

ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТОРНЫЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ САРТАНОВ ПРИ СОЧЕТАНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

С.А. ПРИБЫЛОВ
Е.А. ШАБАНОВ
Р.В. АЛИУЛЛИН
Л.В. САМОСУДОВА
Н.В. ЮДИНА

*Курский государственный
 медицинский университет*

e-mail: doctor_ol@bk.ru

На кафедре внутренних болезней факультета повышения образования (ФОП) произведено изучение гипотензивной и гемодинамической активности антагонистов рецепторов ангиотензина (сартанов) у больных с коморбидной патологией при сочетании артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Полученные результаты позволили впервые установить коррекцию эндотелиальной дисфункции при применении апровеля, блоктрана (сартаны), у АРА констатирован также четкий гипотензивный эффект. Сартаны устраняли диастолическую дисфункцию сердца, эндотелиальную дисфункцию и снижали давление в лёгочной артерии, не оказывая влияния на показатели функции внешнего дыхания.

Ключевые слова: эндотелий, лёгочная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, апровель, блоктран.

Согласно данным популяционных исследований, у больных хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) риск сердечно-сосудистой смерти повышен в 2-3 раза и составляет примерно 50% от общего количества смертельных случаев у данной категории больных. Распространенность сердечной недостаточности при стабильном течении ХОБЛ в 4 раза выше, чем в целом в популяции. В последние годы дисфункция эндотелия и диастолическая дисфункция сердца рассматривается как ведущие факторы патогенеза болезней сердца и сосудов, особенно при артериальной гипертензии [1-14]. При экспериментальном моделировании артериальной гипертензии (АГ) у животных увеличение реактивных форм кислорода (оксидативный стресс) приводит к эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая устраняется применением антиоксидантов [7]. Нарушение физиологического равновесия между NO и кислородом в сторону увеличения оксидантов ведет к инактивации NO, уменьшает его содержание в клетке, вызывает повреждение мембран и ДНК клеток, мутацию, апоптоз, способствует прогрессированию воспалительных процессов [8].

Таким образом, изменение функции эндотелия сосудов, торможение эндотелийзависимой вазодилатации способствует прогрессированию не только АГ, но и ХОБЛ. В этой связи, целью настоящего исследования явилось изучение эндотелийпротекторной активности сартанов (апровель и блоктран) у больных артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с ХОБЛ.

Материалы и методы исследования. Всем больным проводилось эхокардиографическое исследование с расчётом СДЛА и СрДЛА. Вазодилатацию плечевой артерии определяли датчиком 10 МГц при манжеточной пробе с реактивной гиперемией (Celermager D.S. et al., 1992), уровень эндотелина-1 (ЭД-1) в плазме крови с ЭДТА с помощью ИФА (набор Biomedica).

Целью исследования явилось определение эндотелиальной дисфункции, гемодинамических нарушений и анализ влияния на эти показатели сартанов (апровель и блоктран) у 130 больных ХОБЛ в сочетании с АГ. Риск развития ИБС у больных ХОБЛ рассчитывался по индексу SCORE (2008).

Доплерэхокардиографическое исследование выполнено на аппарате "Sonos-1000" (Италия) по методике, описанной Н.М. Мухарлямовым и Ю.Н. Беленковым. Рассчитывали показатели центральной гемодинамики по общеизвестным формулам [6, 11].

Контроль качества проводимой терапии осуществляли на основании анализа клинической симптоматики: достижение цифр целевого АД (130/80 мм рт.ст.), регресс болевого синдрома при стенокардии в 3 группе больных, уменьшение одышки, кашля, сухих хрипов в лёгких, снижение СДЛА, повышение толерантности к физической на-

грузке (тест 6 минутной ходьбы). Исследование проводили при поступлении больных в стационар, после 2 недель и 2 месяцев лечения.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием парных и непарных критерия Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Обследовано 130 больных ХОБЛ II-IV ст. от 35 до 70 лет (средний возраст $49,5 \pm 6,9$ лет), давности заболевания более 3 лет. Контрольная группа состояла из 25 относительно здоровых людей аналогичного возраста, которые не имели болезней лёгких и сердца.

Критериями включения в исследование явились: среднетяжёлая и тяжёлая форма ХОБЛ, ДН II-III ст., ИБС II-III ФК. Критерии исключения: патология гепатобиллиарной системы, нефрогенные гипертензии. Диагноз ХОБЛ был выставлен в соответствии с рекомендациями GOLD (2008). Пациенты были разделены на 3 рандомизированные группы. 1 группа больных ХОБЛ II-IV ст. без АГ (29 пациентов), 2 группа больные ХОБЛ II-IV ст., АГ II-III ст. (79 пациентов), 3 группа больных – больные (22 пациента) ХОБЛ II-III ст. с АГ II-III ст. и ИБС, стабильной стенокардией напряжения II-III ст., постинфарктным кардиосклерозом.

Пациенты 1 группы получали базисную терапию спиривой, сальметеролом или беродуалом. Больные 2 группы ХОБЛ с АГ были разделены на 2 подгруппы: во 2а подгруппу (52 больных) вошли пациенты наряду с базисной терапией, получавшие апроверель (10 мг/сутки) (SanofiAventis), во 2б подгруппе у 27 больных использовался отечественный сартан - лозартан в дозе 50 мг/сутки (Блоктран, «Фармстандарт»). В 3 группе проводилась базисная терапия ИБС и дополнительно применялся блоктран.

У всех обследованных больных на фоне приёма сартанов (апровереля во 2а группе и блоктрана во 2б группе) была достигнута положительная клиническая динамика, что проявлялось нормализацией САД и ДАД, увеличением толерантности к физической нагрузке через 2 недели лечения (на 28,5%). Мы проанализировали корреляционную связь между ИМТ, ГЛЖ, СДЛА, ЭД и установили тесную корреляцию между ИМТ и ГЛЖ ($r=+0,8$, $p<0,01$), ИМТ и СДЛА ($r=+0,7$, $p<0,01$), СДЛА и ЭД ($r=+0,8$, $p<0,01$), а также СДЛА и концентрацией ЭД-1 в плазме ($r=+0,73$, $p<0,01$)

Как правило, с ростом эндотелиальной дисфункции значительно увеличивается легочная гипертензия и диастолическая дисфункция миокарда. На фоне лечения уровень переносимой физической нагрузки увеличился с 304,6 до 343,5 м за 6 минут ходьбы, особенно при лечении блоктраном, который позволял также уже к концу первой недели лечения достигнуть целевых цифр артериального давления. При этом используемые сартаны не оказывали негативного влияния на функцию внешнего дыхания.

При анализе гемодинамических эффектов отмечено достоверное увеличение соотношения Е/А за счёт повышения скорости vE (м/с), что свидетельствовало о нормализации диастолической дисфункции сердца наряду с положительным хронотропным действием с увеличением ФВ ЛЖ. Повышение давления в лёгочной артерии у больных с коморбидной патологией является одним из важных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в виде развития и прогрессирования хронического декомпенсированного лёгочного сердца.

Таблица 1

Влияние апровереля и блоктрана на диастолическую дисфункцию, легочную гипертензию у больных АГ в сочетании с ХОБЛ

Показатель	Апроверель (n=52)		Блоктран (n=27)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
vE , м/с	$0,80 \pm 0,01$	$0,91 \pm 0,01^*$	$0,84 \pm 0,01$	$0,95 \pm 0,01^*$
vA , м/с	$0,96 \pm 0,06$	$0,80 \pm 0,06^*$	$0,92 \pm 0,07$	$0,82 \pm 0,07^*$
Е/А	$0,67 \pm 0,14$	$1,14 \pm 0,16^*$	$0,71 \pm 0,15$	$0,96 \pm 0,17^*$
СДЛА	$32,1 \pm 5,3$	$22,3 \pm 4,2^*$	$31,1 \pm 4,2$	$21,2 \pm 3,9^*$
Тест 6МХ, м	$304,6 \pm 12,7$	$343,5 \pm 14,2$	$306,9 \pm 15,1$	$329,5 \pm 14,8$

Примечание: * $p<0,01$ - в сравнении с показателями до лечения

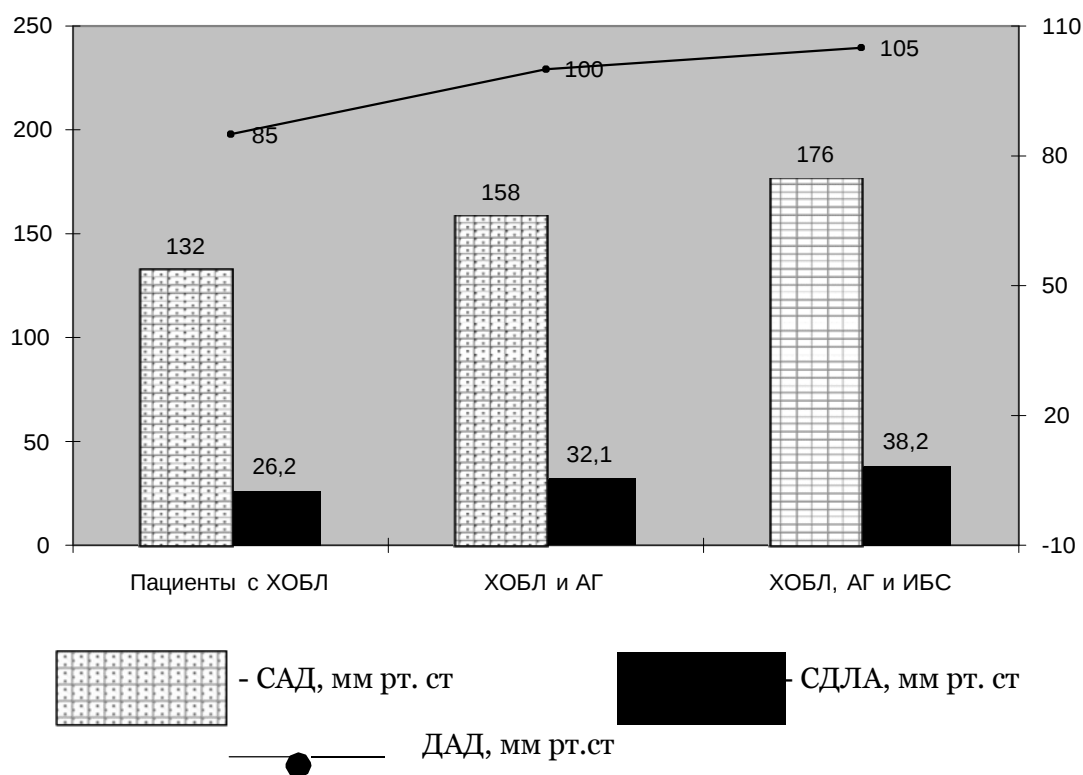


Рис. 1. СДЛА, САД и ДАД у больных ХОБЛ зависимости от наличия АГ и ИБС

Как видно из рис.1 СДЛА была на 25% выше у больных при сочетании ХОБЛ с АГ и на 28,4% выше при коморбидности с ИБС по сравнению с группой больных ХОБЛ без ИБС и без АГ.

Проведенные исследования показали, что терапия сартанами, блоктраном и апроверелем приводит уже через 2 недели к достоверному снижению СДЛА по сравнению с группой больных не получающих сартанов (АРА). На фоне лечения сартанами через 2 месяца выявлено достоверное увеличение скорости 1 фазы диастолического наполнения, на 15% увеличение ФВ ЛЖ и на 25,4% снижение СДЛА при лечении блоктраном и на 18,5% при терапии апроверелем (табл.2)

В группе больных с АГ, ИБС и ХОБЛ обнаружена диастолическая дисфункция ЛЖ с нарушением скорости диастолического трансмитрального потока наполнения ЛЖ. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о том, что показатели диастолической дисфункции сердца могут расцениваться как информационные предикторы легочной гипертензии, хронической сердечной недостаточности и эндотелиальной дисфункции у больных при коморбидных состояниях. В группе больных с АГ, ХОБЛ и ИБС при лечении блоктраном, нами было констатировано достижение целевого уровня давления на 5 день лечения, а через 14 дней уменьшилось число приступов стенокардии до $2,3 \pm 0,1$ в неделю ($p < 0,01$).

Лечение блоктраном вызывало тенденцию к уменьшению ТИМ на 14 день (от $1,03 \pm 0,05$ мм до $1,02 \pm 0,03$ мм). Аналогичная тенденция прослеживалась и при использовании апровереля. Кроме того, лечение апроверелем и блоктраном приводило к достоверному снижению концентрации ЭТ-1 с $1,35 \pm 0,02$ фмоль/мл до $0,45 \pm 0,04$ фмоль/мл, $p < 0,01$, при длительной 2 месячной терапии с использованием апровереля и снижение с $1,40 \pm 0,0$ до $0,33 \pm 0,02$ фмоль/мл при добавлении к лечению блоктрана. Сартаны (как апроверель, так и и блоктран) вызывали стойкий вазодилатирующий эффект при проведении манжеточной пробы с исчезновением вазоконстрикции плечевой артерии, уменьшением недостаточной вазодилатации, а через 2 месяца при использовании апровереля у 22,5%, а при терапии блоктраном у 25,4% больных отмечалась нормализация вазодилатирующей функции эндотелия.

Таблица 2

Сравнительная оценка влияния апровереля и блоктрана на эндотелиальную дисфункцию, уровни эндотелина-1 у больных АГ в сочетании с ХОБЛ

Показатель	Апровель (n=52)		Блоктран (n=27)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Эндотелин-1, фмоль/мл	1,35±0,06	0,45±0,04	1,24±0,04	0,57±0,03
Плечевая артерия (исходные данные)				
ДПА, мм	4,76±0,01	4,96±0,01*	4,73±0,01	4,92±0,01*
vsист., см/с	81,3±0,26	93,3±0,42*	79,2±0,27	89,4±0,46*
v диаст., см/с	12,9±0,08	13,5±0,08*	11,7±0,09	12,4±0,09*
Через 30 с после снятия манжеты				
ДПА, мм	4,97±0,01	5,46±0,02*	4,91±0,02	5,34±0,03*
vsист., см/с	90,3±1,34	110,6±1,2*	88,3±1,26	107,2±1,15*
v диаст., см/с	20,1±0,05	18,2±0,06*	18,4±0,05	17,2±0,06*
Через 60 с после снятия манжеты				
ДПА, мм	5,0±0,12	4,7±0,2	5,1±0,11	4,8±0,2
vsист., см/с	96,1±0,81	108,0±0,7*	94,1±0,76	106,1±0,65*
v диаст., см/с	12,9±0,13	13,9±0,24*	11,7±0,11	12,8±0,23*
Через 90 с после снятия манжеты				
ДПА, мм	5,0±0,15	4,87±0,16	5,2±0,17	4,9±0,15*
vsист., см/с	90,5±0,69	109,5±0,58*	87,9±0,71	105,4±0,54*
v диаст., см/с	12,7±0,12	13,8±0,23*	11,4±0,11	12,6±0,22*
ЭЗВД, %	4,16±1,4	8,8±1,8*	4,23±1,1	8,67±1,5*

Примечание: *p<0,01- в сравнении с показателями до лечения

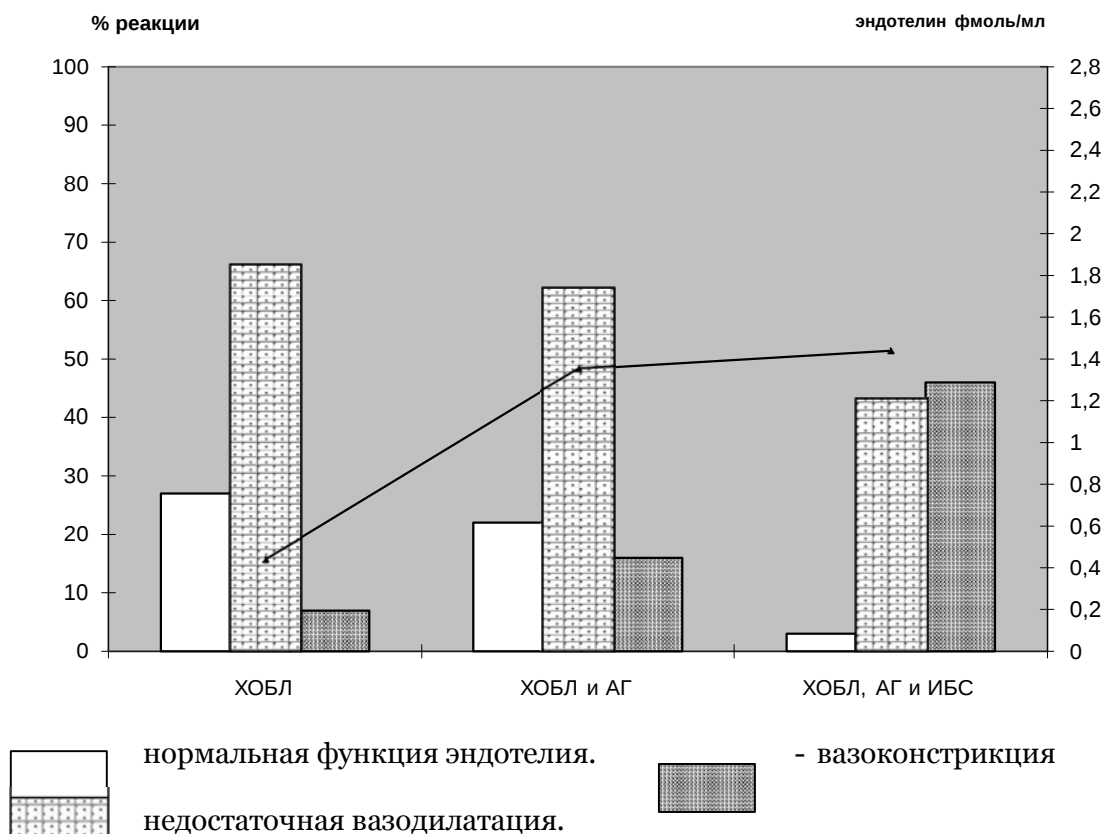


Рис. 2. Корреляция между уровнем эндотелина-1 и функцией эндотелия у лиц с коморбидной патологией

Таким образом, при микст патологии ХОБЛ, АГ и ИБС лучшим выбором является приём сартанов (апровеля или блоктрана, особенно когда противопоказаны иАПФ, т.е. имеются побочные эффекты, проявляющиеся в виде усиления кашля и по-

явление феномена «ускользания», особенно при длительном использовании иАПФ в качестве гипотензивных средств. В рекомендациях экспертов ВНОК по диагностике и лечению АГ (2009 г.) констатируется, что «при выборе гипотензивного препарата, необходимо учитывать его влияние на углеводный и липидный обмен». В нашей работе было доказано, что апровель и блоктран метаболически нейтральные лекарственные средства с органопротективным действием, установлено, что используемые сартаны не оказывают негативного влияния на функцию внешнего дыхания у больных при сочетании АГ, ИБС и ХОБЛ. У больных с микст-патологией при использовании апровеля и блоктрана через 2 недели и 2 месяца улучшились показатели функции эндотелия, СДЛА, уменьшились проявления хронической коронарной недостаточности при снижении приступов стенокардии на 81% и 76% (при использовании блоктрана и апровеля соответственно). В Европейских рекомендациях по лечению АГ (2007 г.) обобщены ситуации, обосновывающие выбор в пользу сартанов (АРА II), среди которых сердечная недостаточность, инфаркт миокарда в анамнезе, гипертрофия ЛЖ, метаболический синдром, сахарный диабет. Нами было впервые показано, что ирбесартан (апровель, SanofiAventis) и лозартан (блоктран, Фармстандарт) в составе комплексной терапии способствуют более эффективной коррекции АД, СДЛА, улучшают функцию эндотелия с уменьшением концентрации ЭД-1 в плазме и нормализации вазодилатирующей функции эндотелия у пациентов с АГ, ИБС и ХОБЛ. Резюмируя результаты наших клинических исследований на 130 больных с коморбидной патологией, мы можем рекомендовать сартаны (апровель и блоктран) при лечении АГ для достижения целевых цифр АД, снижения систолического давления в легочной артерии, уменьшения частоты приступов стенокардии, профилактики и лечения прогрессирования эндотелиальной дисфункции и диастолической дисфункции миокарда, что значительно улучшает качество жизни у лиц с коморбидной патологией АГ, ИБС и ХОБЛ. Наши исследования расширили представление о сартанах (АРА II), как о препаратах, которые не только обладают гипотензивным действием, но и снижают уровень легочной гипертензии, нормализуют функцию эндотелия, что особенно важно при назначении этих средств у больных при сочетании АГ, ИБС и ХОБЛ. Компонент ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет ключевую роль в процессах ремоделирования сосудистой стенки, миокарда и вовлечения во все этапы прогрессирования различных звеньев кардио-сосудистого континуума, в патогенезе которого ведущую роль отводят формированию ЭД. В отличие от иАПФ, АРА II являются высокоселективными блокаторами рецепторов ангиотензина I типа. Именно с воздействием на эти рецепторы связывают негативные эффекты ангиотензина II. Дополнительно при использовании сартанов происходит стимуляция АТ-рецепторов II типа, что приводит к благоприятным ангиопротективным эффектам и вазодилатации, не повышается уровень брадикинина, нет феномена «ускользания».

Выводы:

1. Лечение сартанами позволяет быстро достичь целевого уровня АД и улучшить контроль над течением АГ, ИБС, не влияя на показатели ФВД у больных АГ, ИБС в сочетании с ХОБЛ.
2. Использование сартанов у больных АГ, ИБС в сочетании с ХОБЛ корригирует диастолическую дисфункцию сердца и уменьшает проявления сердечно-легочной недостаточности.
3. Терапия сартанами у больных с микст-патологией приводит к значительному улучшению или нормализации показателей эндотелиальной дисфункции и способствует профилактике прогрессирования сердечно-сосудистого континуума при сочетании АГ, ИБС и ХОБЛ.

Список литературы

1. Bonetti, P.O. Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. / P.O. Bonetti, L.O. Lerman, A. Lenman // – 2003. – Vol 23, N2 – p. 168-175.
2. . Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers / T. Heizer [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 104, N 22. – p. 2638-2646.
3. Landmesser, U. Pharmacological approaches to improve endothelial repair mechanisms / U. Landmesser, B. Hornig, H. Drexler // Circulation. – 2001 – Vol 109, N 21, suppl.1 – p.1129-1133.

4. Маколкин, В.И. Артериальная гипертония – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Маколкин // Рус. Мед.журнал – 2002. Т.10 N19. – с. 862-864.
5. Марков, Х.М. Сосудистые эффекты липопротеинов и оксида азота: клеточные и молекулярные механизмы / Х.М. Марков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия.- 2006.- N3. – с. 2-7.
6. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular effects in patients with coronary artery disease / T. Heitzer [et al.] // Circulation. – 2001.- Vol. 104. – p. 2673-2678.
7. Новый взгляд на коррекцию эндотелиальной дисфункции / М.В. Покровский [и др.]// Российский журнал иммунологии. – 2006. –Т.9. – с. 60-61.
8. Touys, R.M. Oxidative stress and vascular damage in hypertension / R.M. Touys // Curr. Hypertens. Rep. – 200. – Vol. 2 – p.98-105.
9. Авдеев, Н.А Легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких / Н.А. Авдеев // Системные гипертензии - 2006; 6(1). - с. 23-25.
10. Палеев, Н.Р. Легочные гипертензии при заболеваниях легких. Болезни органов дыхания. (Руководство для врачей) / Н.Р. Палеев, Л.Н. Царькова, Н.К. Черейская // Частная пульмонология. Т.3. - М.: Медицина, 1990. – с. 245-287.
11. Задионченко, В.С. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хроническими обструктивными болезнями легких / Задионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и соавт.// РМЖ, 2003; 9.- с. 535-538 .
12. Волкова, Л.И. Легочная гипертензия при хроническом бронхите / Л.И. Волкова, Ю.Н. Штейнгардт - Томск; 1992: с. -24.
13. Дворецкий, Л.И. Артериальная гипертония у больных ХОБЛ / Л.И. Дворецкий // РМЖ, 2003; 11(28): - с. 21-28.
14. Авдеев, Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / Н. Авдеев // Пульмонология. 2007; 2: с.-104-116.

ENDOTHELIOPROTECTIVE AND HEMODYNAMIC EFFECTS OF SARTANS IN CONJUNCTION WITH ARTERIAL HYPERTENSION, CORONARY HEART DISEASE AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

**S.A. PRIBYLOV E.A. SHABANOV R.V. ALIULLIN
L.V. SAMOSUDOVA N.V. YUDINA**

Kursk State Medical University e-mail: doctor_ol@bk.ru

The study of hypotensive and hemodynamic activity of the angiotensin receptor antagonists (sartans) in patients with comorbid disorders with a combination of hypertension and COPD, and coronary heart disease was made at the Department of Internal Medicine of postgraduate education faculty.

The results allowed for the first time to establish the correction of endothelial dysfunction in the application aprovel, bloktran, the ARA ascertained a clear hypotensive effect. ARA eliminated the diastolic dysfunction of the heart, endothelial dysfunction and decreased pulmonary artery pressure, without affecting lung function.

Key words: endothelium, pulmonary hypertension, endothelial dysfunction, aprovel, bloktran.