

**В.П. Михин\*, Ю.А. Болдырева, М.А. Чернятина, Н.И. Громнацкий**

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

# СОСТОЯНИЕ ПАРАМЕТРОВ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЦИТОПРОТЕКТОРАМИ И САРТАНАМИ

## Резюме

Проведено рандомизированное исследование состояния параметров жесткости стенки магистральных артерий конечностей (CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс), AI (индекс аугментации,) PEP (время напряжения левого желудочка) с использованием «VaSera-1000» («Fukuda Denshi», Япония) у больных артериальной гипертензией (80 человек), не получавших систематической гипотензивной терапии. Определено влияние длительной (3 мес.) терапии лозартаном в сочетании с мексикором 300 мг/сут или милдронатом 1000 мг/сут на указанные параметры. Установлено исходное снижение эластических свойств артериальной стенки у больных гипертензией в отличие от здоровых лиц. Включение мексикора или милдроната сопровождается улучшением эластических свойств стенки артерий, снижением уровня CAVI и AI через 3 мес. на 9,4% и 8,9%, на 14,9% и 15,4%, соответственно. В контрольной группе изменения CAVI и AI отсутствовали. Мексикор приводил к более выраженному увеличению PEP, чем милдронат, соответственно, на 23,7% и 18,9%.

Монотерапия лозартаном приводила к менее выраженному снижению жесткости сосудистой стенки.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, жесткость сосудистой стенки, мексикор, милдронат.

## Abstract

A randomized study of the state of stiffness parameters arteries wall (CAVI — cardio-ankle vascular index), AI (augmentation index) PEP (duration of the voltage of the left ventricle) using «VaSera-1000» («Fukuda Denshi», Japan) in primary hypertension patients (80) not treated with systemic antihypertensive therapy. The effect of long-term (3 months) was be marketed. Losartan combined with Mexicor 300mg/day or mildronate 1000 mg/day for the specified parameters. It sets the initial reduction the properties of the arterial wall in patients with hypertension, in contrast to healthy individuals. Mexicor or mildronat accompanied by improvement east-cal properties of the arterial wall, reducing CAVI and AI in 3 months on 9.4% and 8.9%, 14.9% and 15.4%, respectively. In the control group-term change CAVI and AI no. Mexicor led to a more pronounced increase in PEP, than mildronate, respectively, on 23.7% and 18.9%. Losartan monotherapy results in a less pronounced decrease in the stiffness of the vessel wall.

**Keywords:** arterial hypertension, the rigidity of the vascular wall, mexicor, mildronat/

ABI — лодыжечно-плечевой индекс, CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ET — время изгнания, L-CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс на левых конечностях, R-CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс на правых конечностях, AG — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ЖСС — жесткость сосудистой стенки, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Проблема лечения артериальной гипертензии (АГ), несмотря на наличие в настоящее время большого арсенала гипотензивных средств, по-прежнему остается актуальной. В соответствии с отечественными и европейскими рекомендациями [2], лечение АГ должно быть направлено как на достижение целевого уровня артериального давления (АД), так и коррекцию и профилактику поражения органов-мишеней, важнейшим из которых является эндотелий артерии и прилегающие к нему структуры сосудистой стенки. Эндотелиальная дисфункция играет существенную роль в патогенезе гипертонической болезни. Дисфункция сосудистого эндотелия тесно связана с параметрами жесткости сосудистой стенки, которые отражают ремоделирование сосудистого звена, как органа-мишени, у больных ар-

териальной гипертензией, прогрессирование которой ассоциируется со снижением эластических свойств стенки. Жесткость сосудистой стенки (ЖСС) определяется как морфологическими особенностями ее структуры (по мере прогрессирования артериальной гипертензии она увеличивается), так и динамическим компонентом тонуса гладкой мускулатуры, связанного с функциональной активностью сосудистого эндотелия [3]. В этой связи эндотелий-протективное воздействие медикаментозных средств может оказывать позитивное влияние на параметры эластических свойств стенки артерий. Имеются многочисленные данные об эндотелий-протективных свойствах и-АПФ [5, 11]. Появились работы, свидетельствующие о наличии такой активности у сартанов, применение которых снижа-

\*Контакты. E-mail: mikhinvp@yandex.ru. Телефон: (910) 730-82-75

ло уровень эндотелина-1 в крови при АГ [6]. В то же время одним из средств коррекции эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии могут служить кардиоцитопротекторы, эндотелий-протективная активность которых в последние годы была отмечена в отдельных работах [7]. Вместе с тем состояние эндотелиальной дисфункции и жесткости сосудистой стенки не исследовалось при сочетанном применении кардиоцитопротекторов и сартанов. Предварительные работы в этой области показали способность кардиоцитопротекторов ускорять нормализацию АД при гипертонических кризах и улучшать течение АГ [17] и гипертонических кризов, уменьшать частоту их рецидивов, ускорять восстановление целевого уровня АД [10], повышая эффективность гипотензивных средств [15, 16]. При длительной терапии кардиопротекторы ускоряли обратное ремоделирование левого желудочка на фоне достижения целевого АД [8]. В последние годы появились сообщения о способности мексикора у больных ИБС либо АГ улучшать функцию сосудистого эндотелия [12], увеличивая степень эндотелий-зависимой вазодилатации, выразившейся в приросте диаметра плечевой артерии в ответ на транзиторную ишемию при ее сдавлении (манжеточная проба) [13], что свидетельствует об активации генерации оксида азота и улучшении функциональной активности сосудистого эндотелия [14, 15], оптимизации вторичной профилактики гипертензии [19, 20]. Механизмы реализации вегетативной активности цитопротекторов остаются до конца не изученными, но они могут быть обусловлены нейропротективной активностью мексикора и милдроната. Это позволяет с успехом использовать эти препараты при остром нарушении мозгового кровообращения и хронических церебральных дисциркуляциях. Так, у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией милдронат (при терапии не менее 3-х мес.) проявлял выраженный антиастенический эффект [18]. Эффективная коррекция ЖСС может служить важным фактором вторичной профилактики артериальной гипертензии и ее осложнений. Однако исследований, посвященных оценке влияния цитопротекторов на динамическую жесткость сосудистой стенки, их эффективности в зависимости от степени эластичности сосудистой стенки, а также взаимосвязи параметров жесткости сосудистой стенки и суточного профиля артериального давления не проводилось.

**Цель исследования:** определить влияние мексикора и милдроната в составе комплексной гипотензивной терапии на жесткость сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией II стадии II степени.

## Материалы и методы

В исследование включено 80 больных (28 мужчин и 52 женщины) гипертонической болезнью II стадии, II степени (подтверждена клиническими и инструментальными методами, включавшие суточное мониторирование АД), систематически не получавших

медикаментозного лечения АГ либо эпизодически применявших гипотензивные средства, но не использующих их менее чем за 1 мес. до включения в исследование, а также не получавшие терапию статинами. Критерии исключения: отказ пациента от проводимого лечения, индивидуальная непереносимость цитопротекторов, наличие тяжелой сопутствующей патологии (печеночная и почечная недостаточность, выраженное нарушение жирового обмена 3-4 степени, ХОБЛ и бронхиальная астма тяжелой степени), ХСН IIБ-III стадии, III - IV ФК (по NYHA), острая коронарная недостаточность, симптоматические гипертензии, сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения и декомпенсации, грубые изменения гемореологических показателей, необходимость изменения схем проводимой терапии.

Для стандартизации метода, ввиду отсутствия общепринятых норм показателей ЖСС, была набрана группа сравнения, включавшая 30 здоровых молодых людей в возрасте от 22 до 26 лет. Все больные рандомизированы на три группы. Критерии рандомизации: возраст и пол. Пациенты всех групп на протяжении периода наблюдения получали лозартан 50-100 мг/сут, (доза определялась индивидуально с учетом достижения целевого АД), при его недостаточной эффективности к лечению добавлялся индапамид ретард 1,5 мг/сут. При недостижении целевого АД в течение 4-х недель от начала лечения, терапия дополнялась амлодипином 5-10 мг/сут, при этом больные из исследования исключались.

В первой группе терапия дополнялась мексикором (300 мг/сут) во второй группе милдронатом (1000 мг/сут) в течение 3-х мес. В третьей группе (сравнения), цитопротекторы не применялись.

Изменение показателей ЖСС оценивалось на «VaSera-1000» («Fukuda Denshi», Япония) до начала терапии цитопротекторами, через 1,5 мес., и 3 мес. после лечения. Определяли: САVI (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс) на правых (R-CAVI) и левых (L-CAVI) конечностях; R-AI (индекс аугментации), характеризующий растяжимость сосудистой стенки; ABI (лодыжечно-плечевой индекс), характеризующий степень стеноза или окклюзии сосудов нижних конечностей в результате атеросклероза; PEP (время напряжения левого желудочка) и ET (время изгнания), отношение PEP/ET отражающие его сократительную функцию [1, 4].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием Statistica 6,0. Учитывая, что результаты имели нормальное распределение, их достоверность рассчитывалась с помощью парного t-критерия Стьюдента (достоверным считался уровень значимости  $p < 0,05$ ). Результаты представлены в виде средних значений, и их квадратичных отклонений ( $M \pm m$ ).



## Заряд энергии для каждой клеточки

- Эффективное лечение и профилактика:
  - острого коронарного синдрома;
  - хронической формы ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности;
  - нарушений кровоснабжения головного мозга (ишемического инсульта, дисциркуляторной энцефалопатии, легких и умеренных когнитивных расстройств).
- Ускорение и оптимизация течения реабилитационного периода при цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии.
- Повышение эффективности гипотензивной терапии.
- Уменьшение токсических эффектов этанола (комплексная терапия абстинентного алкогольного синдрома).
- Повышение адаптации и эмоционального статуса больных.
- Улучшение качества жизни.

## Результаты исследования

При сравнительном анализе ЖСС у больных гипертонической болезнью достоверные различия не получены. До начала исследования у пациентов 1-й и 2-й группы отмечалось увеличение параметров ЖСС по сравнению с группой здоровых лиц (табл. 1). Так, у пациентов I и II групп и группы сравнения показатели R- и L-CAVI, R-AI и ET были выше, чем в группе здоровых лиц, а PEP и PEP/ET были снижены относительно показателей у здоровых людей ( $p < 0,05$ ). Значения R- и L-ABI у больных АГ были ниже, чем у здоровых.

Применение цитопротекторов сопровождалось улучшением показателей эластичности, которые отмечались к 3 мес. (таб. 2).

Показатели R- и L-CAVI не изменялись через 1,5 мес. в основной и в группе сравнения. Однако через 3 мес. отмечено снижение R- и L-CAVI у пациентов I и II групп на 9,4% и 8,9%, соответственно. У пациентов группы сравнения изменения CAVI отсутствовали (рис. 1). Значения R-ABI и L-ABI в исследуемых группах не менялись. Однако величина R-AI при лечении

мексикором или милдронатом к 3 мес. снизилась, соответственно, на 14,9% и 15,4%. В группе сравнения динамики R-AI не найдено.

У пациентов I и II групп к 3-му мес. терапии кардиоцитопротекторами мексикором или милдронатом

**Таблица 2.** Изменение показателей жесткости сосудистой стенки у больных гипертонической болезнью II стадии II степени в составе комплексной терапии кардиоцитопротекторами.  $M \pm m$

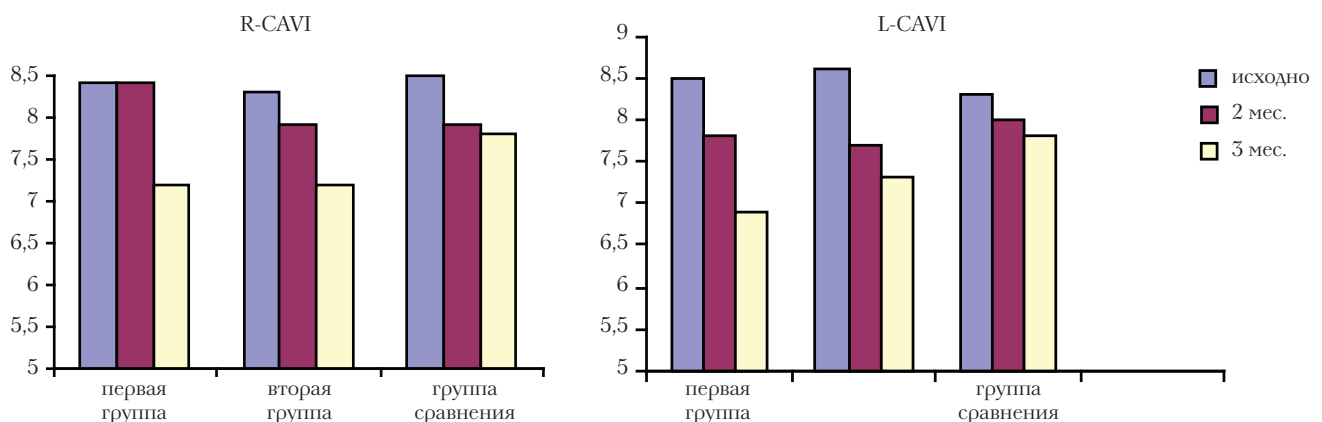
Показатель	Группа больных	Срок наблюдения		
		До лечения	Через 1,5 мес.	Через 3 мес.
R-CAVI	Мексикор	8,4±0,33	8,4±0,4	7,23, ±0,29*
	Милдронат	8,3±0,4	7,9±0,36	7,2±0,37*
	Лозартан	8,5±0,10	7,9±0,36	7,8±0,29
L-CAVI	Мексикор	8,5±0,21	7,8±0,27	6,9±0,26*
	Милдронат	8,6±0,47	7,7±0,41	7,3±0,36*
	Лозартан	8,3±0,32	8,0±0,41	7,8±0,34
R-ABI	Мексикор	1,08±0,05	1,08±0,02	1,05±0,03
	Милдронат	1,10±0,03	1,09±0,21	1,11±0,03
	Лозартан	1,112±0,05	1,00±0,03	1,002±0,02
L-ABI	Мексикор	1,09±0,04	1,11±0,33	1,07±0,04
	Милдронат	1,14±0,03	1,10±0,03	1,11±0,04
	Лозартан	1,158±0,06	1,034±0,03	1,002±0,03
R-AI	Мексикор	1,14±0,05	1,12±0,09	0,97±0,08*
	Милдронат	1,17±0,09	1,13±0,05	0,99±0,78*
	Лозартан	1,15±0,08	1,013±0,07	1,14±0,11
PEP мсек	Мексикор	108,6±11,7	114,4±8,2	134,4±5,6*
	Милдронат	111,1±8,5	129,3±9,5	132,5±13,5*
	Лозартан	108,2±14,7	109,6±17,4	120,4±12,2*
ET мсек	Мексикор	294,2±14,9	276,1±14,8	254,5±14,5*
	Милдронат	289,6±17,9	286,1±17,2	243,4±18,8*
	Лозартан	313,2±29,2	307,4±35,1	248,6±30,1*
PEP/ET	Мексикор	0,36±0,06	0,41±0,04	0,49±0,05*
	Милдронат	0,38±0,06	0,46±0,06	0,54±0,06*
	Лозартан	0,38±0,07	0,38±0,10	0,48±0,16

**Таблица 1.** Исходные показатели жесткости сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией

Показатели	Исследуемые группы			
	Первая группа мексикор	Вторая группа милдронат	Группа сравнения лозартан	Контрольная группа
R-CAVI	8,4±0,33*	8,3±0,4*	8,5±0,3	6,4±0,13
L-CAVI	8,5±0,21*	8,6±0,47*	8,3±0,32	6,3±0,13
R-AI	1,14±0,05*	1,17±0,09*	1,14±0,08	0,79±0,02
R-ABI	1,08±0,05*	1,10±0,03*	1,11±0,05	1,16±0,03
L-ABI	1,09±0,04*	1,14±0,03*	1,15±0,06	1,11±0,03
PEP, мсек	108,6±11,7*	111,1±9,5*	108,2±14,7	106,8±7,6
ET, мсек	294,2±14,9*	289,6±17,9*	313,2±29,2	266±10,5
PEP/ET	0,36±0,06*	0,38±0,06*	0,38±0,07	0,39±0,02

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — достоверность различия показателей ЖСС в основных группах с группой здоровых лиц.

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — достоверность различия показателей ЖСС в основной и контрольной группе.



**Рисунок 1.** Изменение величины R-CAVI, L-CAVI у больных АГ II стадии II степени на фоне комплексной терапии кардиоцитопротекторами.

отмечено увеличение PEP, соответственно, на 23,7% и 18,9%, PEP/ET — на 36,1% и 42,2%, а ET снизился на 13,7% и 16,0%, что свидетельствует об улучшении сократительной функции левого желудочка. Изменение указанных параметров при лечении лазартаном были менее выражены ( $p < 0,5$ ), хотя и носили односторонний характер, что подтверждает умеренную эндотелий-протективную активность сартанов [11].

Таким образом, включение как мексикора, так милдроната в комплексную гипотензивную терапию АГ ощутимо улучшает параметры эластичности сосудистой стенки в сравнении с эффектом лазартана. Полученные данные позволяют рассматривать мексикор и милдронат как препараты выбора для коррекции процессов сосудистого ремоделирования и улучшения сократительной функции сердца у больных гипертонической болезнью.

## Выводы

1. У больных АГ II стадии II степени отмечается повышение ЖСС и ухудшение показателей эластичности сосудистой стенки по сравнению со здоровыми людьми.
2. Применение мексикора 300 мг/сут и милдроната 1000 мг/сут в составе комплексной терапии у больных гипертонической болезнью II стадии II степени, приводит к снижению уровня САVI и AI, что говорит об улучшении эластических свойств стенки артерий.
3. Включение мексикора 300 мг/сут или милдроната 1000 мг/сут в комплексную терапию у больных АГ сопровождается увеличением значений PEP и PEP/ET, снижением ET, что свидетельствует об улучшении сократительной функции левого желудочка.



## Список литературы:

1. Костина Н. Л., Михин В. П., Черныгина М. А., Громнацкий Н. И. Состояние жесткости магистральных артерий у больных ИБС в сочетании с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей на фоне комплексной терапии омакором. Курский научно-практический вестник «Человек и здоровье». 2011; 4: 114-119.
2. Диагностика и лечение артериальных гипертензий (клинические рекомендации). Системные гипертензии. 2015; 1: 5-30.
3. Илюхин О.В., Лопатин Ю.М. Скорость распространения пульсовой волны и эластические свойства магистральных артерий: факторы, влияющие на их механические свойства. Вестник ВолГМУ. 2006; 1: 1-8.
4. Милягина И.В. Оценка баланса артериального давления и эластических свойств сосудов в клинике внутренних болезней. Смоленск: ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия». 2008; 142.
5. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Возможности коррекции дисфункции эндотелия на фоне комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2-го типа. Кардиология. 2015; 55(3): 17-22.
6. Брыткова Я.В., Гомова И.С., Татарникова О.В., Стрюк Р.И. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на функциональ-

ное состояние эндотелия у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузе. Мед совет. 2013; 3: 62-68.

7. Юдина Н.В., Покровский М.В., Дронова Т.А., Корокин М.В., Покровская Т.Г., Гудырев О.С., Старосельцева О.А. Применения эналаприла и лозартана с милдронатом при L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции. Научные ведомости, Медицина, Фармация. 2011; 22: 46-52.
8. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П. Влияние кардиоцитопротективной терапии на суточный профиль артериального давления и ремоделирование сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2011; 1: 115-123.
9. Голиков А.П., Лукьянов М.М., Рябинин В.А.. Мексикор в комплексном лечении и профилактике кризов у больных гипертонической болезнью. Клинические исследования лекарственных средств в России. 2003; 3: 56-59.
10. Голиков А.П., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Антиоксиданты — цитопротекторы в кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004; 2(6): 66-74.
11. Пронько Т.П. Влияние диуретика на жесткость артерий и функцию эндотелия при артериальной гипертензии у молодых пациентов. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2014; 2(8): 88-93.
12. Хлебодаров Ф.Е., Тюриков П.Ю., Михин В.П. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2009; 6(80): 34-38.
13. Михин В.П., Харченко А.В и др. Возможности коррекции состояния эндотелиальной функции у больных хронической ишемической болезнью сердца. Consilium Medicum. 2010; 12(10): 13-18.
14. Чернявская Т.К. Современные подходы к диагностике и коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией. Лечебное дело. 2013; 8: 118-130.
15. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П. Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертензией на фоне терапии эналаприлом. Российский кардиологический журнал. 2009; 5: 46-50.
16. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П. Влияние кардиопротекторов Мексикора и Милдроната на гипотензивную эффективность метопролола у больных артериальной гипертензией. Фарматека. 2009; 15: 95-99.
17. Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. Сравнительная оценка эффективности мексикора и триметазидина у больных гипертонической болезнью на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010; 1: 100-105.
18. Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В. и др. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мельдонием. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9(1): 21-26.
19. Остроумова О.Д., Жукова О.В., Ерофеева А.Г., Отделенов А.В. Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий у больных АГ — возможности фиксированной комбинации Логимакс. Русский медицинский журнал. 2009; 17(8): 548-551.
20. Затеищikov Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2000; 40(2): 14-17.

*Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.*