

СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ГОДИЧНОЙ ТЕРАПИИ МИБЕФРАДИЛОМ, ФОСИНОПРИЛОМ И ДОКСАЗОЗИНОМ

Орлов В.А., Транкин А.И., Афонин С.И.

Кафедра клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

Увеличение концентрации продуктов перекисного окисления липидов над стационарным уровнем рассматривается как универсальный механизм повреждения клеточных мембран при различных патологических состояниях.

Так, например, дисбаланс катехоламинов в развитии гипертензий и повреждения миокарда общепризнан. Под их действием в определенных условиях образуются активные формы кислорода, снижается активность антиоксидантных механизмов, что, в свою очередь, приводит к усилению (извращению) перекисного окисления липидов. В результате этого значительная часть липидов и фосфолипидов подвергается трансформации, что приводит к физико-химической и ультраструктурной дезорганизации внутриклеточных мембран. В клетке уменьшается число саркомеров, возрастает концентрация гликогенов, увеличивается ионный ток натрия и кальция в клетку, нарастает дефицит внутриклеточного калия, возникает внутриклеточный ацидоз. Эти и другие механизмы ведут к повреждению клетки и нарушению ее функции. Сейчас, когда становятся понятными глубинные клеточные механизмы патологии, создаются высокоэффективные цитопротекторы (предуктал), особенно важно, чтобы используемые препараты обладали протективным действием (кардиопротекция, по существу, является частным случаем цитопротекции). При артериальных гипертензиях, когда аргинин имеет дисфункцию клеточных мембран, важность оценки активности перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантных систем становится тем более очевидной. С определенной оговоркой можно утверждать, что речь идет о ключевых факторах прогрессирования (или обратного развития) болезни на клеточном уровне.

Материал и методы

В исследование было включено 150 человек со стабильной АГ.

Среди включенных в исследование было 89 мужчин (59,3%) и 61 женщина (40,6%). Возраст больных варьировал от 21 до 59 лет, средний возраст составил $39,9 \pm 0,78$ лет. Давность АГ у больных варьировала от 0 до 18 лет, составляя, в среднем, $6,8 \pm 0,33$ лет.

Рост больных составлял 152-201 см, в среднем - $176,1 \pm 0,75$ см. Вес больных колебался в пределах от 48 до 134 кг, в среднем - $76,43 \pm 1,07$ кг.

После дифференциальной диагностики всем больным был поставлен диагноз гипертонической болезни I-II стадии по критериям ВОЗ. Наличие ИБС у больных исключалось по клиническим данным - с использованием анкеты Роуза, данным ЭКГ, 24-часового ЭКГ-мониторирования по

Холтеру (67 больных) и пробы с физической нагрузкой на велоэргометре или тредмиле (50 больных). У 43 больных (28,7%) была мягкая АГ, у 107 (71,3%) - умеренная АГ. Увеличение индекса Кетле (i 30) отмечено у 82 больных (54,6%); среди больных с мягкой АГ - у 30 (20,0%) больных, среди больных с умеренной АГ - у 52 (34,6%).

Из исследования исключались больные с наличием симптоматических артериальных гипертензий, подлежащих хирургической коррекции, хронической почечной недостаточностью, подлежащие лечению гемодиализом, имеющие сопутствующую патологию печени, больные после перенесенного инсульта на фоне артериальной гипертензии.

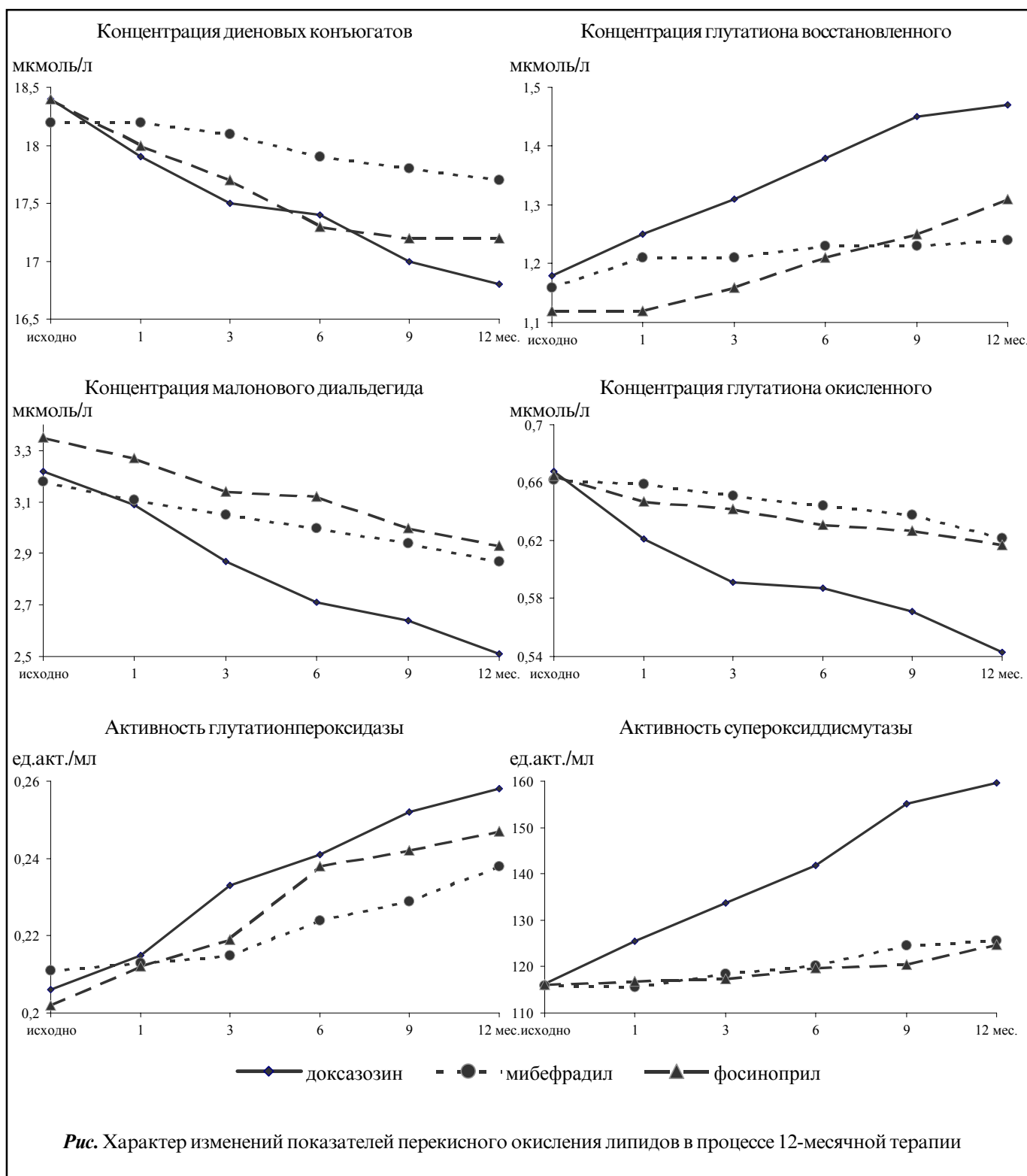
Оценку активности ПОЛ и состояния антиоксидантных механизмов проводили до назначения лекарств, через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев монотерапии. Кровь для исследования брали из локтевой вены утром через 12 часов после последнего приема пищи. Содержание продуктов ПОЛ - диеновых конъюгатов и малонового диальдегида - определяли по методу L. Placer. Состояние антиоксидантной защиты изучали на основании определения концентрации глутатиона окисленного и глутатиона восстановленного, активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Уровни глутатиона определяли по методу D. Ellman. Активность ферментов определяли по методикам D. Paglia и С. Чевари и выражали в единицах активности на 1 мл. Определение продуктов ПОЛ и антиоксидантных ферментов проводили в цельной крови и эритроцитах. Все измерения производились на аналитическом спектрофотометре ЕРОЛ-20 (Польша).

Далее назначались, соответственно, по группам фосиноприл - 10 мг в сутки, доксазозин - 1 мг в сутки, мибефрадил - 50 мг в сутки. Все больные получали соответствующий препарат однократно натошак, утром (с 7 до 9 утра).

При сравнении групп по основным показателям использовали критерий t Стьюдента для непрерывных переменных и критерий χ^2 или точный тест Фишера, если признак характеризовал частоту явления. При сравнении величин с негауссовским распределением применяли критерий U Манна-Уитни. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

На графиках представлены показатели динамики продуктов ПОЛ и активности антиоксидантной защиты цельной крови, так как не выявлено существенных различий в динамике ПОЛ в цельной крови и эритроцитах. Кардиопротективный эффект доксазозина, по-видимому, напрямую сопряжен с влиянием на систему ПОЛ. На фоне лечения



доксазолином отмечено быстрое восстановление активности антиоксидантных ферментов (достоверно - через 1 месяц лечения), уменьшение концентрации продуктов ПОЛ также было значительным и достоверным уже с первого месяца лечения. Это же обстоятельство относится к системе глутатиона. Такое энергичное влияние доксазолина на систему ПОЛ без преувеличения можно объяснить нали-

чием у доксазолина антиоксидантных свойств. Интересен факт наличия корреляционной связи между регрессом массы миокарда левого желудочка и снижением концентрации малонового диальдегида с 6 месяца от начала терапии (коэффициент корреляции равен 0,42). Также отмечалась корреляционная связь между восстановлением активности супероксиддисмутазы и процентом перегрузки давле-

ния в утренние часы (по данным СМАД) - коэффициент корреляции равен 0,38 (после 9 месяцев лечения).

В процессе лечения фосоноприлом также отмечено уменьшение концентрации продуктов ПОЛ и увеличение активности антиоксидантных систем (достоверно - с 3 месяца от начала терапии), но выраженность этого эффекта, по сравнению с доксазозином, значительно меньше. Исключением является влияние на концентрацию диеновых конъюгатов, где степень снижения его концентрации соизмерима с доксазозином. Очевидно, что влияние на систему ПОЛ у фосоноприла является лишь составляющей, но не результирующей частью кардиопротекции. Мибефрадил свой кардиопротективный эффект, вероятно, проявляет за счет других механизмов регуляции. Влияние мибефрадила на концентрацию ПОЛ и активность антиоксидантной

системы ничтожно мало (значение динамики практически не выходит за пределы статистической погрешности).

Выводы

1. Доксазозин у больных артериальной гипертензией оказывает отчетливый кардиопротективный эффект, который обусловлен наличием у него антиоксидантных свойств.
2. Фосоноприл оказывает позитивное влияние на систему ПОЛ, снижая концентрацию малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, восстанавливая активность системы глутатиона и антиоксидантных ферментов, что является составной частью его кардиопротективного эффекта.
3. Мибефрадил не оказывает заметного влияния на систему ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов, т.к. он, по-видимому, реализует свой кардиопротективный эффект через другие механизмы клеточной регуляции.

Литература

1. Корыть И. Н. // Врач. дело. - 1990. - № 4. - С. 43-45.
2. Колб В. Г., Камышников В. С. Справочник по клинической химии. / 2-е изд. - Минск, 1982. - С. 208-210.
3. Панкин В. З., Вихерт В. М., Тихазе А. К. и др. // Вопр. мед. химии. - 1989. - № 3. - С. 18-24.
4. Чевари С., Чаба И. // Лаб. дело. - 1985. - № 11. - С. 678-681.
5. Ярема Н.И., Рудык Б.И. // Тер. архив - 1995 - Т.67 - №8 - С. 28-30
6. Amery A., Lijen P. // Drugs. - 1966. - Vol. 36, N 2. - P. 1-5.
7. Ellman D., Grayani M. T., Daire S. // Nature. - 1966. - Vol. 212, N 5099. - P. 294-296.
8. Pagua D. E., Valentine W. N. // J. Lab. elm. Med. - 1967. - Vol. 70, N 1. - P. 158-167.
9. Placer L. // Nahmng. - 1968. - Bd 12, N 6. - S. 679-684.
10. Yarema N. I., Rudyk B. I. // Soviet Arch. intern. Med. - 1991. - Vol. 63, N 2. - P. 154-157.

Поступила 18/10-2000

* * *