

## ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИЙ ВЕРАПАМИЛА С ЭНАЛАПРИЛОМ И ИНДАПАМИДОМ НА ПЛАЗМЕННЫЙ, СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Краснова Н. М.<sup>1</sup>, Калашикова Т. П.<sup>1</sup>, Венгеровский А. И.<sup>1</sup>, Идрисова Е. М.<sup>1</sup>, Кулагина И. В.<sup>2</sup>, Сулова Т. Е.<sup>2</sup>, Груздева О. В.<sup>2</sup>, Кремено С. В.<sup>2</sup>, Желтоногова Н. М.<sup>2</sup>, Шишкина А. А.<sup>1</sup>, Карпов Р.С.<sup>2</sup>

Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию<sup>1</sup>; НИИ кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН<sup>2</sup>, Томск

### Резюме

*Комбинированное применение верапамила пролонгированного действия и эналаприла, верапамила пролонгированного действия в сочетании с индапамидом замедленного высвобождения достоверно и сопоставимо повышает в крови больных метаболическим синдромом уровень холестерина антиатерогенных липопротеинов высокой плотности, снижает агрегационную активность тромбоцитов, повышает уровень стабильных метаболитов оксида азота. Комбинация верапамила пролонгированного действия с эналаприлом значительно уменьшает коэффициент атерогенности, содержание гликированного гемоглобина, активизирует плазминоген, увеличивает содержание нитритов и достоверно, по сравнению с терапией верапамидом пролонгированного действия и индапамидом замедленного высвобождения, снижает содержание глюкозы и растворимых фибринмономерных комплексов.*

**Ключевые слова:** метаболический синдром, артериальная гипертензия, агрегация тромбоцитов, фактор Виллебранда, оксид азота, верапамил, эналаприл, индапамид.

Метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальную гипертензию (АГ) [10]. При МС нарушается равновесие протромботической и фибринолитической активности крови, что обуславливает высокую частоту сосудистых катастроф различных локализаций, нередко с фатальным исходом. Увеличение тромбогенной угрозы 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 [6].

В настоящее время большое значение в патогенезе МС придается дисфункции эндотелия, под которой понимают дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов и вазоконстриктивных, протромботических и пролиферативных факторов [8]. АГ оценивается как ведущее звено патогенеза МС. Рост артериального давления (АД) ухудшает показатели плазменного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и усиливает дисфункцию эндотелия у больных МС.

Таким образом, антигипертензивная терапия при МС должна быть направлена не только на снижение АД, но также должна улучшать плазменный и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и функцию эндотелия.

Цель исследования – оценить влияние комбинаций недигидропиридинового блокатора кальциевых каналов верапамила пролонгированного действия с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом и тиазидоподобным диуретиком индапамидом замедленного высвобождения на динамику плазменного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и функцию эндотелия у больных МС.

### Материал и методы

В рандомизированное открытое контролируемое сравнительное исследование продолжительностью 6 мес. были включены 40 больных МС с АГ I–III степени. Диагноз МС устанавливали согласно рекомендациям ВНОК [10]. Обязательным критерием включения в исследование было наличие АГ. Верификацию диагноза АГ осуществляли на основании критериев ВНОК (2004).

Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинской декларации. Лечение начинали после двухнедельной отмены лекарственных средств (в случае подъема АД  $\geq 160/100$  мм рт. ст. назначали каптоприл внутрь по 25 мг). Больные были рандомизированы методом случайного распределения на 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу, стажу АГ, критериям включения. Клинико-лабораторная характеристика больных до и после лечения представлена в табл.1, 2 и 3. Больные 1-й группы (n=20) получали внутрь верапамил пролонгированного действия в стартовой дозе 120 мг/сут. в комбинации с эналаприлом в стартовой дозе 5 мг/сут. в 2 приема; пациентам 2-й группы (n=20) назначали

Таблица 1

**Влияние терапии верапамилом в комбинации с эналаприлом (1-я группа) и индапамидом (2-я группа) на клинико-лабораторные показатели у больных метаболическим синдромом ( $M \pm m$ )**

Показатели	1-я группа больных (n=20)		2-я группа больных (n=20)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Возраст, лет	49,5±1,5		51,0±1,5	
Пол (м/ж)	5/15		6/14	
Стаж АГ, лет	11,9±2,2		14,7±1,8	
Систолическое АД, мм рт.ст	154,8±3,6	130,7±2,7**	158,8±4,4	127,9±2,5**
Диастолическое АД, мм рт.ст	97,6±2,4	84,8±2,0**	100,4±2,5	84,6±0,9**
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	31,7±0,9	32,8±1,1	3,5±0,9	32,5±0,7
Окружность талии, см	104,9±2,4	107,8±2,8	105,7±2,7	105,0±3,5
Окружность талии/ окружность бедер	0,9±0,01	0,9±0,02	0,9±0,01	0,9±0,03
ОХС, ммоль/л	6,5±0,3	6,5±0,2	6,1±0,3	6,2±0,3
Триглицериды, ммоль/л	2,2±0,2	1,9±0,1	2,0±0,3	1,9±0,2
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,4±0,3	4,3±0,2	3,8±0,2	3,9±0,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,1	1,3±0,1 <sup>+</sup>	1,3±0,1 <sup>#</sup>	1,5±0,1 <sup>+</sup>
ОХС-ХС ЛПВП / ХС ЛПВП	4,9±0,4	4,2±0,3 <sup>+</sup>	3,9±0,4	3,5±0,4
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,1±0,7	3,5±0,7 <sup>+</sup>	4,4±0,6	4,4±0,8 <sup>#</sup>
Глюкоза через 2 ч после ТТГ, ммоль/л	4,7±1,1	4,1±0,6 <sup>+</sup>	5,4±1,5	5,3±1,1 <sup>#</sup>
Гликированный гемоглобин, %	8,0±0,8	7,3±0,5 <sup>+</sup>	7,7±0,9	7,5±0,7

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$  – статистически значимые различия по сравнению с показателями до начала терапии, # –  $p < 0,05$  – статистически значимые различия показателей после завершения терапии у больных 1-й и 2-й групп.

внутри верапамила пролонгированного действия в той же дозе и индапамид замедленного высвобождения в фиксированной дозе 1,5 мг/сут. Коррекцию доз верапамила, эналаприла проводили 1 раз в 1–2 нед по показателям клинического статуса больных и офисного измерения АД; при этом доза верапамила составляла 240 мг/сут., эналаприла – 5–20 мг/сут.

Исследования проводили до начала приема препаратов и через 6 мес. терапии. Антигипертензивный эффект оценивали с помощью офисного измерения систолического и диастолического АД. Антропометрические исследования включали расчет массы тела, измерение роста, окружности талии и бедер. Индекс массы тела рассчитывали по формуле Кетле. Тип ожирения определяли измерением отношения окружность талии/окружность бедер.

Биохимическое исследование крови включало измерение содержания глюкозы натощак и через 2 ч после приема 75 г глюкозы (тест толерантности к глюкозе, ТТГ), содержания гликозилированного гемоглобина, общего холестерина (ОХС), триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле  $\text{ОХС-ХС ЛПВП} / \text{ХС ЛПВП}$ . Определяли количество тромбоцитов, активированное частичное

тромбопластиновое время (АЧТВ), содержание фибриногена, растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК), активность антитромбина III (АТ-III) и плазминогена, рассчитывали международное нормализованное отношение (МНО). Агрегационную 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. Содержание стабильных метаболитов оксида азота (нитритов и нитратов) в депротеинизированной плазме крови измеряли нитрит-редуктазным методом с использованием наборов фирмы “R&D Systems” (Англия). Содержание фактора Виллебранда определяли иммуноферментным методом при помощи наборов фирмы “Techno Clone” (Австрия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 for Windows (“StatSoft.Inc.,” США). Данные представлены в виде  $M \pm m$ . Достоверность различий определяли с помощью непараметрического критерия Манна-

Таблица 2

## Влияние терапии верапамилем в комбинации с эналаприлом (1-я группа) и индапамидом (2-я группа) на параметры плазменно-тромбоцитарного гемостаза у больных метаболическим синдромом (M±m)

Показатели	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=20)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /мм <sup>3</sup>	238,1±13,0	240,6±8,0	251,7±14,8	278,2±13,0 <sup>#</sup>
МНО	1,0±0,02	1,0±0,02	1,0±0,02	1,0±0,03
Фибриноген, г/л	3,2±0,2	3,3±0,1	3,5±0,1	3,8±0,2 <sup>#</sup>
РФМК, мг	5,8±1,1	3,4±1,2 <sup>**</sup>	5,6±0,6	5,5±0,2 <sup>#</sup>
АЧТВ, с	34,3±0,8	36,1±1,2	36,0±1,1	34,0±1,0
Плазминоген, %	97,8±4,9	112,2±5,9 <sup>*</sup>	105,8±4,1	106,6±5,9
АТ-III, %	97,5±3,0	98,4±2,4	99,1±2,2	104,2±2,6 <sup>#</sup>
Спонтанная агрегация, размер агрегатов, усл.ед.	0,8±0,3	0,9±0,5	0,9±0,1	1,0±0,1
Агрегация тромбоцитов после добавления индукторов:				
АДФ (2,5 мкг/мл), светопропускание, %	62,0±6,1	48,7±6,7 <sup>**</sup>	72,9±6,5	58,7±5,8 <sup>**</sup>
АДФ (2,5 мкг/мл), размер агрегатов, усл.ед.	4,7±0,6	4,9±0,5	5,1±0,5	5,8±0,6
АДФ (5 мкг/мл), светопропускание, %	72,5±4,8	50,9±5,1 <sup>**</sup>	74,9±4,8	62,4±5,3 <sup>**#</sup>
АДФ (5 мкг/мл), размер агрегатов, усл.ед.	4,5±0,5	4,9±0,5	4,8±0,4	5,1±0,6
Адреналин (2,5 мкг/мл), светопропускание, %	52,8±7,2	47,6±7,5	61,6±7,2	53,2±7,1
Адреналин (2,5 мкг/мл), размер агрегатов, усл.ед.	3,4±0,4	4,3±0,4	4,7±0,5	5,1±0,4
Адреналин (5 мкг/мл), светопропускание, %	57,0±7,3	52,5±5,4	67,7±6,1	64,4±7,0
Адреналин (5 мкг/мл), размер агрегатов, усл.ед.	3,9±0,5	4,3±0,5	4,8±0,5	5,3±0,5
Коллаген (1 мг/мл), светопропускание, %	83,8±3,4	67,9±2,8 <sup>**</sup>	86,0±5,0	81,7±5,0 <sup>#</sup>
Коллаген (1 мг/мл), размер агрегатов, усл.ед.	3,8±3,5	4,2±0,4	4,3±0,4	4,6±0,4

Уитни. Динамику показателей в ходе лечения оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Различия между относительными величинами оценивали при помощи критерия  $\chi^2$ . Различия считали достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

На фоне комбинированной терапии верапамилем пролонгированного действия с эналаприлом (1-я группа), верапамилем пролонгированного действия с индапамидом замедленного высвобождения (2-я группа) в значительной степени снижалось систолическое и диастолическое АД ( $p < 0,001$ ). Обе комбинации препаратов продемонстрировали сходную антигипертензивную эффективность (табл.1). До начала лечения ожирение по абдоминальному типу диагностировали у всех пациентов. На фоне терапии в обеих группах пациентов не было выявлено статистически значимого изменения антропометрических показателей, что свидетельствует о неспособности используемых в исследовании препаратов уменьшать объем висцеральной жировой ткани (табл.1).

У больных АГ при МС до начала лечения содержание ОХС, ХС ЛПНП и триглицеридов в крови регистрировались на более высоком уровне, чем у здоровых людей; количество ХС ЛПВП было таким же, как в норме, коэффициент атерогенности повышался. После окончания шестимесячной комбинированной антигипертензивной терапии в 1-й и 2-й группах уровень ХС антиатерогенных ЛПВП в крови возрастал на 8 и 15 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. На фоне терапии верапамилем с эналаприлом коэффициент атерогенности снижался достоверно на 14 % по сравнению с показателями до лечения, при применении верапамила с индапамидом – уменьшался незначительно (на 10 %). Содержание ОХС, ХС ЛПНП и триглицеридов в крови в результате антигипертензивной терапии в обеих группах не изменялось (табл. 1).

До лечения пациентов с АГ при МС содержание глюкозы натощак и через 2 ч после ТТГ было в пределах нормы. На фоне терапии верапамилем совместно с эналаприлом (1-я группа) уровень глюкозы натощак снижался на 14 % ( $p < 0,05$ ), при назначении вера-

**Влияние терапии верапамилом в комбинации с эналаприлом (1-я группа) и индапамидом (2-я группа) на показатели функции эндотелия у больных метаболическим синдромом ( $M \pm m$ )**

Показатели	1-я группа (n=10)		2-я группа (n=10)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Нитриты, мкмоль/л	4,1±0,3	4,5±0,2*	4,4±0,5	4,8±0,6
Нитриты + нитраты, мкмоль/л	24,0±1,3	27,3±0,5*	22,1±1,3	26,1±1,6*
Фактор Виллебранда, %	87,1±9,5	79,4±5,5	82,4±12,4	81,3±8,7

памила в сочетании с индапамидом (2-я группа) – не изменялся. Уровень глюкозы через 2 ч после ТТГ достоверно снижался в 1-й группе (на 12 %), во 2-й группе оставался таким же, как до лечения. Исходно повышенное количество гликозилированного гемоглобина после завершения курса антигипертензивной терапии уменьшалось в 1-й группе на 8,8 % ( $p < 0,05$ ), во 2-й – сохранялось на уровне, определенном на старте лечения (табл. 1). Совместная терапия верапамилом и эналаприлом статистически значимо снижала тощаковый и постпрандиальный уровень глюкозы по сравнению с комбинацией верапамила с индапамидом. Эти данные косвенно свидетельствуют о снижении инсулинорезистентности периферических тканей под влиянием верапамила в сочетании с эналаприлом.

В различных исследованиях было доказано метаболически нейтральное или позитивное действие блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и тиазидоподобного диуретика индапамида замедленного высвобождения на углеводный и липидный обмен [7].

До начала лечения количество тромбоцитов, МНО, АЧТВ, содержание фибриногена, активность плазминогена и АТ-III в крови пациентов всех групп регистрировались в пределах нормальных величин. На старте терапии содержание РФМК превышало показатель нормы. После шестимесячной терапии количество тромбоцитов, МНО и АЧТВ во всех группах достоверно не изменялись. В нашем исследовании содержание фибриногена и активность АТ-III в крови к концу терапии у всех больных оставались в пределах нормы, как и до лечения, активность плазминогена увеличивалась в результате комбинированной терапии верапамилом с эналаприлом на 14,7 % ( $p < 0,05$ ). После терапии количество РФМК в 1-й группе достоверно снижалось на 41 % ( $p < 0,001$ ), во 2-й группе – не уменьшалось. После окончания шестимесячной комбинированной антигипертензивной терапии значимые различия между группами отмечались по показателям активности АТ-III, содержанию фибриногена и РФМК (табл. 2).

Адреналин, АДФ и коллаген являются основными индукторами агрегации тромбоцитов, которая возникает вследствие связывания этих веществ со специ-

фическими 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 синергетического эффектов приводить к значительной активации тромбоцитов. В проведенном нами исследовании агрегация тромбоцитов до начала терапии усиливалась во всех группах больных под влиянием АДФ в концентрациях 2,5 и 5 мкг/мл и коллагена в концентрации 1 мг/мл. Во 2-й группе пациентов на старте терапии верапамилом и индапамидом агрегация тромбоцитов усиливалась также в ответ на добавление адреналина (2,5, 5 мкг/мл) (табл.2). К концу терапии агрегационная активность тромбоцитов в 1-й и 2-й группах нормализовалась, уменьшаясь при добавлении АДФ в концентрациях 2,5, и 5 мкг/мл на 19,5–21,5 % ( $p < 0,001$ ) и 16,7–30 % ( $p < 0,001$ ) соответственно. На фоне терапии верапамилом с эналаприлом и верапамилом с индапамидом адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов значительно не изменялась. Агрегация тромбоцитов, стимулированная коллагеном, к концу терапии осталась повышенной во всех группах, хотя в 1-й группе степень агрегации тромбоцитов, оцениваемая по кривой светопропускания в ответ на коллаген, достоверно уменьшалась на 19 %. Во всех группах пациентов степень спонтанной и индуцированной агрегации, устанавливаемая по кривым среднего размера агрегатов, находилась в пределах нормы до и после антигипертензивной терапии (табл.2).

Положительная динамика параметров плазменного и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в данном исследовании может быть связана с эффектами всех применяемых препаратов. В литературе имеются данные об антиагрегантном действии блокаторов кальциевых каналов, которое возникает за счет нарушения кинетики ионов кальция, блокирования  $\alpha$ -адренорецепторов, фосфоэстеразы цАМФ, торможения продукции тромбоксана  $A_2$  в тромбоцитах и стимуляции образования простациклина в эндотелии сосудов [12]. Антиагрегантное действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента связывают со способностью препаратов уменьшать активность АТ<sub>1</sub>-

рецепторов тромбоцитов, вызывать накопление цАМФ, нарушать продукцию фактора Виллебранда, повышать выделение простаглицина, тормозить перекисное окисление липидов в мембранах тромбоцитов [3]. В настоящее время недостаточно данных о механизмах влияния тиазидоподобного диуретика индапамида на агрегационную активность тромбоцитов. Вероятно, антиагрегантное действие индапамида связано с наличием у него свойств блокаторов кальциевых каналов [9].

У больных АГ при МС одной из причин нарушений в системе гемостаза является дисфункция эндотелия [8]. В качестве одного из показателей эндотелиальной дисфункции рассматривается недостаточная выработка оксида азота (NO) клетками сосудистого эндотелия. NO синтезируется из L-аргинина тремя основными изоформами NO-синтазы: одной индуцибельной, двумя конститутивными – нейрональной и эндотелиальной. Оксид азота является основным вазодилататором, блокирует пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке, препятствует адгезии клеток крови и обладает антиагрегантными свойствами [1]. Фактор Виллебранда, выделяемый из субэндотелия и тромбоцитов, является маркером повреждения эндотелия [5]. При поражении сосудистой стенки, в частности при АГ, в просвет сосуда экспонируются компоненты субэндотелия, что приводит к повышению содержания фактора Виллебранда в плазме крови [2].

В нашем исследовании содержание фактора Виллебранда у пациентов обеих групп до начала лечения находилось в пределах нормы и достоверно не изменялось после шестимесячной антигипертензивной терапии. На фоне терапии верапамилем совместно с эналаприлом содержание нитритов в плазме крови повышалось на 9,8 % ( $p < 0,05$ ), при назначении верапамила в сочетании с индапамидом – недостоверно увеличивалось на 9 %. Уровень стабильных метаболитов NO статистически значимо повышался в обеих группах на 13,8–18 % (табл.3).

Рост содержания NO на фоне применения блокаторов кальциевых каналов связывают с увеличением активности антиоксидантного фермента – супероксиддисмутазы, уменьшением деградации NO и повышением его биодоступности; кроме того, не исключается непосредственная стимуляция высвобождения NO [4]. Благоприятный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на эндотелиальную функцию связывают с увеличением уровня

брадикинина, стимулирующего образование NO, а также с блокадой образования ангиотензина II, который является индуктором оксидативного стресса [1]. Механизм влияния индапамида на функцию эндотелия, вероятно, связан с салуретическим эффектом, который повышает чувствительность натрий-зависимых механорецепторов эндотелия, и потенцированием эндотелий-зависимой продукции циклического гуанозинмонофосфата для брадикинина, способствующего выработке эндотелием NO [11].

Таким образом, комбинированная терапия верапамилем пролонгированного действия с эналаприлом и верапамилем пролонгированного действия в сочетании с индапамидом замедленного высвобождения может быть рекомендована для лечения АГ у больных МС.

### Выводы

1. Комбинированная терапия верапамилем с эналаприлом и верапамилем с индапамидом обеспечивает сопоставимое снижение систолического и диастолического артериального давления у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме.

2. При совместном назначении верапамила и эналаприла, верапамила и индапамида в крови повышается уровень холестерина антиатерогенных липопротеинов высокой плотности. Верапамил в сочетании с эналаприлом снижает коэффициент атерогенности.

3. Комбинация верапамила с эналаприлом уменьшает содержание гликозилированного гемоглобина в крови и достоверно, по сравнению с терапией верапамилем и индапамидом, снижает тощаковую и постпрандиальную концентрацию глюкозы в крови.

4. При совместном назначении верапамила и эналаприла возрастает активность плазминогена; значимо, по сравнению с показателями при терапии верапамилем и индапамидом, уменьшается содержание в крови растворимых фибринмономерных комплексов и индуцированная коллагеном агрегация тромбоцитов. Исследуемые комбинации достоверно снижают агрегацию тромбоцитов в ответ на АДФ.

5. При назначении верапамила и эналаприла, верапамила и индапамида в крови повышается уровень стабильных метаболитов оксида азота; комбинация верапамила с эналаприлом увеличивает содержание нитритов в плазме крови.

**Литература**

1. Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Осипова И.В. и др. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции // Сибирский медицинский журнал. 2006. — Т. 21. — № 3. — с. 78–84.
2. Воскобой И.В. Взаимосвязь между уровнем фактора Виллебранда и антитромбогенной активностью стенки сосудов у больных нестабильной стенокардией // Клиническая медицина. 2001. — № 11. — с.19–21.
3. 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.
4. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности // Русский медицинский журнал. 2002. — Т. 10. — № 1. — с. 11–15.
5. Мартынов А.И., Аветян Н.Г., Гороховская Г.Н. и др. Особенности системы гемостаза у больных артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. — Т. 3. — № 4. — с. 20–26.
6. Медведев И.Н., Громнацкий Н.И., Наумов М.М. и др. Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом и ее коррекция с помощью сиюфора и немедикаментозных методов // Фарматека. 2004. — Т.138. — № 5. — с. 58–62.
7. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Артериальная гипертензия. Метаболический синдром: современные подходы к лечению // Consilium medicum. 2007. — Т.8. — № 9. — с. 66–70.
8. Небиеридзе Д.В. Дисфункция эндотелия и ее коррекция при артериальной гипертензии // Русский медицинский журнал. 2006. — Т. 14. — № 2. — с. 3–7.
9. Недогода С.В. Диуретики при артериальной гипертензии: спорное и бесспорное // Сердце. 2006. — Т.4. — № 6. — с. 1–5.
10. Рекомендации ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. — Т.6. — № 6 (приложение 2). — с. 4–26.
11. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. Гипотензивная эффективность и влияние на функцию эндотелия индапамида ретард и эналаприла у больных артериальной гипертензией // Кардиология. 2007. — Т. 47. — № 4. — с.45–50.
12. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M., et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial // JAMA. 2003. —vol.290.-p.2805–2816.

**Abstract**

*The combination of verapamil retard and enalapril, or verapamil retard and indapamide SR similarly and significantly increased high-density lipoprotein cholesterol and stable NO<sub>2</sub> metabolite levels, reducing platelet aggregation in patients with metabolic syndrome (MS). Compared to the combination of verapamil retard and indapamide SR, the combination of verapamil retard and enalapril significantly reduced atherogenicity coefficient, glycated hemoglobin, glucose and soluble fibrin-monomer complex levels, increasing nitrite concentration and activating plasminogen.*

**Key words:** Metabolic syndrome, arterial hypertension, platelet aggregation, Willebrand factor, NO<sub>2</sub>, verapamil, enalapril, indapamide.

*Поступила 11/04-2008*