

Использование дигидрохверцетина в комплексном лечении пациентов с артериальной гипертензией и нейроциркуляторной дистонией

М.А. Скедина, И.Н. Белозерова, Л.А. Верулашвили*

Государственный научный центр РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва * Главный военный клинический госпиталь ВВ МВД России, Балашиха, Московская область

По оценке ВОЗ, болезни сердечно-сосудистой системы (ССС) – артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, инсульт и т.д. по социально-экономической и медицинской значимости занимают ведущее место в мире. Чрезвычайно важным с практической точки зрения является выбор наиболее оптимального подхода к лечению больных с артериальной гипертензией и нейроциркуляторной дистонией (НЦД) на ранних стадиях развития этих заболеваний для предупреждения последующих осложнений. Кроме того, установлено, что пациентов с АГ и НЦД сопровождает окислительный стресс различной степени, который обуславливает накопление в организме продуктов липидной перекисидации. В настоящее время в клинической медицине для комплексной терапии широко используется биологически активный дигидрохверцетин, основным действующим веществом которой является природный флавоноид дигидрохверцетин, обладающий антиоксидантным и иммунокорректирующими свойствами. Дигидрохверцетин связывает свободные радикалы, токсины и способствует выведению их из организма человека; участвует в регуляции уровня холестерина; укрепляет стенки сосудов; улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови; препятствует образованию тромбов. Целью работы являлось изучение эффективности дигидрохверцетина (ДГК) в комплексном лечении больных с НЦД и АГ I и II стадии.

Материалы

Для проведения исследований были отобраны две основных группы пациентов: одна группа – лица, страдающие АГ I-II стадии, вторая – НЦД по гипертоническому типу. Каждая группа пациентов, наряду с традиционной медикаментозной терапией, принимала с пищей ДГК (таблетки массой 250 мг, содержащие 10 мг дигидрохверцетина в 1 таблетке) – 6 таблеток в день (60 мг дигидрохверцетина в сутки): по 2 табл. 3 раза в день. Курс лечения составлял 42 дня непрерывного приема ДГК. Группа контроля, включала пациентов с тем же диагнозом, которым проводилась традиционная терапия. Длительность заболевания в группах с АГ составляла 3-5 лет, в группах с НЦД – 2-3 года. Данные по группам представлены в табл. 1. В группе с АГ больным проводили основную медикаментозную терапию, включающую антигипертензивные препараты из следующих групп: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) (эналаприл или фозиноприл), β -адреноблокаторы (атенолол или бисопролол), диуретики (гипотиазид или индапамид) в средних терапевтических дозах. При недостаточной эффективности монотерапии через 7-10 дней назначали комбинацию препаратов из вышеуказанных групп (ингибиторы АПФ и диуретики или β -адреноблокаторы и диуретики). Пациенты с НЦД принимали α - или β -адреноблокаторы, седативные, снотворные препараты – по показаниям. Для оценки состояния больных до, во время (на 10-е, 20-е сутки от начала курса лечения) и после окончания лечения (42 сутки) проводились клинические, инструментальные и лабораторные исследования. Клинические исследования (объективные и субъективные) состояли из оценки общего самочувствия, измерения АД и ЧСС, осмотра терапевтом, неврологом. Лабораторные исследования включали: клинический анализ крови и мочи, биохимические показатели крови (АЛС, АСТ, КОФК, ГГТП, билирубин, креатинин, холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, щелочная фосфатаза, мочевины, мочевины, мочевая кислота, глюкоза и др.). Инструментальные исследования включали: наблюдение за состоянием ССС по данным ЭКГ; проведение функциональной нагрузочной пробы – велоэргометрия (ВЭМ); экспресс-диагностику изменений состояния миокарда методом дисперсионного картирования (с помощью скринингового прибора «Кардиовизор»); исследование микроциркуляторного русла (МЦР) по данным ультразвуковой доплерографии, (ультразвуковой высокочастотный доплерограф «Минимакс-Допплер-К»), диагностику функциональных и патологических состояний головного мозга методом топографического картирования уровня постоянных потенциалов (УПП) головного мозга (программно-аппаратный комплекс «Нейро КМ-Омега нейроанализатор»). Динамика показателей миокарда оценивалась методом дисперсионного картирования (экспресс-диагностика с помощью скринингового прибора «Кардиовизор»). Метод дисперсионного картирования ЭКГ основан на информационно-топологической модели малых колебаний ЭКГ – электрических микроальтернаций ЭКГ-сигнала. Амплитуда этих колебаний (дисперсия колебаний) составляет 3-5% от амплитуды зубца R. Для выявления таких случайных колебаний необходимо синхронизировать несколько последовательных циклов. Дисперсионные характеристики, соответствующие отдельной группе отклонений, имеют вид функций времени, характеризующих усредненные амплитудные вариации на определенных участках кардиоцикла, и контролируются на всем интервале PQRST. Вся совокупность этих новых операций получила наименование «метод дисперсионного картирования» (метод ДК). Работа прибора «Кардиовизор» основана на анализе параметров амплитудной дисперсии стандартного ЭКГ-сигнала от конечностей: 4 электрода (R, L, F, N) накладывают в соответствии со стандартной схемой ЭКГ-отведений от конечностей. Для определения толерантности к физической нагрузке лиц с АГ и НЦД до, на 20 и 42 сутки терапии проводилась ВЭМ. Физическая нагрузка осуществлялась на велоэргометре «Cardiosystems V30» на базе ЭВМ, совместимой с персональным компьютером AT80486/33 МГц, в положении сидя. Велоэргометр калибровался по мощности задаваемой нагрузки. Сила и скорость устанавливалась для выполнения ступенчатой возрастающей субмаксимальной нагрузки (рассчитывалась индивидуально в зависимости от возраста, роста и массы тела пациента по номограммам Шеффарда) с длительностью каждой ступени 3 мин.

Для исследования состояния микроциркуляции проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) области ногтевого валика большого пальца руки пациента в положении сидя, ультразвуковым высокочастотным доплерографом «Минимакс-Допплер-К» с датчиком 20 МГц по стандартной методике. Измерялись линейные скорости кровотока – Vas; максимальная диастолическая скорость кровотока – Vd; объемная скорость кровотока – Qas, пульсационный PI-индекс Гослинга, отражающий упругоэластические свойства сосудов, индекс сопротивления кровотоку RI – индекс Пурсело. УПП головного мозга регистрировался монополярно с помощью неполяризуемых хлорсеребряных электродов «ЭВЛ-1М3» и усилителя постоянного тока с выходным сопротивлением 10 Мом на приборе «Нейро КМ-Омега нейроанализатор». До наложения электродов на обследуемого производилось их предварительное тестирование в физиологическом растворе, для измерения межэлектродной разности потенциалов и сопротивления между электродами в отсутствие пациента. Затем, референтный электрод накладывался на запястье, а активные – вдоль сагиттальной линии в лобной (Fz), центральной (Cz), затылочной областях (Oz), а также в правом (Td) и левом (Ts) височных отделах. Регистрация УПП начиналась через 5-7 мин после наложения на точки отведения контактных тампонов, смоченных гипертоническим раствором NaCl. Истинное значение УПП получали в результате вычитания из суммарных регистрируемых значений потенциалов межэлектродной разности потенциалов. Полученные данные автоматически обрабатывались с построением карты распределения УПП головного мозга. Все полученные данные обрабатывались статистически с вычислением средних величин, стандартных ошибок средних величин, критерия Стьюдента – Фишера, используя статистический пакет «Excel».

Результаты исследования

Все пациенты, получавшие ДГК, перенесли его хорошо за исключением одного пациента в группе с НЦД, который отметил послабляющее действие ДГК на 10-е сутки приема. После отмены ДГК (но с продолжением приема основной терапии) функция желудочно-кишечного тракта нормализовалась.

У пациентов всех групп в начале испытания основными жалобами являлись: головная боль, головокружение, шум в голове, нарушение сна. У пациентов в группах с НЦД выявлялись жалобы на быструю утомляемость (физическую и психическую астению), дыхательный дискомфорт (невозможность сделать глубокий вдох). Часто вдох сопровождался болью и тяжестью в области сердца. Небольшие подъемы АД в этих группах сопровождались гипергидрозом, приступами жара, головокружением, головной болью, нарушениями сердечного ритма в виде пароксизмальной тахикардии и экстрасистолии. В ходе терапии отмечались снижение частоты жалоб на головную боль, головокружение, нарушение сна, дыхательный дискомфорт; увеличение работоспособности.

В основной группе пациентов с АГ (ДГК) устойчивая положительная динамика общего самочувствия отмечалась на 20-й день терапии, в основной группе с НЦД (ДГК) – на 10–15 сутки. В контрольных группах устойчивая положительная динамика наблюдалась через 20–25 дней приема медикаментозной терапии.

Измерение АД проводилось ежедневно в утренние часы в условиях покоя методом Короткова. Снижение АД в ходе терапии наблюдалось во всех группах, однако в контрольных группах с АГ и НЦД у пациентов, получавших один гипотензивный препарат нередко к 10 сут терапии, не удавалось достигнуть стойкого гипотензивного эффекта и в 15 % случаев требовалось назначение дополнительных препаратов. В основных группах АГ и НЦД (ДГК) стойкий гипотензивный эффект наблюдался во всех случаях к 10 сут: снижалось как систолическое, так и диастолическое АД. Однако различия между группами оказались недостоверны ($p > 0,05$).

По данным скрининг-прибора «Кардиовизор» (рис. 1) положительная динамика со стороны ССС отмечалась уже к 10-му дню терапии, однако наибольший эффект наблюдался на 20-е сут в основных группах с АГ и НЦД (ДГК). В основной группе с АГ (ДГК) к 20 сут лечения снижался интегральный показатель «Миокард» до уровня нормы с 23,1 до 14,6%; ЧСС соответствовала нормальным показателям, у пациентов не отмечены признаки ишемии миокарда, снижалась напряженность регуляторных механизмов симпатической нервной системы. К 42 дню терапии продолжали снижаться: напряженность регуляторных систем и стресс-реакция организма. В контрольной группе с АГ также к 20 сут терапии отмечалось снижение ЧСС, интегрального показателя «Миокард», уменьшение признаков ишемии миокарда. Однако к 42 сут терапии не наблюдалось дальнейшей, положительной динамики со стороны ССС, а наоборот, усиливалась напряженность регуляторных систем и отмечалось повышение стресс-реакции организма. В основной группе с НЦД (ДГК) положительная динамика наблюдалась к 10 сут лечения, наиболее выражена она была к 20 сут и оставалась приблизительно на том же уровне к 42 сут. В контрольной группе с НЦД за все время терапии показатели состояния ССС не претерпевали выраженных изменений. Таким образом, прием ДГК приводит к положительной динамике со стороны ССС. Особенно выражен эффект к 20 сут комбинированной терапии. Дальнейшая терапия не характеризовалась выраженной положительной динамикой. По-видимому, к 20 сут терапия приводит состояние ССС к нормальным показателям, и дальнейшее ее применение поддерживает состояние регуляторных механизмов на уровне нормы.

При выполнении ВЭМ в исходных показателях отмечается (рис. 2): в основной группе с АГ (ДГК) – в 13,6% случаев суправентрикулярная экстрасистолия, депрессия ST более 1 мм и выраженная одышка. В одном случае ВЭМ была прекращена из-за развития болей в икроножных мышцах пациента. В 3 случаях наблюдались высокие цифры систолического АД более 200 мм рт. ст. В контрольной группе с АГ в фоновых исследованиях суправентрикулярная экстрасистолия наблюдалась в 18,2% случаев, депрессия ST более 1 мм – в 27,3%, выраженная одышка – в 9,1%. В основной группе с НЦД (ДГК) суправентрикулярная экстрасистолия и депрессия ST более 1 мм регистрировалась у 19% пациентов, выраженная одышка – у 9,5%. В контрольной группе с НЦД суправентрикулярная экстрасистолия и депрессия ST более 1 мм регистрировались у 9,1% пациентов, выраженная одышка – у 18,2%. У одного пациента развилась выраженная тахикардия. Практически во всех случаях наблюдалось удлинение восстановительного периода.

К завершению лечения (42-й день) при выполнении ВЭМ в основной группе с АГ увеличивалась физическая работоспособность пациентов (рис. 3). Общий объем выполненной работы достоверно ($p < 0,05$) увеличился в этой группе, достигнутая мощность по группе возросла на 24,2%, отмечалось увеличение ударного объема сердца и укорочение периода восстановления, увеличивался коэффициент физической адаптации (КФА). В 9,1% случаев была зарегистрирована суправентрикулярная экстрасистолия, а депрессия ST более 1 мм – в 4,5% случаев, выраженная одышка отмечалась у 4,5% пациентов. Во всех случаях наблюдался адекватный рост АД (систолического и диастолического) на выполняемую нагрузку. В контрольной группе пациентов с АГ также прослеживается положительная динамика. Объем выполненной работы имел тенденцию к увеличению (но недостоверно), достигнутая мощность по группе увеличилась на 19,5%. Суправентрикулярная экстрасистолия наблюдалась, как и в фоновых исследованиях, в 18,2% случаев, депрессия ST более 1 мм – у 18,2% пациентов, выраженная одышка отмечалась у одного пациента. Наиболее значимые результаты наблюдались в основной группе с НЦД (БД). На 12,8% снизилась ЧСС по группе, при выполнении ВЭМ у пациентов не наблюдалось выраженной тахикардии, достоверно ($p < 0,05$) увеличился объем выполняемой работы и достоверно ($p < 0,01$) снизился коэффициент расходования резервов миокарда (КРРМ), увеличился КФА, средняя достигнутая мощность увеличилась на 34,1%. Со стороны сердечного ритма на высоте нагрузки отмечали суправентрикулярную экстрасистолию и депрессию ST более 1 мм – в 6,1% случаев. У всех пациентов на высоте нагрузки отмечалась только умеренная одышка. В группе контроля средний объем выполняемой работы увеличился на 16,5%, средняя достигнутая мощность возросла на 19,4%. Суправентрикулярная экстрасистолия, депрессия ST более 1 мм и выраженная одышка регистрировались у 9,1% пациентов.

При УЗИ МЦР исходно наблюдалось снижение микроциркуляции во всех обследуемых группах (рис. 4). На фоне низких показателей максимальной систолической скорости (Vas) отмечались увеличенные показатели максимальной диастолической скорости кровотока (Vd) что указывает на наличие венозного застоя в системе микроциркуляции. Регистрировались небольшие значения индекса Гослинга (PI) в группах АГ (ДГК), НЦД (контроль). Это, вероятно, связано со снижением упругоэластических свойств сосудов, ослаблением «активной» регуляции тканевого кровотока и усилением «пассивной» составляющей микроциркуляции. В течение 10 дней терапии ни в одной из групп пациентов не наблюдались какие-либо изменения со стороны микроциркуляции. К 20-му дню терапии в основных группах АГ и НЦД (ДГК) наметилась тенденция к снижению Vd, что указывает на снижение венозного застоя. В группах пациентов с НЦД (основной и контрольной) отмечалась тенденция к увеличению индекса PI вследствие активации вазомоторных механизмов регуляции тканевого кровотока и увеличения тонуса сосудистой стенки. В контрольной группе АГ не было отмечено практически никаких изменений.

К 42-му дню терапии во всех группах отмечалась положительная динамика кровотока, характеризующаяся снижением венозного застоя. Особенно это было выражено в основных группах пациентов с АГ (ДГК) ($p < 0,05$) и с НЦД (ДГК). Наименьшие изменения в динамике МЦР происходили в контрольной группе с АГ. По-видимому, это связано с более возрастным составом пациентов этих групп и более длительным анамнезом заболевания, чем в группах пациентов с НЦД.

УПП – это медленноменяющийся потенциал милливольтового диапазона, интегрально отражающий мембранные потенциалы нейронов, глии и гематоэнцефалического барьера. Величина УПП головного мозга связана с показателями энергетического обмена: с потреблением кислорода и глюкозы, накоплением гликогена, концентрацией АТФ и других энергетических метаболитов, а также с реакцией свободнорадикального окисления. По колебаниям УПП, можно судить о функциональной активности определенного участка головного мозга.

Анализ полученных результатов в фоновом периоде показывает, что до терапии у обследуемых всех групп, кроме основной группы с НЦД (ДГК), было отмечено высокое значение УПП в отделах Fz, Cz, Oz, что говорит о нарушениях гемодинамики в указанных областях мозга. На 10-й день обследования было выявлено снижение уровня УПП во всех исследуемых областях головного мозга как в группах с БД, так и в контрольных группах. Однако более выраженное снижение УПП было отмечено в основной группе с НЦД (ДГК). На 20-й день терапии было отмечено дальнейшее снижение показателей УПП в основной группе с АГ (ДГК). В основной группе с НЦД (ДГК) был отмечен рост УПП до нижних пределов физиологической нормы, что свидетельствовало о нормализации локального мозгового кровотока, за счет повышенного потребления кислорода мозгом.

При этом в контрольных группах значения УПП продолжали снижаться. Значения УПП, полученные на 42-й день, выявили односторонние изменения во всех обследуемых группах пациентов, приводящие к начальным стадиям развития алкалоза во всех исследуемых отделах мозга. Следует отметить, что ДГК улучшает мозговое кровообращение, косвенно способствует уменьшению ацидоза, вероятно, за счет усиления аэробного и снижения анаэробного энергетического обмена. При биохимическом исследовании крови исходно в основной группе пациентов с АГ было отмечено некоторое повышение уровня триглицеридов. Кроме того, во всех группах показатели липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) холестерина превышали норму: в основной группе пациентов с АГ – $3,37 \pm 0,22$ ммоль/л, в контрольной – $3,8 \pm 0,18$ ммоль/л; в основной группе с НЦД – $3,3 \pm 0,31$ ммоль/л, в контрольной – $3,25 \pm 0,46$ ммоль/л. Показатели липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) холестерина были на нижней границе нормы. Обнаруженные изменения свидетельствуют о снижении энергетического метаболизма и угрозе развития атеросклеротических процессов. Исследования, проведенные на 20-й день, показали, что в группах пациентов с АГ (контрольной), с НЦД (основной и контрольной) повысились значения фракций билирубина. В основных группах пациентов (с АГ, НЦД) достоверно снизились показатели холестерина. В контрольной группе с АГ отмечалось снижение общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов, однако увеличение КФК, креатинина, мочевой кислоты, ГГТП; в контрольной группе пациентов с НЦД отмечалось снижение ЛПВП ($p < 0,05$) ниже границы физиологической нормы, увеличение АЛТ, щелочной фосфатазы, ГГТП, мочевой кислоты. Повышение ГГТП, АЛТ, билирубина в контрольных группах может свидетельствовать о побочном действии лекарственных препаратов на клетки печени. На 42-е сутки в контрольной группе пациентов с АГ показатели билирубиновых фракций снизились и достигли пределов физиологической нормы, но продолжали увеличиваться показатели КФК, мочевой кислоты и креатинина. Также отмечен рост показателей триглицеридов, АСТ, АЛТ и снижение показателя ЛПНП. В основной группе с НЦД показатели фракций билирубина оставались на уровне 20-х суток (норма); снизились показатели холестерина ($p < 0,001$), триглицеридов ($p < 0,001$), мочевой кислоты, креатинина, ЛПНП – до $1,75 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,001$); несколько возрос показатель ЛПВП – $1,69 \pm 0,08$ ммоль/л относительно 20-х суток исследования. В контрольной группе пациентов с НЦД по динамике наблюдалась картина, похожая на основную группу пациентов с НЦД, однако снижение ЛПНП и холестерина было недостоверно. Таким образом, в группах пациентов с АГ установлена активация пуринового обмена (на 20-е сутки), однако в основной группе пациентов с АГ к 42 сут лечения показатели пуринового обмена практически достигали фоновых значений, тогда как в группе контроля – продолжали расти. Тем не менее, значения параметров, характеризующих состояние органов и тканей, за исключением общего и непрямого билирубина, в основном не выходили за пределы норм, характеризующих развитие патологических процессов. Дополнение традиционной терапии ДГК безусловно оказало благоприятный эффект на биохимические показатели, отражающие энергетический метаболизм и риск развития атеросклероза уже на 20-й день испытания. Также установлено гепатопротекторное действие ДГК, поскольку в основных группах пациентов не происходило выраженных патологических реакций со стороны печени на медикаментозную терапию, которые отмечались в группах контроля. Исследование общего анализа крови и мочи показали отсутствие каких-либо значимых изменений.

Заключение

В результате проведенных исследований установлено положительное действие ДГК на ССС: в основных группах пациентов достоверно уменьшились признаки ишемии миокарда; наблюдалось восстановление сердечного ритма; достоверно увеличилась толерантность к физической нагрузке, улучшились гемодинамические показатели периферической микроциркуляции, наблюдалась тенденция к нормализации церебральной гемодинамики. Также отмечено благоприятное влияние на липидный обмен и гепатопротекторное действие ДГК.