

Ф.Е.ХЛЕБОДАРОВ, к.м.н., начальник госпиталя ФГУЗ «Медсанчасть УВД Курской области»;
В.П.МИХИН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2 Курского государственного
медицинского университета, Л.Н.ИВАНЕНКО, врач поликлиники ФГУЗ «Медсанчасть УВД Курской области»

Эффективность терапии мексикором

У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНической БОЛЕЗНЬЮ

Артериальная гипертензия в настоящее время является наиболее распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы как в Российской Федерации, так и во всем мире [5]. Около 35—45% летальных исходов от болезней сердца и сосудов так или иначе связано с наличием повышенного артериального давления (АД) [10]. В нашей стране артериальная гипертензия встречается у 39,2% мужчин и 41,1% женщин, при этом лишь 21,6% мужчин и 45,7% женщин, страдающих заболеванием, получают антигипертензивную терапию. Эффективно лечатся 5,7% мужчин и 17,5% женщин [4]. 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 [11].

Одной из причин низкого контроля артериальной гипертензии является применение неэффективных схем терапии, наличие у препаратов побочных эффектов и осложнений [5]. 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 отмечалось снижение показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ), ускорение стабилизации состояния, уменьшение частоты рецидивов гипертонических кризов [1, 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 вазодилататорам [8, 12]. С одной стороны, применение цитопротекторов повысит устойчивость молекул оксида азота к перекисной модификации, с другой — активация энергообмена в эндотелиальных клетках может ускорить экспрессию NO-синтазы. Учитывая, что мексикор сочетает в себе как

антиоксидантные, так и энергопротективные свойства, его применение у больных артериальной гипертензией представляется оправданным, что подтверждается опытом использования мексикора при гипертонических кризах [1, 2, 6, 9]. В целом литературные источники дают неоднозначную оценку цитопротективными и антиоксидантным препаратам. В отношении ряда средств были получены данные, свидетельствующие об их малоэффективности или неэффективности в лечении артериальной гипертензии. Во многом это можно объяснить отсутствием адекватных лекарственных форм, трудностью подбора дозы, прооксидантным эффектом [3, 9]. Ряд цитопротекторов показал достаточно высокую эффективность, что является поводом для дальнейших научных исследований [1, 2, 6, 9].

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 эссенциальной артериальной гипертензией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 40 больных эссенциальной артериальной гипертензией в возрасте от 43 до 65 лет с гипертоническим анамнезом — от 5 до 14 лет. Среди обследованных: 28 — мужчины, 12 — женщины.

Критериями включения в исследование являлись: уровень АД 160/100 мм рт.ст. и выше; наличие пораже-

Таблица 1. Динамика параметров ПОЛ у больных гипертонической болезнью на фоне лечения (М±m)

Параметры	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**

* P<0,05, ** P<0,01, *** P<0,001 в сравнении с исходным уровнем.

Таблица 2. Динамика параметров суточного профиля АД у больных гипертонической болезнью на фоне лечения (М±m)

Параметры	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***

* P<0,05, ** P<0,01, *** P<0,001 в сравнении с исходным уровнем.

Таблица 3. Динамика параметров внутрисердечной гемодинамики у больных гипертонической болезнью на фоне лечения (М±m)

Параметры	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/м²)	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***

* P<0,05, ** P<0,01, *** P<0,001 в сравнении с исходным уровнем.

ний органов-мишеней [7]; 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 ННБ и выше); почечная и печеночная недостаточность.

Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы на 2 группы по 20 человек. Не менее чем за 10 дней до начала лечения больные не принимали антигипертензивных препаратов. В обеих группах в течение первых 10 суток исследования проводи-

лась 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 мес. лечения мексикор отменяли.

До начала лечения, через 1 мес., через 6 мес., 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 среднесуточного 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, мак-

симального 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 подвергнуты обработке стандартными статистическими методами.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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

В *таблице 1* представлена динамика некоторых параметров ПОЛ у обследованных больных. В основной группе уже к 1-му мес. исследования отмечалось уменьшение содержания ДК на 55,3%, МДА на 43,5%, к 6-му мес. снижение составило, соответственно, 60,9 и 49,0%. Через 2 мес. 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 1-му мес. 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 *рисунке 1* представлена динамика ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. В группе, где применялась комбинированная терапия эналаприлом и мексикором, через 1 мес. лечения было выявлено увеличение ЭЗВД плечевой артерии в 2,5 раза по сравнению с исходной, через 6 мес. 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.

В *таблице 2* представлена динамика параметров суточного профиля АД у обследованных больных.

Толщина КИМ представлена на *рисунке 2*. К 1-му мес. лечения как в основной, так и в контрольной группе показатель не изменился. На 6-й мес. исследования толщина КИМ уменьшилась в обеих группах, причем у больных, получавших комбинированную терапию, от-

мечалась более выраженная ($p < 0,001$) динамика, чем при монотерапии.

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

Снижение максимального АД отмечалось как в основной, так и в контрольной группе спустя 1 мес. терапии. Более выраженная ($p < 0,01$) динамика максимального САД и ДАД отмечалась к 8-му мес. исследования при комбинированной терапии.

Среднесуточные показатели нагрузки давлением у больных, получавших комбинированное лечение эналаприлом и мексикором, уменьшилось через 1 мес. 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 вызвала увеличения показателей нагрузки давлением. В контрольной группе также отмечалось уменьшение показателей нагрузки давлением, однако менее выраженное, чем в основной группе. К 1-му мес. исследования у больных, получавших комбинированную терапию, индексы нагрузки систолическим АД были ниже ($p < 0,05$), чем при монотерапии эналаприлом, а к 6-му мес. 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 *таблице 3*.

Величина ИММЛЖ как в основной, так и в контрольной группе спустя 1 мес. лечения снизилась. Однако к 6-му мес. 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 1-му мес. терапии в основной группе составило 4,0%, к 6-му — 19,6%. Отмена мексикора не вызвала изменения ВИВР. В контрольной группе ВИВР уменьшилось лишь к 6-му мес. лечения, причем динамика показателя (10,5%) была менее выражена, чем в основной группе ($p < 0,001$).

Отношение Е/А увеличилось к 1-му мес. терапии на 20,8% в основной группе и на 8,1% — в контрольной, к 6-му мес. лечения динамика составила, соответственно, — 58,5 и 33,1%. После отмены мексикора отноше-

Рисунок 1. Величина ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией у больных гипертонической болезнью на фоне лечения (%)

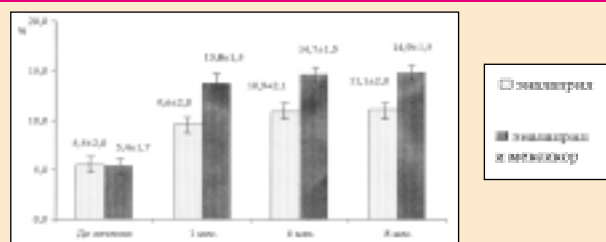
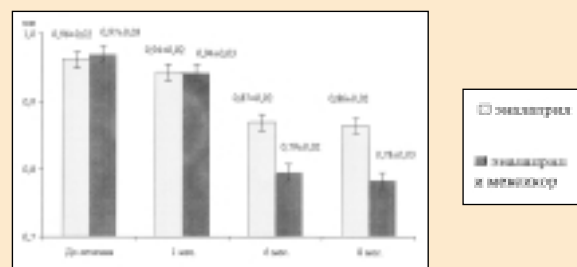


Рисунок 2. Толщина КИМ у больных гипертонической болезнью на фоне лечения (мм)



ние Е/А в основной группе оставалось больше, чем в контрольной ($p < 0,001$).

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

Таким образом, эналаприл достаточно эффективно влиял на показатели ПОЛ, ЭЗВД плечевой артерии, 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 увеличивать чувствительность барорецепторов и других регуляторных систем, усиливать вазодилатирующий отклик сосудов на гипотензивное воздействие. Следствием вышеуказанных процессов является более выраженная коррекция суточного профиля АД при сочетании применения 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 через 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 АД, а также улучшает морфо-функциональное состояние левого желудочка, способствует нормализации параметров свободнорадикального окисления. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования цитопротектора мексикора в комплексном лечении гипертонической болезни.



ЛИТЕРАТУРА

1. Антиоксиданты в терапии острого инфаркта миокарда и гипертонического криза / А.П.Голиков, В.Ю.Полумисков, С.А.Бойцов и др. // ЦЭМПИН-ФОРМ. — 2002. — № 6(54). — С. 14—23.
2. 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.
3. 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.
4. 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. — С. 100.
5. Комбинированная терапия гипертонической болезни умеренной и тяжелой формы течения / И.Е.Чазова, Л.Г.Ратова, В.В.Дмитриев и др. // CONSILIUM-MEDICUM. — 2003. — Т5, №5. — С. 258—261.
6. 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. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — Приложение к журналу. — С. 20.
8. 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. — Т9, №6. — С. 202—205.
9. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / А.П.Голиков, С.А.Бойцов, В.П.Михин, В.Ю.Полумисков // Леч. врач. — 2003. — №4. — С. 70—74.
10. Терапевтический справочник Вашингтонского университета: Пер с англ. / Под ред. М.Вудли, А.Уэлан. — М.: Практика, 1995 — С. 832.
11. Чазова И.Е. Современные подходы к лечению артериальной гипертензии / И.Е. Чазова // CONSILIUM-MEDICUM. — 2001. — Т3, №1. — С. 7—11.
12. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction in hypertension / P.M.Vanhoutte // J.Hypertens. Suppl. — 1996. — Vol. 14, N 5. — P. 83—93.