О.А. ЛЕДНЕВ, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва

ОЦЕНКА ХРОНОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОЗИНОПРИЛА И ЕГО КОМБИНАЦИИ С МЕЛАТОНИНОМ

У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Высокая распространенность в мире сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС), а также огромное социальное значение этих заболеваний и их осложнений является основой поиска путей повышения эффективности лечения больных с данной патологией [1].

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хронофармакология, мелатонин, фозиноприл

В связи с этим большое значение приобретает поиск новых подходов к назначению лекарственных средств при лечении АГ и ИБС. При этом все большее внимание уделяется хронофармакологической эффективности препаратов, применяемых при традиционной терапии указанных заболеваний гипотензивными и антиангинальными средствами, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Эффективность гипотензивного и антиангинального препаратов в значительной степени зависит от хроночувствительности рецепторов, реагирующих на соответствующий препарат [1, 2]. Тем не менее в настоящее время основные принципы хронотерапии больных АГ и ИБС остаются недостаточно проработанными.

Поэтому представляется перспективной разработка методических подходов хронотерапии, основанных на хронофармакологии.

По мнению ряда авторов, еще одним способом, повышающим эффективность лечения АГ и ИБС, является использование гипотензивного препарата в комбинации с нейрогормоном эпифиза мелатонином. Это обусловлено тем, что мелатонин обладает широким спектром биологической активности, регулирует суточные, сезонные, годовые ритмы различных систем на разных уровнях, начиная с клеточного, тканевого и организменного уровней. Сочетание мелатонина с препаратами разных фармакологических групп (БАБ, иАПФ, БАПФ, антагонисты кальция, диуретики) углубляет гипотензивный эффект, уменьшает признаки оксидативного стресса, обладает седативным действием, а также улучшает качество сна. Влияние мелатонина на органы сердечно-сосудистой системы обусловлено его выраженной антиоксидантной активностью, способностью оказывать влияние на сосудистый тонус, регулировать ЧСС, ингибировать агрегацию тромбоцитов. Мелатонин обладает широким спектром биологической активности. Он вызывает антистрессорный, гипотензивный, антиангинальный эффекты, являясь «биохимическим ключом биологических ритмов» [3–6].

Исходя из этого, актуальным представляется использование альтернативных методов лечения АГ и ИБС у пожилых больных с учетом снижения концентрации мелатонина при старении организма, изменчивости хроноструктуры чувствительности рецепторов к мелатонину.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ клинических данных 105 историй болезней пожилых больных с артериальной гипертензией II стадии и ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией 2–3-го функциональных классов (ф. к.) за 2009–2010 гг., проходивших стационарное лечение в ГКБ №60 в режимах традиционной терапии (ТТ) и хронотерапии (ХТ), а также в комбинации с мелатонином, назначенных лечащими врачами. Средний возраст больных составил 70 лет (пожилые люди по классификации ВОЗ), средняя продолжительность заболевания — от 12 до 30 лет. В исследовании участвовали лица как женского, так и мужского пола. Длительность лечения составляла 21 день (время нахождения в стационаре).

Были сформированы 3 клинико-статистические группы методом адаптивной рандомизации по 35 человек в каждой.

Первая группа, контрольная, состояла из больных, которые получали терапию фозиноприлом по традиционной схеме в дозе 10 мг 2 раза в сутки, утром в 08:00, вечером в 20.00. Средний возраст больных составлял 69,9 ± 3,3 года, длительность заболевания в среднем 16,3 ± 1,8 года.

Вторая группа принимала фозиноприл по методу хронотерапии в дозе 10 мг в соответствии с данными СМАД за 3 ч

до подъема АД один раз в сутки. Средний возраст больных составлял 70,4 ± 1,6 года, длительность заболевания в среднем 16,9 ± 2,1 года.

Третья группа обследуемых состояла из больных АГ II стадии и ИБС, получавших комбинированную терапию (КТ) мелатонином в дозе 3 мг за полчаса перед сном 1 раз в сутки и фозиноприлом в дозе 10 мг 2 раза в сутки, утром в 08.00, вечером в 20:00. Средний возраст больных составлял 69,5 ± 4,2 года, длительность заболевания в среднем 17,4 ± 1,5 года.

Всем пациентам при поступлении было проведено общепринятое клиническое обследование, включающее изучение жалоб, данных анамнеза, осмотра и объективного обследования, а также лабораторного, электрокардиографического (ЭКГ), эхокардиографического (ЭхоКГ) и рентгенографического исследований. Лабораторные исследования включали проведение общего анализа крови и мочи, биохимические исследования, исследования гликемического профиля. Учитывали указания больных на качество сна, настроения, время засыпания.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ фармакологической эффективности трех альтернативных методов лечения фозиноприлом, который предусматривал традиционную терапию, хронотерапию и комбинированную терапию фозиноприлом с мелатонином, позволил установить следующее: ТТ фозиноприлом оказалась эффективной в плане выраженного антигипертензивного, антиангинального действия, отрицательного хронотропного эффекта и уменьшения энергетических затрат миокарда. Одновременно следует отметить, что до лечения отмечался 3-й ф. к. стенокардии у 14% больных, 17% больных имели 2-й ф. к. стенокардии. После проведенной терапии динамика клинико-функциональных показателей больных 1-й группы свидетельствовала о переходе у 14% ($p < 0,01$) больных стенокардией 3-го класса во 2-й ф. к., а у 17% ($p < 0,01$) больных — из 2-го в 1-й ф. к. Однако при ТТ отмечалась небольшая тенденция к нормализации суточного профиля артериального давления, а именно количество больных с суточным профилем non-dippers было 37%, стало 17% ($p < 0,05$), количество больных с профилем peakers было 40%, стало 26% ($p < 0,05$) (*рис. 2*).

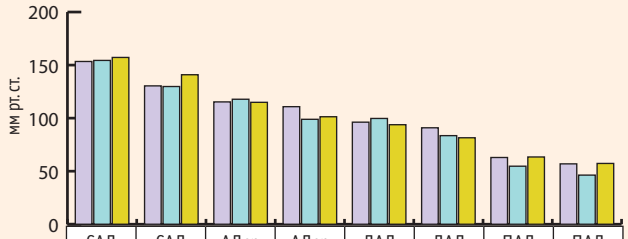
В группе получавших ХТ фозиноприлом, полностью рандомизированной с группой, получавшей ТТ, отмечалось статистически достоверное снижение САД (систолическое артериальное давление), ДАД (диастолическое артериальное давление), ПАД (пульсовое артериальное давление), АДср (среднее артериальное давление) (*рис. 1*), что свидетельствовало о значительном антигипертензивном эффекте, отрицательном

Эффективность гипотензивного и антиангинального препаратов в значительной степени зависит от хроночувствительности рецепторов, реагирующих на соответствующий препарат

хронотропном эффекте и уменьшении энергетических затрат миокарда. Кроме этого, до лечения отмечался 3-й ф. к. стенокардии у 20% больных, 6% больных имели 2-й ф. к. стенокардии. После проведенной терапии динамика функционального класса стенокардии больных 2-й группы отражалась в переходе у 20% ($p < 0,01$) больных из 3-го функционального класса во 2-й, а у 6% ($p < 0,01$) больных из 2-го класса в 1-й. При этом значительно уменьшилась суточная доза фозиноприла (при ТТ была 20 мг, при ХТ стала 10 мг), а также курсовая доза фозиноприла (при ТТ была 420 мг, при ХТ стала 210 мг). Гипотензивный эффект наступал на 1–2 дня раньше (на 3–4-й день лечения), чем при традиционной схеме терапии (на 5–6-й день лечения). Суточный профиль АД имел тенденцию к нормализации, а именно до лечения по принципу хронотерапии число больных с профилем non-dippers и peakers было 46 и 17%, после ХТ стало 14% ($p < 0,05$) и 9% ($p < 0,05$) (*рис. 2*).

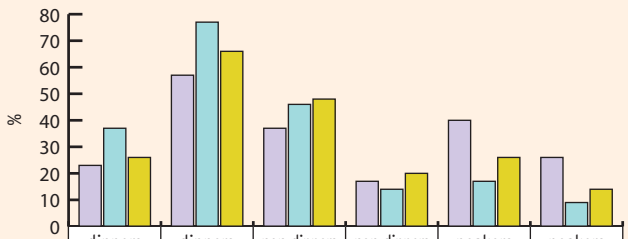
Анализ результатов комбинированной терапии (фозиноприла с мелатонином) свидетельствовал о наибольшей эффективности данного методического подхода по сравне-

Рисунок 1. Динамика основных показателей СМАД (суточного мониторирования АД) до и после лечения ($p < 0,05$)



	САД до	САД после	АДср до	АДср после	ДАД до	ДАД после	ПАД до	ПАД после
ТТ	153,4	130,4	115,3	110,8	96,2	90,9	62,9	56,9
ХТ	154,4	129,8	117,8	98,9	99,7	83,5	54,7	46,3
КТ	157,2	140,9	114,9	101,3	93,8	81,5	63,4	57,3

Рисунок 2. Распределение пациентов по типам суточных профилей АД в группах до и после лечения ($p < 0,05$)



	dippers до	dippers после	non-dippers до	non-dippers после	peakers до	peakers после
ТТ	23%	575	37%	17%	40%	26%
ХТ	37%	77%	46%	14%	17%	9%
КТ	26%	66%	48%	20%	26%	14%

нию с ТТ. Это проявилось не только в выраженном гипотензивном эффекте и уменьшении энергетических затрат миокарда, но и более выраженном отрицательном хронотропном эффекте. Также следует отметить, что до лечения отмечался 3-й ф. к. стенокардии у 11% больных, 9% больных имели 2-й ф. к. стенокардии. После проведенной терапии динамика функционального класса стенокардии больных 3-й группы отражалась в переходе у 9% ($p < 0,01$) больных из 3-го ф.к. во 2-й, а у 9% ($p < 0,01$) больных из 2-го класса в 1-й.

Обращала на себя внимание положительная трансформация суточного профиля АД с отчетливой его нормализацией. Так, до КТ число больных с профилем dippers было 26%, после стало 66% ($p < 0,05$), число пациентов с профилем non-dippers было 48%, после лечения стало 20% ($p < 0,05$), тип суточного профиля peakers у больных этой группы снизился с 26 до 14% ($p < 0,05$) (*рис. 2*).

Из различных методических подходов к применению фозиноприла для лечения АГ и ИБС были получены при хронотерапии и комбинированном применении фозиноприла с мелатонином

Следует отметить хорошую переносимость комплексной терапии фозиноприла с мелатонином, улучшение качества сна, фона настроения, уменьшение количества эпизодов просыпания.

Таким образом, результаты анализа трех методов лечения больных АГ II стадии и ИБС свидетельствовали о том, что из различных методических подходов к применению фозиноприла для лечения АГ и ИБС при назначении его традиционно с учетом хронофармакологической эффективности и комбинирования его с мелатонином лучшие результаты были получены при хронотерапии и комбинированном применении фозиноприла с мелатонином.

Хронофармакологический подход к назначению лекарственных средств отличается от традиционного фактом значительного уменьшения как суточных, так и курсовых доз фозиноприла, более ранним обнаружением его положительных гемодинамических сдвигов и требует меньших экономических затрат на лечение пожилых больных с АГ II стадии и ИБС.

ВЫВОДЫ

Доказан антигипертензивный эффект ингибитора АПФ фозиноприла у пожилых больных с сочетанной патологией АГ II стадии и ИБС при традиционной терапии.

В результате проведенных исследований была доказана более высокая фармакологическая активность фозиноприла у пожилых больных с АГ II стадии и ИБС при хронотерапии по сравнению с применением препарата традиционным методом, что позволяет уменьшить дозы фозиноприла, снизить риск возникновения побочных реакций и сократить сроки наступления эффектов (по данным СМАД, гипотензивный эффект наступал на 3–4 сут. при хронотерапии и на 5–6 сут. при традиционной).

Показано, что комбинирование фозиноприла с мелатонином способствует нормализации суточного профиля (по данным СМАД, число больных с суточным профилем dippers до лечения было 26%, после проведенной терапии стало 66% ($p < 0,05$)), сокращению сроков наступления эффектов (по данным СМАД, гипотензивный эффект наступал на 3–4-е сут. при комбинированной терапии и на 5–6-е сут. при традиционной), улучшению настроения и качества сна данной категории больных.

Установлено преимущество комбинированной терапии АГ II стадии и ИБС у лиц пожилого возраста на примере данных СМАД в результате сравнительной оценки фармакологической активности альтернативных методов лечения фозиноприлом.

Анализ результатов трех альтернативных методов терапии фозиноприлом у пожилых больных с АГ II стадии и ИБС показал преимущество двух режимов терапии – комбинированной и хронотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакирова Н.М. Особенности ишемических изменений сердца при артериальной гипертензии в пожилом возрасте: по данным холтеровского мониторирования ЭКГ. *Научные ведомости БелГУ.* Сер. Медицина. Фармация, 2010, 22 (вып. 12/1): 62-66.
2. Средство для лечения артериальной гипертонии, способ лечения артериальной гипертонии: Заявка 98118063/14 Российская Федерация, МПК A 61 K31/405, 31/40/ Заславская Рина Михайловна. № 2134108; Заявл. 06.10.98; Опубл. 10.08.99.
3. Заславская Р.М., Шакирова А.Н. Мелатонин (мелаксен) в лечении артериальной гипертонии. *Практикующий врач,* 2006, 1: 10-16.
4. Малиновская Н.К., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. и др. Мелатонин и сердечно-сосудистая система. Под ред. Ф.И. Комарова и др. М., 2004. С. 85-101.
5. Рапопорт С.И., Шаталова А.М. Мелатонин и регуляция деятельности сердечно-сосудистой системы. *Клиническая медицина,* 2001, 79 (6): 4-7.
6. Vazan R. Melatonin and the heart [Text]. R. Vazan, I. Beder, J. Styk. *Cesk. Fysiol.,* 2004: 53. 1: 29-33.