

(17,4% и 8,3% соответственно). Подтверждением наличия более выраженного дисбаланса вегетативной нервной системы у мужчин с АГ на фоне хронического болевого синдрома в спине являются показатели вариабельности сердечного ритма, полученные в ходе суточного мониторирования ЭКГ. Анализ спектра колебаний ритмограммы показал, что её низкочастотный компонент имеет большие (на 23%), а низкочастотный – меньшие (на 8 %) значения у лиц основной группы, чем группы сравнения. При этом выявлено, что хотя у всех больных АГ по сравнению со здоровыми оба спектра колебания вариабельности ритма сердца были ниже, но активность её парасимпатического отдела снижалась в большей степени, чем симпатического, особенно у лиц основной группы. При этом степень выраженности вегетативного дисбаланса имела достоверную корреляционную связь с длительностью хронического болевого синдрома в спине. Различия в клинико-функциональных проявлениях АГ у обследованных получило подтверждение при анализе результатов стационарного лечения. Стандартная монотерапия вела к более медленному купированию субъективного проявления заболевания (7,7 и 4,2 суток соответственно), достижению целевого уровня артериального давления (9,8 и 6,7 суток), меньшему снижению нагрузочных индексов в дневное и ночное время.

Вывод. Хронический болевой синдром в спине у молодых мужчин, профессиональная деятельность которых связана с систематическим психоэмоциональным и физическим перенапряжением и воздействием неблагоприятных факторов среды, в 93,4% случаев имеет функциональный характер и связан с хроническим мышечным спазмом. Наличие такого синдрома – фактор, дающий менее благоприятное течение начальных стадий гипертонической болезни и меньшую результативность лечения.

Литература

1. Верещагин Н.В. и др. // Кардиол.– 2004.– № 11.– С.4–8.
2. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение.– М.: Медицина, 1998.– 740 с.
3. Остроумова О.Д. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.– 2005.– № 4.– С. 31–42.
4. Харченко В.И. и др. // Российский кардиологический ж.– 2005.– № 1.– С. 5–15.
5. Milchak J.L. et al. // J. of Human Hypertens.– 2006.– Vol. 20.– P. 426–433.
6. Williams B. et al. // J. of Human Hypertens.– 2004.– Vol. 18.– P. 139–185.

УДК 615.5.003.1:615.5:[616.12-008.331.1:616.12-005.4]

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К УВЕЛИЧЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИБС В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н.Ю. ЛЕБЕДЕВА*, Н.Г. ФИЛИППЕНКО**, Г.И. ШВЕЦ*

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются основной причиной смертности среди населения Российской Федерации [4]. Среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) являются наиболее распространенными хроническими патологиями, приводящими к потере трудоспособности, снижению качества жизни, инвалидизации и смертности пациентов [2, 3]. Сочетание ИБС с АГ приводит к существенному ухудшению долгосрочного прогноза [4]. Среди средств медикаментозного лечения АГ и ИБС кардиоселективные блокаторы β-адренорецепторов являются препаратами первого ряда [3, 5]. Большинство исследователей [4–6] признана несомненной выраженная антигипертензивная активность таких антагонистов ренин-ангиотензиновой системы, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ). Эффективность монотерапии этими группами лекарственных средств сочетанной патологии изучена недостаточно, в связи с чем и было предпринято настоящее исследование.

Цель – разработка индивидуальных подходов к увеличению эффективности монотерапии больных ИБС в сочетании с АГ на основе определения скорости окислительного метаболизма.

Методика исследования. В исследование были включены 92 стационарных больных Орловской областной клинической больницы в соответствии со следующими критериями: наличие у больных АГ 2 ст. в сочетании с ИБС II-III ФК и отсутствие противопоказаний для определения скорости окислительного метаболизма по эуфиллину. Критериями исключения были: перенесенный инфаркт миокарда или инсульт, ИБС IV ФК, недостаточность кровообращения выше II ФК, назначение индукторов либо ингибиторов микросомальных ферментов печени менее чем за 3 месяца до начала исследования, курение, злоупотребление алкоголем. Для лечения использовали метопролол («Эгилок», «Эгис») по 25-50 мг 2 раза в сутки и лизиноприл («Ирумед», «Белупа») 10-20 мг 1 раз в сутки. Дозы препаратов в течение пребывания в стационаре и 2-х месяцев после выписки не изменялись. Основанием выбора препаратов был анализ частоты назначений β-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ врачами города Орла.

В каждой группе больные были разбиты на 3 подгруппы в соответствии со скоростью окислительного метаболизма по эуфиллину. Дизайн исследования основывался на применении открытого рандомизированного метода во всех 6 группах больных. Об эффективности лечения судили по: степени снижения АД, быстроте наступления гипотензивного эффекта, изменению частоты и длительности приступов ангинозных болей, изменению толерантности к физическим нагрузкам, динамике ЭКГ при проведении велоэргометрической пробы или суточном мониторинге по Холтеру. Эти параметры определяли у больных при поступлении в стационар, по окончании курса лечения в стационаре и через 2 месяца после выписки из стационара.

Статистическую обработку проводили по программам STATISTIKA 6.0. Достоверными считали различия при $p < 0.05$.

Результаты. Клинические группы пациентов не отличались достоверно по уровню артериального давления, толерантности к физическим нагрузкам, частоте приступов ангинозных болей и результатам стандартных клинико-лабораторных исследований.

В исследовании нами проведена сравнительная оценка антигипертензивной активности метопролола и лизиноприла у больных АГ в сочетании с ИБС с различной скоростью окислительного метаболизма лекарственных средств. На рис. представлены данные, показывающие время развития частичного (снижение АД на 10% от исходных значений) гипотензивного эффекта лекарственных средств. Принципиальных различий по скорости наступления частичного гипотензивного эффекта между группами «медленных» окислителей, получавших лечение метопрололом и лизиноприлом, не выявлено. В группах «очень медленных» окислителей ДАД снижалось на 10% через 3.6 ± 0.4 дня у пациентов, получавших метопролол, и через 3.4 ± 0.3 дня при назначении лизиноприла. Т.е. достоверной разницы между группами не зарегистрировано. САД снижалось медленнее у больных, которым был назначен лизиноприл. Подгруппы «быстрых» метаболизаторов отличались по времени достижения частичного гипотензивного эффекта наиболее существенно. Так, САД у больных, получавших метопролол, снижалось на 10% на 1 сутки, а ДАД на 1,5 суток позднее, чем у лиц, которым назначен лизиноприл. При сравнении стабильности гипотензивного действия метопролола и лизиноприла у пациентов с различной скоростью окислительного метаболизма лекарств получены следующие результаты (табл.).

При лечении лизиноприлом и метопрололом САД снижалось через 2 недели лечения в стационаре на 20.6 ± 10.6 % и 16.5 ± 4.1 %, соответственно. Снижение ДАД за указанное время составило, в группе получавших лизиноприл 23.5 ± 12.3 %, а в группе получавших метопролол – 17.0 ± 6.5 %. Стабильность гипотензивного эффекта была несколько выше у больных, леченных лизиноприлом. При этом как в первой, так и во второй группе уровень АД не превышал высокого нормального в течение всего времени наблюдения. В группах лиц с медленной скоростью окислительного метаболизма лекарственных средств гипотензивное действие ингибитора АПФ не отличалось от эффекта β-адреноблокатора. И первой и во второй группе достаточный эффект (АД не более высокого нормального) сохранялся в течение всего периода наблюдения. И лизиноприл, и метопролол снижали АД к концу 2-х недельного пребывания в стационаре у «очень медленных» метаболизаторов до оптимальных значений. Степень снижения АД в процентном выражении не отличалась у

* 302026, г. Орел, ул. Октябрьская, 25, ГОУ ВПО «Орловский госуниверситет», каф. фармакологии и биологической химии, тел. (84862)760960.
305041, г. Курск, ул. К.Маркса, 3, Курский госмедицинский университет, каф. клинической фармакологии и фармакотерапии, тел. (84712)560680

пациентов обеих групп. Принципиальная разница в эффективности лекарственных средств обнаружена через 2 месяца после лечения в стационаре. Гипотензивное действие лизиноприла было стабильным. САДи ДАД не превышали уровня высокого нормального давления. В группе «очень медленных» метаболизаторов, продолжавших лечение метопрололом, АД через 2 месяца после выписки из стационара превышало уровень высокого нормального (САД – 143.0 ± 17.5 мм рт. ст. ($-13.6 \pm 10.6\%$); ДАД – 90.0 ± 8.2 мм рт. ст. ($-7.5 \pm 5.3\%$). При 2-месячной монотерапии метопрололом отмечен «уход» гипотензивного действия у «очень медленных» метаболизаторов. Для анализа противоишемического действия препаратов оценивали толерантность к физическим нагрузкам и частоту развития приступов ангинозных болей. Субъективные данные подтверждали ВЭМ-пробой или суточным мониторированием ЭКГ по Холтеру.

Таблица

Степень снижения АД при лечении метопрололом и лизиноприлом лиц, страдающих ИБС в сочетании с АГ

Подгруппа	Число больных	До лечения	Через 2 недели	Через 2 месяца
Метопролол «быстрые»	19	157.4 ± 17.0 100.3 ± 8.6	-16.5 ± 4.1 -17.0 ± 6.5	-11.7 ± 4.7 -12.6 ± 4.9
Лизиноприл «быстрые»	18	163.9 ± 19.1 99.2 ± 6.2	-20.6 ± 10.6 -23.5 ± 12.3	-16.9 ± 8.4 -16.0 ± 8.5
Метопролол «медленные»	10	161.1 ± 25.6 96.9 ± 9.6	-19.1 ± 12.2 -18.3 ± 11.6	-16.2 ± 6.9 -16.6 ± 8.9
Лизиноприл «медленные»	18	171.8 ± 18.2 102.9 ± 8.0	-23.7 ± 8.6 -21.2 ± 8.2	-19.7 ± 7.0 -15.4 ± 5.4
Метопролол «очень медленные»	19	167.5 ± 27.8 97.5 ± 9.2	-21.9 ± 11.4 -19.0 ± 9.7	-13 ± 10.6 $-7.5 \pm 5.3^*$
Лизиноприл «очень медленные»	8	160.6 ± 16.6 101.3 ± 8.3	-19.6 ± 5.6 -21.3 ± 10.0	-14.4 ± 6.8 -13.9 ± 5.3

Примечание: числитель – САД, знаменатель – ДАД. * – недостоверные изменения (в сравнении с исходом)

В группах «быстрых» окислителей все пациенты отмечали значительное увеличение выносливости к физическим нагрузкам после завершения лечения в стационаре. Средние приросты ТФН по ходьбе составили $96.5 \pm 34.5\%$ у больных, получавших метопролол и $105.6 \pm 3.4\%$ при лечении лизиноприлом. Через 2 месяца приема препаратов дома практически не изменились ТФН у больных, лечившихся ингибитором АПФ. Прирост этого показателя составил $108.5 \pm 5.3\%$ по отношению к первоначальной величине, тогда как в подгруппе «быстрых» метаболизаторов, которые проходили курс монотерапии метопрололом, произошло некоторое снижение регистрируемого показателя. Аналогичная динамика отмечалась пациентами и в отношении изменения способности к подъему по лестнице. Но степень снижения ТФН по этому показателю через 2 месяца в группе, леченной метопрололом, была существенно значительнее, при неизменном значении этого параметра в группе принимавших лизиноприл. В группе пациентов, получавших метопролол, нестабильность антиангинального эффекта подтверждалась и постепенным увеличением частоты приступов ангинозных болей через 2 месяца после завершения курса лечения в стационаре. Если в группе пациентов, лечившихся лизиноприлом, частота приступов через 2 месяца снизилась на $65.4 \pm 24.6\%$ от исходного значения, то снижение этого показателя при монотерапии метопрололом составило всего $16.4 \pm 22.1\%$ (при этом 2 пациента отмечали учащение приступов).

Выраженность антиангинального действия метопролола и лизиноприла у лиц, страдающих АГ + ИБС, с медленной скоростью окислительного метаболизма была одинаковой.

«Очень медленные» метаболизаторы, получавшие лизиноприл, отмечали увеличение толерантности к физическим нагрузкам, как по ходьбе, так и при подъеме по лестнице. Метопролол у лиц с медленной скоростью окислительного метаболизма не оказывал достаточного противоишемического действия: 30% пациентов этой группы отмечали снижение (в среднем на 33%) физической выносливости. Полностью идентичные результаты получены при анализе изменения частоты развития приступов ангинозных болей. Полученные результаты полностью подтверждались результатами ВЭМ (или суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру). Монотерапия метопрололом не приводила к достижению стратегических целей лечения только у «очень медленных окислителей». Наряду с «уходом» гипотензивного действия больные этой группы отмечали спад толерантности к

нагрузкам. Все это сочеталось с увеличением частоты приступов ангинозных болей. Этот феномен связан с первоочередным метаболизмом фармакологически активного энантиомера метопролола [1]. При стандартном дозировании относительно велики периоды времени, когда β_1 -адренорецепторы не заблокированы конкурентным антагонистом катехоламинов. В этом случае высока вероятность гиперерекции на циркулирующие адреналин и норадреналин по аналогии с «синдромом отмены». При анализе результатов, полученной в ходе исследования зависимости антигипертензивной и антиангинальной активности метопролола и лизиноприла от скорости окислительного метаболизма лекарственных средств у лиц, страдающих АГ в сочетании с ИБС, подтверждена целесообразность фармакокинетического фенотипирования пациентов для оптимизации фармакотерапии.

Монотерапия сочетанной патологии метопрололом оказалась успешной только у пациентов с медленной скоростью окислительного метаболизма лекарственных средств. У «быстрых окислителей» при сохраненной антигипертензивной активности, метопролол не оказывал достаточного антиангинального действия. «Быстрым метаболизаторам» надо отдать предпочтение лизиноприлу в качестве средства монотерапии сочетания АГ с ИБС. У «очень медленных окислителей» успех был достигнут лишь в случае применения ингибитора АПФ. Прием метопролола по стандартной схеме вел к ухудшению состояния, здесь приемлемо только использование лизиноприла по стандартной схеме.

Рекомендации. С целью оптимизации выбора препаратов патогенетической терапии сочетания АГ с ИБС целесообразно определение скорости окислительного метаболизма лекарственных средств по эуфилину при отсутствии к тому абсолютных противопоказаний. Быстрым и медленным окислителям для достижения целей лечения (стабильное снижение АД до уровня высокого нормального, существенное повышение ТФН и уменьшение частоты развития приступов стенокардии) показано назначение кардиоселективных β -адреноблокаторов. По результатам сравнения показателей «цена – качество» и «затраты – эффективность» при выборе препарата следует отдать предпочтение метопрололу. Среди метопрололов, представленных в Орловской области, лучшими характеристиками обладает «Эгилок» производства компании «Эгис». При лечении сочетанной патологии (АГ и ИБС) у лиц с очень медленным фенотипом окислительного метаболизма необходимо назначение ингибиторов АПФ. Среди многочисленных лекарственных средств данного класса, представленных на фармацевтическом рынке Орловской области, высоким качеством при доступной цене обладает лизиноприл, производимый компанией «Белупо» («Ирумед»).

Литература

1. Арифиллин Ш.С. // Кардиология. – 1997. – №8. – С.53–54.
2. Мазур Н.А. // Кардиология. – 2002. – № 4. – С.78–81.
3. Моисеев В., Кобалава Ж. // Сердце. – 2002. – № 5. – С.228.
4. Оганов Р., Масленникова Г. // Кардиол. – 2000. – № 6. – С.4.
5. Aronow W. et al. // Am J Cardiol. – 2001. – Vol. 88, Issue 11. – P. 1298–1300.
6. Prasad A. et al. // J Am Coll Cardiol. – 2001. – Vol.38, Issue 4. – P.1116–1122.

УДК 616.831-005: 616.12-008.331.1

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ПЕРЕНОСИХ ИНСУЛЬТ, В УСЛОВИЯХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ЦЕНТРА

Л.П. ЕФИМОВА, А.М. КОНДРАТЬЕВА, О.И. ШАБЕТНИК*

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из лидирующих причин общей заболеваемости и смертности среди населения и является важным фактором риска развития мозгового инсульта [1]. Инсульт, нередко, оставляет после себя тяжелые последствия в виде двигательных, речевых и других нарушений, значительно инвалидизируя больных, снижая качество жизни

* СурГУ ХМАО – Югра, г. Сургут, ул. Энергетиков, 14. тел. 8(3462) УХ-МАО – Югры Окружная больница «Травматологический центр», г. Сургут, Нефтеюганское шоссе, 20. тел. 8(3462): 52 – 37 – 01