

УДК 616.12-008.331.1

**РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОЛИМОННОЙ И АКЕТОГЛУТАРОВОЙ КИСЛОТ
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

С.А.ПРИБЫЛОВА, А.Б.ПЕСКОВ, М.П. ХОХЛОВ, В.В.СЫТНИК, Н.С.ЛЫКОВА, И.Р.КЕРОВА

ГОУ ВПО Ульяновский государственный университет, e-mail: mikhokhlov@yandex.ru

Аннотация: оценка клинической эффективности препаратов, содержащих изолимонную и α -кетоглутаровую кислоты, в рамках комплексной терапии пациентов с артериальной гипертензией. В исследовании участвовало 100 пациентов. Базисная антигипертензивная терапия пациентов проводилась в соответствии со стандартами лечения артериальной гипертензии. Добровольцы были разделены на две основных (О, n=33 и n=33) и контрольную (К, n=34) группы. Пациентам основной группы к базисной терапии добавили α -кетоглутаровую кислоту и изолимонную кислоту, в контрольной – плацебо. Длительность наблюдения составила 10 дней. Результаты исследования показали, что десятидневный прием субстратов энергетического обмена у данной категории больных приводит к снижению среднесуточного ДАД, преимущественно за счет ночного компонента и снижению исходно высокого уровня личностной тревожности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, изолимонная кислота, α -кетоглутаровая кислота, субстраты энергетического обмена.

**ISOLIMONIC AND ALPHA-KETOGLUTARIC ACID TREATMENT RESULTS
IN COMPLEX THERAPY OF ARTERIAL HYPERTENSION**

S.A. PRIBYLOVA, A.B. PESKOV, M.P. KHOKHLOV, V.V. SYTNIK, N.S. LYKOVA, I.R. KEROVA

Ulyanovsk State University, e-mail: mikhokhlov@yandex.ru

Abstract: the goal of the research is to estimate the clinical efficiency of isolimonic and alpha-ketoglutaric acid medication used with the basic therapy for arterial hypertension treatment. The research includes 65 patients. Basic antihypertensive therapy was carried out under the standard scheme of arterial hypertension treatment. All patients was divided into 2 main groups (M, n=19 and n=17) and control one (C, n=29). Alpha-ketoglutaric and isolimonic acid were added to the basic therapy of the main group patients, for the control group patients placebo were added. Test duration was 10 days. The results of the research showed, that ten-day treatment with the energy metabolism substrates of these patients leads to decrease of daily DAP, due to decrease of night component, to increase of SAP tolerance to physical activity and to decrease of high level of personal anxiety.

Key words: arterial hypertension, alpha-ketoglutaric acid, isolimonic acid, energy metabolism substrates

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из факторов риска развития ряда сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда и инсульт [6]. Добиться целевого уровня АГ, при проведении современного медикаментозного лечения, удается не всегда. Это может быть связано, с одной стороны, с развитием резистентности к лекарственным препаратам, возникновением ятрогенных осложнений, с другой – с особенностями течения заболевания [2].

Проведенные в НИИ Теоретической и экспериментальной биофизики исследования по влиянию *субстратов энергетического обмена (СЭО)* на процессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе позволили предположить гипотензивное действие их при АГ [3].

Цель исследования – дать оценку клинически значимых эффектов препаратам, содержащим изолимонную и α -кетоглутаровую кислоты, при добавлении последних к базисной фармакотерапии пациентов с АГ.

Материалы и методы исследования. В исследовании участвовало 100 добровольцев, отобранных из 150 пациентов, пожелавших принять участие в исследовании. Критерии включения: верифицированный диагноз АГ; женский пол; контролируемость заболевания; отсутствие изменений в качественном составе антигипертензивной терапии как минимум в течение 2 месяцев; возраст старше 18 лет. Из исследования были исключены: пациенты с тяжелым течением заболевания; тяжелой сердечной недостаточностью; сопутствующей патологией, существенно изменяющей течение основного заболевания; язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; пациенты, имеющие противопоказания к проведению ВЭМ-пробы.

Базисная антигипертензивная терапия пациентов проводилась в соответствии со стандартами лечения АГ [2,5].

Методом рандомизации добровольцы были разделены на две основных (О, n=33 и n=33) и контрольную (К, n=34) группы. Средний возраст составил 55±8,8 лет. Пациентам основной группы к базисной терапии добавили α -кетоглутаровую кислоту в дозе 50 мг/сут. (О_к) и изолимонную кислоту в дозе 100 мг/сут. (О_и), контрольной – плацебо (сорбит 500 мг/сут). Плацебо по органолептическим свойствам не отличалось от тестируемых СЭО. Препараты СЭО назначали по 1 порошку 2 раза в день, в утренние и обеденные часы, во время

приема пищи. Длительность наблюдения составила 10 дней. Контрольные точки исследования (явки пациентов): №1 (за сутки до начала приема препаратов) и №2 (через сутки после окончания приема препаратов).

Каждый пациент в течение периода наблюдения вел дневник, где отражал уровень АД, пульс, субъективное самочувствие в сравнении с предыдущим днем. При каждом осмотре производилась оценка качества жизни по опроснику «Индекс качества жизни больных с сердечной недостаточностью» (NYHA) [1], показателей субъективного статуса (по тесту САН и шкале самооценки Спилбергера-Ханина) [4]; определялись уровни АД и пульса в покое; рассчитывался индекс Кердо [8], оценивалась выраженность симптомов *недостаточности кровообращения* (НК) с помощью специального опросника [7]. Лабораторно исследовались липидный обмен (общий холестерин, β -липопротеиды, *липопротеиды высокой* (ЛПВП), *низкой* (ЛПНП) и *очень низкой плотности* (ЛПОНП), триглицериды), глюкоза натощак. Оценивались показатели инструментальных тестов: *электрокардиография* (ЭКГ), *суточное мониторирование АД* (СМАД) и ВЭМ-проба.

Статистический анализ данных осуществлен системой Statistica 6.0 (StatSoft). Данные в таблицах представлены в виде: среднее арифметическое \pm стандартная ошибка. Достоверность различий рассчитывали с применением t-теста для связанных случаев (анализ динамических изменений) и t-теста для несвязанных случаев (сравнение групп). Различия считали достоверными при $p_a < 0.05$.

Результаты и их обсуждение. Добавление тестируемых СЭО выявило отсутствие их влияния на качество жизни, субъективное самочувствие (по тесту САН) и актуальную тревожность (по опроснику Спилбергера-Ханина) пациентов ($p > 0,05$; табл.1). Нами получено достоверное снижение личностной тревожности на фоне приема изолимонной кислоты с $71,0 \pm 7,7$ до $68,3 \pm 6,5$ баллов ($p < 0,001$; рис.1).

Таблица 1

Динамика показателей субъективного состояния пациентов, принимавших участие в исследовании, баллы

Показатель	Основные группы				Контрольная группа	
	Ок		Ои		КТ №1	КТ №2
	КТ №1	КТ №2	КТ №1	КТ №2		
Качество жизни	6,7 \pm 0,5	7,6 \pm 0,2	7,6 \pm 0,6	8,9 \pm 0,5	7,3 \pm 0,9	7,4 \pm 0,9
Самочувствие (САН)	5,1 \pm 0,3	4,9 \pm 0,3	4,5 \pm 0,4	3,9 \pm 0,4	4,4 \pm 0,5	4,6 \pm 0,5
Активность (САН)	3,8 \pm 0,5	3,7 \pm 0,4	4,0 \pm 0,4	3,5 \pm 0,3	4,8 \pm 0,5	4,1 \pm 0,4
Настроение (САН)	3,6 \pm 0,6	3,8 \pm 0,5	3,6 \pm 0,4	2,8 \pm 0,3	3,8 \pm 0,4	4,6 \pm 0,6
Актуальная тревожность (тест Спилбергера-Ханина)	54,7 \pm 11,4	52,5 \pm 10,6	47,8 \pm 8,9	48,0 \pm 12,4	49,9 \pm 8,2	48,4 \pm 7,8
Личностная тревожность (тест Спилбергера-Ханина)	72,8 \pm 5,4	72,1 \pm 5,7	71,0 \pm 7,7	68,3 \pm 6,5**	72,7 \pm 4,7	72,8 \pm 4,9

Примечание: * – достоверное ($p < 0.05$) различие с исходным фоном по t-тесту для связанных случаев;
* – достоверное ($p < 0.05$) различие с контрольной группой по t-тесту для несвязанных случаев

Индекс Кердо, а также АД и пульс при повторном осмотре, не претерпевали статистически значимых изменений на фоне приема СЭО ($p > 0,05$). Анализ дневников пациентов показал отсутствие влияния препаратов на уровень АД (САД, ДАД) и пульса в покое ($p > 0,05$). В результате десятидневного приема изолимонной кислоты произошло увеличение активности пациентов (индекс DASI) – табл.2. В группе ацетоглутаровой кислоты показатель статистически значимо не менялся.

Таблица 2

Динамика индекса DASI у пациентов, находившихся под наблюдением, баллы

Контрольные точки	Основные группы				Контрольная группа	
	Ок		Ои		M \pm m	Различия с исх. фоном (p_a)
	M \pm m	Различия с исх. фоном (p_a)	M \pm m	Различия с исх. фоном (p_a)		
№1	32,4 \pm 10,1		32,1 \pm 13,7		37,4 \pm 12,5	
№2	31,2 \pm 12,4	0,39	37,1 \pm 13,3	0,02	38,6 \pm 13,3	0,6

Влияния тестируемых СЭО на показатели липидного спектра и уровня глюкозы плазмы крови, а также данные ЭКГ, в ходе проведенного исследования не установлено.

Выраженность клинических симптомов НК в результате десятидневного приема композиции СЭО содержащую кетоглутаровую кислоту достоверно снизилась – с $21,71 \pm 1,32$ до $17,00 \pm 1,18$ баллов ($p = 0,01$; табл. 3). У пациентов группы Ои и контрольной групп показатель в ходе исследования не претерпевал статистически значимых изменений, однако имел тенденцию к снижению.

Динамика выраженности симптомов недостаточности кровообращения у пациентов, находившихся под наблюдением, баллы

Контрольные точки	Основные группы				Контрольная группа	
	Ок		Ои		M±m	Различия с исх. фоном (p _α)
	M±m	Различия с исх. фоном (p _α)	M±m	Различия с исх. фоном (p _α)		
№1	21,7±1,3		17,3±1,9		18,8±1,8	
№2	17,0±1,2	0,01	15,3±1,7	0,13	17,6±1,6	0,59

Анализ СМАД показал тенденцию к снижению среднесуточного САД в основных группах (табл. 4). Исходное среднее дневное САД в основных группах было достоверно выше, по сравнению с контролем. Через 10 дней приема СЭО различия нивелировались. Средние ночные значения САД группы О_к и контрольной группы не имели существенных различий не претерпевали существенных изменений. В группе О_и в результате 10 дневного приема СЭО среднее САД в течение ночи имело выраженную тенденцию к снижению (с 125±17,8 до 110±15,3 мм.рт.ст., p=0,07).

Динамика средних значений САД у пациентов, находившихся под наблюдением

Контрольные точки	Основные группы				Контрольная группа	
	Ок		Ои		M±m	Различия с исх. фоном (p _α)
	M±m	Различия с исх. фоном (p _α)	M±m	Различия с исх. фоном (p _α)		
Среднесуточное САД, мм.рт.ст.						
№1	135,5±15,5		129±16,4		122,6±18,6	
№2	128,9±15,2	0,07	120±15,3	0,14	124,7±12,4	0,79
Среднее САД в дневное время, мм.рт.ст.						
№1	137,7±16,8*		130±16,6*		122,2±18,2	
№2	131,9±15,0	0,11	122±15,2	0,22	127,0±12,1	0,92
Среднее САД в ночное время, мм.рт.ст.						
№1	121,6±18,6		125±17,8		120,0±20,9	
№2	121,3±16,7	0,66	110±15,3	0,07	116,5±14,7	0,08

Примечание: * – статистически достоверное различие с контрольной группой

Тенденция к снижению среднесуточного ДАД была выражена в обеих основных группах (табл. 5) и отсутствовала в контрольной. При наличии тенденции к снижению среднесуточного ДАД в основных группах (в группе Ок: с 88,5±7,9 до 83,0±9,3 мм.рт.ст., p=0,168; в группе Ои: с 84,5 до 76,6 мм.рт.ст., p=0,15), в контроле показатель оставался без изменений. Причем, среднее дневное ДАД во группе Ои после исследования было достоверно ниже этого показателя в группе контроля. Средние ночные значения ДАД групп Ок и контрольной существенно не изменялись. Во группе Ои наблюдалось статистически достоверное снижение среднего значения ДАД в течение ночи (с 79,3±13,3 до 67,7±11,4 мм.рт.ст., p=0,02).

Максимальное суточное САД было изначально более высоким у пациентов группы Ои (табл. 6). В динамике исследования показатель имел тенденцию к снижению во всех группах наблюдения.

Изначально максимальное ДАД, как и САД, было несколько выше у пациентов группы Ои (табл. 6). Максимальное суточное ДАД практически не изменялось в динамике исследования в первой основной, имело тенденцию к снижению в контрольной (с 127,8±31,7 до 112,2±21,9 мм.рт.ст., p=0,07) и статистически значимо снижалось во второй основной группе (с 202,2±31,4 до 150,2±28,5 мм.рт.ст., p=0,05). Показатели максимального дневного ДАД статистически незначимо снижались во всех группах наблюдения, без существенных межгрупповых различий. Отмечена тенденция к снижению максимального дневного ДАД у пациентов группы Ои и контрольной группы. Максимальное ночное ДАД в группе Ок статистически значимо снизилось (с 93,8±13,8 до 87,1±13,8 мм.рт.ст., p=0,03); аналогичная тенденция установлена в контрольной группе и во второй основной группе.

Таблица 5

Динамика средних значений ДАД у пациентов, находившихся под наблюдением

Контрольные точки	Основные группы				Контрольная группа	
	Ок		Ои		M±m	Различия с исх. фоном (p _α)
	M±m	Различия с исх. фоном (p _α)	M±m	Различия с исх. фоном (p _α)		
Среднесуточное ДАД, мм.рт.ст.						
№1	85,8±9,5		83,2±10,2		79,2±9,9	
№2	80,4±8,9	0,15	77,4±9,4	0,12	79,7±7,5	0,63
Среднее ДАД в дневное время, мм.рт.ст.						
№1	88,5±12,6		84,5±11,1		79,7±10,8	
№2	83,0±9,3	0,17	76,6±8,6*	0,15	82,1±8,2	0,9
Среднее ДАД в ночное время, мм.рт.ст.						
№1	75,4±8,2		79,3±13,3		73,2±12,2	
№2	72,2±9,6	0,13	67,7±11,4	0,02	72,1±7,9	0,47

Примечание: * – статистически достоверное различие с контрольной группой

Таблица 6

Динамика максимальных значений САД у пациентов, находившихся под наблюдением

Контрольные точки	Основные группы				Контрольная группа	
	Ок		Ои		M±m	Различия с исх. фоном (p _α)
	M±m	Различия с исх. фоном (p _α)	M±m	Различия с исх. фоном (p _α)		
Максимальное САД в течение суток, мм.рт.ст.						
№1	190,5±32,4		220±35,3		180,3±26,4	
№2	172,4±25,1	0,38	177±31,4	0,1	163,3±23,7	0,14
Максимальное САД в дневное время, мм.рт.ст.						
№1	187,1±33,1		179±30,2		174,1±26,1	
№2	171,8±24,4	0,25	139±24,1	0,13	163,3±23,7	0,13
Максимальное САД в ночное время, мм.рт.ст.						
№1	146,2±27,3		159±31,1		149,8±32,4	
№2	140,7±23,0	0,17	119±25,3	0,17	133,9±19,3	0,16

Таблица 7

Динамика максимальных значений ДАД у пациентов, находившихся под наблюдением

Контрольные точки	Основные группы				Контрольная группа	
	Ок		Ои		M±m	Различия с исх. фоном (p _α)
	M±m	Различия с исх. фоном (p _α)	M±m	Различия с исх. фоном (p _α)		
Максимальное ДАД в течение суток, мм.рт.ст.						
№1	122,3±29,6		202,2±31,4		127,8±31,7	
№2	121,2±23,5	0,57	150,2±28,5	0,05	112,2±21,9	0,07
Максимальное ДАД в дневное время, мм.рт.ст.						
№1	121,1±28,9		173,1±33,1		119,4±31,4	
№2	119,6±23,0	0,81	119,2±25,3	0,09	112,2±21,9	0,16
Максимальное ДАД в ночное время, мм.рт.ст.						
№1	93,8±13,6		128,5±38,9		93,9±26,2	
№2	87,1±13,8	0,03	89,6±25,2	0,18	84,6±10,9	0,18

Применение в комплексной терапии АГ тестируемых СЭО не оказывает существенного влияния на минимальные показатели САД и ДАД.

Анализ показателей ВЭМ-проб показал, что добавление тестируемых композиций СЭО к лекарственной терапии больных АГ не влияет на уровень АД и ЧСС в покое и их прирост вследствие дозированной физической нагрузки, а также на время восстановления этих показателей.

Как показывают результаты проведенного исследования, применение СЭО в комплексной терапии больных АГ положительно влияет на ряд клинически значимых показателей.

Продемонстрированный эффект снижения исходно высокого уровня личностной тревожности в течение 10 дней приема изолимонной кислоты на фоне антигипертензионной терапии у пациентов, находившихся под наблюдением, явился одним из ожидаемых результатов. Этот эффект, вероятно, связан с влиянием на процессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе.

Достоверное снижение среднесуточного ДАД, преимущественно за счет ночного компонента, при приеме изолимонной кислоты ранее в литературе не описано. Возможно на этом фоне уменьшение риска развития инсульта и инфаркта миокарда, так как по ранее известным данным возникновение этой патологии наиболее часто приходится на предутренние часы.

Отсутствие влияния протестируемых СЭО на липидный обмен (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды) и уровень глюкозы в крови позволяет считать безопасным применение ацетоглутаровой и изолимонной кислот у больных атеросклерозом и сахарным диабетом.

Выводы. Подводя итог полученным результатам, можно утверждать, что десятидневный прием СЭО в составе комплексной терапии больных АГ приводит к снижению среднесуточного ДАД и снижению исходно высокого уровня личностной тревожности, не оказывая влияния на липидный обмен и уровень гликемии.

Литература

1. *Беленков, Ю.Н.* Оценка качества жизни у больных с сердечной недостаточностью / Ю.Н. Беленков // Кардиология.– 1999.– №4.– С.4–7.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии.– 2010.– №3.– С.5–26.
3. *Песков, А.Б.* Оценка эффективности «малых воздействий» в клинике внутренних болезней / А.Б. Песков, Е.И. Маевский, М.П. Учитель.– Ульяновск: УлГУ, 2005.– 198 с.
4. *Ханин, Ю.Л.* Краткое руководство к применению шкалы личностной и ситуативной тревожности Ч.Д. Спилбергера / Ю.Л. Ханин.– М., 1976.– 28 с.
5. *Чазова, И.Е.* Комбинированная терапия у пациентов с артериальной гипертонией / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова // Системные гипертензии.– 2010.– №2.– С.6–10.
6. *Шальнова, С.* Артериальная гипертензия и приверженность терапии / С. Шальнова, С. Кукушкин, Е. Маношкина, Т. Тимофеева // Врач.– 2009.– №12.– С.39–42.
7. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale / L. Goldman [et al.]// Circulation.– 1981.– 64 (6).– P. 1227–34.
8. *Kérdö, I.* Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage / I. Kérdö // Acta neurovegetativa.– 1966.– Bd.29.– №2.– P.250–268.