

TERRA MEDICA[®] Moscow

Всероссийский журнал
для врачей всех специальностей

2008

3

- Антибактериальная терапия: реальность и перспективы
- Фитотерапия хронического гепатита С
- Посттрихомонадный дисбактериоз влагалища
- Оптимизация солевого режима питания
- Лечение больных с острыми кишечными инфекциями
- Общие инфекции человека и домашних кошек

Ф. Е. Хлебодаров,¹

кандидат медицинских наук

В. П. Михин,²

доктор медицинских наук

Л. Н. Иваненко³¹ФГУЗ «Медсанчасть УВД Курской области»²Курский государственный медицинский университет³Медсанчасть УВД Курской области

Эффективность терапии Мексикором у пациентов с гипертонической болезнью

Артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время является наиболее распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы как в Российской Федерации, так и во всем мире [1]. Около 35–45% летальных исходов от болезней сердца и сосудов так или иначе связано с наличием повышенного артериального давления (АД) [2]. В нашей стране АГ встречается у 39,2% мужчин и 41,1% женщин, при этом лишь 21,6% мужчин и 45,7% женщин с АГ получают антигипертензивную терапию. Эффективно лечатся 5,7% мужчин и 17,5% женщин [3]. В зарубежных странах доля больных, получающих адекватную антигипертензивную терапию также довольно низка и составляет: 27% в США, 24% во Франции, 9% в Италии, 6% в Великобритании, 3% в Китае и 2% в Польше [4].

Одной из причин низкого контроля артериальной гипертензии является применение неэффективных схем терапии, наличие у препаратов побочных эффектов и осложнений [1]. Все это диктует необходимость поиска новых подходов к лечению данного заболевания.

В последнее время в литературных источниках была показана эффективность некоторых кардиоцитопротекторов, в частности Мексикора (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината), в лечении гипертонической болезни. У больных с кризовым течением заболевания на фоне применения Мексикора отмечалась снижение показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ), ускорение стабилизации состояния, уменьшение частоты рецидивов гипертонических кризов [5, 6].

С учетом механизмов, определяющих и регулирующих вазоактивную функцию эндотелия, можно представить несколько путей повышения гипотензивной эффективности традиционных гипотензивных препаратов при использовании цитопротекторов.

Важную роль в развитии гипертонической болезни играет дисфункция эндотелия, характеризующаяся снижением синтеза вазодилатирующих субстанций, увеличением продукции и повышением чувствительности гладкомышечных клеток сосудов к действию вазоконстрикторных субстанций, а также развитием резистентности к эндотелийзависимым вазодилаторам [7, 8]. С одной стороны, применение цитопротекторов повысит устойчивость молекул оксида азота к перекисной модификации, с другой — активация энергетического обмена в эндотелиальных клетках

может ускорить экспрессию NO-синтазы. Учитывая, что Мексикор сочетает в себе как антиоксидантные, так и энергопротективные свойства, его применение у больных с АГ представляется оправданным, что подтверждается опытом использования Мексикора при гипертонических кризах [5, 6, 9, 10].

В литературных источниках дается неоднозначная оценка цитопротективных и антиоксидантных препаратов. В отношении ряда средств были получены данные, свидетельствующие об их малоэффективности или неэффективности в лечении АГ. Во многом это можно объяснить отсутствием адекватных лекарственных форм, трудностью подбора дозы, прооксидантным эффектом [10, 11]. Ряд цитопротекторов показал достаточно высокую эффективность, что является поводом для дальнейших научных исследований [5, 6, 9, 10].

Целью исследования явилось изучение влияния кардиоцитопротектора Мексикора в сочетании с традиционной гипотензивной терапией ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) на содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов, функцию эндотелия, суточный профиль АД, внутрисердечную гемодинамику у больных с эссенциальной АГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 40 больных (28 мужчин, 12 женщин) с эссенциальной артериальной гипертензией в возрасте 43 до 65 лет с гипертоническим анамнезом от 5 до 14 лет.

Критериями включения в исследование являлись: уровень АД 160/100 мм рт. ст. и выше; наличие поражений органов-мишеней [12]; добровольное информированное согласие пациентов на проведение исследования; отсутствие регулярного приема гипотензивных препаратов до начала исследования. Критерии исключения: вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия; инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 3 мес до начала исследования; наличие стойких функциональных нарушений со стороны нервной системы вследствие перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения; выраженная недостаточность

кровообращения (стадия НШБ и выше); почечная и печеночная недостаточность.

Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы на две группы по 20 человек. Не менее чем за десять дней до начала лечения больные не принимали антигипертензивных препаратов. В обеих группах в течение первых 10 суток исследования проводилась монотерапия эналаприлом с целью титрования дозы препарата и коррекции артериального давления. В основной группе с 11-х суток исследования к лечению добавлялся Мексикор в дозе 300 мг/сут. На 6-й месяц лечения Мексикор отменяли.

До начала лечения, через 1 месяц, через 6 мес и через 8 мес после начала лечения всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) на аппарате МДП-НС-01 (ООО «ДМС Передовые Технологии», Россия) с определением среднесуточных показателей систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), индекса времени систолического артериального давления (ИВСАД), индекса времени диастолического артериального давления (ИВДАД), индекса площади систолического артериального давления (ИПСАД), индекса площади диастолического артериального давления (ИПДАД), максимального САД, максимального ДАД; эхокардиография с определением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), времени изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИВР), соотношения максимальной скорости потока в фазы раннего и позднего наполнения (Е/А), фракции выброса (ФВ); исследовалась эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, определялась толщина комплекса интим-медиа (КИМ) на сонной артерии (аппарат Sonoline G50, «Siemens», Германия); исследовалось содержание продуктов ПОЛ — малонового диальдегида (МД), диеновых конъюгатов (ДК) — в сыворотке крови.

Полученные данные были обработаны стандартными статистическими методами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До начала исследования все изучаемые параметры в группах были статистически сопоставимы.

В табл. 1 представлена динамика некоторых параметров ПОЛ у обследованных больных. В основной группе уже к первому месяцу исследования отмечалось уменьшение содержания ДК на 55,3%, МДА на 43,5%, к 6-му месяцу снижение составило соответственно 60,9 и 49,0%. Через два месяца после отмены кардиопротектора было выявлено некоторое увеличение уровня продуктов ПОЛ в крови, однако он был существенно ниже, по сравнению с исходным. В контрольной группе к первому месяцу исследования динамика показателей была менее выраженной

($p < 0,001$), чем в основной группе. Снижение содержания ДК в крови составило 19,7%, МДА — 11,6%. В дальнейшем на протяжении всего исследования уровень продуктов ПОЛ у больных, получавших монотерапию, существенной динамики не претерпел.

На рис. 1 представлена динамика ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. В группе, где применялась комбинированная терапия эналаприлом и Мексикором, через один месяц лечения было выявлено увеличение ЭЗВД плечевой артерии в 2,5 раза по сравнению с исходной, через 6 месяцев исследования — в 2,7 раза. Спустя 2 мес после отмены Мексикора существенного изменения прироста диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией не произошло. В контрольной группе ЭЗВД плечевой артерии также увеличилась, однако динамика показателя на протяжении всего исследования была существенно менее выражена ($p < 0,001$), чем при комбинированной терапии.

Динамику параметров суточного профиля АД у обследованных больных иллюстрирует табл. 2.

Толщина КИМ представлена на рис. 2. К первому месяцу исследования как в основной, так и в контрольной группе показатель не изменился. На 6-й месяц исследования толщина КИМ уменьшилась в обеих группах, причем у больных, получавших комбинированную терапию, отмечалась более выраженная ($p < 0,001$) динамика, чем при монотерапии.

Среднесуточный уровень САД в основной группе к первому месяцу исследования уменьшился на 15,8%, среднесуточный уровень ДАД — на 16,2%. К 6-му месяцу исследования снижение составило соответственно 27,4 и 26,6%. Спустя два месяца после отмены Мексикора уровень АД существенно не изменился. В контрольной группе среднесуточное АД также снизилось к концу первого месяца исследования. Вместе с тем через 1 месяц лечения у больных, получавших комбинированную терапию, среднесуточное САД было меньше ($p < 0,05$), чем при монотерапии эналаприлом, а к 6-му месяцу — как среднесуточное САД ($p < 0,001$), так и среднесуточное ДАД ($p < 0,01$).

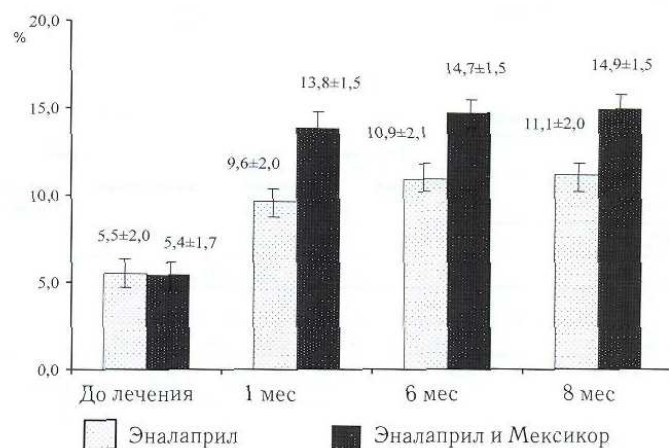


Рис. 1. Величина ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией у пациентов с гипертонической болезнью

Снижение максимального АД отмечалось как в основной, так и в контрольной группе спустя один месяц терапии. Более выраженная ($p < 0,01$) динамика максимального САД и ДАД отмечалась к 8-му месяцу исследования при комбинированной терапии.

Среднесуточные показатели нагрузки давлением у больных, получавших комбинированное лечение эналаприлом и Мексикором, уменьшилось через один месяц терапии. Снижение ИВСАД составило 38,0%, ИВДАД — 34,3%, ИПСАД — 77,9%, ИПДАД — 69,1%. Через 6 мес исследования показатели уменьшились соответственно на 92,5, 74,3, 96,8, 92,5%. Отмена кардиопротектора не вызвало увеличения показателей нагрузки давлением. В контрольной группе также отмечалось уменьшение показателей нагрузки давлением, однако менее выраженное, чем в основной группе. К первому месяцу исследования у больных, получавших комбинированную терапию, индексы нагрузки систолическим АД были ниже ($p < 0,05$), чем при монотерапии эналаприлом, а к 6-му месяцу меньше стали и индексы нагрузки диастолическим АД ($p < 0,01$). Спустя 2 мес после отмены Мексикора в основной группе ИВСАД и ИПСАД оставались меньше, чем в контроле ($p < 0,01$).

Изменение параметров эхокардиографии представлено в табл. 3.

Величина ИММЛЖ как в основной, так и в контрольной группе через месяц снизилась. Однако к 6-му месяцу динамика показателя была более выраженной ($p < 0,001$) у пациентов, получавших комбинированную терапию (7,0%), чем у лечившихся только эналаприлом (5,4%).

Снижение ВИВР к первому месяцу исследования в основной группе составило 4,0%, к 6-му — 19,6%.

Таблица 1. Динамика параметров ПОЛ у пациентов с гипертонической болезнью на фоне лечения ($M \pm t$)

| Параметр | До лечения | | 1 мес | | 6 мес | | 8 мес | |
|--------------|--------------|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|----------------------|
| | эналаприл | эналаприл и Мексикор | эналаприл | эналаприл и Мексикор | эналаприл | эналаприл и Мексикор | эналаприл | эналаприл и Мексикор |
| ДК, нмоль/л | 19,45 ± 2,45 | 19,20 ± 2,92 | 15,62 ± 2,27*** | 8,59 ± 2,13*** | 15,67 ± 2,32*** | 7,51 ± 1,98*** | 15,44 ± 2,17*** | 12,99 ± 2,19*** |
| МДА, нмоль/л | 15,71 ± 2,92 | 15,89 ± 2,62 | 13,88 ± 2,20* | 8,98 ± 2,75*** | 13,16 ± 2,17** | 8,11 ± 2,13*** | 13,03 ± 2,35** | 12,99 ± 2,64** |

Здесь и в табл. 2, 3: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ в сравнении с исходным уровнем.

Таблица 2. Динамика параметров суточного профиля АД у пациентов с гипертонической болезнью на фоне лечения ($M \pm t$)

| Параметр | До лечения | | 1 мес | | 6 мес | | 8 мес | |
|------------------------------|--------------|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|----------------------|
| | эналаприл | эналаприл и Мексикор | эналаприл | эналаприл и Мексикор | эналаприл | эналаприл и Мексикор | эналаприл | эналаприл и Мексикор |
| САД, мм рт. ст. | 160,8 ± 11,2 | 161,6 ± 14,0 | 140,8 ± 5,2*** | 136,0 ± 2,4*** | 129,2 ± 7,6*** | 117,4 ± 2,9*** | 129,2 ± 9,9*** | 118,1 ± 7,0*** |
| ДАД, мм рт. ст. | 101,9 ± 10,9 | 105,3 ± 11,6 | 90,5 ± 10,2** | 88,2 ± 5,8*** | 84,4 ± 7,4*** | 77,3 ± 4,7*** | 83,6 ± 7,6*** | 78,3 ± 7,6*** |
| ИВСАД, % | 93,9 ± 10,7 | 93,6 ± 9,0 | 70,1 ± 15,8*** | 58,0 ± 9,7*** | 37,0 ± 21,4*** | 7,0 ± 6,9*** | 37,5 ± 30,1*** | 11,4 ± 8,6*** |
| ИВДАД, % | 86,0 ± 15,8 | 87,7 ± 18,4 | 65,5 ± 29,9* | 57,6 ± 23,8*** | 50,0 ± 22,1*** | 22,5 ± 15,0*** | 46,6 ± 26,1*** | 30,7 ± 22,5*** |
| ИПСАД, мм рт. ст. | 28,4 ± 11,4 | 28,9 ± 14,0 | 10,8 ± 3,9*** | 6,4 ± 2,2*** | 4,1 ± 3,0*** | 0,9 ± 1,9*** | 4,4 ± 4,5*** | 0,8 ± 1,1*** |
| ИПДАД, мм рт. ст. | 17,6 ± 10,1 | 20,8 ± 10,9 | 9,6 ± 7,0** | 6,4 ± 4,1*** | 4,9 ± 3,5*** | 1,6 ± 1,6*** | 4,2 ± 4,0*** | 2,2 ± 2,1*** |
| Максимальное САД, мм рт. ст. | 201,6 ± 16,8 | 203,1 ± 17,7 | 180,2 ± 12,8*** | 171,1 ± 8,4*** | 167,2 ± 20,6*** | 157,6 ± 20,6*** | 169,3 ± 20,6*** | 150,8 ± 14,3*** |
| Максимальное ДАД, мм рт. ст. | 128,4 ± 10,4 | 136,3 ± 11,6 | 116,4 ± 9,7*** | 116,4 ± 11,6*** | 109,7 ± 10,5*** | 104,4 ± 11,8*** | 112,1 ± 9,7*** | 103,2 ± 11,5*** |

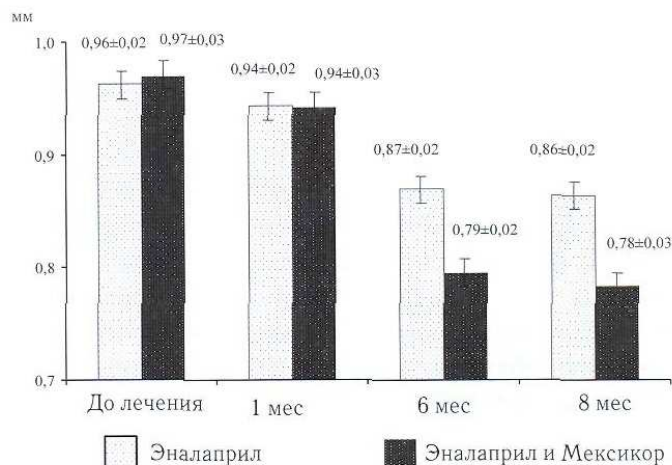


Рис. 2. Толщина КИМ у пациентов с гипертонической болезнью на фоне лечения (мм)

Отмена Мексикора не вызвала изменения ВИВР. В контрольной группе ВИВР уменьшилось лишь к 6-му месяцу лечения, причем динамика показателя (10,5%) была менее выражена, чем в основной группе ($p < 0,001$).

Отношение Е/А увеличилось к первому месяцу исследования на 20,8% в основной группе и на 8,1% — в контрольной; к 6-му месяцу динамика составила соответственно 58,5 и 33,1%. После отмены Мексикора отношение Е/А в основной группе оставалось больше, чем в контрольной ($p < 0,001$).

У больных, получавших монотерапию эналаприлом, ФВ увеличилась лишь к 8-му месяцу лечения (на 3,9%). При использовании комбинированной терапии эналаприлом и Мексикором показатель увеличился на 9,5% к 6-му месяцу исследования, на 10,9% — к 8-му.

Таким образом, эналаприл достаточно эффективно влиял на показатели ПОЛ, ЭЗВД плечевой арте-

Таблица 3. Динамика параметров внутрисердечной гемодинамики у пациентов с гипертонической болезнью на фоне лечения ($M \pm m$)

| Параметр | До лечения | | 1 мес | | 6 мес | | 8 мес | |
|-------------------------|-------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|----------------------|
| | эналаприл | эналаприл и Мексикор | эналаприл | эналаприл и Мексикор | эналаприл | эналаприл и Мексикор | эналаприл | эналаприл и Мексикор |
| ИММЛЖ, г/м ² | 156,1 ± 2,8 | 156,3 ± 3,1 | 147,6 ± 3,0*** | 145,4 ± 3,1*** | 139,5 ± 2,9*** | 126,1 ± 3,1*** | 137,3 ± 2,6*** | 124,3 ± 2,9*** |
| ВИВР, мс | 113,6 ± 1,4 | 116,2 ± 1,7 | 111,6 ± 1,4 | 111,5 ± 1,7*** | 101,7 ± 1,7*** | 93,4 ± 2,0*** | 98,6 ± 1,6*** | 91,3 ± 1,9*** |
| Е/А | 0,97 ± 0,03 | 0,99 ± 0,03 | 1,05 ± 0,03** | 1,19 ± 0,04*** | 1,21 ± 0,04*** | 1,57 ± 0,04*** | 1,24 ± 0,04*** | 1,59 ± 0,0*** |
| ФВ, % | 62,7 ± 1,8 | 61,3 ± 1,7 | 63,0 ± 1,5 | 62,7 ± 1,5 | 64,7 ± 1,2 | 67,1 ± 1,3*** | 65,2 ± 1,1* | 67,9 ± 1,1*** |

рии, суточный профиль АД и внутрисердечную гемодинамику. Использование вместе с эналаприлом кардиопротектора Мексикора способствовало более выраженной коррекции нарушений в антиоксидантной системе, более эффективному восстановлению нормальной функции сосудистого эндотелия. Реализация таких эффектов была связана, вероятно, со способностью Мексикора, с одной стороны, замедлять процессы свободнорадикального окисления и, тем самым, увеличивать «продолжительность жизни» оксида азота. С другой стороны, улучшение клеточного энергетического баланса эндотелия может повышать как экспрессию NO-синтазы, так и чувствительность барорецепторов и других регуляторных систем, усиливать вазодилатирующий отклик сосудов на гипотензивное воздействие.

Следствием вышеуказанных процессов является более выраженная коррекция суточного профиля АД при сочетанном применении Мексикора и эналаприла. Данные литературы также свидетельствуют, что Мексикор, не оказывая непосредственного гипотензивного эффекта, способствует нормализации АД

при гипертонических кризах, что обусловлено комплексным воздействием препарата на эндотелиальную функцию и ПОЛ [1, 2, 6].

Сочетанное применение эналаприла и Мексикора способствовало более эффективной коррекции систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка, более выраженному обратному развитию гипертрофии миокарда левого желудочка, чем монотерапия эналаприлом. При этом эффекты Мексикора сохранялись чрез 2 мес после отмены препарата.

ВЫВОДЫ

Включение Мексикора в комбинированную терапию артериальной гипертензии в значительной мере повышает гипотензивную эффективность эналаприла, что выражается в улучшении суточного профиля артериального давления, а также улучшает морфофункциональное состояние левого желудочка, способствует нормализации параметров свободнорадикального окисления. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования цитопротектора Мексикора в комплексном лечении гипертонической болезни.

Литература

1. Чазова И. Е. Комбинированная терапия гипертонической болезни умеренной и тяжелой формы течения / И. Е. Чазова, Л. Г. Ратова, В. В. Дмитриев [и др.] // CONSILIUM MEDICUM. — 2003. — Т. 5, № 5. — С. 258–261.
2. Терапевтический справочник Вашингтонского университета: пер с англ. / под ред. М. Вудли, А. Уэлан. — М.: Практика, 1995 — 832 с.
3. Кобалава Ж. Д. Артериальная гипертензия в вопросах и ответах. Справочник практикующих врачей / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская; под ред. В. С. Моисеева. — М.: Фортэ АРТ, 2002. — 100 с.
4. Чазова И. Е. Современные подходы к лечению артериальной гипертензии / И. Е. Чазова // CONSILIUM MEDICUM. — 2001. — Т. 3, № 1. — С. 7–11.
5. Голиков А. П. Антиоксиданты в терапии острого инфаркта миокарда и гипертонического криза / А. П. Голиков, В. Ю. Полумисков, С. А. Бойцов [и др.] // ЦЭМПИНФОРМ. — 2002. — № 6 (54). — С. 14–23.
6. Голиков А. П. Мексикор в комплексном лечении и профилактике кризов у больных гипертонической болезнью / А. П. Голиков, М. М. Лукьянов, В. А. Рябинин [и др.] // Клинические исследования лекарственных средств в России. — 2003. — № 3–4. — С. 56–59.
7. Моисеева О. М. Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни / О. М. Моисеева, Л. А. Александрова, И. В. Емельянов [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2003. — Т. 9, № 6. — С. 202–205.
8. Vanhoutte P. M. Endothelial dysfunction in hypertension / P. M. Vanhoutte // J. Hypertens. Suppl. — 1996. — Vol. 14, № 5. — P. 83–93.
9. Голиков А. П. Влияние мексидола на состояние окислительного стресса у больных гипертонической болезнью, осложненной гипертоническим кризом по церебральному варианту / А. П. Голиков, П. П. Голиков, Б. В. Давыдов [и др.] // Кардиология. — 2002. — № 3. — С. 25–29.
10. Голиков А. П. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / А. П. Голиков, С. А. Бойцов, В. П. Михин, В. Ю. Полумисков // Лечащий врач. — 2003. — № 4. — С. 70–74.
11. Грацианский Н. А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательство с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты / Н. А. Грацианский // Кардиология. — 1998. — № 6. — С. 4–19.
12. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — Приложение. — 20 с.