

КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ЭФФЕКТЫ ВКЛЮЧЕНИЯ В АНТИГИПЕРТЕНЗИВНУЮ ТЕРАПИЮ ИЗОЛИМОННОЙ И АЛЬФА-КЕТОГЛУТАРОВОЙ КИСЛОТ

Прибылова С.А.¹, Песков А.Б.¹, Керова И.Р.¹, Крайнова Н.В.¹, Хохлов М.П.¹

¹ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия (432063, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42), s.pribylova@mail.ru

В ходе проспективного рандомизированного клинического исследования по оценке влияния изолимонной и α -кетоглутаровой кислот на артериальное давление (АД) у больных артериальной гипертензией (АГ) 100 добровольцев женского пола в возрасте от 40 до 73 лет были случайным образом разделены на 3 группы – Основную 1 (О1), Основную 2 (О2) и Контрольную (К). К базисной терапии заболевания в группе О1 добавляли α -кетоглутаровую кислоту в дозе 200 мг в сутки, в группе О2 – изолимонную кислоту в той же дозе, в группе К – плацебо. Больных обследовали двукратно: до назначения исследуемого вмешательства и по окончании 10-дневного курса терапии. Обследование включало суточный мониторинг артериального давления (СМАД), лабораторные тесты (липидный профиль и уровень глюкозы натощак).

Установлено влияние добавления к базисной терапии АГ изолимонной кислоты на показатели среднего ДАД в ночное время, α -кетоглутаровой кислоты на показатели максимального ДАД в ночное время; отсутствие влияния исследованных субстратов на изученные лабораторные показатели.

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

CLINICAL SIGNIFICANT EFFECTS OF THE INCLUDING OF ISOCITRATE AND ALPHA-KETOGLUTARATE INTO THE DRUG THERAPY OF THE ARTERIAL HYPERTENSION

Pribylova S.A.¹, Peskov A.B.¹, Kerova I.R.¹, Krainova N.V.¹, Khokhlov M.P.¹

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia (432063, Ulyanovsk, street Lev Tolstoy, 42), s.pribylova@mail.ru

During prospective randomized clinical study devoted to the research of the influence of Isocitrate and Alpha-Ketoglutarate on arterial pressure (AP) 100 patients with diagnosis of Arterial Hypertension (AH) were stratificated to 3 groups (O1, O2 and K). All the patients had used the standard anti hypertensive drug therapy. Isocitrate has been added to the therapy of the group O1 therapy in the dose 200 mg once daily, Alpha-Ketoglutarate in the same dose was added to the drug therapy of O2 and placebo has been added to the therapy of group K. Duration of the additional treatment was 10 days, patients were examined for 2 ones: before start and after finish of the additional therapy. Examination contained daily monitoring of AP, levels of blood plasma lipids and glucose.

It has been founded that tested additional therapy affects the indices of the maximal night diastolic AP (in the group O1), mean night diastolic AP (in the group O2) and not changes the levels of blood plasma lipids and glucose.

Keywords: Arterial hypertension, Isocitrate, Alpha-Ketoglutarate, substrates of the energetic metabolism, dietary supplement.

В последние десятилетия отмечен существенный рост применения биологически активных добавок [4] (БАД), как естественного, так и синтетического происхождения [3]. Учитывая, что для производства БАД не является обязательным глубокое изучение действия субстратов на физиологические, биохимические и другие параметры гомеостаза человека, открытым остается вопрос о возможности влияния, по крайней мере, некоторых из них на эти параметры.

Согласно результатам ряда исследований, субстраты энергетического обмена (СЭО), к которым относятся янтарная, щавелевая, лимонная кислоты и ряд других естественных метаболитов, обладают существенно выраженной активностью в отношении показателей клеточного дыхания, иммунитета, характеристик деятельности нервной системы [5].

В доступной литературе имеются указания о влиянии СЭО на кардиомиоциты, а также на свойства артериоло-венозного русла [6]. Поэтому логично предположить, что некоторые СЭО способны влиять на системное артериальное давление (АД), что значимо для контингента пациентов, страдающих АГ. Изолимонная и альфа-кетоглутаровая кислоты являются синтетическими СЭО, разрешенными к применению в пищевой промышленности. Поэтому актуальным представляется изучение их влияния на АД у пациентов с повышенным АД. Настоящее исследование посвящено этому клиническому вопросу.

Цель: изучить влияние изолимонной и альфа-кетоглутаровой кислот, добавленных к стандартной антигипертензивной терапии, на показатели суточного мониторинга артериального давления.

Материал и методика. 100 добровольцев женского пола в возрасте от 40 до 73 лет (средний возраст составил $51,9 \pm 8,2$ лет), страдающих АГ I-II степени с помощью генератора псевдослучайных чисел были разделены на 3 группы: Основную 1 (n=33), Основную 2 (n=33) и Контрольную (n=34). Критерии включения: женский пол; отсутствие изменений в качественном и количественном составе антигипертензивной терапии как минимум в течение 2-х последних месяцев [1]; возраст старше 40 лет, высокий уровень тревожности (46 и более баллов по шкале Спилбергера-Ханина). Из исследования были исключены пациенты с артериальной гипертензией III степени; сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA; сопутствующей патологией в стадии декомпенсации; перенесшие острый инфаркт миокарда и/или острое нарушение мозгового кровообращения в течение последнего года; пациенты, имеющие массу тела более 135 кг.

Фармакологическая терапия больных АГ соответствовала стандартам лечения и представляла собой комбинированную терапию из основных групп антигипертензивных препаратов. (Табл. 1)

Таблица 1

Базисная терапия АГ

Группы препаратов	Пациенты, получавшие препараты, %		
	O1	O2	K
иАПФ	30,4	30,3	31,2
Сартаны	10,6	10,2	11,1
В-блокаторы	15,3	15,4	15,7

Антагонисы Са	21,6	21,8	20,3
Диуретики	22,1	22,3	21,7

Пациентам 1 основной группы (О1) к базисной терапии добавили альфа-кетоглутаровую кислоту в дозе 200 мг/сут., пациентам 2 основной группы (О2) - изолимонную кислоту в дозе 200 мг/сут.), пациентам контрольной (К) – плацебо (сорбит 500 мг/сут.). Плацебо по органолептическим свойствам не отличалось от тестируемых препаратов. Длительность лечения составила 10 дней. Контрольные точки исследования (явки пациентов): исходный фон (за сутки до начала приема препаратов), и заключительный осмотр (через сутки после окончания приема препаратов).

В каждой контрольной точке оценивали показатели суточного мониторирования АД, лабораторно исследовали липидный обмен (общий холестерин, бета-липопротеиды, липопротеиды высокой (ЛПВП), низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды), уровень глюкозы плазмы крови.

Статистический анализ данных осуществлен системой Statistica 6.0 (StatSoft). Данные в таблицах представлены в виде: Среднее арифметическое ± 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 $p < 0.05$.

Результаты. При анализе среднесуточных значений зарегистрированы тенденции к снижению среднего САД только в основных группах (табл. 2) (О1: с $135,5 \pm 15,5$ до $128,9 \pm 15,2$ мм.рт.ст., $p=0,07$; О 2: $129,6 \pm 14,7$ – $120,0 \pm 12,3$ мм.рт.ст., $p=0,14$; к снижению среднего ДАД в обеих основных группах (в О1: с $85,8 \pm 9,5$ до $80,4 \pm 8,9$ мм.рт.ст., $p=0,15$; в О2 с $83,4 \pm 10,0$ до $77,5 \pm 9,3$ мм.рт.ст., $p=0,12$).

Показатели максимальных и минимальных значений среднесуточных САД и ДАД не претерпели значимых изменений на фоне проводимого лечения.

Таблица 2

Динамика среднесуточных значений АД у пациентов, находившихся под наблюдением

Показатели СМАД	Группы, контрольные точки								
	О1			О2			К		
	Исх. фон	Через 10 дней	p	Исх. фон	Через 10 дней	p	Исх. фон	Через 10 дней	p
Среднее САД (мм. рт. ст.)	$135,5 \pm 15,5$	$128,9 \pm 15,2$	0,07	$129,6 \pm 16,4$	$120,0 \pm 15,3$	0,14	$122,6 \pm 18,6$	$124,7 \pm 12,4$	0,79
Среднее ДАД (мм. рт. ст.)	85,8	80,4	0,15	83,2	77,4	0,12	79,2	79,7	0,63

		±9,5	±8,9		±10,2	±9,4		±9,9	±7,5	
Максимальное (мм. рт. ст.)	САД	190,5 ±32,4	172,4 ±25,1	0,38	220,0 ±35,3	177,8 ±31,4	0,1	180,3 ±26,4	163,3 ±23,7	0,14
Максимальное (мм. рт. ст.)	ДАД	122,3 ±29,6	121,2 ±23,5	0,57	125,7 ±14,3	110,1 ±15,3	0,06	127, 8±31,7	112,2 ±21,9	0,07
Минимальное (мм. рт. ст.)	САД	97,2 ±16,4	96,3 ±12,7	0,32	90,0 ±14,3	85,5 ±17,1	0,18	90,5 ±13,9	89,6 ±13,4	0,80
Минимальное (мм. рт. ст.)	ДАД	58,3 ±11,6	54,4 ±8,7	0,25	92,1± 14,3	86,4 ±17,3	0,12	50,6 ±7,8	53,3 ±14,3	0,65

Исходное среднее дневное САД в основных группах было достоверно выше, по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Через 10 дней приема БАД различия нивелировались. При наличии тенденции к снижению среднедневного САД в О1 ($137,7 \pm 16,8 - 131,9 \pm 15,0$ мм.рт.ст., $p = 0,11$) и в О2 (с $130,2 \pm 16,0$ до $122,4 \pm 15,1$ мм. рт. ст., $p = 0,22$), в контроле показатель не изменился ($122,6 \pm 14,4 - 127,0 \pm 12,1$ мм.рт.ст., $p = 0,92$) (табл. 3).

При анализе среднедневного ДАД отмечена тенденция к снижению показателя обеих основных групп (О1: с $88,5 \pm 12,6$ до $83,0 \pm 9,3$ мм.рт.ст., $p = 0,17$; в О 2: с $84,5 \pm 9,1$ до $76,6 \pm 8,6$ мм.рт.ст., $p = 0,15$), в контроле показатель не претерпевал изменений ($79,7 \pm 10,8 - 82,1 \pm 8,2$ мм.рт.ст., $p = 0,9$).

Уровни минимальных и максимальных САД и ДАД в дневное время на фоне приема альфа-кетоглутаровой и изолимонной кислот не изменялись.

Таблица 3

Динамика среднедневных значений АД у пациентов, находившихся под наблюдением

Показатели САД	Группы, контрольные точки								
	О1			О2			К		
	Исх. фон	Через 10 дней	p	Исх. фон	Через 10 дней	p	Исх. фон	Через 10 дней	p
Среднее САД (мм. рт. ст.)	137,7 ±16,8	131,9 ±15,0	0,11	130,2 ±16,6	122,4 ±15,2	0,22	122,2 ±18,2	127,0 ±12,1	0,92
Среднее ДАД (мм. рт. ст.)	88,5 ±12,6	83,0 ±9,3	0,17	84,5 ±11,1	76,6 ±8,6	0,15	79,7 ±10,8	82,1 ±8,2	0,9
Максимальное САД (мм. рт. ст.)	187,1 ±33,1	171,8 ±24,4	0,25	179,0 ±30,2	139,3 ±24,1	0,13	174,1 ±26,1	162,3 ±23,1	0,13
Максимальное ДАД (мм. рт. ст.)	121,1 ±28,9	119,6 ±23,0	0,81	123,1 ±33,1	119,2 ±25,3	0,09	119,4 ±31,4	112,2 ±21,9	0,16

Минимальное (мм. рт. ст.)	САД	101,6 ±18,5	104,5 ±18,0	0,83	98,3 ±14,4	90,6± 15,4	0,15	93,1 ±13,9	95,3 ±15,7	
Минимальное (мм. рт. ст.)	ДАД	59,3 ±12,8	60,6 ±11,4	0,69	59,7 ±14,0	59,3 ±11,2	0,94	53,5 ±10,5	55,9 ±14,7	0,55

Средние ночные значения САД группы О1 и К не имели различий в контрольных точках и не претерпевали существенных динамических изменений (Табл. 4). В О2 в результате 10 дневного приема препарата среднее САД в течение ночи имело тенденцию к снижению ($p=0,07$).

Средние ночные значения ДАД групп О1 и К в динамике исследования существенно не изменялись. Во второй основной группе наблюдалось статистически достоверное снижение среднего значения ДАД в течение ночи (с $79,3\pm 13,3$ до $67,3\pm 11,4$ мм.рт.ст., $p=0,02$).

Максимальное ДАД в ночное время достоверно снизилось на фоне приема альфа-кетоглутаровой кислоты с $128,5\pm 38,9$ до $87,1\pm 13,8$ мм.рт.ст., $p=0,03$. Во второй основной и в контрольной группах была отмечена тенденция к снижению ДАД.

Минимальные величины ночного ДАД значимо не изменились.

Таблица 4

Динамика средненочных значений АД у пациентов, находившихся под наблюдением

Показатели САД	Группы, контрольные точки								
	О1			О2			К		
	Исх. фон	Через 10 дней	p	Исх. фон	Через 10 дней	p	Исх. фон	Через 10 дней	p
Среднее САД (мм. рт. ст.)	121,6 ±18,6	121,3 ±16,7	0,66	125,7 ±14,3	110,0 ±15,3	0,07	120,0 ±16,9	116,5 ±14,7	0,08
Среднее ДАД (мм. рт. ст.)	75,4 ±8,2	72,2 ±9,6	0,13	79,3 ±13,3	67,7 ±11,4	0,02	73,2 ±12,2	72,1 ±7,9	0,47
Максимальное САД (мм. рт. ст.)	146,2 ±27,3	140,7 ±23,0	0,17	159,0 ±31,1	149,2 ±25,3	0,17	149,8 ±32,4	133,9 ±19,3	0,16
Максимальное ДАД (мм. рт. ст.)	128,5 ±38,9	87,1 ±13,8	0,03	93,8 ±13,6	89,6 ±25,2	0,18	93,9 ±26,2	84,6 ±10,9	0,18
Минимальное САД (мм. рт. ст.)	98,8 ±15,7	101,2 ±12,8	0,84	98,5 ±14,3	98,1 ±11,1	0,77	99,3 ±16,4	98,5 ±14,0	0,94
Минимальное ДАД (мм. рт. ст.)	59,8 ±7,0	58,9 ±8,9	0,66	57,2 ±10,1	54,5 ±15,1	0,58	53,3 ±10,0	59,5 ±8,8	0,35

Динамических, а также межгрупповых изменений показателей липидного состава сыворотки крови ни в одной из групп наблюдения не обнаружено (табл. 5). Также десятидневный курс тестируемых препаратов не привел к изменению уровня глюкозы сыворотки крови пациентов.

Таблица 5

Динамика показателей липидного состава и глюкозы сыворотки крови у пациентов, находившихся под наблюдением.

Показатели СМАД	Группы, контрольные точки								
	О1			О2			К		
	Исх. фон	Через 10 дней	р	Исх. фон	Через 10 дней	р	Исх. фон	Через 10 дней	р
Общий холестерин, ммоль/л	6,11 ±0,57	6,49 ±0,56		5,96 ±0,47	6,18 ±0,22		5,87 ±0,36	5,41 ±0,50	
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,28 ±0,06	1,24 ±0,06		1,31 ±0,07	1,37 ±0,07		1,20 ±0,06	1,27 ±0,09	
Коэффициент атерогенности, ед.	3,87 ±0,55	4,28 ±0,42		3,63 ±0,43	3,72 ±0,45		3,98 ±0,38	3,35 ±0,54	
Триглицериды, ммоль/л	2,03 ±0,50	1,88 ±0,18		1,44 ±0,14	1,48 ±0,20		1,74 ±0,29	1,40 ±0,13	
Бета-липопротеиды, ммоль/л	5,31 ±1,03	4,64 ±0,39		4,39 ±0,14	4,65 ±0,20		1,74 ±0,29	1,40 ±0,13	
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,93 ±0,49	4,53 ±0,42		3,93 ±0,43	4,09 ±0,26		4,26 ±0,36	4,10 ±0,28	
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,82 ±0,09	0,79 ±0,06		0,66 ±0,06	0,66 ±0,08		0,72 ±0,24	0,71 ±0,31	
Глюкоза, ммоль/л	6,55 ±1,53	6,09 ±1,00		5,56 ±0,69	4,94 ±0,60		4,51 ±0,19	4,15 ±0,26	

Обсуждение результатов. Таким образом, в ходе настоящего исследования нами продемонстрировано влияние альфа-кетоглутаровой и изолимонной кислот на клинически значимые показатели СМАД, а именно, на показатели ДАД (среднечасового ДАД при применении изолимонной кислоты, и максимального ночного ДАД при применении альфа-кетоглутаровой кислоты). Влияния на показатели липидного обмена и на уровень глюкозы крови не установлено.

Полученные результаты демонстрируют целесообразность проведения клинических исследований по оценке влияния СЭО, используемых в пищевой промышленности, на основные показатели гомеостаза человека.

Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. - 2010. - № 3. - С. 5 - 26.
2. Вознесенский Н. К. Оценка влияния регулятора энергетического обмена «янтарь-сила» на состояние периферической гемодинамики пациентов со стабильной стенокардией при применении его в комплексе со стандартной антиангинальной терапией / Н. К. Вознесенский, Е.А. Савиных // Вятский медицинский вестник. - № 2. - С. 61 - 64.
3. Маевский Е. И. О целесообразности применения пищевых добавок на основе субстратов энергетического обмена / Маевский Е. И., Гришина Е. В., Розенфельд А. С., Богданова Л. А., Кондрашова М. Н. // Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения. - 2001. - Т. XI, №. 4. - С. 22 - 28.
4. Онищенко Г. Г. Об усилении Госсанэпиднадзора за производством и оборотом БАД, // Экологический вестник России. - 2005. - № 2. - С. 27.
5. Песков А.Б. Оценка эффективности «малых воздействий» в клинике внутренних болезней / А.Б. Песков, Е. И. Маевский, М. Л. Учитель. – Ульяновск: УлГУ, 2005. – 198 с.
6. Саакян Г.Г. Влияние альфа-кетоглутарата на окисление сукцината и Са²⁺-динамику в митохондриях сердца./ Г.Г. Саакян, И.Р. Саакян, Л.Ф. Медицинская наука Армении -2011.- №3.

Рецензенты:

Шутов А.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и профессиональных болезней Института медицины и физической культуры Ульяновского государственного университета, г. Ульяновск;

Рузов В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии Института медицины и физической культуры Ульяновского государственного университета, г. Ульяновск.