

менных пациенток с отягощённым привычным невынашиванием репродуктивным анамнезом; все женщины были в возрасте от 20 до 37 лет. При исследовании пациенток клинические симптомы (фоточувствительная кожная сыпь, персистирующие изъязвления слизистых оболочек рта и носа, феномен Рейно, тромбофлебит, гематурия и/или протеинурия неясного генеза, гемолитическая анемия, плеврит, лихорадка и др.) аутоиммунной патологии не выявлены. Накануне настоящей беременности женщины не принимали гормональные контрацептивы, гипотензивные средства, новокаинамид, бутадиион, поскольку эти медикаменты способны индуцировать волчанку, появление АНА и неонатальный люпус [4, 13]. Всем женщинам назначалась сохраняющая беременность терапия, иммуносупрессивные препараты не назначались.

Кровь для исследования получали венепункцией перед началом лечения. Сыворотку замораживали и хранили при -20°C до исследования. Метод исследования – косвенная иммунофлуоресцентная микроскопия. Нефиксированные криосрезы печени крысы толщиной 5 мкм монтировали на предметные стекла, затем обрабатывали сывороткой пациентки в разведении 1:20 и инкубировали 30 мин. при комнатной температуре. Затем срезы дважды отмывались, после чего на них наносили по 5 капель античеловеческого иммуноглобулина, конъюгированного с флуоресцеином. После инкубации в темноте при 20°C в течение 30 мин. срезы опять отмывались. Контролем служили криосрезы печени крысы, не обработанные сывороткой пациенток.

Результаты исследования подвергнуты статистическому анализу с применением критерия Стьюдента, критерия согласия и поправки Йейтса; различия считали существенными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В прошлом у исследованных женщин было 392 беременности, из которых 273 (69,6%) закончились самопроизвольным абортom; мертвых плодов было 42 (10,7%), живорожденных – 59 (15,1%).

АНА-положительными оказались 7 беременных женщин, 4 из них были в I триместре и 3 во II триместре гестации ($p > 0,05$). Частота АНА-положительных среди всех обследованных составила 7,1%, среди беременных – 8,0%.

Как видно из таблицы, по возрасту АНА-положительные и АНА-негативные женщины распределялись примерно одинаково. Различия в частоте экстрагенитальной патологии у них оказались недостоверными. По среднему числу бере-

менностей, родов, самопроизвольных абортов, живорожденных и мертворожденных детей АНА-положительные женщины значимо не отличались от АНА-негативных.

Настоящая беременность в группе АНА-положительных завершилась родами у 5 из 7, самопроизвольным выкидышем – у 2 женщин; живыми родились 4 детей. В группе АНА-негативных женщин произошло 65 (81,25%) родов, живыми родились 57 (71,25%) детей, спонтанных выкидышей – 15 (18,75%); различия между показателями АНА-положительной и АНА-негативной групп статистически недостоверны. Частота оперативного родоразрешения (кесарево сечение) в группе АНА-положительных пациенток (40,0%) проявляла тенденцию к увеличению по сравнению с соответствующим уровнем в группе АНА-негативных (18,5%), однако различие не было статистически значимым.

Таким образом, АНА обнаружены лишь у беременных женщин, уровень их распространения невысок, а после 28 недели гестации (III триместр) они вообще не выявлялись, при этом клинические проявления СКВ у АНА-положительных женщин также отсутствовали. Исходы предыдущих и настоящей беременности у АНА-положительных и АНА-негативных женщин существенно не различались.

Значение выявленных у беременных АНА остается неясным. Некоторые исследователи считают, что аутоантитела имеют физиологическое значение [2, 7]. Результаты выполненного нами исследования показали невысокую частоту АНА у беременных женщин с угрожающим привычным выкидышем. Некоторые исследователи нашли АНА у 52,0% практически здоровых беременных в III триместре гестации, тогда как в другом исследовании среди 147 беременных выявили всего 2 АНА-положительные пациентки [6, 9]. Подобные существенные различия пытаются объяснить использованием в тесте разных антигенных субстратов – щитовидной железы человеческого плода [8], печени крысы [6]. При использовании криосрезов человеческой селезенки в тестировании беременных в I триместре АНА выявлены только у 4,1% женщин [2].

Полагают, что имеет значение также степень разведения тестируемых сывороток – 1:20 или 1:80. Частота обнаружения АНА в группах беременных и небеременных составила 11,8% (разведение 1:20), а среди 214 здоровых беременных – 10,7% (разведение 1:80), что примерно соответствует полученным нами результатам [2].

С учётом того, что возраст, показатели соматического статуса, акушерского анамнеза, исходы предыдущей и настоящей беременности при сравнении АНА-положительных и АНА-негативных

Соматический статус, акушерский анамнез и исходы беременностей

Исследованные параметры	АНА-позитивные	АНА-негативные	
	беременные (n = 7)	беременные (n = 80)	небеременные (n = 12)
Возраст (лет)	26,6±3,6	27,4±4,1	28,0±6,1
Экстрагенитальная патология			
Железодефицитная анемия	—	11 (13,8%)	—
Пиелонефрит	3 (42,9%)	15 (18,7%)	4 (33,3%)
Гипертензия	1 (14,3%)	7 (8,8%)	1 (8,3%)
Эндокринопатии	3 (42,9%)	21 (26,3%)	6 (50,0%)
Акушерский анамнез			
Беременности (среднее число на 1 женщину)	2,7±0,8	4,1±2,3	3,7±2,0
Роды (среднее число на 1 женщину)	0,29±0,5	1,0±1,3	2,0±1,8
Самопроизвольный аборт	2,43±1,3	2,75±1,8	3,0±2,9
Мертвый плод	0,3±0,5	0,69±1,0	0,17±0,15
Живорожденный плод	0,3±0,5	0,4±0,7	0,83±0,8
Исходы настоящей беременности			
Роды	5 (71,4%)	65 (81,25%)	
Самопроизвольный аборт	2 (28,6%)	15 (18,75%)	
Живорожденный плод	4 (57,1%)	57 (71,25%)	
Кесарево сечение	2 (40,0%)	12 (18,5%)	

Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; достоверность различий между параметрами АНА-позитивных и АНА-негативных женщин отсутствует, $p > 0,05$.

женщин оказались в нашем исследовании примерно одинаковыми (различия статистически недостоверно, $p > 0,05$), специфическое лечение глюкокортикоидами АНА-позитивным беременным не назначалось, можно сделать заключение об отсутствии прямой связи между носительством АНА и невынашиванием беременности. По-видимому, АНА не играют роли этиологического фактора в привычной потере беременности. Вместе с тем столь категорический вывод при небольшом числе (7 женщин) выявленных АНА-позитивных пациенток не корректен, необходимы дальнейшие исследования. Кроме того, следует упомянуть о субклинической форме СКВ, при которой у женщины отсутствует клиническая симптоматика волчанки, а манифестации СКВ предшествуют (иногда через много лет) лишь нарушения репродуктивной функции в виде привычной потери беременности неясного генеза [7]. Иными словами, привычный выкидыш может служить предиктором аутоиммунного заболевания в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сперанский А.И., Купавцева О.А. АНФ-ассоциированные болезни // Мед. вестник. – 2008. – № 12–13. – С. 16.
2. Степанова Р.Н., Тихонова Л.В. Антинуклеарный фактор у беременных женщин без клинически выраженной СКВ // Здравоохранение Таджикистана. – 1998. – № 5. – С. 22–24.
3. Степанова Р.Н. Беременность и аутоиммунные заболевания // Вестник РААГ. – 1997. – № 1. – С. 50–52.
4. Gemini M. Lupus-like syndrome in a mother and newborn following administration of hydralazine // Europ. J. Obstet. Gynecol. – 1999. – Vol. 30, N 2. – P. 193–197.
5. Harger J.H., Rabin B.S. The prognostic value of antinuclear antibodies in women with recurrent pregnancy losses // Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 73, N 3, part 1. – P. 419–424.
6. Hess E.V., Baum J. Antinuclear factor and LE-cells in pregnant women // Lancet. – 2001. – Vol. 2. – P. 871.
7. L-Roeliy A. The prevalence of autoantibodies and lupus anticoagulant in healthy pregnant women // Obstet. Gynecol. – 1990. – Vol. 75. – P. 390–396.
8. Maier D. Subclinical autoimmunity in recurrent abortions // Fertil. Steril. – 1989. – Vol. 51. – P. 280–285.
9. Polishuk W. Antinuclear factor and LE-cells in pregnant women // Lancet. – 2001. – Vol. 2. – P. 270.
10. Reichlin M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy // J. Reproduc. Med. – 1999. – Vol. 43. – P. 355–360.
11. Ruiz-Irastorza G., Khamashta M.A., Hughes G.R. Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome during Pregnancy: Maternal and Fetal Complication and their Management // IMAJ. – 2000. – Vol. 2. – P. 462–469.
12. Skog A. Outcome and Growth of infants fatally exposed to heart block – associated maternal anti-Ro52/SSA autoantibodies // Pediatrics. – 2008. – Vol. 121. – P. 803–809.
13. Solinger A.M. Drug-related lupus // Rheumat. Dis. Clin. North. Am. – 1988. – Vol. 14. – P. 187–202.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕКСИКОРА И ТРИМЕТАЗИДИНА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

© *Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П.*

Кафедра внутренних болезней № 2 Курского государственного медицинского университета, Курск;
медсанчасть УВД по Курской области

E-mail: rebus46@hotmail.ru

Исучено влияние кардиоцитопротекторов мексикора и триметазидина в сочетании с гипотензивной терапией ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов, функцию эндотелия сосудистой стенки, суточный профиль артериального давления, морфо-функциональное состояние миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Показано, что использование мексикора в сочетании с эналаприлом у больных гипертонической болезнью повышает его гипотензивную эффективность, способствует более эффективной коррекции процессов перекисного окисления липидов, эндотелиальной дисфункции, нормализации, систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка, его деремоделированию. При сочетанном применении эналаприла и триметазидина подобных эффектов не отмечалось.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, кардиоцитопротекторы, мексикор, триметазидин, эналаприл.

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF MEXICOR AND TRIMETAZIDINE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION TREATED WITH ACE INHIBITORS

Khlebodarov F.E., Mikhin V.P.

Department of Internal Diseases N 2 of the Kursk State Medical University, Kursk;
Medical Unit of the Department of the Interior of Kursk Region

The study investigated the effects of cardiac cytoprotectors Mexicor and Trimetazidine, combined with ACE therapy, on lipid peroxidation product levels, endothelial function, circadian blood pressure profile, left ventricular morphology and function in patients with arterial hypertension. It was demonstrated that in arterial hypertension patients, the combination of Mexicor and Enalapril raised Enalapril hypotensive efficiency, facilitated lipid peroxidation reduction, endothelial function, as well as improvement of left ventricular systolic and diastolic myocardial function and processes of deremodelling left ventricular myocardium. Similar effects were not marked in the combination of Trimetazidine and Enalapril.

Keywords: arterial hypertension, cardiac cytoprotectors, Enalapril, Mexicor, Trimetazidine.

Проведенные в последние десятилетия рандомизированные клинические трайлы продемонстрировали значимость артериальной гипертензии как ведущего фактора риска сердечно-сосудистой смерти и показали существенное снижение частоты развития тяжелых и фатальных поражений сердечно-сосудистой системы при длительном и эффективном лечении высокого артериального давления (АД) [9, 13, 16, 17]. Определяющим фактором эффективности терапии артериальной гипертензии, приводящей к снижению риска сердечно-сосудистой смертности, является достижение целевого уровня АД [15]. Вместе с тем, на современном этапе, непременным условием эффективной терапии является не только снижение повышенного АД, но и предупреждение или замедление прогрессирования поражения органов-мишеней, коррекция дисфункции эндотелия, нарушений в системе микроциркуляции [8, 14].

В последнее время была показана эффективность некоторых кардиоцитопротекторов при лечении гипертонической болезни. Воздействуя на энергетический баланс клетки, цитопротекторы

оказывают положительное влияние на функцию сосудистого эндотелия, что приводит к изменению баланса вазоактивных соединений в пользу сосудорасширяющих биологически активных веществ [1, 2, 7, 11].

Широкое распространение в кардиологической практике получили цитопротекторы предуктал (триметазидин) и мексикор (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат). Механизмом действия триметазидина является подавление β -окисления жирных кислот за счет ингибирования фермента цепи β -окисления жирных кислот – 3-кетоацил-СоА-тиолазы и активация катаболизма глюкозы. При этом триметазидин тормозит окисление в митохондриях всех жирных кислот и не мешает накоплению активированных жирных кислот в митохондриях [4].

Фармакодинамика мексикора имеет принципиальные отличия. Мексикор активирует сукцинатдегидрогеназный путь окисления глюкозы и переключает клеточный метаболизм в условиях гипоксии на кислородсберегающее направление энергообмена. Кроме того, мексикор имеет выраженную антиоксидантную активность и умень-

шает проявления окислительного стресса, отрицательно влияющего на функцию эндотелия [3, 5, 6, 12].

Целью исследования явилось изучение влияния цитопротекторов мексикора и триметазидина при сочетанной терапии с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), эндотелиальную функцию, суточный профиль АД, состояние миокарда левого желудочка, его систолическую и диастолическую функцию у больных гипертонической болезнью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе госпиталя ФГУЗ "Медсанчасть УВД по Курской области".

Под наблюдением находились 60 больных гипертонической болезнью. Возраст пациентов составил от 38 до 65 лет, гипертонический анамнез – от 5 до 18 лет. Среди обследованных: 43 – мужчины, 17 – женщин.

Критериями включения в исследование являлись уровень АД 160/100 мм рт.ст. и выше, поражение органов-мишеней [10], отсутствие до начала исследования регулярного приема гипотензивных препаратов. Критерии исключения: симптоматическая артериальная гипертензия, инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 3 месяца до начала исследования, наличие стойких функциональных нарушений со стороны нервной системы вследствие перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, выраженная недостаточность кровообращения (стадия Н ПБ и выше); почечная и печеночная недостаточность.

Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы на три группы по 20 человек. Критерии рандомизации: возраст и степень тяжести артериальной гипертензии. В течение первых десяти суток с целью титрования дозы препарата и коррекции артериального давления во всех группах проводилась монотерапия эналаприлом. С 11-х суток исследования больным первой группы вместе с эналаприлом был назначен мексикор по 100 мг 3 раза в сутки перорально, второй – предуктал МВ по 35 мг 2 раза в сутки перорально. На 6-й месяц исследования мексикор и предуктал МВ отменялись. Больные третьей группы (контрольной) на протяжении всего периода исследования получали монотерапию эналаприлом.

До начала лечения, через 1 месяц, через 6 месяцев, через 8 месяцев после начала лечения во всех группах проводились следующие обследования:

– исследование содержания в сыворотке крови продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), суточное мониторирование артериального давления с определением среднесуточных систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), индекса времени систолического (ИВСАД) и диастолического артериального давления (ИВДАД), индекса площади систолического (ИПСАД) и диастолического артериального давления (ИПДАД);

– 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);

– исследование эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией;

– определение толщины комплекса интим-медиа (КИМ) на сонной артерии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До начала лечения изучаемые параметры во всех группах достоверно не отличались.

Изменение содержания в крови продуктов ПОЛ представлено на рисунках 1 и 2. Во всех исследуемых группах снижение уровня ДК и МДА произошло к первому месяцу лечения. У больных, получавших комбинированную терапию эналаприлом и мексикором, отмечалось более выраженная положительная динамика ($p < 0,001$). Уровень ДК к первому месяцу наблюдения снизился на 55,3%, МДА – на 43,5%, к шестому месяцу – на 60,9% и на 49,0% соответственно. В группе, где использовались эналаприл и триметазидин, содержание в крови продуктов ПОЛ на всех этапах исследования не отличалось от контрольной группы. К первому месяцу у больных, лечившихся эналаприлом и триметазидином, снижение ДК составило 20,7%, МДА – 12,0%, к шестому месяцу – 21,2% и 16,1% соответственно. В контрольной группе ДК к шестому месяцу наблюдения уменьшился на 19,7%, МДА – на 11,6%, к шестому – 19,5% и 16,2% соответственно. После отмены мексикора уровень ДК оставался ниже, чем в двух других группах ($p < 0,001$), уровень МДА к восьмому месяцу наблюдения во всех группах не отличался.

Увеличение ЭЗВД плечевой артерии во всех группах отмечалось к первому месяцу лечения (табл. 1). У больных, получавших эналаприл и мексикор, отмечалось более выраженное увели-

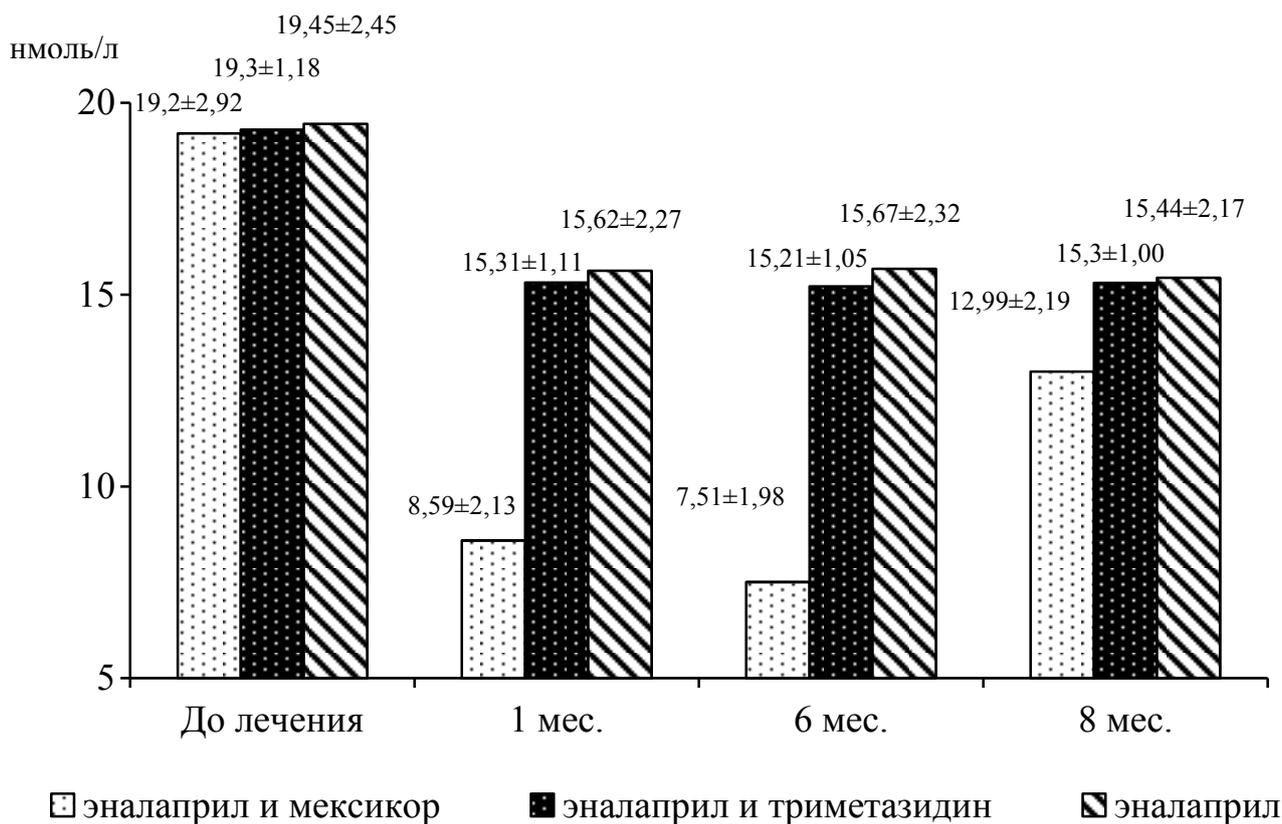


Рис. 1. Изменение уровня ДК у больных гипертонической болезнью на фоне лечения (нмоль/л).

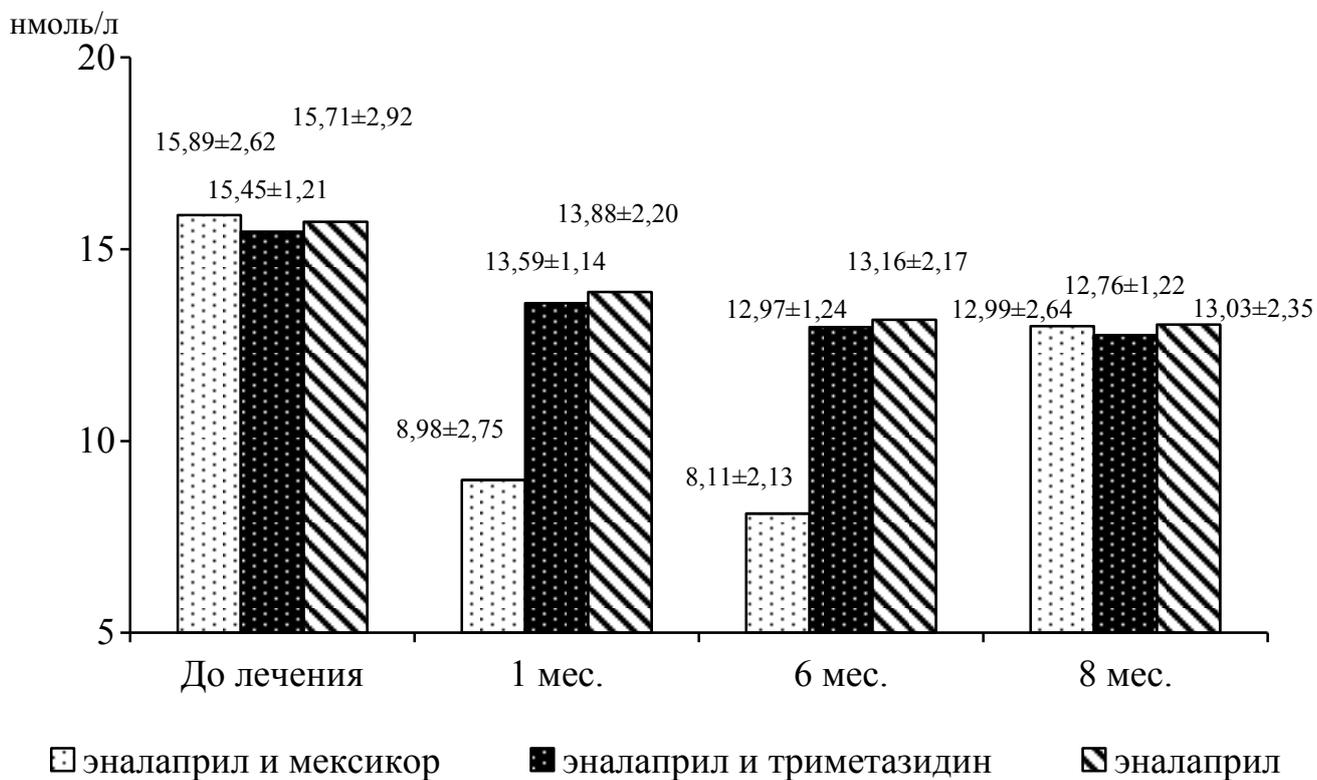


Рис. 2. Изменение уровня МДА у больных гипертонической болезнью на фоне лечения (нмоль/л).

Таблица 1

Изменение ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией и толщины КИМ у больных гипертонической болезнью на фоне лечения (M±m)

Срок наблюдения	Используемый препарат	ЭЗВД (%)	толщина КИМ (мм)
До лечения	эналаприл и мексикор	5,4±1,7	0,97±0,03
	эналаприл и триметазидин	5,4±1,4	0,97±0,03
	эналаприл	5,5±2,0	0,96±0,02
1 мес.	эналаприл и мексикор	13,8±1,5***	0,94±0,03
	эналаприл и триметазидин	9,5±1,4***	0,95±0,03
	эналаприл	9,6±2,0**	0,94±0,02
6 мес.	эналаприл и мексикор	14,7±1,5***	0,79±0,02***
	эналаприл и триметазидин	10,8±1,5***	0,88±0,02***
	эналаприл	10,9±2,1***	0,87±0,02***
8 мес.	эналаприл и мексикор	14,9±1,5***	0,78±0,03***
	эналаприл и триметазидин	11,4±1,3***	0,87±0,02***
	эналаприл	11,1±2,0***	0,86±0,02***

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 в сравнении с исходным уровнем.

Таблица 2

Изменение параметров суточного профиля АД у больных гипертонической болезнью на фоне лечения (M±m)

Срок наблюдения	Используемый препарат	САД (мм рт.ст.)	ДАД (мм рт.ст.)	ИВСАД (%)	ИВДАД (%)	ИПСАД (мм рт.ст.)	ИПДАД (мм рт.ст.)
До лечения	эналаприл и мексикор	161,6±14,0	105,3±11,6	93,6±9,0	87,7±18,4	28,9±14,0	20,8±10,9
	эналаприл и триметазидин	159,62±6,43	100,86±3,72	90,99±4,73	86,79±5,65	27,44±6,18	17,97±3,20
	эналаприл	160,8±11,2	101,9±10,9	93,9±10,7	86,0±15,8	28,4±11,4	17,6±10,1
1 мес.	эналаприл и мексикор	136,0±2,4***	88,2±5,8***	58,0±9,7***	57,6±23,8***	6,4±2,2***	6,4±4,1***
	эналаприл и триметазидин	141,43±2,62***	91,84±3,27**	69,66±7,42***	72,57±9,25*	10,60±1,92***	9,80±2,45***
	эналаприл	140,8±5,2***	90,5±10,2**	70,1±15,8***	65,5±29,9*	10,8±3,9***	9,6±7,0**
6 мес.	эналаприл и мексикор	117,4±2,9***	77,3±4,7***	7,0±6,9**	22,5±15,0***	0,9±1,9***	1,6±1,6***
	эналаприл и триметазидин	129,12±2,02***	82,78±3,02***	36,95±8,03***	44,51±11,41***	3,91±1,21***	5,11±2,12***
	эналаприл	129,2±7,6***	84,4±7,4***	37,0±21,4***	50,0±22,1***	4,1±3,0***	4,9±3,5***
8 мес.	эналаприл и мексикор	118,1±7,0***	78,3±7,6***	11,4±8,6***	30,7±22,5***	0,8±1,1***	2,2±2,1***
	эналаприл и триметазидин	128,60±3,35***	84,09±3,41***	32,26±10,44***	43,64±11,65***	3,91±1,58***	4,56±1,99***
	эналаприл	129,2±9,9***	83,6±7,6***	37,5±30,1***	46,6±26,1***	4,4±4,5***	4,2±4,0***

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 в сравнении с исходным уровнем.

чение параметра, чем в двух других группах (p<0,01). После отмены кардиопротекторов ЭЗВД плечевой артерии у больных, получавших эналаприл и мексикор, была выше, чем у лечившихся эналаприлом и триметазидином и у получавших монотерапию эналаприлом (p<0,01). Величина эндотелийзависимой реакции плечевой артерии в группе, где использовались эналаприл и триметазидин, на всех этапах исследования не отличалась от контроля.

Толщина КИМ во всех группах уменьшилась к шестому месяцу наблюдения (табл. 1). Сниже-

ние толщины КИМ у больных, получавших эналаприл и триметазидин, (9,5%) не отличалось от динамики параметра в контрольной группе (9,7%). В группе, где использовался эналаприл и мексикор, отмечалось более выраженное снижение параметра – толщина КИМ к шестому месяцу лечения уменьшилась на 18,0% и оставалась меньше, чем в двух других группах спустя 2 месяца после отмены мексикора (p<0,001).

Изменение суточного профиля АД представлено в таблице 2. Во всех группах среднесуточные показатели систолического и диастолическо-