

Литература

1. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus // Clin. Microbiol. Infect. – 2011; 17: 107–15.
2. Wursthorn K., Wedemeyer H., Manns M. Republished paper: Managing HBV in patients with impaired immunity // Postgrad. Med. J. – 2011; 87: 223–38.
3. Li K., Li N., Wei D. et al. Activation of chemokine and inflammatory cytokine response in hepatitis C virus-infected hepatocytes depends on Toll-like receptor 3 sensing of hepatitis C virus double-stranded RNA intermediates // Hepatology. – 2012; 55 (3): 666–75.
4. Chen J., Wang Y., Wu X. et al. Down-regulation of PD-1 expression on lymphocytes in chronic hepatitis B patients with pegylated interferon α -2b treatment and the correlation with cytokines // J. Hepatol. – 2010; 52 (1): 239–40.
5. Kasprzak A., Seidel J., Spachacz R. et al. Intracellular expression of proinflammatory cytokines (IL-1 alpha, TNF-alpha, and IL-6) in chronic hepatitis // Roczn. Akad. Med. Bialymst. – 2004; 49 (2): 207–9.
6. Falleti E., Fabris C., Toniutto P. et al. Genetic polymorphisms of inflammatory cytokines and liver fibrosis progression due to recurrent hepatitis C // Int. Cyt. Res. – 2007; 27 (3): 239–46.
7. Mishra P., Bhargava A., Vashistha P. et al. Mediators of the immune system and their possible role in pathogenesis of chronic hepatitis B and C viral infections // AsPac. J. Mol. Biol. Biotechnol. – 2010; 18 (3): 341–9.
8. Farci P., Wollenberg K., Diaz G. et al. Profibrogenic chemokines and viral evolution predict rapid progression of hepatitis C to cirrhosis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2012; 109: 14562–7.
9. Никитин В.Ю., Сухина И.А., Цыган В.Н. и др. Спектр цитокинов крови больных хроническим гепатитом С на различных стадиях заболевания // Мед. иммунол. – 2007; 9 (2–3): 236–7.
10. Коротчаева Ю.В., Самоходская Л.М., Сперанский А.И. и др. Прогностическое значение определения ИЛ-6 в сыворотке крови и цитохрома Р450 в ткани печени у больных хроническим гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008; 2 (18): 42–7.
11. Huang Y., Hwang S., Chan C. et al. Serum levels of cytokines in hepatitis C-related liver disease: a longitudinal study // Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). – 1999; 62: 327–33.
12. Lapinski T. The levels of cytokines in HCV patients // Arch. Immunol. Ther. Exp. – 2001; 49: 311–6.
13. Филимонов П.Н., Гаврилова Н.И., Сухенко Т.Г. Уровень фактора некроза опухоли- α в сыворотке и степень фиброза печени у детей с хроническим вирусным гепатитом В, С и В+С при лечении интерфероном- α // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2002; 2: 69–72.

PROGNOSTIC VALUE OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS B AND C

E. Stilidi, Professor I. Klyaritskaya, MD

S.I. Georgievsky Crimean State Medical University, Simferopol, Ukraine

The increased production of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in patients with chronic viral hepatitis B and C has been established to contribute to the worsening damage to the liver and the development of its fibrosis. There is evidence that the above proinflammatory cytokines may be used as an additional diagnostic criterion for the course and prognosis (the development of fibrosis) in the disease in question.

Key words: viral hepatitis B and C, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, methacetin breath test.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ВЛИЯНИЕ НА ОРГАНЫ-МИШЕНИ ПРЕПАРАТА ЭКВАТОР ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

М. Гинзбург, кандидат медицинских наук,
А. Фокина, Е. Даниельс
Люберецкая районная больница №2
E-mail: mginzburg@yandex.ru

Оценивали клиническую эффективность и органопротективное действие комбинированного препарата Экватор у больных гипертонической болезнью I–II стадии с высоким сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, комбинированная терапия, Экватор.

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из самых распространенных заболеваний в мире и главный фактор риска неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий и смертности [1]. АГ страдают 25–30% населения как в развитых, так и в развивающихся странах, причем с возрастом ее распространенность резко возрастает. Согласно рекомендациям ВОЗ и Международного общества по артериальной гипертензии, при определении тактики лечения АГ следует оценивать степень риска сердечно-сосудистых осложнений и выявлять признаки поражения органов-мишеней (табл. 1) [2, 3].

Результаты крупных контролируемых клинических исследований (CAMELOT, HOPE, ALLHAT и др.) свидетельствуют о том, что значительному числу пациентов с АГ I степени и практически всем пациентам с АГ II–III степени для достижения оптимального контроля АД необходимо одновременно принимать не менее 2 антигипертензивных препаратов. Как указывается в национальных и международных рекомендациях по лечению АГ, одновременное использование препаратов с различным механизмом действия позволяет контролировать уровень АД более эффективно, снижает частоту возникновения побочных эффектов.

С помощью комбинированной терапии удается добиться желаемого эффекта препаратов у большего количества больных АГ. Однако сложность режима одновременного приема нескольких препаратов и рост затрат на их приобретение в ряде случаев существенно снижают приверженность лечению. Один из путей решения данной проблемы — использование фиксированных комбинированных лекарственных средств. К наиболее удачной современной базовой комбинации гипотензивных средств относится препарат Экватор (Гедеон Рихтер, Венгрия), содержащий фиксированную комбинацию амлодипина в дозе 5 мг и лизиноприла в дозе 10 мг в 1 таблетке.

Следует отметить, что комбинированное применение 2 препаратов может также способствовать предотвращению ПОМ, обусловленного АГ, характеризуется лучшей переносимостью.

Таблица 1

Стратификация АГ по степени риска

Факторы риска и анамнез	Степень АГ		
	I (мягкая: САД 140-159 или ДАД 90-99 мм рт. ст.)	II (умеренная: САД 160-179 или ДАД 100-109 мм рт. ст.)	III (тяжелая: САД \geq 180 или ДАД \geq 110 мм рт. ст.)
	Уровень риска		
Нет ФР, ПОМ, АКС	Низкий	Средний	Высокий
1-2 ФР	Средний	Средний	Очень высокий
3 и более ФР и (или) ПОМ и (или) СД, нет АКС	Высокий	Высокий	Очень высокий
АКС, ПОМ, ФР	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

Примечание. Уровни риска (риск инсульта или инфаркта миокарда в ближайшие 10 лет): низкий – менее 15%; средний – 15–20%; высокий – 20–30%; очень высокий – 30% или более; ФР – факторы риска; СД – сахарный диабет; ПОМ – поражение органов-мишеней; АКС – ассоциированные клинические состояния; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.

симостью и более выраженным гипотензивным эффектом. В настоящее время комбинированная терапия является основной стратегией лечения АГ. Такая комбинация патофизиологически и клинически оправданна, высокоэффективна, доказано ее благоприятное влияние на сердечно-сосудистый прогноз [4].

Являясь классическими вазодилататорами и обладая натрийуретическими свойствами, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты кальция кардинально различаются по механизмам реализации антигипертензивного эффекта, вследствие чего их сочетанное применение обуславливает потенцирование действия и обеспечивает более эффективное снижение уровня АД у самого широкого круга пациентов. Кроме того, комбинация блокатора кальциевых каналов и ИАПФ оказывает антиангинальное, антиатерогенное действие, нормализует церебральное кровообращение, обладает нефропротективными и ретинопротективными свойствами. В исследовании HAMLET показаны высокая эффективность и хорошая переносимость как комбинированной терапии (амлодипин + лизиноприл), так и монотерапии, но частота развития побочных эффектов (отек голени) на фоне комбинированной терапии значительно ниже. Снижение САД при комбинированной терапии было значительно более выраженным, чем в группах монотерапии [5].

Фармакокинетический профиль комбинации амлодипина и лизиноприла обеспечивает более чем 24-часовую продолжительность действия. В результате достигается меньшая вариабельность АД в течение суток, а благодаря тому, что выполнять терапевтические рекомендации просто, повышается приверженность больных лечению. На фоне сочетанного применения антагонистов кальция и ИАПФ реже возникают головная боль, приливы и покраснение лица, поскольку данные побочные эффекты антагонистов кальция дозозависимы, а фиксированные комбинации позволяют применять препараты этой группы в более низких дозах без потери общей антигипертензивной эффективности. Важно отметить, что при применении как антагониста кальция, так и ИАПФ, а особенно их комбинации (амлодипин + лизиноприл) улучшается переносимость физических нагрузок вследствие снижения АД, уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), что уменьшает потребность миокарда в кислороде при физической работе. Поэтому применение низкодозовой комбинации амлодипина и лизи-

ноприла особенно показано в начальной терапии АГ у физически активных пациентов молодого возраста, поскольку улучшение физической работоспособности и повышение качества жизни также обеспечивают приверженность больных лечению.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКВАТОРА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ОРГАНЫ-МИШЕНИ ПРИ АГ

С целью оценки клинической эффективности и органопротективного действия комбинированного препарата Экватор у больных гипертонической болезнью (ГБ) I–II стадии с высоким сердечно-сосудистым риском, а также безопасности и переносимости лечения были обследованы 20 больных (8 мужчин и 12 женщин) с мягкой и умеренной АГ (возрасте от 46 до 78 лет). У 8 больных в анамнезе была острая недостаточность мозгового кровообращения (ОНМК), у 12 – атеросклероз коронарных артерий, постинфарктный кардиосклероз. У 2 пациентов имелась непереносимость ИАПФ (возникал сухой кашель). Длительность заболевания АГ составляла $8,6 \pm 1,2$ года.

Диагностика АГ, а также дифференциальная диагностика для исключения симптоматической АГ проводилась в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (2008, 2010).

Рекомендации по изменению образа жизни были даны всем пациентам-участникам исследования. Исходное офисное АД составило $160,4 \pm 1,6$ мм рт. ст. (САД) и $96,7 \pm 1,1$ мм рт. ст. (ДАД), ЧСС – $72,4 \pm 1,2$ в минуту, индекс массы тела – $32,2 \pm 0,6$ кг/м².

Все пациенты в течение 6 нед получали комбинированный препарат Экватор (амлодипин 5 мг + лизиноприл 10 мг): 1 раз в сутки, ежедневно, в утренние часы. Визиты к врачу осуществлялись в начале исследования и на 2, 4 и 6-й неделях. С учетом перенесенных заболеваний (ОМНК, острый инфаркт миокарда – ОИМ), а также наличия сочетанной патологии (стенокардия, сердечная недостаточность, сахарный диабет) пациенты получали соответствующую стандартную фоновую терапию (антиагреганты, статины, нитраты и пр.).

Клиническую эффективность оценивали по результатам динамики:

- офисного АД (на 2, 4 и 6-й неделях);
- суточного мониторирования АД (СМАД). При выполнении СМАД анализировали среднесуточные, среднедневные, средненочные показатели САД и ДАД, ЧСС, а

также суточный индекс (СИ) АД (как отношение дневного и ночного АД) с определением суточного профиля: СИ=10–22% (адекватный суточный профиль – *dipper*); СИ<10% (недостаточное снижение АД в ночное время – *non-dipper*); СИ>22% (чрезмерное снижение АД в ночное время – *over-dipper*); СИ<0% (повышение АД в ночное время – *night peaker*);

- эхокардиографии (ЭхоКГ). Анализ показателей ЭхоКГ включал расчет массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле R. Devereux: $ММЛЖ = 0,8[1,04(МЖП + 3СЛЖ + КДР)^3 - КДР^3] + 0,6$ (г/м); где МЖП – межжелудочковая перегородка; 3СЛЖ – задняя стенка ЛЖ; КДР – конечный диастолический размер; индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) как процентного отношения ММЛЖ к площади поверхности тела и ОПСС (по формуле: $ОПСС = 80 \times АД \text{ среднее} / МО, \text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$).

Клиническую безопасность и переносимость оценивали по результатам: 1) заполнения каждым пациентом Миннесотского опросника качества жизни; 2) мониторинга возможных побочных эффектов.

План процедур исследования представлен в табл. 2.

Данные СМАД более точно отражают течение и прогноз АГ, что особенно актуально у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [6], поэтому в график процедур исследования был включен суточный мониторинг АД исходно и по истечении 6 нед приема препарата Экватор.

БАК также включал определение содержания мочевины, креатинина, K^+ , Na^+ , активности аспарат- и аланиаминотрансферазы, билирубина с целью выявления возможных побочных явлений препарата Экватор, а также определение липидного спектра (уровень общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов для изучения воздействия терапии на метаболический профиль).

Биометрический анализ проводили с использованием пакета Statistica 8.0 и Microsoft Excel 7.0. Нормальность распределения проверяли с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для показателей офисного АД проводили дисперсионный анализ повторных измерений с учетом множественности сравнений (поправка Бонферрони). Средние выборочные значения количественных признаков (в случае подтвержде-

ния нормальности распределения) были представлены в виде $M \pm SE$, где M – среднее выборочное, SE – стандартная ошибка среднего.

Распределение пациентов при сравнении исходного суточного профиля и через 6 нед терапии проводили с использованием точного критерия Фишера. Для сравнения иных числовых данных 2 связанных групп использован критерий ранговых знаков Вилкоксона (T). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Через 6 нед лечения препаратом Экватор у 90% больных был зарегистрирован целевой уровень АД, 2 больным в ходе терапии потребовалось дополнительно назначить мочегонные препараты, поэтому полученные у них показатели были расценены как не достигшие целевого АД на фоне терапии Экватором.

Динамика снижения АД в ходе исследования представлена на рис. 1. Степень снижения САД и ДАД в дневные часы составила соответственно 25,2 и 11,4 мм рт. ст., в ночные – 35,5 и 16,1 мм рт. ст. Значимое снижение САД и ДАД отмечалось уже на 2-й неделе терапии, а также при сравнении данных во время 4-го визита (спустя 6 нед) с исходными показателями ($p < 0,05$). При этом значимых различий в показателях офисного АД через 2 и 4 нед, а также через 4 и 6 нед не выявлено.

Степень снижения индекса времени АГ в дневные часы составила: для САД – 28,9%, для ДАД – 32,4%, а в ночные часы – соответственно 36,2 и 38,1%.

По данным анализа СМАД, повышение АД в утренние часы отсутствовало, что свидетельствует об эффективности препарата в отношении предотвращения ПОМ и развития сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 2).

Выявлено также статистически значимое увеличение доли пациентов с адекватным суточным профилем (*dipper*) после 6-недельного курса терапии препаратом Экватор как по точному критерию Фишера, так и с использованием статистики Макнамара с применением биномиального распределения (соответственно $p = 0,048$; $p < 0,05$).

По данным ЭхоКГ достоверных различий показателей ММЛЖ и ИММЛЖ в начале эксперимента и через 6 нед лечения не обнаружено, однако зафиксировано достоверное снижение по сравнению с исходным показателем ОПСС при тесте Вилкоксона ($p < 0,048$).

Таблица 2

План процедур исследования

Исследование	Визиты			
	1-й (начало приема Экватора)	2-й (2-я неделя)	3-й (4-я неделя)	4-й (6-я неделя)
Измерение АД	+	+	+	+
СМАД	+	–	–	+
ЭхоКГ	+	–	–	+
ОАМ	+	–	–	+
ОАК	+	–	–	+
БАК	+	+	–	+
Осмотр глазного дна	+	–	–	+
УЗИ почек	+	–	–	+
Заполнение опросника качества жизни	+	–	–	+
Регистрация побочных реакций	+	+	+	+

Примечание. ОАМ – общий анализ мочи; ОАК – общий анализ крови; БАК – биохимический анализ крови.

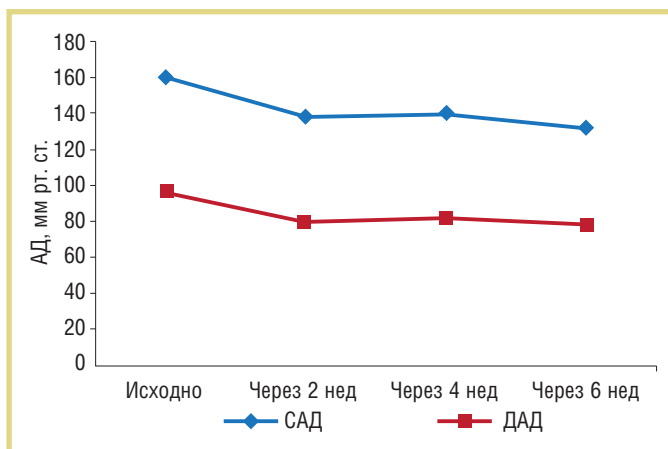


Рис. 1. Динамика АД в ходе исследования

Показатели метаболического профиля в динамике достоверно не изменились. Не было достоверных различий при проведении клинико-лабораторных методов исследования (показатели БАК, ОАК, ОАМ).

Качество жизни, исходно пониженное в целом по группе, на фоне приема Экватора достоверно улучшилось (тест Вилкоксона; $p < 0,02$). За время исследования у 2 (10%) пациентов в первые 2 нед приема препарата наблюдалась общая слабость, которая, возможно, была связана с адаптацией к гипертензивной терапии и не потребовала отмены препарата. Другие побочные эффекты за время исследования (предположительно связанные с приемом Экватора) не зарегистрированы. У пациентов с непереносимостью ИАПФ на фоне приема Экватора кашля не отмечалось.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о хорошем антигипертензивном эффекте комбинированного препарата Экватор у пациентов с АГ I–II степени с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий.

Значимое снижение САД и ДАД отмечалось уже на 2-й неделе терапии.

Достоверное снижение индекса времени АГ в дневные и ночные часы, а также значимая нормализация суточного профиля имеют важное клиническое значение в плане вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Терапия Экватором статистически значимо улучшает качество жизни у больных ГБ. Препарат хорошо переносится пациентами. Достижение целевых значений АД у больных с высоким риском (в том числе с ОНМК и ОИМ в анамнезе) является вторичной профилактикой сердечно-сосудистых событий.

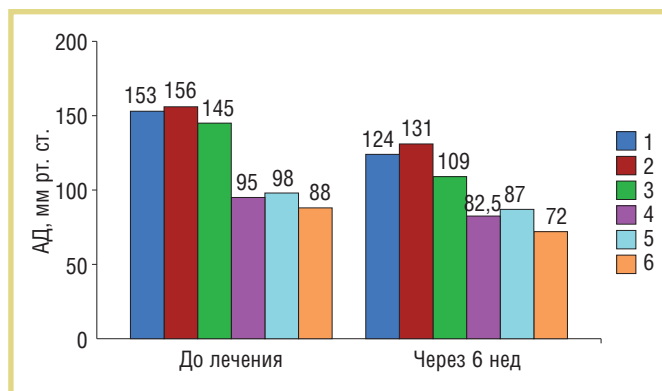


Рис. 2. Показатели САМД до начала терапии препаратом Экватор и через 6 нед: 1 – САД среднесуточное; 2 – среднедневное; 3 – среднечасовое; 4 – ДАД среднесуточное; 5 – среднедневное; 6 – среднечасовое

Достоверное снижение ОПСС подтверждает заявленный вазодилатирующий потенциал препарата Экватор, что является важным компонентом органопротективных свойств.

Литература

1. Бабушкина А.В. Экватор: эффективный контроль артериальной гипертензии // Укр. мед. часопис. – 2011; 1 (81): I/II. www.umj.com.ua
2. Guidelines. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).
3. Национальные рекомендации ВНОК 2005–2010 гг.: Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии.
4. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии // Сердце. – 2005; 4: 3.
5. Farsang C. A HAMLET Vizsgalok nevenben. A lisinopril es az amlodipin kombinaciojanak elonyei az antihypertensiv terapiaban. A Hypertoniaban adott Amlodipin 5 mg es Lisinopril 10 mg tablettak hatekonysaganak es toleralhasaganak osszehasonlito vizsgalata kulon es Egyult alkalmazott Terapiakent (HAMLET). Multicentrikus vizsgalat eredmenyei // Hyperton. Nephrol. – 2004; 8 (2): 72–8.
6. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Терещенко С.М. и др. Клиническое значение суточного мониторирования АД для выбора тактики лечения больных артериальной гипертензией // Кардиология. – 1997; 9: 98–104.

THE CLINICAL EFFECTIVENESS AND EFFECT OF EKVATOR ON TARGET ORGANS IN ARTERIAL HYPERTENSION

M. Ginzburg, Candidate of Medical Sciences; **A. Fokina, E. Daniels**
Lyubertsy hospital №2

The clinical effectiveness and organoprotective effect of the combined drug Ekvator were evaluated in patients with Stages I-II hypertensive disease at a high cardiovascular risk.

Key words: arterial hypertension, hypertensive disease, combination therapy, Ekvator.