

на 13% ( $p < 0,001$ ), КВВФСУ на 22% ( $p < 0,001$ ) и ВСАП на 20% ( $p < 0,001$ ); точка Венкебаха достоверно увеличилась на 10%, а ЧСС — на 12% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходными показателями. Для некоторых антиаритмических препаратов класса IA (новокаинамид, хинидин) описаны такие нежелательные эффекты, как ваголитический и сосудорасширяющий, проявляющиеся в виде улучшения атриовентрикулярной проводимости и увеличения ЧСС. Аллапинин, не относясь в чистом виде ни к одной из подгрупп антиаритмических средств класса I, обладает тем не менее похожими свойствами, что подтверждается результатами проведенного исследования.

Несмотря на то что нами не зарегистрировано достоверного увеличения максимальной ЧСС за сутки (до лечения —  $119,35 \pm 23,74$  в минуту на фоне терапии —  $120,05 \pm 14,04$  в минуту), что можно объяснить недостаточной физической активностью пациентов в условиях стационара, отмечено достоверное увеличение минимальной ЧСС на 10%: с  $42,95 \pm 3,21$

до  $47,40 \pm 2,51$  в минуту, что, вероятно, и объясняется ваголитическим действием препарата. Согласно полученным данным, аллапинин обладает высокой антиаритмической активностью в отношении как желудочковых, так наджелудочковых нарушений ритма. Сочетание мембраностабилизирующего и вегетотропного действия может быть полезным при лечении экстрасистолий и тахиаритмий у пациентов на фоне нарушенной функции синусового и атриовентрикулярного узла.

#### Выводы

1. Антиаритмический эффект аллапинина, достигнутый у 90% пациентов, более выражен в отношении желудочковой эктопической активности.

2. Применение аллапинина в минимальных терапевтических дозах (37,5—50 мг/сут) у больных с наджелудочковыми и желудочковыми нарушениями ритма и сопутствующими брадиаритмиями сопровождается улучшением функции синусового и атриовентрикулярного узла.

#### Сведения об авторах:

*Медицинский университет ГОУ ВПО Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск*

*Кафедра госпитальной терапии*

Котляров Андрей Александрович — д-р мед. наук, проф.; e-mail: kaa97@rambler.ru

Мосина Лариса Михайловна — д-р мед. наук, проф. кафедры.

Карякина Татьяна Николаевна — канд. мед. наук, доцент кафедры.

*ГОУ ВПО Российский университет дружбы народов, Москва*

*Кафедра общей патологии и патологической физиологии*

Чибисов Сергей Михайлович — д-р мед. наук.

Халаби Гази Мохаммед — докторант кафедры.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Яшин С.М. Стимуляция при синдроме слабости синусового узла: от лечения брадикардии к профилактике фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии. 2006; 44.: 49—53.
2. Котляров А.А., Мосина Л.М., Чибисов С.М., и др. Состояние пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий до и после кардиоверсии. Клини. мед. 2009, 3: 35—38.
3. Чибисов С.М., Рапопорт С.И., Катинас Г.С. Многосуточное мониторирование АД и ЧСС при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий. Клини. мед. 2009; 3: 68—70.
4. Джанашия П.Х. и др. Синдром слабости синусового узла. Сердце. 2002; 1 (2): 97—99.

Поступила 15.09.11

© В. И. ШЕВЕЛЕВ, С. Г. КАНОРСКИЙ, 2012

УДК 615.225.2.03:616.12-008.313.2-053.88].015.4

## АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ И ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РИГИДНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

*В.И. Шевелев, С.Г. Канорский*

МУЗ Городская больница № 2 Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение; ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Краснодар

*На основании данных ультразвукового исследования проведено сравнение влияния четырех способов антигипертензивной терапии на упругоэластические свойства артериальной стенки у 210 пациентов в возрасте от 65 до 80 лет с неклапанной фибрилляцией предсердий. Применение в течение двух лет периндоприла, валсартана, его комбинации с розувастатином и лерканидитина ассоциировалось с повышением индекса растяжимости общей сонной артерии, снижением коэффициента жесткости аортальной стенки и скорости распространения пульсовой волны по сравнению с исходным состоянием. Комбинация валсартана в дозе 80-160 мг/сут и розувастатина в дозе 10 мг/сут оказывала наиболее выраженное влияние на податливость сосудистой стенки по сравнению с другими вариантами лечения и снижала частоту ишемического инсульта, инфаркта миокарда и смертность. При выборе антигипертензивной терапии у геронтологических больных с неклапанной фибрилляцией предсердий валсартан в сочетании с розувастатином могут рассматриваться в качестве оптимальной стратегии, позволяющей улучшить упругоэластические свойства артериальной стенки и снизить частоту развития кардиоваскулярных осложнений.*

*Ключевые слова:* антигипертензивная терапия, жесткость артериальной стенки, фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, пожилой возраст

## ANTIHYPERTENSIVE THERAPY AND DYNAMICS OF VASCULAR WALL RIGIDITY IN ELDERLY PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

V.I. Shevelev S.G. Kanorsky

City Clinical Hospital No 2, Krasnodar; Kuban State Medical University, Krasnodar

*This comparative ultrasound study included 210 patients aged 65-80 years with non-valvular atrial fibrillation treated with the use of 4 different therapeutic modalities. Intake of perindopril, valsartan, valsartan + rozuvasstatin, and lercanidipine resulted in a rise in distension index of common carotid artery, decrease of rigidity coefficient of the aortic wall and increase of the pulsed wave propagation speed. Combination of valsartan (80-160 mg/d) and rozuvasstatin (10 mg/d) had the most pronounced effect on the vascular wall compliance compared with other modalities and reduced the frequency of ischemic stroke, myocardial infarction, and mortality. It is concluded that therapy of non-valvular atrial fibrillation in elderly patients with valsartan + rozuvasstatin is the optimal strategy for the improvement of elastic properties of the vascular wall and reduction of the frequency of cardiovascular complications.*

*Key words: antihypertensive therapy, arterial wall rigidity, atrial fibrillation, ischemic stroke, advanced age*

В последнее время внимание исследователей привлекает изучение сосудистой жесткости, которая играет неоспоримую роль в развитии кардиоваскулярных осложнений у больных с артериальной гипертензией (АГ) [1]. Результаты большого количества клинических наблюдений свидетельствуют о том, что инсульт является наиболее частым осложнением АГ, а достижение эффективного контроля артериального давления (АД) сочетается с линейным уменьшением риска его развития. Эффективная антигипертензивная терапия оказывает только умеренное влияние на риск развития инфаркта миокарда, снижая его в среднем на 14%, и в отличие от этого резко уменьшает риск развития инсульта даже у пожилых больных с длительным анамнезом АГ. В связи с этим разработка новых эффективных способов лечения АГ, способствующих уменьшению жесткости сосудистой стенки, остается актуальной задачей современного здравоохранения.

Известно, что антигипертензивные средства нескольких основных классов эффективно снижают периферическое АД у пациентов с изолированной систолической АГ [2]. Вместе с тем влияние их на прогноз различно, что обусловлено неодинаковым антигипертензивным эффектом отдельных препаратов как на периферическое и центральное АД в аорте, так и на податливость сосудистой стенки [3]. Существуют различные способы изучения упругоэластических свойств крупных артерий: определение ультразвуковых индексов, отражающих изменение геометрии сосуда под действием пульсового давления и оценка скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), являющейся значимым показателем интегральной податливости артериального сегмента [4].

Цель работы — сравнить влияние периндоприла, лерканидипина, валсартана и его комбинации с розувастатином на эластичность артериальной стенки у больных пожилого возраста с АГ и неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) на основании данных ультразвукового исследования.

### Материал и методы

Обследованы 210 пациентов (121 мужчина и 89 женщин) в возрасте от 65 до 80 лет с неклапанной ФП, которых рандомизировали на 4 группы. Больным 1-й группы ( $n = 52$ ) назначали периндоприл в дозе 5—10 мг/сут. Во 2-ю и 3-ю группы вошли пациенты, получавшие валсартан в дозе 80—160 мг/сут ( $n = 53$ ) или валсартан в той же дозе в комбинации с розувастатином по 10 мг/сут ( $n = 53$ ). Больные 4-й группы ( $n = 52$ ) получали лерканидипин в дозе 10—20 мг/сут.

Критериями включения в исследование служили ФП, доказанная электрокардиографически, возраст 65 лет и старше, гипертоническая болезнь с АГ I—II степени: офисное диастолическое АД (ДАД) не более 109 мм рт.ст. и систолическое АД (САД) 140—179 мм рт.ст., сочетавшиеся с другими факторами риска: инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе; перенесенной периферической эмболией; сердечной недостаточностью II функционального класса и выше по NYHA; сахарным диабетом; ишемической болезнью сердца. Исключались пациенты с АГ III степени; с ортостатической артериальной гипотензией; перенесшие геморрагический инсульт; с активным поражением печени или уровнем трансаминаз, в 2 раза и более превышающим

верхнюю границу нормы; с анемией (уровень гемоглобина менее 10 г/дл); с гипертонической ретинопатией III-IV стадии; с побочными эффектами какого-либо препарата избранных классов в анамнезе.

Комплексное обследование проводили в исходном состоянии, через 12 мес и в конце контролируемой антигипертензивной терапии, продолжавшейся 2 года.

Ультразвуковое исследование сонных артерий и аорты выполняли на сканере Aloka 5500 (Япония). Упругоэластические свойства сонных артерий определяли путем измерения индекса растяжимости сосудистой стенки, рассчитываемого по формуле:  $DC = 2[(Ds - Dd)/Dd]/P$ , где DC — индекс растяжимости; Ds — максимальный диаметр просвета сонной артерии; Dd — минимальный диаметр просвета сонной артерии; P — пульсовое давление [5]. Упругоэластические свойства стенки аорты оценивали при проведении чреспищеводной эхокардиографии с помощью измерения коэффициента жесткости в М-режиме по формуле:  $\beta = \ln(CAD/DAAD)/[(D_{\max} - D_{\min})/D_{\min}]$ , где  $\beta$  — коэффициент жесткости аортальной стенки;  $\ln$  — логарифм выражения;  $D_{\max}$  — максимальный диаметр просвета аорты,  $D_{\min}$  — минимальный диаметр просвета аорты [6]. Измерение СРПВ в аортальном сегменте проводили с помощью синхронизированной с ЭКГ записи доплеровского спектра в нисходящей аорте, а затем в ее брюшном отделе как минимум в 10 сердечных циклах. В качестве расстояния для определения СРПВ использовали длину отрезка от яремной вырезки до места установки датчика на проекции брюшной аорты. СРПВ рассчитывали как отношение этого расстояния к разности между временем от зубца R ЭКГ до начала спектра в нисходящей аорте и в ее брюшном отделе [7]. Для определения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) применяли ультразвуковой сканер Vasoscan (Швеция) с использованием карандашного датчика с частотой 8 МГц. ЛПИ рассчитывали путем деления максимального лодыжечного АД на максимальное плечевое АД. За норму принимали значение ЛПИ более 1,0 [8].

На проведение работы получено разрешение локального этического комитета. От всех пациентов было получено письменное информированное согласие после ознакомления с протоколом исследования. В обработку включали только результаты лечения больных, полностью выполнивших протокол исследования.

Статистический анализ полученных данных проводили на персональном компьютере IBM методами вариационной статистики с использованием программы SPSS 12.0 for Windows. Все данные представлены в виде  $M \pm m$ . Достоверность различий показателей по количественным признакам определяли с использованием  $t$ -критерия Стьюдента, по качественным признакам — по тесту  $\chi^2$ , признавая их статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Средние значения возраста обследованных больных составляли  $70,5 \pm 6,5$  года, САД и ДАД —  $160 \pm 2,9$  и  $84 \pm 3,1$  мм рт.ст. соответственно. Исходная характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Анализ показал, что группы пациентов, получавших различные варианты антигипертензивной терапии, оказались сопостави-

Таблица 1. Исходные демографические и гемодинамические показатели у обследованных больных ( $M \pm m$ )

Показатель	Периндоприл (n = 52)	Валсартан (n = 53)	Валсартан + розу- вастатин (n = 53)	Лерканидипин (n = 52)	p
Возраст, годы	71,3 ± 6,6	70,4 ± 6,7	70,3 ± 6,5	71,4 ± 6,4	> 0,05
Пол, м/ж	32/20	34/19	33/20	34/18	> 0,05
САД, мм рт. ст.	160 ± 2,8	161 ± 2,9	160 ± 3,0	162 ± 2,9	> 0,05
ДАД, мм рт. ст.	84 ± 3,1	84 ± 3,2	85 ± 3,0	84 ± 3,1	> 0,05
Пульсовое АД, мм рт.ст.	76 ± 3,0	77 ± 3,0	75 ± 3,0	78 ± 3,0	> 0,05
Индекс растяжимости сонной артерии DC, ·10 <sup>3</sup> кПа	24 ± 1,1	24 ± 1,2	25 ± 1,1	24 ± 1,2	> 0,05
Коэффициент жесткости аор- тальной стенки β	7,1 ± 2,2	6,9 ± 2,0	7,0 ± 2,1	7,0 ± 2,2	> 0,05
СРПВ, м/с	11,1 ± 0,5	11,2 ± 0,6	11,1 ± 0,6	11,2 ± 0,5	> 0,05
ЛПИ ≥ 1,0, %	79	80	79	81	> 0,05
ЛПИ < 1,0, %	21	20	21	19	> 0,05

мыми по ряду демографических признаков и гемодинамических показателей. Частота факторов риска осложнений и назначения препаратов отдельных классов в сравниваемых группах также существенно не различалась.

Как следует из данных, приведенных в табл. 2, при всех вариантах лечения отмечалось достоверное снижение САД, ДАД и пульсового АД по сравнению с исходными показателями ( $p < 0,05$ ) без статистически значимых различий показателей в сравниваемых группах. При изучении влияния проводимой терапии на упругоэластические свойства артериальной стенки отмечалось достоверное повышение показателей индекса растяжимости сонных артерий, снижение коэффициента жесткости стенки аорты и СРПВ по сравнению с исходным состоянием ( $p < 0,05$ ) при всех видах лечения. Эти изменения были зарегистрированы лишь после двухлетнего периода наблюдения. Через 12 мес после начала лечения достоверного влияния проводимой терапии на эластичность сосудистой стенки не отмечалось. Следует отметить, что в группе пациентов, принимавших валсартан в комбинации с розувастатином, определялось улучшение показателей эластичности стенки общей сонной артерии по сравнению с таковыми при монотерапии валсартаном ( $p = 0,04$ ), периндоприлом и лерканидипином ( $p = 0,01$ ). Комбинация валсартана и розувастатина несколько эффективнее других вариантов терапии снижала жесткость аортальной стенки ( $p = 0,172$ ) и СРПВ ( $p = 0,164$ ). Обращает на себя внимание отсутствие влияния всех четырех способов лечения на значения ЛПИ.

Анализ данных табл. 3 показал, что применение валсартана в комбинации с розувастатином обеспечивало превосходство перед другими способами антигипертензивной терапии: частота развития ишемического инсульта имела тенденцию к снижению по сравнению с показателями при лечении периндоприлом ( $p = 0,130$ ), валсартаном ( $p = 0,210$ ) и лерканидипином ( $p = 0,2$ ). Добавление розувастатина сопровождалось тенденцией к снижению смертности от сердечно-сосудистой причины и от любой причины по сравнению с таковой при монотерапии валсартаном ( $p = 0,146$ ), периндоприлом или лерканидипином ( $p = 0,080$ ). Периндоприл несколько успешнее снижал вероятность развития инфаркта миокарда по сравнению с

валсартаном и лерканидипином, незначительно уступая в этом отношении комбинации валсартана с розувастатином.

Высокий уровень вариабельности САД увеличивает риск развития инсульта, коронарной болезни сердца и общей смертности [9, 10]. К факторам, приводящим к колебаниям АД, многие авторы относят жесткость артериальной стенки и эффект барорефлекторной регуляции АД [11, 12]. Воспаление, взаимосвязанное с атеросклеротическим повреждением сосудистой стенки, по мнению P.Muntner и соавт. [10], напротив, не является причинным фактором такого состояния, поскольку повышение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови не связано со значительным колебанием показателей АД. Повышенная жесткость артериального русла способствует повышению САД с одновременным снижением ДАД, что сопровождается ростом пульсового АД. Высокое САД оказывает негативное влияние на сердце, повышая рабочую нагрузку на него. При сниженном ДАД у пожилых людей наблюдается дефицит перфузии коронарного русла. Этим можно объяснить взаимосвязь между снижением эластичности артерий и развитием инфаркта миокарда [13] или инсульта [14].

В нашем исследовании для определения ригидности сосудистой стенки мы использовали ультразвуковые индексы, отражающие изменение геометрии сосуда под действием пульсового АД и оценку регионарной ригидности крупных артерий с помощью измерения СРПВ. По данным J. Calabria и соавт. [15], неинвазивное доплеровское исследование СРПВ в аорте, используемое и в нашей работе, может служить альтернативой труднодоступному и технически сложному автоматическому методу с применением сфигмомодатчиков.

Тесная взаимосвязь между повышением жесткости сосудистой стенки и кардиоваскулярными осложнениями вызывает большой интерес и предполагает возможность использования упругоэластических свойств артерий в качестве мишени для терапевтического воздействия. В работе J. Karalliedde и соавт. [16] применение в течение 6 мес комбинации блокатора рецепторов к ангиотензину II и тиазидного диуретика у больных с АГ и сахарным диабетом 2-го типа вызывало улучшение эластических свойств сосудистой стенки по сравнению с монотерапией блокатором кальциевых каналов, несмотря на их одинаковый анти-

Таблица 2. Гемодинамические показатели после проведенного лечения ( $M \pm m$ )

Показатель	Периндоприл (n = 52)	Валсартан (n = 53)	Валсартан + розувастатин (n = 53)	Лерканидипин (n = 52)
САД, мм рт. ст.	138 ± 3,2	139 ± 3,1	138 ± 3,2	139 ± 3,2
ДАД, мм рт. ст.	79 ± 3,1	78 ± 3,2	78 ± 3,3	79 ± 3,1
Пульсовое АД, мм рт. ст.	59 ± 3,1	61 ± 3,1	60 ± 3,2	60 ± 3,1
Индекс растяжимости сонной артерии DC, 10 <sup>3</sup> кПа	26 ± 1,2	27 ± 1,2	28 ± 1,1	26 ± 1,3
Коэффициент жесткости аортальной стенки β	6,1 ± 2,1	6,0 ± 2,2	5,8 ± 2,1	6,2 ± 2,0
СРПВ, м/с	10,1 ± 0,5	10,2 ± 0,6	9,7 ± 0,5	10,1 ± 0,6
ЛПИ ≥ 1,0, %	79	80	79	81
ЛПИ < 1,0, %	21	20	21	19

Таблица 3. *Исходы лечения в зависимости от варианта антигипертензивной терапии*

Показатель	Периндоприл (n = 52)	Валсартан (n = 53)	Валсартан+ розуваста- тин (n = 53)	Леркани- дипин (n = 52)
Частота развития кардиоваскулярных осложнений, n (%):				
ишемического инсульта	8 (15,3)	7 (13,2)	2 (3,8)	7 (13,5)
периферической эмболии	3 (5,8)	2 (3,8)	0	3 (5,8)
инфаркта миокарда	3 (5,8)	4 (7,5)	2 (3,8)	4 (7,7)
Частота наступления смерти, n (%):				
от любой причины	6 (11,5)	5 (9,4)	1 (1,9)	5 (11,5)
от сердечно-сосудистой причины	5 (9,6)	4 (7,5)	0	5 (9,6)

гипертензивный эффект. В исследовании Second Australian National Blood Pressure Trial [17] при сравнении у пожилых пациентов двух режимов антигипертензивной терапии, включавшей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или диуретик, не было выявлено значимых различий во влиянии на центральное АД, хотя прогноз оказался лучше при лечении первым способом. Другие авторы отмечали достоверное снижение СРПВ при длительной (более 4 лет) терапии ингибиторами АПФ по сравнению с показателями в группе плацебо [18].

В нашем исследовании при использовании 4 вариантов антигипертензивной терапии все изучавшиеся препараты достоверно снижали показатели САД по сравнению с исходным уровнем и межгрупповых различий не отмечалось. При сравнении влияния лечения на эластические свойства крупных артерий, однако, наиболее результативной оказалась комбинация валсартана и розувастатина. Выбор блокатора рецепторов к ангиотензину II в качестве препарата, комбинирующегося с розувастатином в нашем исследовании, обусловлен способностью сартанов предупреждать инсульт эффективнее ингибиторов АПФ [19] и дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов [20]. Вероятно, кроме позитивного действия, оказываемого на сосудистую стенку валсартаном [21], важное значение имеют плейотропные эффекты розувастатина, в частности улучшение эндотелиальной функции, антиоксидантная и противовоспалительная активность, улучшающие эластические свойства артерий [22]. Необходимо отметить, что розувастатин

#### Сведения об авторах:

*Городская больница № 2, Краснодар*

Шевелев Вадим Игоревич — канд. мед. наук, зав. отделением ультразвуковой диагностики краевого диагностического центра.

*ГОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар*

Канорский С. Г. — д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лукьянов М.М., Бойцов С.А. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска и прогноза в клинической практике. Сердце 2010; 3(53): 156—159.
2. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by anti-hypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. J.A.M.A. 1991; 265: 3255—3265.
3. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. Circulation 2006; 113: 1213—1225.
4. Baguet J.P., Kingwell B.A., Dart A.L. et al. Analysis of the regional pulse wave velocity by Doppler: methodology and reproducibility. J. Hum. Hypertens. 2003; 17(6):407—412.
5. Harloff A., Strecker C., Reinhard M. et al. Combined measurement of carotid stiffness and intima-media thickness improves prediction of complex aortic plaques in patients with ischemic stroke. Stroke 2006; 37: 2708—2712.

успешно предупреждал сердечно-сосудистые осложнения в пожилом возрасте и при этом хорошо переносился [23]. Это согласуется с результатами нашей работы, в которой снизить частоту развития ишемического инсульта, периферической эмболии, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистую и общую смертность удалось в несколько большей степени, применив комбинацию валсартана и розувастатина. Способность розувастатина уменьшать объем атеросклеротической бляшки проявляется не только при использовании максимальной дозы препарата но и усиливается при одновременном ингибировании ренин-ангиотензиновой системы [24].

Очевидно, воспалительный процесс играет важную роль в повышении жесткости крупных артерий с возможной перестройкой структуры сосудистой стенки вследствие инфилтративных изменений и эндотелиальной дисфункции. К Mäki-Petäjä и I. Wilkinson [25] сообщили о возможности противовоспалительных препаратов и липидснижающей терапии статинами улучшать структурно-функциональные свойства сосудистой стенки, уменьшая риск развития кардиоваскулярных заболеваний. Применение кортикостероидов, по их мнению, способно снизить показатели жесткости артериальной стенки у пациентов с признаками хронического воспалительного процесса. Между тем известно негативное влияние нестероидных противовоспалительных средств на риск развития сердечно-сосудистых осложнений и, как было недавно показано, частоту возникновения ФП/трепетания предсердий [26].

#### Заключение

Длительное применение периндоприла, лерканидипина, валсартана или его комбинации с розувастатином способно повышать индекс растяжимости общей сонной артерии, снижать коэффициент жесткости аортальной стенки и скорость распространения пульсовой волны у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией и клапанной фибрилляцией предсердий. Назначение валсартана в дозе 80—160 мг/сут в комбинации с розувастатином в дозе 10 мг/сут более эффективно улучшает упругоэластические свойства крупных артерий, и сопровождается тенденцией к снижению частоты развития ишемического инсульта, периферической эмболии, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой и общей смертности у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией и клапанной фибрилляцией предсердий.

6. Sugioka K., Hozumi T., Sciacca R. et al. Impact of aortic stiffness on ischemic stroke in elderly patients. Stroke 2002; 33: 2077—2081.
7. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur. Heart J. 2006; 27(21): 2588—2605.
8. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. 3-е изд. М.: Реал Тайм; 2007.
9. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet 2010; 375: 895—905.
10. Muntner P., Shimbo D., Tonnelly M. et al. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population. Hypertension 2011; 57: 160—166.
11. Rothwell P.M. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. Lancet 2010; 375: 938—948.
12. Hata Y., Muratani H., Kimura Y. et al. Office blood pressure variability as a predictor of acute myocardial infarction in elderly patients receiving antihypertensive therapy. J. Hum. Hypertens. 2002; 16: 141—146.
13. Millar J.A., Lever A.F., Burke V. Pulse pressure as a risk factor

- for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *J. Hypertens.* 1999; 17: 1065—1072.
14. **Domanski M.J., Davis B.R., Pfeffer M.A.** et al. Isolated systolic hypertension prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999; 34: 375—380.
  15. **Calabia J., Torguet P., Garsia M.** et al. Doppler ultrasound in the measurement of pulse wave velocity agreement with the Complior method. *Cardiovasc Ultrasound* 2011; 9: 13—18.
  16. **Karalliedde J., Smith A., DeAngelis L.** et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension* 2008; 51: 1617—1623.
  17. **Dart A.M., Cameron J.D., Gatzka C.D.** et al. Similar effects of treatment on central and brachial blood pressure in older hypertensive subjects in the Second Australian National Blood Pressure Trial. *Hypertension* 2007; 49: 1242—1247.
  18. **Mitchell G.F., Dunlap M.E., Warnica W.** et al. Long-term trandolapril treatment is associated with reduced aortic stiffness: the prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition hemodynamic substudy. *Hypertension* 2007; 49: 1271—1277.
  19. **Messerli F.H., Bangalore S., Ruschitzka F.** Angiotensin receptor blockers: baseline therapy in hypertension? *Eur. Heart. J.* 2009; 30: 2427—2430.
  20. **Schrader J., Lüders S., Kulschewski A.** et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MÖSES). *Stroke* 2005; 36: 1218—1226.
  21. **Sawada T., Yamada H., Dahlöf B., Matsubara H.;** KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J* 2009; 30: 2461—2469.
  22. **Аронов Д.М.** Плейотропные эффекты статинов. *Кардиология* 2008; 8: 60—68.
  23. **Long S.B., Blaha M.J., Blumenthal R.S., Michos E.D.** Clinical utility of rosuvastatin and other statins for cardiovascular risk reduction among the elderly. *Clin. Interv. Aging* 2011; 6: 27—35.
  24. **Han S.H., Chung W.J., Kang W.C.** et al. Rosuvastatin combined with ramipril significantly reduced atheroma volume by anti-inflammatory mechanism: Comparative analysis with rosuvastatin alone by intravascular ultrasound. *Int. J. Cardiol.* 2011; Feb. 2. [Epub ahead of print].
  25. **Mäki-Petäjä K.M., Wilkinson I.B.** Anti-inflammatory drugs and statins for arterial stiffness reduction. *Curr. Pharm. Des.* 2009; 15(3): 290—303.
  26. **Schmidt M., Christiansen C.F., Mehnert F.** et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population-based case-control study. *B.M.J.* 2011 Jul 4; 343: d3450. doi: 10.1136/bmj.d3450.

Поступила 18.10.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012  
УДК 615.23.03:616-008.922.1-008.64

## АНТИГИПОКСАНТЫ В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**С.В. Оковитый, Д.С. Суханов, В.А. Заплутанов, А.Н. Смагина**

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

*Гипоксия представляет собой универсальный патологический процесс, сопровождающий и определяющий развитие самой разнообразной патологии. В наиболее общем виде гипоксию можно определить как несоответствие энергопотребности клетки энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования. Для улучшения энергетического статуса клетки могут быть использованы фармакологические препараты — антигипоксанты, представленные основными пятью группами (ингибиторы окисления жирных кислот, сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства, естественные компоненты дыхательной цепи, искусственные редокс-системы, макроэргические соединения). Приведены сведения о механизмах действия, основных эффектах и результатах клинических исследований препаратов, для которых антигипоксическое действие является главным или клинически значимым. Обращено внимание на сукцинатсодержащие препараты, сочетающие свойства сбалансированного полиионного раствора и антигипоксанта (реамберин, цитофлавин, ремаксол), эффективно реализующие свое лечебное действие при самой разнообразной патологии (ишемический инсульт, токсическая, гипоксическая и дисциркуляторная энцефалопатия, инфекционные заболевания, постгипоксические повреждения центральной нервной системы у новорожденных, различные интоксикации и др.).*

*Ключевые слова:* гипоксия, антигипоксанты, реамберин, цитофлавин, ремаксол

### ANTIHYPOXANTS IN CURRENT CLINICAL PRACTICE

**S.V. Okovity, D.S. Sukhanov, V.A. Zaplutanov, A.N. Smagina**

Sankt-Peterburg State Chemical and Pharmaceutical Academy; I.I. Mechnikov North-West State Medical University; I.P. Pavlov Sankt-Peterburg State Medical University

*Hypoxia is a universal process accompanying and determining the development of various pathological conditions. In the most general form hypoxia can be defined as the incompatibility between energy requirements of the cell and energy production in the system of mitochondrial oxidative phosphorylation. The energetic status of the cell can be improved by such pharmacological products as antihypoxants of 5 groups: inhibitors of fatty acid oxidation, succinate-containing and succinate-producing agents, components of the natural respiratory chain, artificial redox-systems, and macroergic compounds. This paper is focused on the mechanisms of action of these products, their major effects, and results of clinical studies. Special emphasis is laid on succinate-containing products combining properties of a balanced polyionic solution and an antihypoxant (reamberin, cytoflavin, remaxol). They are known to be effective against various pathological conditions including ischemic stroke, toxic, hypoxic and dyscirculatory encephalopathies, infectious diseases, posthypoxic lesions in the central nervous system of newborns, various intoxications, etc.*

*Key words:* hypoxia, antihypoxants, reamberin, cytoflavin, remaxol

Гипоксия представляет собой универсальный патологический процесс, сопровождающий и определяющий развитие самой разнообразной патологии. В наиболее общем виде гипоксию можно определить как несоответствие энергопотребности клетки энергопродукции в системе митохондриального

окислительного фосфорилирования. Причины нарушения продукции энергии в гипоксической клетке неоднозначны: расстройства внешнего дыхания, кровообращения в легких, кислородтранспортной функции крови, нарушения системного, регионарного кровообращения и микроциркуляции,