

Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на плазменный, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и перекисное окисление липидов у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом

Краснова Н.М., Бушкова Э.А.

Influence of combined antihypertensive therapy on plasmatic, vascular-thrombocytic hemostasis and lipid peroxidation in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension

Krasnova N.M., Bushkova E.A.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Краснова Н.М., Бушкова Э.А.

Изучено влияние антигипертензивной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом (энап) и эналаприлом в комбинации с блокатором кальциевых каналов верапамилом СР пролонгированного действия (изоптин СР) на динамику плазменного, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и перекисного окисления липидов (ПОЛ) у больных метаболическим синдромом, осложненным артериальной гипертензией (АГ). Комбинированное применение эналаприла и верапамила достоверно уменьшает в крови больных концентрацию глюкозы натощак, содержание гликированного гемоглобина, агрегационную активность тромбоцитов, подавляет ПОЛ, повышает содержание холестерина липопротеинов высокой плотности, снижает коэффициент атерогенности. Комбинированная терапия эналаприлом и верапамилом СР может быть рекомендована для лечения АГ у больных метаболическим синдромом.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, агрегация тромбоцитов, перекисное окисление липидов, эналаприл, верапамил СР.

The impact of antihypertensive therapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril (enap) and with enalapril in combination with the long-acting calcium channel blocker verapamil SR (isoptin SR) on changes of plasmatic, vascular-thrombocytic hemostasis and lipid peroxidation in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension was studied. Combined therapy with enalapril and verapamil significantly reduces the fasting glucose and glycated hemoglobin concentrations, the aggregation activity of thrombocytes in the patient's blood, inhibits the lipid peroxidation, increases the level of high-density lipoprotein cholesterol, and decreases the coefficient of atherogenicity. Combined therapy with enalapril and verapamil SR can be recommended for treatment of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, arterial hypertension, platelet aggregation, lipid peroxidation, enalapril, verapamil SR.

УДК 616.12-008.331-092:615.225.2

Введение

Метаболический синдром (МС) представляет собой сочетание артериальной гипертензии (АГ), абдоминально-висцерального ожирения, дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе (ТТ), инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, гиперурикемии, микроальбуминурии, патологии гемостаза [3]. При МС нарушается равновесие протромботической и фибринолитической активности крови, что обуславливает высокую частоту сосудистых катастроф различных локализаций, нередко с фатальным исходом [20]. Увеличение тромботической угрозы у больных МС связывают с гиперагрегацией тромбоцитов в результате воздействия комплекса обменных нарушений и гемодинамических факторов, а также с гипофибринолизом и гиперкоагуляцией вследствие повыше-

ния уровня фибриногена и активности факторов свертывания крови [7, 17]. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у данной группы больных возрастает за счет активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), стимулами которого становятся инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, АГ, повышение уровня свободных жирных кислот, дислипидемия [1]. АГ оценивается как ведущее звено патогенеза МС. Рост артериального давления (АД) ухудшает показатели плазменного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и усиливает ПОЛ у больных МС. Антигипертензивная терапия при МС направлена не только на снижение АД, но также должна нормализовать плазменный и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и липопероксидацию.

Цель исследования — оценить влияние комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) эналаприла (энап) и недигидропиридинового блокатора кальциевых каналов верапамила СР пролонгированного действия (изоптин СР) на динамику плазменного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и ПОЛ у больных МС в сочетании с АГ.

Материал и методы

В рандомизированное открытое контролируемое сравнительное исследование продолжительностью 6 мес включены 35 больных МС, страдающих АГ I—III степени. Диагноз МС устанавливали по критериям АТФ III (2001) [28], ACE (2003) [18]. Обязательным критерием включения в исследование было наличие АГ. Верификацию диагноза АГ осуществляли на основании критериев ВОЗ и МОАГ (1999) [23].

Критериями исключения из исследования служили симптоматическая и злокачественная АГ, тяжелые на-

рушения функций печени и почек, хронические заболевания в стадии обострения, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии менее чем за 6 мес до обследования, ишемическая болезнь сердца всех функциональных классов (ФК), нарушения ритма и проводимости сердца, хроническая сердечная недостаточность II—IV ФК, эндокринная патология, онкологические заболевания, беременность и период лактации, прием гормональных, контрацептивных препаратов и антикоагулянтов, злоупотребление алкоголем, отказ от сотрудничества.

Все пациенты давали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинской декларации. Лечение начинали через 2 нед после отмены антигипертензивной терапии (в случае подъема АД $\geq 160/100$ мм рт. ст. назначали каптоприл внутрь по 25 мг 2 раза в сутки). В ходе исследования больные были рандомизированы на две группы. Различия исходных антропометрических и биохимических показателей у пациентов обеих групп были статистически не значимы. Клинико-лабораторная характеристика больных до и после лечения представлена в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Влияние терапии эналаприлом (энап) в комбинации с верапамилом СР (изоптин СР) (1-я группа) и эналаприлом (2-я группа) на клинико-лабораторные показатели у больных метаболическим синдромом в сочетании с артериальной гипертензией ($M \pm SD$)

Показатель	Группа			
	1-я (n = 20)		2-я (n = 15)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Возраст, лет	48,2 ± 7,3		50,1 ± 7,0	
Пол (м/ж)	9/11		4/11	
Стаж АГ, лет	11,4 ± 5,2		11,1 ± 7,4	
САД, мм рт. ст.	148,1 ± 9,7	133,1 ± 12,0*	148,1 ± 9,7	129,5 ± 11,5**
ДАД, мм рт. ст.	100,7 ± 11,9	86,2 ± 7,9*	97,6 ± 12,9	84,6 ± 4,8**
Индекс массы тела, кг/м ²	32,1 ± 4,0	32,2 ± 4,1	35,4 ± 8,7	33,1 ± 4,8
Окружность талии, см	108,1 ± 9,7	108,2 ± 10,2	104,2 ± 8,2	103,3 ± 9,3
ОХС, ммоль/л	6,7 ± 1,0	6,5 ± 1,0	6,2 ± 1,5	6,3 ± 1,1
Триглицериды, ммоль/л	1,9 ± 0,5	1,7 ± 0,5	1,7 ± 0,9	1,9 ± 0,9
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,7 ± 1,0	4,4 ± 1,0	4,1 ± 1,3	4,1 ± 1,1
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,5	1,3 ± 0,3
КА	5,3 ± 1,7	4,5 ± 1,1*	4,3 ± 2,2	4,2 ± 1,9
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,3 ± 0,7	3,7 ± 0,7*	4,4 ± 0,6	4,1 ± 0,4
Глюкоза через 2 ч после ТТ, ммоль/л	4,7 ± 1,1	4,2 ± 0,6	5,4 ± 1,5	5,3 ± 1,1
Гликированный гемоглобин, %	8,2 ± 0,8	7,5 ± 0,5*	8,7 ± 0,9	8,0 ± 0,7*
Альбумин в моче, мкг/мл	32,2 ± 41,2	22,7 ± 29,6	18,8 ± 27,3	21,7 ± 54,8
ДК, моль/мл	27,0 ± 2,0	16,5 ± 2,1**	32,1 ± 2,3	17,2 ± 1,7**
Основания Шиффа, усл. ед. флюоресценции	16,2 ± 2,1	7,5 ± 0,7**	16,2 ± 2,0	7,5 ± 0,7**
МДА, мкмоль/л	15,2 ± 1,9	7,4 ± 1,5**	14,7 ± 1,7	7,1 ± 2,0**

Примечание. Здесь и в табл. 2: n — количество больных; достоверность различий указана в сравнении с показателями до терапии: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

Результаты исследований молодых ученых и студентов

Таблица 2

Влияние терапии эналаприлом (энап) в комбинации с верапамилом СР (изоптин СР) (1-я группа) и эналаприлом (2-я группа) на параметры плазменно-тромбоцитарного гемостаза у больных метаболическим синдромом в сочетании с артериальной гипертензией ($M \pm SD$)

Показатель	Группа			
	1-я (n = 20)		2-я (n = 15)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
МНО	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1
Фибриноген, г/л	3,4 ± 0,7	3,5 ± 0,5	3,3 ± 0,7	3,0 ± 0,7
РФМК, мг%	5,7 ± 2,8	5,6 ± 2,4	5,0 ± 3,3	6,2 ± 5,0
АЧТВ, с	35,3 ± 3,8	38,1 ± 4,2	35,8 ± 5,0	35,6 ± 3,2
Плазминоген, %	122,2 ± 45,9	96,6 ± 14,9	96,6 ± 12,9	107,6 ± 18,2
АТ-III, %	102,5 ± 7,5	100,9 ± 9,2	98,8 ± 8,7	96,8 ± 9,7
Спонтанная агрегация, размер агрегатов, усл. ед.	0,7 ± 0,3	0,9 ± 0,5	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,5
Агрегация тромбоцитов после добавления индукторов:				
АДФ (2,5 мкг/мл), светопропускание, %	65,2 ± 22,4	51,0 ± 25,9	75,1 ± 28,9	75,3 ± 21,9
АДФ (2,5 мкг/мл), размер агрегатов, усл. ед.	4,7 ± 2,8	4,9 ± 2,0	6,2 ± 2,8	6,2 ± 1,9
АДФ (5 мкг/мл), светопропускание, %	76,9 ± 15,0	50,9 ± 25,9	85,3 ± 24,0	68,7 ± 24,7
АДФ (5 мкг/мл), размер агрегатов, усл. ед.	4,3 ± 2,4	4,9 ± 2,4	6,0 ± 1,5	6,3 ± 2,7
Адреналин (2,5 мкг/мл), светопропускание, %	55,4 ± 35,4	52,6 ± 28,5	70,3 ± 37,8	59,9 ± 30,5
Адреналин (2,5 мкг/мл), размер агрегатов, усл. ед.	3,4 ± 1,8	4,0 ± 1,3	5,3 ± 2,0	5,5 ± 2,2
Адреналин (5 мкг/мл), светопропускание, %	57,8 ± 28,5	55,8 ± 17,9	72,9 ± 35,6	63,0 ± 24,3
Адреналин (5 мкг/мл), размер агрегатов, усл. ед.	4,1 ± 2,2	4,3 ± 1,7	5,7 ± 2,0	6,1 ± 2,2
Коллаген (10 мг/мл), светопропускание, %	87,3 ± 15,6	79,5 ± 10,3	74,6 ± 30,6	72,8 ± 21,2

Больные 1-й группы (20 человек) получали внутрь комбинированную терапию: эналаприл (энап) («KRKA», Словения) в стартовой дозе 5 мг/сут в 2 приема и верапамил СР пролонгированного действия (изоптин СР) («Abbott», США) в начальной дозе 120 мг/сут. Коррекцию дозы эналаприла и верапамила СР проводили 2 раза в неделю. Поддерживающая доза эналаприла составляла 5—20 мг/сут, верапамила СР — 240 мг/сут. Больные 2-й группы (15 человек) получали эналаприл внутрь в стартовой дозе 5 мг/сут в 2 приема. Коррекцию дозы проводили 1 раз в неделю по показателям клинического статуса больных и офисного измерения АД. Поддерживающая доза эналаприла составляла 10—20 мг/сут.

Клинико-инструментальные и лабораторные диагностические процедуры проводили в конце вводного периода до начала приема препаратов и через 6 мес терапии. Антигипертензивный эффект оценивали с помощью офисного измерения систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) с точностью до 2 мм рт. ст. двукратно с 5-минутным интервалом в положении сидя; для анализа использовали среднюю величину двух измерений. Антропометрические исследования включали измерение массы тела с точностью до 0,1 кг и роста с точностью до 0,5 см; окружности талии и окружности бедер с точностью до 0,5 см. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле

как отношение массы тела в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат.

Забор крови и ее подготовку к исследованиям осуществляли по общепринятым методикам. Биохимический анализ крови включал определение содержания глюкозы натощак и через 2 ч на фоне теста ТТ с применением 75 г глюкозы (гипергликемию натощак диагностировали при концентрации глюкозы натощак 5,6—7,0 ммоль/л) [27], содержания гликированного гемоглобина, триглицеридов, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) [29]. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле Климова $КА = ОХС - (ХС ЛПВП/ХС ЛПВП)$ [6]. Все параметры липидного спектра крови оценивали согласно рекомендациям ВНОК (2004) [10, 26]. Агрегацию тромбоцитов определяли параллельно методом Борна и методом лазерной индикации размеров формирующихся агрегатов. Использовали индукторы агрегации тромбоцитов аденозиндифосфат (АДФ) (2,5; 5,0 мкг/мл), адреналин (2,5; 5,0 мкг/мл) и коллаген (10 мг/мл). Определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), содержание фибриногена, растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК), плазминогена и активность антитромбина III (АТ-III) в крови, рассчитывали международное нормализованное отношение

(МНО) [2]. Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по содержанию в крови диеновых конъюгатов (ДК), оснований Шиффа и малонового диальдегида (МДА) [5]. В моче определяли уровень альбуминов [24].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows («StatSoft Inc.», США). Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение. Достоверность различий определяли с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни. Динамику показателей в ходе лечения оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

После завершения комбинированной терапии эналаприлом и верапамилом СР (1-я группа пациентов) и монотерапии эналаприлом (2-я группа) в значительной степени снижались показатели САД и ДАД ($p < 0,001$) (см. табл. 1). До начала лечения ожирение по абдоминальному типу диагностировали у всех пациентов (отношение окружности талии к объему бедер составило $0,94 \pm 0,10$). Антигипертензивные средства не оказывали влияния на ожирение, ИМТ, что свидетельствует о неспособности препаратов уменьшать объем висцеральной жировой ткани [16].

После окончания 6-месячной комбинированной антигипертензивной терапии (1-я группа пациентов) уровень ХС ЛПВП достоверно повышался на 9,0% ($p < 0,05$) по сравнению с показателем до лечения и достигал нормальной величины. Это сочеталось со статистически значимым снижением КА на 14,5% ($p < 0,05$). Изменения содержания ОХС и ХС ЛПНП на фоне комбинированной терапии были статистически не значимыми. Во 2-й группе больных, получавших эналаприл в виде монотерапии, уровни ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и КА статистически достоверно не изменялись по сравнению с показателями, регистрируемыми до лечения. Уровень триглицеридов в 1-й группе после терапии снижался недостоверно на 10,0% до верхней границы нормы, во 2-й группе — недостоверно увеличивался на 11,7% и превышал показатель, характерный для здоровых людей (см. табл. 1). Улучшение липидного спектра у больных 1-й группы, вероятно, связано с положительным влиянием верапамила СР. Так, К. Midtl и соавт. отмечали умеренное повышение ХС ЛПВП на фоне лечения этим блокатором кальциевых каналов, уровень других липидов при этом не изменялся [15].

До лечения МС, осложненного АГ, содержание глюкозы натощак и через 2 ч после теста ТГ в обеих группах больных было в пределах нормы. У пациентов 1-й группы терапия эналаприлом совместно с верапамилом СР приводила к достоверно значимому снижению уровня глюкозы натощак на 13,9% ($p < 0,05$). Уровень глюкозы через 2 ч после теста ТГ снижался недостоверно на 10%. Во 2-й группе пациентов, леченных только эналаприлом, незначительно, на 6,8 и 1,8%, уменьшалось содержание глюкозы натощак и после теста ТГ соответственно. Количество гликированного гемоглобина на фоне антигипертензивной терапии в 1-й и 2-й группах достоверно уменьшалось на 8,5 ($p < 0,05$) и 8,0% ($p < 0,05$) соответственно, хотя у больных 2-й группы его количество не нормализовалось (см. табл. 1). Эти данные косвенно свидетельствуют о снижении инсулинорезистентности периферических тканей при совместном действии эналаприла и верапамила СР. Количество альбуминов в моче в результате комбинированной терапии достоверно не изменялось по сравнению с показателями до начала терапии, но оно уменьшалось на 30,0% и достигало нормы. При монотерапии эналаприлом количество альбуминов в моче недостоверно увеличивалось на 15,4% (см. табл. 1).

До начала лечения МНО, АЧТВ, содержание фибриногена, плазминогена и активность АТ-III в крови пациентов 1-й и 2-й групп регистрировались на уровне, типичном для здоровых людей. На старте терапии содержание РФМК превышало показатель нормы. После 6-месячной терапии МНО в обеих группах достоверно не изменялось, АЧТВ достоверно удлинялось у больных 1-й группы на 7,9% ($p < 0,05$), тогда как во 2-й группе данный показатель оставался таким же, как до лечения. Ранее исследователями было высказано предположение о прямом воздействии антигипертензивных препаратов на уровень фибриногена [14]. В данном исследовании содержание фибриногена, плазминогена и активность АТ-III в крови к концу терапии в обеих группах оставалось нормальным, как и до лечения, хотя уровень плазминогена достоверно уменьшался в 1-й группе на 21,0% ($p < 0,05$) и увеличивался во 2-й группе на 11,0% ($p < 0,05$). После проведенной терапии достичь нормализации количества РФМК в крови не удалось, но оно недостоверно снижалось на 1,7% в 1-й группе и повышалось на 24,0% во 2-й группе (см. табл. 2). Повышенный уровень РФМК указывает на рост уровня тромбина и является маркером внутрисосудистого свертывания [26].

Адреналин, АДФ и коллаген являются основными индукторами агрегации тромбоцитов, которая возникает вследствие связывания этих веществ со специфическими рецепторами на тромбоцитах [19]. В естественных условиях в кровотоке на тромбоциты воздействует несколько индукторов агрегации, поэтому даже умеренное повышение концентрации одного из них может за счет потенцирующего и синергического эффектов приводить к значительной активации тромбоцитов [22]. Усиление агрегационной активности тромбоцитов у больных МС обусловлено глубокими нарушениями липидного обмена, активацией ПОЛ плазмы и тромбоцитов, усилением синтеза в стенке сосудов фактора Виллебранда и интенсификацией образования в тромбоцитах тромбоксана A_2 [7, 17].

В проведенном исследовании агрегация тромбоцитов до начала терапии увеличивалась в обеих группах под влиянием АДФ в концентрациях 2,5 и 5 мкг/мл и коллагена в концентрации 10 мг/мл. Во 2-й группе больных на старте терапии эналаприлом агрегация тромбоцитов усиливалась также в ответ на добавление адреналина (2,5; 5 мкг/мл). К концу терапии агрегационная активность в 1-й группе больных, получавших комбинацию эналаприла и верапамила СР, нормализовалась, достоверно уменьшаясь при добавлении АДФ в концентрациях 2,5 и 5 мкг/мл на 22,0% ($p < 0,05$) и 33,0% ($p < 0,001$) соответственно (см. табл. 2). Во 2-й группе на фоне монотерапии эналаприлом данные показатели агрегации сохранялись такими же, как до лечения. Спонтанная агрегация, оцениваемая по размеру образующихся агрегатов на 2-й мин после добавления активаторов, к концу 6-месячной терапии достоверно не изменялась. В 1-й и 2-й группах пациентов размеры образующихся агрегатов при введении всех индукторов находились в пределах нормы до и после проведенной терапии (см. табл. 2).

В литературе имеются противоречивые данные о влиянии ИАПФ на агрегацию тромбоцитов [9]. В ряде исследований отмечено достоверное снижение агрегации, в других сообщается о том, что ИАПФ не оказывают влияния на активность тромбоцитов [8]. Вероятно, положительные изменения агрегации тромбоцитов при комбинированной терапии связано с антиагрегантным действием верапамила СР. Антиагрегантное действие блокаторов кальциевых каналов возникает за счет нарушения кинетики ионов кальция, блокирования α -адренорецепторов, фосфодиэстеразы циклического аденозинмонофосфата, торможения продукции тромбоксана A_2 в тромбоцитах и стимуляции образования простаглицина в эндотелии сосудов [4, 11].

Функция тромбоцитов тесно сопряжена с системным уровнем продуктов ПОЛ. Усиление процессов ПОЛ у больных с МС обусловлено инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, повышением уровня свободных жирных кислот, дислипидемией, АГ [1]. При стабилизации ПОЛ улучшается антиагрегантная функция сосудистого эндотелия, снижается агрегация тромбоцитов. До начала антигипертензивной терапии в обеих группах больных содержание в крови ДК, оснований Шиффа и МДА значительно возросло. Под влиянием лечения оно уменьшалось в 1,6—2,2 раза ($p < 0,001$). Положительное влияние на ПОЛ свидетельствует об угнетении под воздействием терапии эналаприлом и верапамилом СР процессов перекисидации липидов, что согласуется с результатами других исследователей [21].

Таким образом, комбинированная терапия эналаприлом (энап) и верапамилом СР пролонгированного действия (изоптин СР) может быть рекомендована для лечения МС в сочетании с АГ.

Выводы

1. Комбинированная антигипертензивная терапия эналаприлом (энап) и верапамилом СР пролонгированного действия (изоптин СР), проведенная в течение 6 мес, снижает офисное систолическое и диастолическое артериальное давление у больных метаболическим синдромом в сочетании с артериальной гипертензией.
2. Комбинированная антигипертензивная терапия уменьшает в крови больных содержание глюкозы натощак, гликированного гемоглобина, повышает содержание холестерина липопротеинов высокой плотности, снижает коэффициент атерогенности.
3. При совместном назначении эналаприла и верапамила СР снижается агрегация тромбоцитов, удлинняется активированное частичное тромбопластиновое время, подавляется перекисное окисление липидов.

Литература

1. Агеева В.В., Красильникова Е.И., Зубина И.М., Шляхто Е.В. Влияние глиформина на показатели липидного спектра крови и перекисное окисление липидов у больных ожирением // Клинич. медицина. 2000. № 10. С. 46—49.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед-АО, 2001. 296 с.
3. Бутрова С.А. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета // Consilium medicum. 2003. № 9. С. 524—528.
4. Венгеровский А.И. Лекции по фармакологии для врачей и провизоров. М.: ИФ «Физико-математическая литература». 2006. 704 с.
5. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972.

6. Волчегорский И.А., Харченкова Н.В. Определение содержания продуктов перекисного окисления липидов в липопротеинах с помощью систем преципитации // Клинич. лаб. диагностика. 2004. № 2. С. 37—39.
7. Громнацкий Н.И., Медведев И.Н. Тромбоцитарный гемостаз у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом // Междунар. мед. журн. 2002. № 5. С. 413—415.
8. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. и др. Метаболический синдром и ожирение. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии // Consilium medicum. 2004. Т. 6. № 9. С. 663—668.
9. Кириченко Л.Л., Дворянчикова Ж.Ю., Шарандак А.П. и др. Влияние моноприла на дисфункцию эндотелия у больных артериальной гипертонией // Сердечная недостаточность. 2004. Т. 5. № 5. С. 249—251.
10. Кухарчук В.В., Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. М., 2004. 36 с.
11. Мамедов М.Н. Алгоритмы диагностики и лечения метаболического синдрома в клинико-амбулаторных условиях // Кардиология. 2005. № 5. С. 92—100.
12. Мамедов М.Н. Артериальная гипертензия в рамках метаболического синдрома: особенности течения и принципы медикаментозной коррекции // Кардиология. 2004. № 4. С. 95—100.
13. Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома // Кардиология. 2004. № 9. С. 4—8.
14. Мартынов А.И., Аветян Н.Г., Гороховская Г.Н. и др. Особенности системы гемостаза у больных артериальной гипертонией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 3 (4). С. 20—27.
15. Мартынов А.И., Остроумов О.Д., Мамаев В.И. и др. Влияние антигипертензивных препаратов на метаболизм липидов // Клинич. медицина. 2001. № 8. С. 8—11.
16. Медведев И.Н., Громнацкий Н.И., Голиков Б.М. и др. Влияние лизиноприла на агрегационную функцию тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом // Кардиология. 2004. № 10. С. 57—59.
17. Медведев И.Н., Громнацкий Н.И., Наумов М.М., Беспарточный Б.Д. Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом и ее коррекция с помощью сиофора и немедикаментозных методов // Фарматека. 2004. № 5. С. 58—62.
18. Метаболический синдром. Отчет Национального института сердца, легких и крови, Американской ассоциации сердца, 2004 // Клинич. фармакология и терапия. 2004. № 13. С. 66—68.
19. Муляр А.Г., Гасанов М.Т., Ющук Е.Н. и др. Рецепторная регуляция активности тромбоцитов // Эксперим. и клинич. фармакология. 2004. № 1. С. 61—68.
20. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 2004. 168 с.
21. Нестеров Ю.И., Теляков А.Т. Возможности корреляции перекисного окисления липидов комбинированной антигипертензивной терапией у больных артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. 2004. Т. 10. № 1. С. 36—38.
22. Рязанов А.С., Габбасов З.А., Юренев А.П. Состояние агрегации тромбоцитов у больных с гипертрофической кардиомиопатией // Терапевтический архив. 2000. № 8. С. 36—38.
23. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Пересылко М.К. Новые подходы к классификации и лечению артериальной гипертензии. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения и Международного общества по гипертензии, 1999 // Consilium medicum. 2000. № 3. С. 95—99.
24. Тутов В.Н., Дмитриев В.Н., Ощепкова Е.В. Микроальбуминурия — тест экскреции эндогенных патогенов. Возможное участие артериальной гипертензии в воспалении // Клинич. лаб. диагностика. 2006. № 5. С. 3—8.
25. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Новые возможности в лечении больных с метаболическим синдромом (результаты исследования ALMAZ) // Системные гипертензии. 2007. № 2. С. 14—18.
26. Чиркин А.А. Клинический анализ лабораторных данных. М.: Мед. лит., 2005. 384 с.
27. Яськова К.Н., Мычка В.Б., Масенко В.П. и др. Использование инсулинмодифицированного внутривенного глюкозотолерантного теста для диагностики инсулинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом // Клинич. лаб. диагностика. 2003. № 11. С. 13—15.
28. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. 2001. V. 285. P. 2486—2497.
29. Fridwald W.T., Levy R.J., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // J. Clin. Chem. 1972. V. 18. № 5. P. 499—502.

Поступила в редакцию 12.09.2007 г.