

5. Flowers NC, Horan LG. Pathophysiologic basis for current use of high-resolution electrocardiography. *Coronary Arterial Disease* 1991; 2: 5–12.
6. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization: International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151–83.
7. Simson MB. Identification of patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction from signals in the terminal QRS complex. *Circulation* 1981; 64: 235–42.
8. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation* 1977; 55: 613–8.
9. Abergel E, Tas M, Boblader J. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? *Am J Cardiol* 1995; 75: 489–503.
10. Gancu A, Devereux R, Roman M et al. Patterns of left ventricular hypertrophy: diagnosis, prognosis, management. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1550–8.
11. Israel CW, Mandronero JL, Weber K, Bergbauer M. Results of frequency domain with spectrotemporal mapping compared to time domain in normal subject. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 489–93.
12. Савельева ИВ, Меркулова ИИ, Стржежеско ИД и др. Динамика сигналов усредненной ЭКГ во время спонтанных приступов стенокардии у больных ИБС. *Кардиология* 1993; 3: 22–4.
13. Simson MB. Clinical application of signal averaging. *Cardiology Clinical* 1983; 1: 109–190.
14. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *Eur Heart J* 1992; 13: 82–8.
15. Доценко ЮВ, Паузов ВЛ, Лактишев АА и др. Лечение ишемической болезни сердца у женщин в менопаузе. *Кардиология*. 2001; 3: 64–9.
16. Eysmann SB, Douglas PS. Coronary heart disease: therapeutic principles. In: *Cardiovascular health and disease in women*. EdPS. Douglas. Philadelphia: WB Saunders Company 1993; 43–60.
17. Predomonte S, Lapenna D, Cuccurullo F et al. Nighttime blood pressure pattern and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Hypertens* 1994; 14: 241–9.
18. Лезконозов АВ. Поздние потенциалы желудочков при ишемическом поражении миокарда. *Кардиология*. 1998; 5: 29–34.
19. Calkins H, Mougham WL, Weisman HF et al. Effect of acute volume load on refractoriness and arrhythmia development in isolated, chronically infarcted canine hearts. *Circulation* 1989; 79: 687–97.
20. Vester EG, Einschermann C, Stobbe U et al. Late potentials and heart rate variability in heart muscle disease. *European Heart Journal* 1994; 15: 25–33.

Возможности коррекции перекисного окисления липидов комбинированной антигипертензивной терапией у больных артериальной гипертензией

Ю.И. Нестеров, А.Т. Тепляков

Кемеровская медицинская академия, Кемеровский кардиологический диспансер

Резюме. Цель исследования. Изучить влияние комбинированной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента энапом с антагонистом кальция коринфаром SR на показатели артериального давления (АД) и содержание продуктов перекисного окисления липидов у больных артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Проведено амбулаторное лечение 28 пациентов АГ I–II степени комбинацией энапа с коринфаром SR в течение 6 нед. Определены динамику АД, содержание в сыворотке крови диеновых конъюгатов и малонового диальдегида.

Результаты. Эффективная терапия комбинацией энапа с коринфаром SR была возможна у 83% больных. Систолisches и диастолisches АД снизилось на 24 и 21% и составило 135,1±8,3 и 84,1±4,3 мм рт. ст. соответственно. Содержание диеновых конъюгатов снизилось на 10%, малонового диальдегида – на 9%.

Заключение. Сочетанная терапия энапом с коринфаром SR при 6-недельном курсовом лечении помимо стойкого снижения АД угнетает в сыворотке крови активность промежуточных продуктов перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, энап, коринфар SR, малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, перекисное окисление липидов.

Potentialities of correction of lipid peroxidation with combined antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension

Yu.I. Nesterov, A.T. Teplyakov

Summary. Aim. To study the impact of combined therapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor enap and the calcium antagonist corinfar SR on the values of blood pressure (BP) and the content of lipid peroxidation products in patients with arterial hypertension (AH).

Subjects and methods. Twenty-eight patients with Stage I–II AH were treated with a combination of enap and corinfar SR for 6 weeks in the outpatient setting. The time course of changes in BP and the serum levels of dienic conjugates and malonic dialdehyde were determined.

Results. The effective therapy with a combination of enap and corinfar SR was possible in 83% of the patients. Systolic and diastolic BPs decreased by 24 and 21% and they were 135,1±8,3 and 84,1±4,3 mm Hg, respectively. The content of dienic conjugates and malonic dialdehyde reduced by 10 and 9%, respectively.

Conclusion. In addition to a steady-state BP decrease, 6-week combined therapy with enap and corinfar SR inhibits the serum activity of intermediate lipid peroxidation products.

Key words: arterial hypertension, enap, corinfar SR, malonic dialdehyde, dienic conjugates, lipid peroxidation.

Сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, являются основной причиной смертности населения России. Причем в структуре смертности от болезней сердца и сосудов на долю ишемической болезни сердца (ИБС) приходится у мужчин 60%, у женщин 41% [1]. Такая высокая смертность в нашей стране объясняется распространенностью факторов риска атеросклероза среди населения, основными из которых являются артериальная гипертензия (АГ) и дислипидопрофилия. Сочетание АГ и ИБС означает очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Общеизвестно, что системная АГ вызывает в сосудистой стенке ряд адаптационных структурных изменений, которые могут predisполагать к более раннему и усложненному развитию атеросклероза и ИБС [2, 3]. По мнению многих исследователей [4, 5], патогенетически связывающим звеном между АГ и атеросклерозом наряду с дисфункцией эндотелия, аккумуляцией и модификаци-

ей холестерина может быть активация перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Исследованиями [6, 7] доказано, что интенсификация процессов ПОЛ может влиять на структуру и барьерные свойства клеточных мембран, ответственных за транспорт Ca^{2+} , вызывая нарушение их нормального функционирования. В возникновении подобного рода повреждений существенную роль играют не только первичные, но и вторичные продукты свободнорадикального окисления, прежде всего соединения альдегидной природы – малоновый альдегид (МДА) и диеновые конъюгаты (ДК) [8, 9]. Модифицирующий эффект вторичных продуктов ПОЛ реализуется вазоконстрикцией артериол и повышением общего периферического сопротивления. В этом заключаются конкретные пути участия ПОЛ в патогенезе и прогрессировании АГ [10].

В связи с этими данными не вызывает сомнения, что в лечении АГ оправдано назначение антигипертензивных

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование ($M \pm m$)

Клинический показатель	Средний показатель (n=28)
Мужчины	5 (11,8%)
Женщины	23 (82,2%)
Средний возраст, годы	52,4 $\pm$ 4,2
Продолжительность болезни, годы	14,8 $\pm$ 2,6
Число больных (мужчин и женщин):	
курящих	9 (32,1%)
с повышенной массой тела	14 (50%)
Кризовое течение АГ	5 (17,8%)
ИБС, стенокардия I-II функционального класса	6 (21,4%)
Гипертрофия левого желудочка	14 (50%)
Ангиопатия сетчатки	16 (57,1%)
ЧСС в 1 мин	68,3 $\pm$ 2,6
Систолическое АД, мм рт. ст.	178,2 $\pm$ 5,6
Диастолическое АД, мм рт. ст.	106,3 $\pm$ 5,2
ДК, мкмоль/л	19,42 $\pm$ 0,65
МДА, мкмоль/л	3,01 $\pm$ 0,04

препаратов, которые должны не только эффективно снижать АД, но и положительно влиять на процессы ПОЛ в сыворотке крови. Следует отметить, что вопросы влияния антигипертензивных препаратов на активность промежуточных продуктов ПОЛ у пациентов с АГ до настоящего времени окончательно не решены и находятся в стадии изучения.

Целью нашего исследования явилось изучение динамики показателей содержания промежуточных продуктов ПОЛ — МДА и ДК у пациентов с АГ при курсовой комбинированной терапии ингибитором АПФ эналапом с антагонистом кальция коринфаром SR.

Материал и методы

В исследование включены 28 пациентов (женщин — 23, мужчин — 5) с АГ I-II степени (по классификации ВОЗ-МОГ, 1999) в возрасте от 35 до 65 лет (в среднем 52,4 $\pm$ 4,2 года) и продолжительностью болезни от 3 до 18 лет (в среднем 14,8 $\pm$ 2,6 года). Среди них больных АГ I степени было 12, II степени — 16. В качестве контроля обследованы 19 здоровых лиц (женщин — 11, мужчин — 8, средний возраст составил 51 $\pm$ 2,1 года) без АГ и клинических признаков ИБС (среднее АД 118/76 мм рт. ст.). В исследование не включали лиц, перенесших мозговой инсульт или инфаркт миокарда, а также больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, требующими дополнительной медикаментозной терапии, и лиц, имеющих противопоказания к применению используемых препаратов. У всех пациентов было получено согласие на проведение исследования. Были определены и необходимые условия наблюдения: сроки фиксированных визитов к врачу, соблюдение кратности приема и дозы препаратов. Все исследования проводили в амбулаторных условиях в течение 6 нед при обычных для пациентов физических и психоэмоциональных нагрузках. Использована следующая комбинация препаратов: энап (эналаприл малеат) фирмы "КРКА" (Словения) и коринфар SR (нифедипин) фирмы "AWD" (Германия).

Индивидуальные начальные дозы препаратов составили: для пациентов с АГ I степени — коринфар SR 20 мг (утром) и энап 5 мг (вечером), для пациентов с АГ II степени — коринфар SR 20 мг (утром) и энап 10 мг (вечером). При необходимости в процессе лечения дозу каждого препарата корректировали. Оценку антигипертензивной эффективности проводили через 2 нед лечения и в конце исследования. Пациентов ежедневно осматривал врач. При каждом посещении оценивали общее состояние пациентов, переносимость препаратов, влияние их на параметры гемодинамики: систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД), частоту сердечных сокращений (ЧСС). Помимо того, ежедневно утром (6–9 ч) и вечером (18–21 ч) в период подбора дозы препаратов, а в последующем не реже 1 раза в неделю, контроль за АД и ЧСС проводили сами пациенты.

В начале и в конце контролируемого лечения по данным электрокардиографии (ЭКГ) и офтальмоскопии оценивали влияние комбинации препаратов на показа-

Таблица 2. Динамика показателей АД при 6-недельной комбинированной терапии ингибитором АПФ эналапом с антагонистом кальция коринфаром SR у больных АГ ($M \pm m$)

Показатели гемодинамики	Сроки наблюдения		
	исходно	через 2 нед	через 6 нед
САД, мм рт. ст.	178,2 $\pm$ 9,2	141,5 $\pm$ 9,2*	135,1 $\pm$ 8,3**
ДАД, мм рт. ст.	106,3 $\pm$ 5,2	88,0 $\pm$ 4,9*	84,1 $\pm$ 4,3**
ЧСС в 1 мин	72,9 $\pm$ 3,3	76,1 $\pm$ 2,8	75,4 $\pm$ 2,7

Примечание. * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями.

тели биоэлектрической активности сердца и состояние сосудов глазного дна. В эти же сроки в плазме крови определяли содержание общего холестерина, глюкозы, креатинина, калия и натрия; исследовали общий анализ крови и мочи. По их результатам в конце курсового лечения оценивали метаболические изменения, вызванные приемом препаратов. Всем больным проводили ультразвуковое исследование почек и надпочечников.

Содержание продуктов ПОЛ: ДК и МДА определяли в цельной крови в начале (в контрольном периоде) и в конце срока лечения [11, 12]. Изучали побочные действия препаратов, степень их выраженности и время возникновения.

При статистической обработке научных результатов использовали t-критерий Стьюдента для парных измерений.

Результаты и обсуждение

Исходная характеристика больных, включенных в данное исследование, представлена в табл. 1.

У 50% пациентов выявлена повышенная масса тела, еще у столько же диагностирована гипертрофия левого желудочка и у 51% отмечена различной степени выраженности изменения сосудов сетчатки глаза. Исходно, в среднем по группе, показатели САД составили 178,2 $\pm$ 5,6 мм рт. ст. и ДАД — 106,3 $\pm$ 5,2 мм рт. ст., ЧСС — 79,9 $\pm$ 3,3 в 1 мин.

Завершили лечение 25 (89%) из 28 пациентов, включенных в исследование. Выбыли из исследования 3 (11%) больных (2 из-за развития побочных эффектов и 1 в связи с нарушением протокола исследования). При индивидуальной оценке антигипертензивной эффективности комбинации энапа с коринфаром SR в конце контролируемого лечения полный гипотензивный эффект (АД < 140/90 мм рт. ст.) достигнут у 11 (92%) из 12 пациентов с АГ I степени и у 14 (87%) из 16 с АГ II степени. В целом нормализацию АД наблюдали у 25 (84,3%) из 28 больных. Изменения параметров гемодинамики при 6-недельной курсовой комбинированной терапии представлены в табл. 2.

Из данных таблицы следует, что через 2 нед комбинированной терапии эналапом с коринфаром SR в указанных дозах в среднем по группе отмечено высокодостоверное ($p < 0,001$) снижение АД. Так, за этот период по сравнению с исходными значениями уровень САД снизился на 20,6%, ДАД — на 17,3%, АД среднее (АДср.) — на 18,8%. В последующем, к концу контролируемого лечения, отмечено дальнейшее снижение САД на 4,5%, ДАД на 4,4% и АДср. на 4,5%. В целом за весь 6-недельный курс лечения комбинированной терапией уровни САД и ДАД в среднем по группе высокодостоверно ($p < 0,001$) снизились на 24,2 и 20,9% соответственно. Что касается ЧСС, то за период лечения она не претерпела существенных изменений, хотя по сравнению с исходными значениями имелась некоторая тенденция к ее учащению на 3,4%.

Таким образом, наше исследование подтвердило высокую антигипертензивную эффективность комбинации энапа в дозе 5–10 мг/сут с коринфаром SR в дозе 10–20 мг/сут у больных с АГ I и II степени. Максимальный гипотензивный эффект приходился на первые 2 нед лечения.

Что касается промежуточных продуктов ПОЛ (ДК и МДА), то у больных АГ перед началом исследования (в

Таблица 3. Показатели ДК и МДА при курсовой комбинированной терапии энапом с коринфаром SR больных АГ (M±m)

№ п/п	Группа обследованных	Лечение энапом с коринфаром SR		
		n	ДК, мкмоль/л	МДА, мкмоль/л
1.	Контрольная	19	16,05±0,55	2,25±0,05
2.	Больные АГ до лечения	28	19,42±0,65	3,01±0,04
3.	Больные АГ после лечения	24	$p_{1-2}<0,001$	$p_{1-2}<0,01$
			$p_{2-3}<0,05$	$p_{2-3}<0,05$

Примечание. Достоверность различий: p_{1-2} по сравнению с контролем, p_{2-3} между показателями до и после лечения.

контрольном периоде) они оказались достоверно ($p<0,001$) выше (ДК на 21% и МДА на 33,8%) по сравнению с группой здоровых (табл. 3). Активация процессов ПОЛ и его промежуточных продуктов в цельной крови у больных АГ отмечена и в других исследованиях [13–16]. Так, у больных АГ I–II степени Н.И.Ярема и Б.И.Рудык (1995 г.) выявили повышение концентрации ДК по сравнению со здоровыми лицами на 12,3% и МДА – на 33,7%.

Как данные литературы, так и результаты нашего исследования подтверждают явное нарушение процессов ПОЛ у больных АГ, что следует учитывать при выборе антигипертензивной терапии.

Курсовая 6-недельная терапия энапом с коринфаром SR вызвала достоверное ($p<0,05$) изменение показателей ПОЛ: уровень ДК в сыворотке крови снизился к концу контролируемого лечения на 9,61%, МДА – на 8,6%, приближаясь к показателям контрольной группы. Следовательно, наряду со снижением АД комбинированная антигипертензивная терапия энапом с коринфаром SR сопровождается активной утилизацией промежуточных продуктов ПОЛ.

Отмеченное нами положительное действие комбинации энапа с коринфаром SR на промежуточные продукты ПОЛ согласуется с результатами других исследований [13, 16, 17]. Так, при лечении 78 больных АГ II степени комбинацией β -адреноблокатора анаприлина с диуретиком гипотиазидом авторы [16] отмечали лишь тенденцию к снижению в сыворотке крови концентрации ДК на 3% и МДА на 8,4%. В то же время при назначении комбинации коринфара в дозе 30–60 мг/сут с анаприлином в дозе 80–120 мг/сут эти авторы выявили достоверное ($<0,05$ – $0,01$) снижение содержания ДК на 10% и МДА на 15% и активацию антиоксидантной защиты. Другие исследователи [17] указывают на достоверное ($p<0,05$) уменьшение концентрации ДК и МДА в сыворотке крови и эритроцитах у больных АГ I–II степени при длительном приеме коринфара и в сочетании его с анаприлином. В то время как у больных АГ, получавших только один коринфар, несмотря на явное клиническое улучшение, снижение концентрации продуктов ПОЛ было явно недостаточным. В противовес этим данным утверждается, что антагонисты кальция из группы нифедипина способны ингибировать активность ПОЛ у больных АГ [13]. Авторы на фоне 12-недельной монотерапии антагонистом кальция дигидропиридинового ряда лацидипином 15 больных АГ I–II степени в сочетании со стенокардией II–III функционального класса отметили явное снижение уровня МДА на 55% и увеличение ко-

эффициента антиоксидантной активности на 11% по сравнению с исходными показателями, что позволило им рекомендовать его в качестве одного из средств для вторичной профилактики АГ.

Результаты исследования продемонстрировали, что стабильное течение АГ сопровождается активацией в сыворотке крови промежуточных продуктов ПОЛ – МДА и ДК, что свидетельствует о важной роли ПОЛ в становлении и прогрессировании АГ. Сочетанная терапия ингибитором АПФ энапом с антагонистом кальция коринфаром SR в среднетерапевтических дозах наряду с выраженным гипотензивным действием и минимальным процентом побочных эффектов способна угнетать активность ПОЛ и, следовательно, замедлять развитие атеросклероза. Однако в связи с малым числом наблюдений и недостаточным количеством публикаций по данной проблеме это положение требует дальнейшего углубленного изучения.

Литература

1. Лыткин В.А. Лечение гиперлипидемий. Сердце 2002; 3: 113–8.
2. Алексеева Л.А., Васильков А.Н., Сергеева Е.В. и др. Фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые осложнения у больных гиперлипидемической болезнью при многолетнем наблюдении. Кардиология 2002; 4: 23–8.
3. Арабидзе Г.Т., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. и др. Артериальная гипертензия. Справочное руководство по диагностике и лечению. М.: Медицина, 1999.
4. Kannel W., Doyle J., Ostfeld A et al. Optimal resources for primary prevention of atherosclerotic diseases. Circulation 1984; 70: 157A–205A.
5. Tatti P., Pabor M., Byglon R et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomised Trial (FASET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998; 21: 597–603.
6. Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательство с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты. Кардиология 1998; 6: 4–19.
7. Ланкин В.З. Метаболизм липоперекисей в тканях: млекопитающих. Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. М.: Наука, 1981; 75–95.
8. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер, 1999; 291–360.
9. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000; 7: 48–61.
10. Ярема Н.И., Рудык Б.И. Липопротеиды и перекисное окисление липидов при гиперлипидемической болезни и проведение гипотензивной терапии. Тер. арх. 1991; 8: 144–6.
11. Стальникова И.Д., Гаршивили Т.Г. Методы определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот. В кн.: Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977; 63–4.
12. Стальникова И.Д., Гаршивили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В кн.: Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977; 66–8.
13. Котовская Ю.В., Наважра С.И., Кобалава Ж.Д. Динамика вариабельности сердечного ритма, показателей суточного мониторирования артериального давления и перекисного окисления липидов у больных артериальной гипертензией очень высокого риска на фоне лечения лацидипином. Кардиология 2001; 12: 39–43.
14. Сюрин А.А., Кулагин Ю.И., Кузнецов Н.С. и др. Перекисное окисление липидов у больных гиперлипидемической болезнью и хроническим пиелонефритом с артериальной гипертензией. Клин. мед. 1990; 6: 20–2.
15. Шафер М.Ж. Клеточные (тромбоциты и эритроциты) аспекты взаимосвязи артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 1999.
16. Ярема Н.И., Рудык Б.И. Показатели липоперекисидации у больных гиперлипидемической болезнью при комплексной терапии анаприлином, коринфаром и гипотиазидом. Тер. арх. 1995; 8: 28–30.
17. Журавлев А.К., Мурашко М.В., Комзатов П.Р. Влияние коринфара и флуотипина на перекисное окисление липидов. Клин. мед. 1988; 4: 35–7.