудисто-тромбоцитарного гомеостаза.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, агрегация тромбоцитов, эналаприл, верапамил, моксонидин

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые нарушают углеводный, липидный, пуриновый обмены и вызывают артериальную гипертензию (АГ) [9]. При МС нарушается равновесие протромботической и фибринолитической активности крови, что обуславливает высокую частоту сосудистых катастроф различных локализаций, нередко с фатальным исходом [8, 15]. Увеличение риска тромбоза у больных МС связывают с гиперагрегацией тромбоцитов в результате воздействия комплекса обменных нарушений и гемодинамических факторов, а также с гипофибринолизом и гиперкоагуляцией вследствие повышения уровня фибриногена и активности факторов свертывания крови [1, 8]. АГ оценивается как одно из ведущих звеньев патогенеза МС. Рост артериального давления (АД) дополнительно ухудшает показатели плазменного и сосудисто-тромбоцитарного гомеостаза у больных МС [14]. Важно, чтобы антигипертензивные средства не только нормализовали АД, но и оказывали терапевтическое влияние на плазменный и сосудисто-тромбоцитарный гомеостаз, нарушенный при МС.

В настоящей работе представлены данные о влиянии ингибитора ангиотензинпревращающего фермен-

та (ИАПФ) эналаприла при монотерапии и в сочетании с недигидропиридиновым блокатором кальциевых каналов верапамилем пролонгированного действия и агонистом имидазолиновых (I_1) рецепторов моксонидином на динамику плазменного и сосудисто-тромбоцитарного гомеостаза у больных АГ, развившейся на фоне МС.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рандомизированное открытое контролируемое сравнительное исследование продолжительностью 6 мес включены 55 больных МС с АГ I – III степени, а также 15 практически здоровых добровольцев (контрольная группа). Диагноз МС устанавливали согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2007) [9] при наличии у больных абдоминального ожирения (окружность талии > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин) и двух из ниже перечисленных критериев: АД \geq 140/90 мм рт. ст., содержание триглицеридов \geq 1,7 ммоль/л, содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин, содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) > 3,0 ммоль/л, концентрация глюкозы натощак \geq 6,1 ммоль/л, концентрация глюкозы через 2 ч после теста толерантности к глюкозе (ТТГ) \geq 7,8 и < 11,1 ммоль/л. Обязательным критерием включения в исследование было наличие АГ. Диагноз АГ верифицировали на основании критериев ВНОК (2004) [11]: при АГ I степени систолическое АД составляло 140 – 159 мм рт. ст., диастолическое АД — 90 – 99 мм рт. ст., при АГ II степени систолическое АД достигало 160 – 179 мм рт. ст., диастолическое АД —

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. А. И. Венгеровский), кафедра факультетской терапии с курсом клинической фармакологии (зав. — акад. РАМН Р. С. Карпов) Сибирского государственного медицинского университета, Томск, 634050, ул. Московский тракт, 2.

Таблица 1. Влияние терапии эналаприлом в комбинации с верапамилом пролонгированного действия (1-я группа) или моксонидином (2-я группа) и монотерапии эналаприлом (3-я группа) на клинико-лабораторные показатели у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме ($M \pm SD$)

Показатель	Здоровые добровольцы ($n = 15$)	1-я группа больных ($n = 20$)			2-я группа больных ($n = 20$)			3-я группа больных ($n = 15$)		
		До лечения	После лечения	Δ , %	До лечения	После лечения	Δ , %	До лечения	После лечения	Δ , %
Возраст, лет	46,1 \pm 4,3	48,2 \pm 7,3			49,7 \pm 6,5			50,1 \pm 7,0		
Пол (м/ж)	3/12	9/11			4/16			4/11		
Стаж АГ, лет		11,4 \pm 3,2			13,9 \pm 3,5			11,1 \pm 2,4		
Систолическое АД, мм рт. ст	117,6 \pm 5,0	154,8 \pm 10,0 ¹	130,7 \pm 8,2 ²	-15,5	152,4 \pm 8,7 ¹	128,2 \pm 7,3 ²	-15,9	148,1 \pm 9,7 ¹	129,5 \pm 9,5 ²	-12,5
Диастолическое АД, мм рт. ст	75,6 \pm 6,7	98,7 \pm 5,9 ¹	84,8 \pm 8,6 ²	-14,0	102,3 \pm 4,2 ¹	87,3 \pm 5,6 ²	-14,0	99,6 \pm 4,9 ¹	87,7 \pm 4,8 ²	-12,0
ОХС, ммоль/л	4,5 \pm 0,2	6,7 \pm 1,0 ¹	6,5 \pm 1,0	-3,0	6,4 \pm 0,7 ¹	5,9 \pm 1,1	-7,8	6,2 \pm 0,5 ¹	6,3 \pm 1,1	1,6
Триглицериды, ммоль/л	1,3 \pm 0,1	1,9 \pm 0,2 ¹	1,6 \pm 0,2	-15,8	2,0 \pm 0,4 ¹	1,8 \pm 0,4	-10,0	2,0 \pm 0,3 ¹	1,9 \pm 0,4	-5,0
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,4 \pm 0,2	4,3 \pm 0,6 ¹	3,9 \pm 0,7	-9,3	4,1 \pm 0,2 ¹	3,7 \pm 0,6	-9,8	4,1 \pm 0,4 ¹	4,1 \pm 0,3 ¹	0
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,5 \pm 0,1	1,0 \pm 0,1 ¹	1,5 \pm 0,3 ²	50,0	1,1 \pm 0,1 ¹	1,5 \pm 0,2 ²	36,4	1,1 \pm 0,1 ¹	1,3 \pm 0,2	18,2
ОХС-ХС ЛПВП/ХС ЛПВП	2,3 \pm 0,2	5,4 \pm 0,2 ¹	3,3 \pm 0,4 ²	-38,0	5,3 \pm 0,3 ¹	3,5 \pm 1,1 ²	-34,0	4,9 \pm 0,8 ¹	4,0 \pm 1,0	-18,0
ОХС/ХС ЛПВП	3,2 \pm 0,5	6,0 \pm 0,2 ¹	4,0 \pm 0,4 ²	-33,0	5,8 \pm 0,4 ¹	4,2 \pm 0,1 ²	-27,6	5,7 \pm 0,5 ¹	4,9 \pm 0,7	-14,0
ХС ЛПНП/ХС ЛПВП	1,7 \pm 0,4	4,0 \pm 0,2 ¹	2,5 \pm 0,4 ²	-37,5	4,2 \pm 0,3 ¹	2,8 \pm 0,4 ²	-33,0	3,8 \pm 0,3 ¹	3,3 \pm 0,2 ¹	-13,0
Глюкоза натощак, ммоль/л	3,6 \pm 0,2	5,2 \pm 0,7 ¹	4,6 \pm 0,7 ²	-11,5	5,0 \pm 0,3 ¹	3,7 \pm 0,4 ²	-26,0	5,0 \pm 0,5 ¹	4,7 \pm 0,7 ¹	-6,0
Глюкоза через 2 ч после ТТГ, ммоль/л	3,9 \pm 0,3	6,8 \pm 0,3 ¹	6,3 \pm 0,6 ¹	-7,0	6,9 \pm 0,5 ¹	5,6 \pm 0,4 ¹	-18,8	6,5 \pm 0,9 ¹	6,4 \pm 0,7 ¹	-1,5
Гликолизированный гемоглобин, %	6,3 \pm 0,1	8,7 \pm 0,4 ¹	7,5 \pm 0,3 ^{1,2}	-13,8	8,8 \pm 0,3 ¹	7,3 \pm 0,2 ^{1,2}	-17,0	8,7 \pm 0,5 ¹	8,0 \pm 0,4 ¹	-8,0

Примечание. Здесь и табл. 2 различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению: ¹ — с показателями здоровых добровольцев, ² — с показателями до терапии, ³ — с показателями после терапии в 1-й группе больных, ⁴ — с показателями после терапии во 2-й группе больных; Δ , % — изменение показателя до и после лечения, %.

100 – 109 мм рт. ст., при АГ III степени систолическое АД повышалось до ≥ 180 мм рт. ст., диастолическое АД — до 110 мм рт. ст.

Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации. Лечение начинали после двухнедельной отмены лекарственных средств. Больные были рандомизированы на 3 группы методом случайного распределения (подготовлены списки рандомизационных кодов на основании последовательности случайных чисел, таблицы случайных чисел составлены с помощью компьютерного генератора) [6]. По критериям включения в исследование, полу, возрасту и длительности течения АГ больные всех групп были сопоставимы. Клинико-лабораторная характеристика больных до и после лечения представлена в табл. 1 и 2. Больные 1-й группы ($n = 20$) получали

внутри комбинированную терапию эналаприлом (энап, KRKA, Словения) в стартовой дозе 5 мг/сут в 2 приема и верапамилом пролонгированного действия (изоптин СР, “Abbott”, США) в стартовой дозе 120 мг/сут; больные 2-й группы ($n = 20$) принимали внутри эналаприл в той же дозе и моксонидин (физиотенз, “Solvay Pharmaceuticals”, Германия) в стартовой дозе 0,2 мг/сут. Больным 3-й группы ($n = 15$) назначали эналаприл внутри в стартовой дозе 5 мг/сут в 2 приема. Коррекцию доз эналаприла, верапамила и моксонидина проводили 1 раз в 1 – 2 недели по показателям клинического статуса и офисного измерения АД, при этом суточные дозы составляли: для эналаприла — 5 – 20 мг, верапамила — 240 мг, моксонидина — 0,2 – 0,6 мг. Контрольная группа здоровых доброво-

льцев ($n = 15$) была сопоставима с группами больных по полу и возрасту (табл. 1).

Исследования проводили до начала приема препаратов и через 6 мес терапии. Антигипертензивный эффект оценивали с помощью офисного измерения систолического и диастолического АД. Биохимическое исследование крови включало измерение содержания глюкозы натощак и через 2 ч после приема 75 г глюкозы (ГТГ), содержания гликолизированного гемоглобина, общего холестерина (ОХС), триглицеридов, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП. Для выявления риска ишемической болезни сердца рассчитывали коэффициенты атерогенности: ОХС — ХС ЛПВП/ХС ЛПНП, ОХС/ХС ЛПВП, ХС ЛПНП/ХС ЛПВП. Показатели углеводного обмена оценивали на основании рекомендаций ВОЗ

(1999), показатели липидного спектра — на основании Европейских рекомендаций III пересмотра (2003) [9].

В крови определяли количество тромбоцитов, протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), содержание фибриногена, растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК), активность антитромбина III (АТ-III) и плазминогена. ПВ выражали в виде международного нормализованного отношения (МНО [JNR]) по формулам: 1) $ПО = ПВ \text{ больного} / (ПВ \text{ контрольной плазмы} \cdot K)$, где ПО — протромбиновое отношение, К — нормализованный коэффициент; 2) $МНО = ПО^{МИЧ}$, где МИЧ — международный индекс чувствительности, который для данной серии тромбопластина составлял 1,1. Аг-

Таблица 2. Влияние терапии эналаприлом в комбинации с верапамилом пролонгированного действия (1-я группа) или моксонидином (2-я группа) и монотерапии эналаприлом (3-я группа) на плазменно-тромбоцитарный гомеостаз у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме ($M \pm SD$)

Показатель	Здоровые добровольцы ($n = 15$)	1-я группа больных ($n = 20$)			2-я группа больных ($n = 20$)			3-я группа больных ($n = 15$)		
		До лечения	После лечения	Δ , %	До лечения	После лечения	Δ , %	До лечения	После лечения	Δ , %
Тромбоциты, $10^3/\text{мм}^3$	240,7 ± 18,9	255,6 ± 20,2	238,3 ± 21,9	- 6,8	234,3 ± 22,6	256,2 ± 26,7	9,3	264,7 ± 27,0	262,6 ± 28,7	- 0,8
МНО	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0
Фибриноген, г/л	3,2 ± 0,1	3,4 ± 0,3	3,5 ± 0,5	2,9	3,0 ± 0,4	3,3 ± 0,5	10,0	3,3 ± 0,4	3,0 ± 0,3	- 9,0
РФМК, мг %	2,7 ± 0,2	5,7 ± 1,1 ¹	3,6 ± 1,2 ²	- 37,0	5,6 ± 1,0 ¹	3,4 ± 0,6 ²	- 39,3	5,0 ± 0,4 ¹	3,2 ± 0,5 ²	- 36,0
АЧТВ, с	33,9 ± 0,8	35,3 ± 1,8	40,1 ± 1,2 ²	13,6	30,8 ± 1,2	37,0 ± 1,9 ²	20,0	35,8 ± 3,0	35,6 ± 1,2	- 0,6
Плазминоген, %	126,1 ± 8,0	94,6 ± 7,9 ¹	122,2 ± 8,3 ²	29,0	95,8 ± 5,3 ¹	117,4 ± 8,1 ²	22,0	91,8 ± 10,9 ¹	93,6 ± 8,2 ¹	1,9
АТ-III, %	97,8 ± 7,1	102,5 ± 7,5	100,9 ± 9,2	- 1,6	98,4 ± 10,1	99,2 ± 8,9	0,8	98,8 ± 8,7	96,8 ± 9,7	- 2
Спонтанная агрегация, размер агрегатов, усл. ед.	0,6 ± 0,1	0,8 ± 0,3	0,9 ± 0,5	12,5	0,8 ± 0,3	1,0 ± 0,6	25,0	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,5	0
Агрегация тромбоцитов после добавления индукторов:										
АДФ (2,5 мкг/мл), светопропускание, %	52,1 ± 4,2	65,2 ± 2,4 ¹	51,0 ± 2,9 ²	- 21,8	66,9 ± 3,7 ¹	54,2 ± 3,7 ²	- 19,0	67,1 ± 2,8 ¹	67,3 ± 3,4 ^{1,3,4}	0,3
АДФ (2,5 мкг/мл), размер агрегатов, усл. ед.	5,2 ± 1,2	4,7 ± 0,8	4,9 ± 1,0	4,3	4,7 ± 0,8	5,2 ± 0,9	10,6	5,2 ± 1,1	5,2 ± 1,2	0
АДФ (5 мкг/мл), светопропускание, %	56,3 ± 4,9	76,9 ± 5,0 ¹	50,9 ± 5,9 ²	- 34,0	77,4 ± 3,4 ¹	58,8 ± 4,8 ²	- 24,0	75,3 ± 5,0 ¹	68,7 ± 4,7	- 8,8
АДФ (5 мкг/мл), размер агрегатов, усл. ед.	5,0 ± 0,5	4,3 ± 0,4	4,9 ± 0,4	14,0	4,3 ± 0,7	5,1 ± 0,4	18,6	5,0 ± 0,5	5,2 ± 0,7	4,0
Адреналин (2,5 мкг/мл), светопропускание, %	47,3 ± 5,3	55,4 ± 5,4	52,6 ± 7,5	- 5,0	51,8 ± 4,3	52,5 ± 1,8	1,4	54,3 ± 7,8	53,9 ± 5,5	- 0,7
Адреналин (2,5 мкг/мл), размер агрегатов, усл. ед.	3,1 ± 0,5	3,4 ± 0,4	4,0 ± 0,5	17,6	3,6 ± 0,4	4,1 ± 0,6	13,9	3,3 ± 0,5	3,5 ± 0,6	6
Адреналин (5 мкг/мл), светопропускание, %	52,9 ± 6,6	62,8 ± 9,5	55,8 ± 8,9	- 11	61,9 ± 9,0	63,6 ± 7,5	2,7	60,9 ± 9,6	61,0 ± 8,3	0,1
Адреналин (5 мкг/мл), размер агрегатов, усл. ед.	3,7 ± 0,1	4,1 ± 0,5	4,3 ± 0,7	4,8	3,9 ± 0,4	4,4 ± 0,5	12,8	4,1 ± 0,6	4,4 ± 0,4	3,4
Коллаген (1 мг/мл), светопропускание, %	50,1 ± 4,2	87,3 ± 3,6 ¹	74,5 ± 4,3 ^{1,2}	- 14,6	82,2 ± 5,3 ¹	70,0 ± 5,9 ^{1,2}	- 14,8	74,6 ± 6,6 ¹	72,8 ± 5,2 ¹	- 2,4
Коллаген (1 мг/мл), размер агрегатов, усл. ед.	3,2 ± 0,3	3,5 ± 0,6	3,9 ± 0,7	11,4	3,8 ± 0,5	4,3 ± 0,7	13,2	4,1 ± 0,8	4,3 ± 0,6	4,9

регационную активность тромбоцитов исследовали на двухканальном лазерном анализаторе (“Биола”, Россия) с одновременной регистрацией светопропускания и средних размеров агрегатов в богатой тромбоцитами плазме крови. В качестве индукторов агрегации тромбоцитов использовали АДФ (2,5; 5 мкг/мл), адреналин (2,5; 5 мкг/мл) и коллаген (1 мг/мл). Для изучения спонтанной агрегации тромбоцитов анализировали агрегационную кривую, записанную в течение 2 мин без введения индукторов.

Результаты обрабатывали методом парных сравнений по критерию Вилкоксона — Манна — Уитни, вероятность ошибочного вывода не превышала 5 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне комбинированной терапии эналаприлом с верапамилом пролонгированного действия (1-я группа), эналаприлом с моксонидином (2-я группа) и монотерапии эналаприлом (3-я группа) у всех больных нормализовалось систолическое и диастолическое АД (табл. 1).

У больных АГ при МС до лечения содержание ОХС, ХС ЛПНП и триглицеридов в крови регистрировались на более высоком уровне, чем у здоровых добровольцев, количество ХС ЛПВП уменьшалось, коэффициенты атерогенности повышались. После завершения шестимесячной комбинированной антигипертензивной терапии уровень антиатерогенных ЛПВП в крови возрастал на 36,4 – 50 % ($p < 0,05$), коэффициенты атерогенности снижались на 27,6 – 38 % ($p < 0,05$) по сравнению с коэффициентами до лечения. Эти показатели были такими же, как у здоровых добровольцев. Комбинированная фармакотерапия существенно не изменяла уровни ОХС, ХС ЛПНП и триглицеридов в крови. При приеме одного эналаприла содержание ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицеридов, коэффициенты атерогенности оставались такими же, как до лечения (табл. 1). Улучшение липидного спектра крови при комбинированной фармакотерапии, вероятно, связано с положительным влиянием верапамила и моксонидина на метаболизм липидов [5, 10].

До лечения больных АГ с МС содержание глюкозы натощак и через 2 ч после ТТГ, а также количество гликозилированного гемоглобина было достоверно выше, чем у здоровых добровольцев. На фоне терапии эналаприлом с верапамилом (1-я группа) и эналаприлом в сочетании с моксонидином (2-я группа) уровень глюкозы натощак снижался на 11,5 – 26 % ($p < 0,05$) и не отличался от содержания глюкозы у здоровых добровольцев. Постпрандиальный уровень глюкозы при комбинированной терапии значимо не изменялся. Количество гликолизированного гемоглобина на фоне антигипертензивной терапии у больных 1-й и 2-й групп уменьшалось на 13,8 – 17 % ($p < 0,05$), хотя оставалось достоверно выше, чем у здоровых добровольцев. В 3-й группе больных, леченных эналаприлом, содержание глюкозы натощак и после проведения ТТГ, уровень гликозилированного гемоглобина снижа-

лись незначительно (табл. 1). Эти данные косвенно свидетельствуют о снижении инсулинорезистентности периферических тканей при совместном действии эналаприла с верапамилом и эналаприла с моксонидином [12].

В крови больных АГ в сочетании с МС до начала лечения количество тромбоцитов, МНО, АЧТВ, содержание фибриногена и активность АТ-III определялись в пределах установленных норм, активность плазминогена была на 24 – 27 % ($p < 0,05$) ниже, чем у здоровых добровольцев. На старте терапии содержание РФМК достоверно превышало показатель, регистрируемый у здоровых добровольцев. После шестимесячной терапии количество тромбоцитов и МНО во всех группах достоверно не изменялись; АЧТВ удлинялось у больных 1-й и 2-й групп на 13,6 и 20 % ($p < 0,05$) соответственно, тогда как в 3-й группе данный показатель оставался таким же, как до лечения. В нашем исследовании содержание фибриногена и активность АТ-III в крови к концу терапии у всех больных существенно не изменялись и оставались в пределах нормы, как и до лечения. Активность плазминогена увеличивалась в результате комбинированной антигипертензивной терапии на 22 – 29 % ($p < 0,05$) и была сопоставима с активностью, определяемой у здоровых добровольцев. После терапии количество РФМК в крови больных всех групп снижалось на 36 – 39,3 % ($p < 0,05$) и становилось таким же, как в норме (табл. 2).

Адреналин, АДФ и коллаген являются основными индукторами агрегации тромбоцитов, которая возникает вследствие связывания этих веществ со специфическими рецепторами на тромбоцитах. В естественных условиях в кровотоке на тромбоциты воздействует несколько индукторов агрегации, поэтому даже умеренное повышение концентрации одного из них может за счет потенцирующего и синергитического эффектов приводить к значительной активации тромбоцитов. Усиление агрегационной активности тромбоцитов у больных МС обусловлено глубокими нарушениями липидного обмена, активацией перекисного окисления липидов плазмы и тромбоцитов, усилением синтеза в стенке сосудов фактора Виллебранда и интенсификацией образования в тромбоцитах тромбосана А₂ [1]. В проведенном нами исследовании агрегация тромбоцитов до начала лечения усиливалась под влиянием АДФ (2,5, 5 мкг/мл) и коллагена (1 мкг/мл) по сравнению с агрегацией у здоровых добровольцев. В результате комбинированной терапии агрегационная активность тромбоцитов достоверно уменьшалась при добавлении АДФ в концентрациях 2,5 и 5 мкг/мл на 19 – 21,8 % и 24 – 34 % ($p < 0,05$) соответственно и не отличалась от показателей здоровых добровольцев. Назначение одного эналаприла не влияло на вызванную АДФ агрегацию тромбоцитов (при добавлении АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл агрегация была достоверно выше, чем у больных 1-й, 2-й групп и здоровых добровольцев). Агрегация тромбоцитов, индуцированная коллагеном, к концу терапии осталась повы-

шенной во всех группах, хотя после завершения комбинированной терапии степень агрегации тромбоцитов, оцениваемая по кривой светопротекания, достоверно уменьшалась на 15 %. Во всех группах больных до и после антигипертензивной терапии степень спонтанной и индуцированной агрегации, устанавливаемая по кривым среднего размера агрегатов, была сопоставима с показателями здоровых добровольцев (табл. 2).

В литературе имеются противоречивые данные о влиянии ИАПФ на агрегацию тромбоцитов. В ряде исследований отмечено достоверное снижение агрегации, в других — установлено, что ИАПФ не оказывают влияния на активность тромбоцитов [2, 4, 13]. В данном исследовании монотерапия эналаприлом не приводила к статистически значимому снижению агрегации тромбоцитов. Вероятно, положительные изменения агрегационной способности тромбоцитов при комбинированной терапии обусловлены действием верапамила и моксонидина. Антиагрегантное действие блокаторов кальциевых каналов возникает за счет нарушения кинетики ионов кальция, блокирования α -адренорецепторов, фосфодиэстеразы цАМФ, торможения продукции тромбоксана A_2 в тромбоцитах, стимуляции образования простаглицина в эндотелии сосудов [3]. Антиагрегантное действие агонистов имидазолиновых рецепторов обусловлено прямым действием на рецепторы мембран тромбоцитов, снижением концентрации эндотелина, тромбоксана A_2 , ингибитора активатора плазминогена и повышением уровня окиси азота [7].

Таким образом, для лечения АГ у больных МС может быть рекомендована комбинированная терапия эналаприлом с верапамилом пролонгированного действия и эналаприлом в сочетании с моксонидином, так как она оказывает более благоприятное влияние на показатели липидного, углеводного обмена и плазменного и сосудисто-тромбоцитарного гомеостаза по сравнению с монотерапией эналаприлом.

ВЫВОДЫ

1. Эналаприл при монотерапии и в комбинации с верапамилом пролонгированного действия или моксонидином обеспечивает сопоставимое снижение систолического и диастолического артериального давления у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме.

2. Комбинированное применение эналаприла с верапамилом пролонгированного действия или моксонидином достоверно повышает уровень холестерина антиатерогенных липопротеинов высокой плотности, снижает коэффициенты атерогенности, содержание глюкозы натошак и гликолизированного гемоглобина. Лечение одним эналаприлом не оказывает терапевтического влияния на показатели липидного и углеводного обмена.

3. При совместном назначении эналаприла и верапамила, эналаприла и моксонидина уменьшаются содержание в крови растворимых фибринмономерных комплексов и индуцированная АДФ и коллагеном агрегация тромбоцитов, возрастает активность плазминогена, удлиняется активированное частичное тромбопластиновое время. Монотерапия эналаприлом не оказывает положительного влияния на плазменный и сосудисто-тромбоцитарный гомеостаз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. И. Громнацкий, И. Н. Медведев, *Межд. мед. ж.*, **5**(5), 413 – 415 (2002).
2. В. С. Задонченко, Т. В. Адашева, О. Ю. Демичева и др., *Consilium medicum*, **6**(9), 663 – 668 (2004).
3. Ю. А. Карпов, *Рус. мед. ж.*, **14**(20), 1484 – 1488 (2006).
4. Л. Л. Кириченко, Ж. Ю. Дворянчикова, А. П. Шарандак и др., *Сердечная недостаточность*, **5**(5), 249 – 251 (2004).
5. А. И. Мартынов, О. Д. Остроумов, В. И. Мамаев и др., *Клин. мед.*, **79**(8), 8 – 11 (2001).
6. О. Г. Мелихов, Е. П. Шаврикова, *Клиническая фармакология и терапия*, **8**(4), 88 – 92 (1999).
7. В. Б. Мычка, В. П. Масенко, И. Е. Чазова, *Пробл. эндокринолог.*, **52**(5), 5 – 10 (2006).
8. В. Б. Мычка, И. Е. Чазова, *Метаболический синдром*, Медиа Медика, Москва (2004).
9. Рекомендации ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома, *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, **6** (Приложение 2), 4 – 26 (2007).
10. Э. Р. Сыртланова, Л. Т. Гильмутдинова, *Кардиол.*, **43**(3), 33 – 35 (2003).
11. И. Е. Чазова, С. А. Бойцов, Д. В. Небиеридзе, *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, **3**(4), 90 – 98 (2004).
12. G. Bakris, *J. Diabet. Care*, **29**, 2592 – 2597 (2006).
13. J. Lopez-Sendon, K. Swedberg, J. McMurray, et al., *J. Eur. Heart*, **25**(9), 1454 – 1470 (2004).
14. G. Mule and G. Cerasola, *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, **8**(3), 195 – 201 (2006).
15. E. Standl, *J. Eur. Heart*, **7**(D), 10 – 13 (2005).

Поступила 14.05.08

THE INFLUENCE OF ANTIHYPERTENSIVE AGENTS ON PLASMATIC AND VASCULAR-THROMBOCYTIC HOMEOSTASIS IN METABOLIC SYNDROME

A. I. Vengerovskii, E. M. Idrisova, E. A. Bushkova, E. I. Mananko, and N. M. Krasnova

Siberian State Medical University, Moskovskii tract 2, Tomsk, 634050, Russia

The combined therapy with enalapril and prolonged-release verapamil, as well as with enalapril and moxonidine significantly increases the level of antiatherogenic high-density-lipoprotein cholesterol, reduces the atherogenicity coefficients, decreases the concentrations of glucose, glycosylated hemoglobin, and soluble fibrinmonomeric complexes and the aggregation activity of thrombocytes, activates plasminogen in the blood of patients under conditions of metabolic syndrome with arterial hypertension. At the same time the enalapril monotherapy has no significant influence on the parameters of lipid and carbohydrate metabolism and the plasmatic and vascular-thrombocytic homeostasis.