

# TERRA MEDICA® *Journal*

Всероссийский журнал  
для врачей всех специальностей

2008

1

- Клиническая фармакология в современной медицине
- Вирус гриппа птиц
- Хронический гепатит В
- Проблема запоров
- Артериальная гипертензия
- Патология беременности

Ф. Е. Хлебодаров<sup>1</sup>,  
кандидат медицинских наук

В. П. Михин<sup>2</sup>,  
доктор медицинских наук

И. В. Забелина<sup>1</sup>,  
кандидат медицинских наук

<sup>1</sup>ФГУЗ «Медсанчасть УВД Курской области»,  
<sup>2</sup>Курский государственный медицинский университет

## Применение препарата Мексикор у больных с артериальной гипертензией

Артериальная гипертензия и ее осложнения являются одной из ведущих причин заболеваемости, утраты трудоспособности и смертности населения в Российской Федерации и во всем мире. Это обусловлено как широкой распространенностью заболевания, так и неэффективной коррекцией повышенного артериального давления [1–3].

Важным требованием к проводимой терапии является не только снижение повышенного артериального давления, но и предупреждение или замедление прогрессирования поражения органов-мишеней. В этой связи актуальными задачами лечения гипертонической болезни являются коррекция эндотелиальной дисфункции, нарушений микроциркуляции и органоцитопротекция [4, 5].

Эндотелиальная дисфункция снижает эффективность гипотензивной терапии и способствует развитию атеросклероза. На фоне преобладания процессов вазоконстрикции над вазодилатацией развиваются нарушения микроциркуляции, уменьшаются эффективный диаметр и плотность микрососудов [6, 7]. 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 [8].

В настоящее время в литературе имеются данные об эффективности кардиопротекторов при лечении гипертонической болезни. 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 этой связи представляется перспективным использование при артериальной гипертензии кардиопротективных препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами и оптимизирующих внутриклеточный энергетический обмен. Доказано повышение эффективности традиционных гипотензивных средств при использовании цитопротекторов. Это, безусловно, заслуживает внимания как фактор вторичной профилактики гипертонической болезни и ее осложнений [8–11].

Целью исследования явилось изучение влияния кардиоцитопротектора Мексикора в сочетании с тра-

диционной гипотензивной терапией на функцию эндотелия и внутрисердечную гемодинамику у больных с эссенциальной артериальной гипертензией.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе госпиталя ФГУЗ «Медсанчасть УВД Курской области». Под наблюдением находились 80 больных с эссенциальной артериальной гипертензией. Возраст пациентов составил от 42 до 64 лет, гипертонический анамнез — от 6 до 16 лет. В исследованной группе было 57 мужчин и 23 женщины. Критерии включения в исследование: уровень АД 160/100 мм рт. ст. и выше; наличие поражений органов-мишеней [5]; добровольное информированное согласие пациентов на проведение исследования. Больные, включенные в исследование, гипотензивную терапию ранее не получали или получали нерегулярно.

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 НК IIБ и выше); почечная и печеночная недостаточность; ожирение IV степени (индекс массы тела > 40 кг/м<sup>2</sup>).

Больные были рандомизированы на четыре группы по 20 человек. Критерии рандомизации: возраст, степень тяжести артериальной гипертензии. Пациенты 1-й группы получали Эналаприл и Мексикор, пациенты 2-й группы — Метопролол и Мексикор. В контрольных группах назначалась монотерапия Эналаприлом либо Метопрололом.

В основных группах Мексикор применялся с 11-х суток в дозе 300 мг/сут (в течение первых 10 суток проводилась монотерапия Эналаприлом или Метопрололом с целью титрования дозы препарата и коррекции офисного артериального давления). На 6-й месяц исследования Мексикор отменяли.

До начала лечения, через 1, 6 и 8 мес после начала лечения всем пациентам проводили эхокардиографию с определением индекса массы миокарда левого

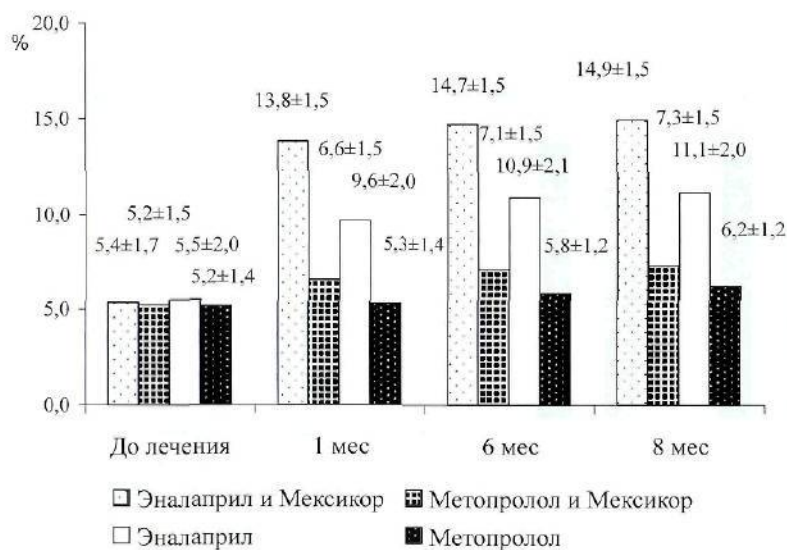


Рис. 1. Величина эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией у обследованных больных

желудочка (ИММЛЖ), времени изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИВР), соотношения максимальной скорости потока в фазы раннего и позднего наполнения (Е/А), фракции выброса (ФВ). Также исследовали эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, определяли толщину комплекса интима-медиа (КИМ) на сонной артерии (аппарат «Sonoline G50», «Siemens», Германия).

Полученные данные обрабатывались с использованием стандартных статистических методов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ 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. По истечении первого месяца исследования ЭЗВД увеличилась в группах, где проводилась монотерапия Эналаприлом (на 75,0%) и комбинированная терапия Эналаприлом и Мексикором (на 156,0%). В основной группе динамика была более существенной ( $p < 0,01$ ) как во время применения Мексикора, так и спустя 2 мес после его отмены. В группах, где применялся Метопролол (в виде монотерапии или в сочетании с Мексикором), достоверных изменений ЭЗВД выявлено не было.

Число больных, имеющих эндотелиальную дисфункцию, к концу первого месяца терапии снизилось в группах, где использовался 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 больных с эндотелиальной дисфункцией достоверно не изменялась в течение всего периода исследования.

Динамика толщины КИМ на фоне лечения представлена на рис. 2. По истечении первого месяца терапии существенных изменений показателя во всех группах не отмечалось. На 6-й месяц наиболее выраженная динамика отмечалась 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 на всех этапах исследования выявлено не было. Отмена кардиопротектора в основных группах не вызвала увеличения толщины КИМ.

Изменения некоторых параметров, выявленные при эхокардиографии у обследованных больных, представлены в таблице.

К концу первого месяца 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). К 6-му месяцу лечения динамика показателя составила соответственно 11,0, 10,6, 13,5 и 19,4%. Таким образом, в основных группах отмечалась более существенное снижение ИММЛЖ, чем в контроле, причем среди лечившихся Эналаприлом и Мексикором этот показатель был меньше, чем при терапии Метопрололом и Мексикором. Отмена кардиопротектора в основных группах существенных изменений ИММЛЖ не вызвала.

По истечении первого месяца лечения ВИВР уменьшилось в группах, где проводилось лечение Метопрололом, на 2,5%; у больных, которым назначали Метопролол и Мексикор, — на 3,2%; у больных, которым назначали Эналаприл и Мексикор, — на 4,0%. Среди пациентов, получавших Эналаприл, достоверного снижения показателя не отмечалось. К 6-му месяцу терапии ВИВР уменьшилось на 12,1% при терапии Метопрололом; на 10,5% — Эналаприлом; на 15,4% — Метопрололом и Мексикором, на

## КАРДИОЛОГИЯ

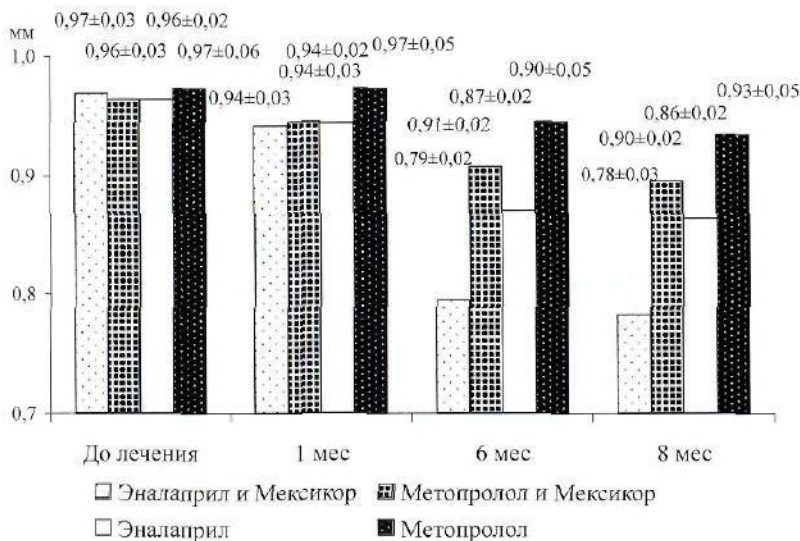


Рис. 2. Толщина комплекса интима-медиа у обследованных больных

19,6% — Эналаприлом и Мексикором; к 8-му месяцу — соответственно на 13,7, 13,2, 16,0 и 21,5%. Таким образом, у больных, получавших лечение Эналаприлом и Мексикором, динамика показателя была более выражена, чем в остальных группах. 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 к концу первого месяца исследования. При этом у больных, получавших Эналаприл и Мексикор, показатель увеличился в большей степени (20,8%), чем при монотерапии Эналаприлом (8,1%), сочетанной терапии Метопрололом и Мексикором (16,4%), монотерапии Метопрололом (5,9%).

К 6-му месяцу лечения в основных группах увеличилась ФВ (6,6% при лечении Метопрололом и Мексикором, 9,5% — Эналаприлом и Мексикором). После отмены Мексикора снижения параметра не отмечалось. В контрольных группах увеличение ФВ было выявлено к 8-му месяцу исследования (3,8% при использовании Метопролола, 3,9% — Эналаприла). С первого месяца исследования ФВ у пациентов, получавших Эналаприл и Мексикор, была выше, чем у больных, принимавших Метопролол и Мексикор.

Один из механизмов реализации гипотензивного эффекта ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента связан с позитивным воздействием на функцию эндотелия сосудистой стенки [12]. Гипотензивный эффект Метопролола обусловлен иными фармакодинамическими свойствами, в меньшей степени затрагивающими эндотелиальные механизмы сосудистой регуляции. Как следствие, в группах, где применялся Эналаприл, отмечалось улучшение ЭЗВД плечевой артерии, снижалось число больных с недостаточной ЭЗВД, уменьшалась толщина КИМ.

В группах, где использовался Метопролол, подобных эффектов не отмечалось.

Мексикор, не оказывая непосредственного гипотензивного действия, снижает активность перекисного окисления липидов и улучшает функцию сосудистого эндотелия, что может усиливать эффект антигипертензивных препаратов, особенно тех, свойства которых реализуются через эндотелиальные механизмы регуляции сосудистого тонуса [12]. В ходе исследования отмечалось существенное улучшение функции эндотелия сосудистой стенки у больных, получавших Эналаприл, при добавлении к терапии Мексикора. При использовании Мексикора в сочетании с Метопрололом было выявлено незначительное уменьшение числа пациентов, имеющих эндотелиальную дисфункцию, снижение КИМ.

Как Эналаприл, так и Метопролол улучшали систолическую и диастолическую функцию миокарда левого желудочка, способствовали обратному развитию его гипертрофии. Вместе с тем при использовании в сочетании с Эналаприлом Мексикора положительная динамика была выражена сильнее, что, вероятно, связано с более эффективной коррекцией эндотелиальной дисфункции. Применение Мексикора с Метопрололом также способствовало снижению ИММЛЖ, улучшению систолической и диастолической функции левого желудочка, однако в меньшей степени, чем при сочетанном применении Мексикора и Эналаприла. Следует отметить, что эффекты Мексикора сохранялись через 2 мес после отмены препарата.

## ВЫВОДЫ

1. Сочетанное применение Эналаприла и Мексикора по сравнению с монотерапией Эналаприлом способствует более эффективной коррекции эндотелиальной дисфункции, улучшению систолической

Таблица. Параметры внутрисердечной гемодинамики у обследованных больных ( $M \pm m$ )

Сроки	Используемый препарат	ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	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
1 мес	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
6 мес	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
8 мес	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*

и диастолической функции левого желудочка, ускоряет процессы ремоделирования миокарда левого желудочка.

2. Использование Мексикора в сочетании с Метопрололом оказывает аналогичное действие на па-

раметры дисфункции эндотелия, состояние систоло-диастолической функции и процессы ремоделирования левого желудочка. Но эффект в этом случае не столь выражен, как при терапии Эналаприлом и Мексикором.

## Литература

1. Гогин Е. Е. Гипертоническая болезнь / Е. Е. Гогин. — М., 1997.
2. Кобалава Ж. Д. Артериальная гипертония в вопросах и ответах. Справочник практикующих врачей / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская; под ред. В. С. Моисеева. — М.: «Форте АРТ», 2002. — 100 с.
3. Маколкин В. И. Гипертоническая болезнь / В. И. Маколкин, В. И. Подзолков. — М., 2000.
4. Небиеридзе Д. В. Дисфункция эндотелия как фактор риска атеросклероза, клиническое значение ее коррекции / Д. В. Небиеридзе, Р. Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 86–89.
5. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии: Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — Приложение к журналу. — 20 с.
6. Манухина Е. Б. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертония: механизмы и пути коррекции / Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев, В. И. Бувальцев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2003. — № 4. — С. 26–30.
7. Небиеридзе Д. В. Перспективы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при лечении артериаль-

ной гипертонии / Д. В. Небиеридзе, Е. В. Шилова, С. Н. Толпыгина // Фарматека. — 2004. — № 6 (84).

8. Голиков А. П. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / А. П. Голиков, С. А. Бойцов, В. П. Михин, В. Ю. Полумисков // Лечащий врач. — 2003. — № 4. — С. 70–74.

9. Голиков А. П. Антиоксиданты в терапии острого инфаркта миокарда и гипертонического криза / А. П. Голиков, В. Ю. Полумисков, С. А. Бойцов [и др.] // ЦЭМПИ-ФОРМ. — 2002. — № 6 (54). — С. 14–23.

10. Голиков А. П. 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.

11. Голиков А. П. 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.

12. Сараева Ю. В. Влияние Мексикора на эффективность гипотензивной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторами у больных артериальной гипертонией: дис. ... канд. мед. наук / Ю. В. Сараева. — Курск, 2005.