



М Е Д И Ц И Н С К И Й Ж У Р Н А Л

ФАРМАТЕКА

ОСНОВАН В 1993 ГОДУ

КАРДИОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ / НЕВРОЛОГИЯ

4 [178]
2009



**АНТИКОАГУЛЯНТЫ
В КАРДИОЛОГИИ**

**ЛИЗИНОПРИЛ
И СИМВАСТАТИН
В ТЕРАПИИ
АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ**

**ДЕПРЕССИЯ
ПРИ ЭПИЛЕПСИИ**

**ЕЖЕДНЕВНАЯ
ГОЛОВНАЯ БОЛЬ**

**ИБАНДРОНОВАЯ
КИСЛОТА В ЛЕЧЕНИИ
ОСТЕОПОРОЗА**

РАЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ КАРДИОЦИТОПРОТЕКТОРОМ МЕКСИКОРОМ НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ И ВНУТРИСЕРДЕЧНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Ф.Е. Хлебодаров¹, В.П. Михин², И.В. Забелина³

¹ ФГУЗ "Медсанчасть УВД Курской области", Курск

² Кафедра внутренних болезней № 2 Курского государственного медицинского университета, Курск

³ ФГУЗ "Медсанчасть УВД Курской области", Курск

Представлены результаты исследования влияния кардиоцитопротектора Мексикора в сочетании с традиционной антигипертензивной терапией на функцию эндотелия и внутрисердечную гемодинамику у больных эссенциальной артериальной гипертензией. Результаты показали, что сочетанное применение Мексикора и эналаприла способствует более эффективной коррекции эндотелиальной дисфункции, улучшению систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), ускоряет процессы ремоделирования миокарда ЛЖ по сравнению с монотерапией эналаприлом. Использование Мексикора в сочетании с метопрололом оказывает аналогичное, но менее выраженное влияние на эти параметры.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, внутрисердечная гемодинамика, кардиопротекторы, Мексикор

Артериальная гипертензия (АГ) и ее осложнения относятся к числу ведущих причин заболеваемости, утраты трудоспособности и смертности населения в Российской Федерации и во всем мире, что обусловлено как широкой распространенностью заболевания, так и неэффективной коррекцией повышенного артериального давления (АД) [3, 6, 7].

Важным требованием к проводимой терапии является не только снижение повышенного АД, но и предупреждение или замедление прогрессирования поражения органов-мишеней. В связи с этим актуальной задачей лечения АГ являются коррекция эндотелиальной дисфункции, нарушений микроциркуляции и органоцитопротекция [10, 12, 20, 22].

Эндотелиальная дисфункция снижает эффективность антигипертензивной терапии и способствует развитию атеросклероза. На фоне преобладания процессов вазоконстрикции над вазодилатацией развиваются нарушения микроциркуляции, уменьшается эффективный диаметр микрососудов [8, 11, 19, 21, 22]. Снижение генерации оксида азота приводит к дисбалансу про- и антиоксидантных систем эндотелия, что

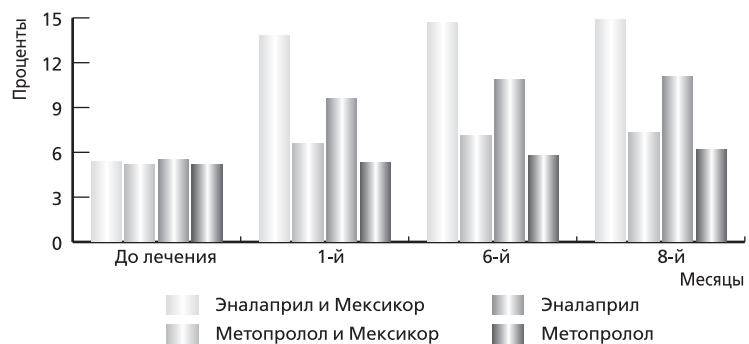
в свою очередь усугубляет развитие атеросклероза и способствует нарушению функционирования эндотелиального рецепторного аппарата [4, 14–18].

В настоящее время в литературе имеются данные об эффективности кардиопротекторов при лечении АГ. Воздействуя на энергетический баланс клетки, цитопротекторы оказывают положительное влияние на функцию эндотелия, что приводит к изменению баланса вазоактивных соединений в пользу сосудорасширяющих биологически активных веществ. В связи с этим представляется перспективным использование при АГ кардиопротективных препара-

тов, обладающих антиоксидантными свойствами и оптимизирующих внутриклеточный энергообмен. Доказано повышение эффективности традиционных антигипертензивных средств на фоне применения цитопротекторов, что безусловно заслуживает внимания как фактор вторичной профилактики АГ и ее осложнений [1, 2, 9, 14].

Целью исследования являлось изучение влияния кардиоцитопротектора Мексикора (этилметилгидроксипиридина сукцината) в сочетании с традиционной антигипертензивной терапией на функцию эндотелия и внутрисердечную гемодинамику у больных эссенциальной АГ.

Рис. 1. Величина ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией у обследованных больных



Материал и методы

Работа выполнена на базе госпиталя ФГУЗ “Медсанчасть УВД Курской области”. Под наблюдением находились 80 больных эссенциальной АГ (57 мужчин, 23 женщины) в возрасте от 42 до 64 лет, анамнез АГ – от 6 до 16 лет.

Критерии включения в исследование:

- уровень АД 160/100 мм рт. ст. и выше;
- поражение органов-мишеней [12];
- добровольное информированное согласие пациентов на проведение исследования.

Больные, включенные в исследование, антигипертензивную терапию ранее не получали или получали нерегулярно.

Критерии исключения:

- вторичная (симптоматическая) АГ;
- 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 НИБ и выше);
- почечная и печеночная недостаточность;
- ожирение IV степени (индекс массы тела > 40 кг/м²).

Больные были рандомизированы в четыре группы по 20 человек по критериям возраста и степени тяжести АГ. Пациенты 1-й группы получали эналаприл и Мексикор, 2-й – метопролол и Мексикор. В контрольных группах была назначена монотерапия эналаприлом либо метопрололом.

В основных группах Мексикор применялся с 11-х суток в дозе 300 мг/сут. В течение первых десяти суток проводилась монотерапия эналаприлом или метопрололом с целью титрования их дозы и коррекции офисного АД. Через 6 месяцев исследования Мексикор отменяли.

Исходно и через 1, 6 и 8 месяцев после начала лечения всем пациентам проводилась эхокардиография с определением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), времени изоволюмического расслабления (ВИВР) ЛЖ, соотношения максимальной скорости потока в фазы раннего и позднего наполнения (Е/А), фракции выброса (ФВ). Также исследовалась эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, определялась толщина комплекса интимамедиа (КИМ) на сонной артерии (аппарат Sonoline G50, “Siemens”, Германия).

Полученные данные были подвергнуты обработке стандартными статистическими методами.

Результаты и обсуждение

До начала лечения группы не имели достоверных различий по всем изучаемым параметрам.

На рис. 1 представлена динамика ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Уже через месяц исследования ЭЗВД увеличилась в группах, где проводилась монотерапия эналаприлом (на 75 %) и комбинированная терапия эналаприлом и Мексикором (на 156 %). Причем в основной группе динамика была более существенной ($p < 0,01$) как на фоне применения Мексикора, так и спустя 2 месяца после его отмены. В группах, где применялся метопролол (монотерапия или в сочетании с Мексикором), достоверных изменений ЭЗВД выявлено не было.

На рис. 2 показана доля больных, имеющих ЭЗВД плечевой артерии менее 10 %. Число пациентов с эндотелиальной дисфункцией через месяц терапии снизилось в группах, где использовались эналаприл ($p < 0,001$), эналаприл и Мексикор ($p < 0,001$), метопролол и Мексикор ($p < 0,05$). Отмена Мексикора не вызвала в основных группах увеличения числа пациентов с недостаточным приростом диаметра плечевой артерии. В группе, где проводилась монотерапия метопрололом, доля пациентов с эндотелиальной дисфункцией достоверно не менялась на протяжении всего исследования.

Таблица Динамика параметров внутрисердечной гемодинамики у обследованных больных (M ± m)

Время обследования	Препарат	ИММЛЖ, г/м ²	ВИВР, мс	Е/А	ФВ, %
До лечения	Эналаприл и Мексикор	156,3 ± 3,1	116,2 ± 1,7	0,99 ± 0,03	61,3 ± 1,7
	Метопролол и Мексикор	156,2 ± 2,6	115,6 ± 1,	0,98 ± 0,03	61,3 ± 1,5
	Эналаприл	156,1 ± 2,8	113,6 ± 1,4	0,97 ± 0,03	62,7 ± 1,8
	Метопролол	156,6 ± 2,1	115,2 ± 1,5	0,98 ± 0,03	62,2 ± 1,8
Через месяц	Эналаприл и Мексикор	145,4 ± 3,1 ***	111,5 ± 1,7 ***	1,19 ± 0,04***	62,7 ± 1,5
	Метопролол и Мексикор	147,6 ± 2,7 ***	111,9 ± 1,5 **	1,15 ± 0,03 ***	60,4 ± 1,4
	Эналаприл	147,6 ± 3,0 ***	111,6 ± 1,4	1,05 ± 0,03 **	63,0 ± 1,5
	Метопролол	149,3 ± 2,3 ***	112,3 ± 1,6 *	1,04 ± 0,03 **	61,4 ± 1,6
Через 6 месяцев	Эналаприл и Мексикор	126,1 ± 3,1 ***	93,4 ± 2,0 ***	1,57 ± 0,04 ***	67,1 ± 1,3 ***
	Метопролол и Мексикор	135,1 ± 2,4 ***	97,8 ± 2,2 ***	1,31 ± 0,03 ***	65,4 ± 1,3 ***
	Эналаприл	139,5 ± 2,9 ***	101,7 ± 1,7 ***	1,21 ± 0,04 ***	64,7 ± 1,2
	Метопролол	139,4 ± 2,1 ***	101,3 ± 2,1 ***	1,18 ± 0,02 ***	63,7 ± 1,4
Через 8 месяцев	Эналаприл и Мексикор	124,3 ± 2,9 ***	91,3 ± 1,9 ***	1,59 ± 0,0 ***	67,9 ± 1,1 ***
	Метопролол и Мексикор	132,3 ± 2,2 ***	97,1 ± 2,1 ***	1,33 ± 0,03 ***	66,1 ± 1,2 ***
	Эналаприл	137,3 ± 2,6 ***	98,6 ± 1,6 ***	1,24 ± 0,04 ***	65,2 ± 1,1 *
	Метопролол	137,5 ± 2,2 ***	99,4 ± 2,0 ***	1,23 ± 0,02 ***	64,6 ± 1,3 *

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

*** $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем.

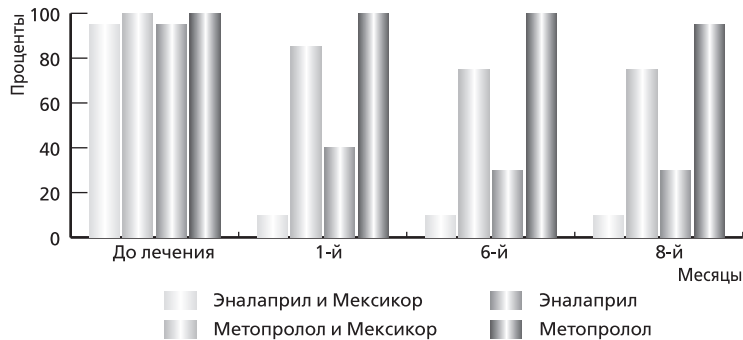
Динамика толщины КИМ на фоне лечения представлена на рис. 3. Через месяц терапии существенных изменений данного показателя не отмечено ни в одной из групп. Через 6 месяцев наиболее выраженная динамика имела место среди больных, получавших эналаприл и Мексикор (18,0 %), менее существенная – при терапии эналаприлом (9,7 %) и метопрололом с Мексикором (5,8 %). В группах, где применялась монотерапия метопрололом, достоверной динамики показателя КИМ на всех этапах исследования выявлено не было. Отмена кардиопротектора в основных группах прироста толщины КИМ не вызвала.

Изменение некоторых параметров, полученных при эхокардиографии у обследованных больных, представлено в таблице.

Через месяц лечения ИММЛЖ уменьшился во всех группах (на 4,7 % у больных, получавших метопролол, на 5,4 % – эналаприл, на 5,5 % – метопролол и Мексикор, на 7,0 % – эналаприл и Мексикор). Через 6 месяцев лечения степень снижения показателя составила 11,0, 10,6, 13,5 и 19,4 % соответственно. Таким образом, в основных группах отмечено более существенное уменьшение ИММЛЖ, чем в контрольных, причем среди больных, получавших эналаприл и Мексикор, показатель был ниже, чем при терапии метопрололом и Мексикором. Отмена кардиопротектора в основных группах существенных изменений ИММЛЖ не вызвала.

Через месяц лечения ВИВР уменьшилось в тех группах, где проводилось лечение метопрололом (на 2,5 %), метопрололом и Мексикором (на 3,2 %), эналаприлом и Мексикором (на 4,0 %). Среди пациентов, получавших эналаприл, достоверного снижения показателя не отмечено. Через 6 месяцев терапии метопрололом ВИВР уменьшилось на 12,1 %, эналаприлом – на 10,5, метопрололом и Мексикором – на 15,4, эналаприлом и Мексикором – на 19,6 %. А через 8 месяцев на 13,7, 13,2, 16,0 и 21,5 % соответственно. Таким образом, у больных, получавших лечение эналаприлом и Мексикором, динамика показателя была более выраженной, чем в остальных группах.

Рис. 2. Доля больных, имеющих величину ЭЗВД плечевой артерии менее 10 %



Применение Мексикора с метопрололом приводило к более существенному по сравнению с контролем снижению ВИВР.

Отношение Е/А увеличилось как в основных, так и в контрольных группах уже через месяц исследования. Причем у больных, получавших эналаприл и Мексикор, показатель возрос в большей степени (на 20,8 %), чем при монотерапии эналаприлом (на 8,1 %), сочетанной терапии метопрололом и Мексикором (на 16,4 %), монотерапии метопрололом (на 5,9 %).

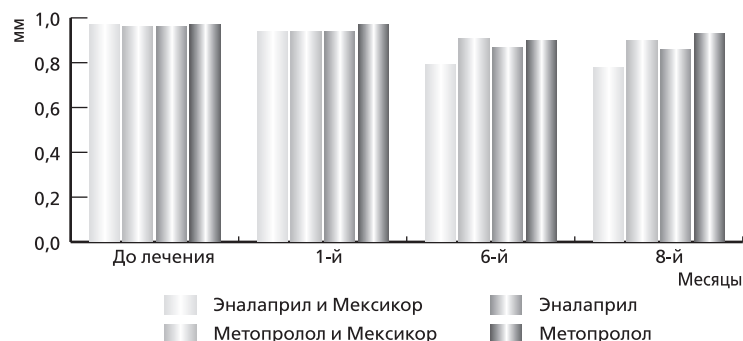
Через 6 месяцев лечения в основных группах увеличилась ФВ: на 6,6 % при лечении метопрололом и Мексикором, на 9,5 % – эналаприлом и Мексикором. Причем через месяц исследования ФВ у пациентов, получавших эналаприл и Мексикор, была выше, чем у больных, принимавших метопролол и Мексикор. После отмены Мексикора снижения параметра не отмечено. В контрольных группах через 8 месяцев исследования выявлено увеличение ФВ при использовании

метопролола на 3,8 %, эналаприла – на 3,9 %.

Один из механизмов реализации гипотензивного эффекта ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента связан с позитивным воздействием на функцию эндотелия сосудистой стенки [5, 13]. Гипотензивный эффект метопролола обусловлен иными фармакодинамическими свойствами, в меньшей степени затрагивающими эндотелиальные механизмы сосудистой регуляции. Вследствие этого в ходе нашего исследования в группах, где применялся эналаприл, отмечено улучшение ЭЗВД плечевой артерии, снижено число больных с недостаточной ЭЗВД, уменьшилась толщина КИМ в отличие от групп метопролола, где подобных эффектов не было.

Не обладая непосредственным гипотензивным действием Мексикор снижает активность перекисного окисления липидов и улучшает функцию сосудистого эндотелия, что может усиливать эффект антигипертензивных препаратов, особенно реализующих

Рис. 3. Толщина КИМ у обследованных больных



свои свойства через эндотелиальные механизмы регуляции сосудистого тонуса [13]. В ходе исследования отмечено существенное улучшение функции эндотелия сосудистой стенки у больных, получавших эналаприл, при добавлении к терапии Мексикором. При использовании Мексикора в сочетании с метопрололом выявлено незначительное снижение числа больных, имеющих эндотелиальную дисфункцию, менее существенной была динамика показателя КИМ.

Как эналаприл, так и метопролол улучшили систолическую и диастолическую функции миокарда ЛЖ, способствовали обратному развитию

гипертрофии миокарда ЛЖ. Вместе с тем при использовании Мексикора в сочетании с эналаприлом отмечена более выраженная положительная динамика, что, вероятно, связано с более эффективной коррекцией эндотелиальной дисфункции. Применение Мексикора с метопрололом также способствовало снижению ИММЛЖ, улучшению систолической и диастолической функций ЛЖ, однако в меньшей степени, чем при сочетанном применении Мексикора и эналаприла. Следует отметить, что эффекты Мексикора сохранялись чрез 2 месяца после отмены препарата.

Выводы

1. Сочетанное применение эналаприла и Мексикора способствует более эффективной коррекции эндотелиальной дисфункции, улучшению систолической и диастолической функций ЛЖ по сравнению с монотерапией эналаприлом, ускоряет процессы ремоделирования миокарда ЛЖ.
2. Использование Мексикора в сочетании с метопрололом оказывает аналогичное влияние на параметры дисфункции эндотелия, состояние систоло-диастолической функции и процессы ремоделирования ЛЖ, но менее выраженное, чем при терапии эналаприлом и Мексикором.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Бойцов С.А. и др. Антиоксиданты в терапии острого инфаркта миокарда и гипертонического криза // ЦЭМПИНФОРМ. 2002. № 6(54). С. 14–23.
2. Голиков А.П., Голиков П.П., Давыдов Б.В. и др. Влияние мексидола на состояние окислительного стресса у больных гипертонической болезнью, осложненной гипертоническим кризом по церебральному варианту // Кардиология. 2002. № 3. С. 25–29.
3. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. М., 1997.
4. Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательство с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты // Кардиология. 1998. № 6. С. 4–19.
5. Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Соколов Л.Л. и др. Динамика показателей эндотелийзависимой вазодилатации и гипотензивная эффективность эналаприла у пациентов с артериальной гипертонией // Кардиология. 2001. № 6. С. 31–33.
6. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония в вопросах и ответах. Справочник практикующих врачей / Под ред. В.С. Моисеева. М., 2002. 100 с.
7. Маколкин В.И., Подзолков В.И. Гипертоническая болезнь. М., 2000.
8. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Бувальцев В.И. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. № 4. С. 26–30.
9. Голиков А.П., Лукьянов М.М., Рябинин В.А. и др. Мексикор в комплексном лечении и профилактике кризов у больных гипертонической болезнью // Клинические исследования лекарственных средств в России. 2003. № 3–4. С. 56–59.
10. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Дисфункция эндотелия как фактор риска атеросклероза, клиническое значение ее коррекции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. Т. 2. № 3. С. 86–89.
11. Небиеридзе Д.В., Шилова Е.В., Толпыгина С.Н. Перспективы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при лечении артериальной гипертонии // Фарматека. 2004. № 6(84).
12. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии: Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. Приложение к журналу. 20 с.
13. Сараева Ю.В. Влияние Мексикора на эффективность гипотензивной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторами у больных артериальной гипертонией. Дисс. канд. мед. наук. Курск, 2005.
14. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П. и др. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами // Лечащий врач. 2003. № 4. С. 70–74.
15. Digivesi V, Lenuzza M, Digivesi G. Prospects for use of antioxidants therapy in pretension. *Ann Ital Med Int* 2001;16(2):93–100.
16. Parik T, Allikmets K, Teesalu R, et al. Evidence for oxidative stress in essential hypertension: perspective for antioxidant therapy. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:49–54.
17. Pedro-Botet J, Covas MI, Martin S, et al. Decreased endogenous antioxidant enzymatic status in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2000;14(6):343–45.
18. Kumar KW, Das UM. Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension? *Free Radicals Res Commun* 1993;19:59–66.
19. Luscher TF, Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. *Atherosclerosis* 1995;118:81–90.
20. Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *Am J Med* 1998;105(1A):32–39.
21. Antonios TFF, Singer DRJ, Markandu ND, et al. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension. *Hypertension* 1999;33:998–1001.
22. Struijker Boudier HAJ, Le Noble JLML, Messing MWJ, et al. The Microcirculation and hypertension. *J Hypertens* 1992;10:147–56.