

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

## КОРРЕКТИРУЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИУРЕТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Медведев И.Н., Носова Т.Ю.

*Курский институт социального образования (филиал) РГСУ*

**Цель:** Провести сравнительную оценку влияния гипотиазида и индапамида на агрегационную способность тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с абдоминальным ожирением.

**Материалы и методы:** 28 больным назначен гипотиазид на 16 нед., другой группе больных из 31 пациентов – индапамид 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 критерием Стьюдента.

**Результаты:** Применение гипотиазида у больных артериальной гипертонией с абдоминальным ожирением оказывает позитивное влияние на синдром пероксидации и оптимизирует агрегацию тромбоцитов. Продолжительное применение индапамида 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 индапамида с немедикаментозными средствами.

Распространяясь все шире среди населения России и развитых стран, артериальная гипертония (АГ) нередко сочетается с абдоминальным ожирением (АО) [1,2], которое само по себе и особенно в совокупности с АГ способно вызывать повышение внутрисосудистой активности тромбоцитов [1]. При этом состояние первичного гемостаза у больных АГ с АО и терапевтические возможности влияния на него современных гипотензивных средств нельзя считать полностью изученными.

В настоящее время в мире достаточно широко применяются диуретики, современным представителем которых является индапамид. Признано, что эти препараты способны регулировать электролитный баланс и объем жидкости в организме, в значительной мере улучшая качество жизни и увеличивая ее продолжительность у больных с АГ [1]. Вместе с тем, не до конца изучено действие различных представителей диуретиков у больных АГ с АО на тромбоцитарный гемостаз. В этой связи сформулирована цель исследования: провести сравнительную оценку влияния

представителей двух диуретических средств – гипотиазида и индапамида на агрегационную способность тромбоцитов у больных АГ с АО.

### Материалы и методы

Под наблюдением находилось 59 больных АГ 1-3 степени, риск 2-3 в т.ч. 25 мужчин и 34 женщины среднего возраста (критерии ВОЗ/МОАГ (1999)). У больных отмечалось АО (индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>, 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 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 Диагностикум", общие липиды (ОЛ) набором фирмы "Лахема" Чешской республики, ХС ЛПНП

рассчитывали по W.Friedwald et. al. [9], ХС ЛПОНП по формуле (содержание ТГ/2,2). Уровень общих фосфолипидов (ОФЛ) определяли по содержанию фосфора [3]. Трактовка результатов производилась согласно критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертонии [10, 11, 12]. Активность внутритромбоцитарного перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по концентрации ацилгидроперекисей (АГП) [4], базального и стимулированного уровня малонового диальдегида (МДА), в реакции восстановления тиобарбитровой кислоты [13] в модификации [5]. Внутритромбоцитарную антиоксидантную систему характеризовали активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [6]. Осуществлялся подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови с помощью камеры Горяева, оценка длительности кровотечения и определение адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов (АААТ) при контакте с поверхностью кожной ранки по методам Шитиковой А.С. (1999) [7]. Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом 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.) [8], 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. С целью коррекции артериального давления и определения динамики агрегационной активности 28 больным АГ с АО на 16 нед. лечения назначался препарат гипотиазид 25 мг утром. Остальным 31 пациенту рекомендовался индапамид 5,0 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 ре-

зультатов проведена с использованием критерия Стьюдента.

#### Результаты исследования

При лечении обоими препаратами побочных эффектов не выявлено. У больных АГ с АО обеих групп достигнут стабильный гипотензивный эффект. В исходе цифры артериального давления у пациентов составляли – систолическое –  $163,2 \pm 1,7$  мм.рт.ст, диастолическое –  $94,6 \pm 3,2$  мм.рт.ст. Через 4 мес. лечения индапамидом артериальное давление стабилизировалось на уровне: систолическое –  $129,4 \pm 0,6$  мм.рт.ст., диастолическое –  $90,1 \pm 0,2$  мм.рт.ст. При назначении гипотиазида артериальное давление стабилизировали на уровне: систолическое  $133,6 \pm 0,5$  мм.рт.ст., диастолическое –  $92,8 \pm 0,4$  мм.рт.ст.

Прием обоих препаратов больными АГ с АО на протяжении 16 нед. не сопровождалось достоверной динамикой антропометрических показателей, что свидетельствует о сохранении у них объема висцеральной жировой ткани и отсутствии влияния диуретиков на жировые депо.

У больных в исходе выявлена гиперлипидемия II б типа с активацией свободнорадикального окисления липидов плазмы. Индапамид не влиял на липидный спектр крови (ОЛ –  $7,47 \pm 0,04$  г/л., общий холестерин и триглицериды  $5,02 \pm 0,002$  ммоль/л. и  $2,82 \pm 0,03$  ммоль/л., соответственно), не повышая концентрации ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП и не влияя на содержание ОФЛ ( $3,42 \pm 0,03$  ммоль/л.). Индифферентность индапамида 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.

Индапамид достоверно тормозил активированное внутритромбоцитарное ПОЛ. Содержание АГП в тромбоцитах на фоне применения препарата составило  $2,03 \pm 0,04$  Д<sub>233</sub>/10<sup>9</sup> тр. (в исходе  $2,80 \pm 0,04$  Д<sub>233</sub>/10<sup>9</sup> тр.), базальный и стимулированный МДА так же снизились, составив  $0,88 \pm 0,06$  нмоль/10<sup>9</sup> тр. и  $7,18 \pm 0,04$  нмоль/10<sup>9</sup> тр., соответственно. В конце

курса лечения индапамидом развилось достоверное уменьшение секреции МДА тромбоцитами –  $6,30 \pm 0,05$  нмоль/ $10^9$  тр. (в исходе  $6,56 \pm 0,01$  нмоль/ $10^9$  тр.). Достоверного позитивного воздействия гипотиазид на интенсивность ПОЛ в ходе исследования зарегистрировано не было.

Антиоксидантные ферменты тромбоцитов у пациентов в конце лечения индапамидом достоверно повысили свою активность – каталаза до  $9200,0 \pm 10,15$  МЕ/ $10^9$  тр. и СОД до  $1450,0 \pm 2,14$  МЕ/ $10^9$  тр., по сравнению с исходом ( $7550,0 \pm 22,38$  МЕ/ $10^9$  тр. и  $1320,0 \pm 3,02$  МЕ/ $10^9$  тр.), соответственно,  $P < 0,01$ ). Гипотиазид достоверно не влиял на активность антиоксидантной защиты кровяных пластинок пациентов.

Терапия у больных АГ с АО индапамидом способствовала положительной динамике тромбоцитарного гемостаза. Количество тромбоцитов осталось на прежнем уровне. Длительность кровотечения у больных (в исходном состоянии –  $92,7 \pm 0,05$  с.) на фоне терапии претерпела положительную динамику, составив через 16 нед. –  $112,7 \pm 0,04$  с. Адгезивно-агрегационная активность тромбоцитов снизилась, достигнув к концу курса лечения –  $38,0 \pm 0,06\%$ . Агрегационная активность тромбоцитов в исходном состоянии у лиц с АГ и АО оказалась нарушенной. Наиболее активно АТ развивалась под влиянием коллагена ( $26,0 \pm 0,15$  с.), несколько медленнее с АДФ и ристомицином, еще позднее с  $H_2O_2$  ( $38,0 \pm 0,07$  с.) и тромбином ( $43,6 \pm 0,08$  с.). Самая поздняя АТ у больных наступала под влиянием адреналина ( $76,2 \pm 0,02$  с.) Сочетание индукторов способствовало их взаимопотенцированию и ускорению АТ у больных, возникало быстрее, чем у здоровых людей (табл. 1).

По завершению курса лечения индапамидом у больных зарегистрировано торможение АТ. Наиболее активно тромбоциты больных реагировали на коллаген, АДФ и ристомицин, менее активно на  $H_2O_2$  и тромбин. Максимальная длительность возникновения АТ наблюдалась у адреналина ( $92,6 \pm 0,03$  с.). При сочетании индукторов АТ замедлялась в равной сте-

пени при всех примененных комбинациях (табл.). В ходе исследования позитивных сдвигов в состоянии гемостаза лиц с АГ и АО, принимавших гипотиазид зарегистрировано не было.

### Обсуждение

Использованные в исследовании препараты из группы диуретиков не оказывают влияния на липидный обмен и антропометрические показатели, т. е. жировые депо. Для уменьшения массы тела у больных АГ с АО назначение индапамида должно сочетаться с гипокалорийной диетой и физическими нагрузками. Ослабление ПОЛ в жидкой части крови и нормализация артериального давления на индапамиде 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 АААТ и АТ у больных на фоне применения индапамида 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 развития АТ под влиянием ристомицина у больных на фоне приема индапамида 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  $H_2O_2$  указывает на возросшую активность системы антиокисления в тромбоцитах и, в частности, каталазы и супероксиддисмутазы, что было подтверждено прямым исследованием их активности в кровяных пластинках.

Есть основания считать, что индапамид способен снижать у больных АГ с АО адгезивную и агрегационную функцию тромбоцитов, возможно за счет ослабле-

ния ПОЛ в мембранах тромбоцитов и систем, в т.ч. тромбоксанообразования. уменьшения активности их ферментных

**Таблица 1.** Динамика агрегационной активности тромбоцитов больных АГ с АО на фоне лечения индапамидом

Параметры		Индапамид, n=33, M±m				Контроль, n=24, M±m
		Исходные значения	4 нед.	16 нед.	4 нед. после отмены	
Агрегация тромбоцитов	АДФ, с	28,5± 0,07	30,7± 0,02 P <sub>1</sub> < 0,05	39,5± 0,12 P <sub>1</sub> < 0,01	28,1± 0,05 *	43,5± 0,01 P<0,01
	Коллаген, с	26,0± 0,15	29,1± 0,11 P <sub>1</sub> < 0,05	31,5± 0,07 P <sub>1</sub> < 0,01	26,9± 0,21 *	33,4± 0,12 P<0,01
	Тромбин, с	42,9± 0,02	44,8± 0,07 P <sub>1</sub> < 0,05	53,6± 0,22 P <sub>1</sub> < 0,01	41,7± 0,09 *	56,0± 0,10 P<0,01
	Ристомидин, с	32,1± 0,09	34,7± 0,03 P <sub>1</sub> < 0,01	41,0± 0,06 P <sub>1</sub> < 0,01	34,5± 0,06 *	45,0± 0,06 P<0,01
	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , с	38,0± 0,07	39,9± 0,05 P <sub>1</sub> < 0,05	44,3± 0,05 P <sub>1</sub> < 0,01	38,5± 0,12 *	47,8± 0,15 P<0,01
	Адреналин, с	76,2± 0,02	80,5± 0,06 P <sub>1</sub> < 0,01	92,6± 0,03 P <sub>1</sub> < 0,01	75,2± 0,03 *	98,0± 0,2 P<0,01
	АДФ+адреналин, с	24,8± 0,08	25,7± 0,04 P <sub>1</sub> < 0,05	29,5± 0,12 P <sub>1</sub> < 0,01	25,0± 0,12 *	35,0± 0,07 P<0,01
	АДФ+коллаген, с	19,1± 0,11	10,9± 0,05 P <sub>1</sub> < 0,05	23,9± 0,06 P <sub>1</sub> < 0,01	22,6± 0,05 *	25,1± 0,05 P<0,01
	Адреналин+коллаген, с	16,9± 0,12	19,0± 0,05 P <sub>1</sub> < 0,05	25,0± 0,08 P <sub>1</sub> < 0,01	16,1± 0,10 *	29,2± 0,03 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.

Принимая во внимание угасание положительных эффектов индапамида у больных АГ с АО после его отмены, терапия им должна быть длительной. Долговременное назначение индапамида 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, свидетельствуя, что одной стабилизации гемодинамики у больных АГ с АО не достаточно для про-

филактики у них тромбоцитарных осложнений.

#### Выводы

1. Индапамид у больных артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением корректирует ПОЛ в тромбоцитах, уменьшает тромбопластинообразование, оптимизируя показатели тромбоцитарного гемостаза.

2. Назначение гипотиазида достоверно не влияет на тромбоцитарный гемостаз у больных АГ с АО в оцениваемые сроки наблюдения.

3. Для коррекции массы тела у больных АГ с АО необходимо сочетать назначение индапамида с немедикаментозными средствами.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб:Изд. СПб. ГМУ;1999. 208С.
2. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией. // Тер.архив.1998. № 12.С.19.
3. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск "Беларусь",1982. 336С.
4. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лабор. дело.1983.№ 3.С. 33.
5. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз.// Бюлл. экспер. биологии и медицины.1979. №5.С. 414.
6. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте. Тер. архив.1998. № 12. С.19.
7. Шитикова А.С. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. Под ред. Петрищева Н.Н., Папаян Л.П. СПб.:1999. 117С.
8. Углова М.В., Углов Б.А., Архипов В.В. и др. Применение методов морфометрии и статического анализа в морфологических исследованиях. Куйбышев.-1982. 46 С.
9. 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. P. 499.
10. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years. European Heart Journal 1998. №19.P.3.
11. Pyorala K., De Backer G., Graham J. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Task Force European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. European Heart Journal. 1994. №15.P.1300.
12. Report of the National Cholesterol Education program: expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood in adults. Arch intern. Med. 1988. №148.P.36.
13. Schmith J.B., Ingerman C.M., Silver M.J. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin production by human platelet. J. lab. Clin.Med.1976. № 88.P.167.

#### **CORRECTING POSSIBILITIES OF DIURETICS IN TREATMENT OF PLATELETS AGGREGATION DISORDERS IN ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS WITH ABDOMINAL ADIPOSITY**

Medvedev I.N., Nosova T.Yu.

*Kursk institute of social education*

*Purpose.* To make valuation of effectiveness of correction of aggregative platelet activeness, in arterial hypertension patients with abdominal liquefaction with the help hydrochlorothiazide, indapomide.

*Materials and methods.* Hydrochlorothiazide was prescribed to 28 patients for 16 weeks duration and indapomide was prescribed to 31 patients for 16 weeks duration. Dynamics of lipid blood spectrum, peroxide oxidation of lipids platelets, antioxidant protection of liquid part of blood and blood plates, and aggregative platelet activeness were valued. The results were worked out by Student's criteria.

*Results.* The usage of indapomide for arterial hypertension patients with abdominal liquefaction positively influences on peroxidation syndrome, and optimizes platelet aggregation. Long-time usage of indapomide is able to fix the achieved effect. As for hydrochlorothiazide, there was no significant influence on evaluation indices.

*Conclusion.* For weight losing in arterial hypertension patients with abdominal liquefaction it's necessary to combine indapomide together with nonmedical ways of treatment.

