

Коррекция эндотелиальной дисфункции препаратом нолипрел у больных с метаболическим синдромом

В.В. Трусов, М.А. Филимонов, К.В. Аксенов

Ижевская государственная медицинская академия. Ижевск, Россия

Noliprel and endothelial dysfunction correction in metabolic syndrome patients

V.V. Trusov, M.A. Filimonov, K.V. Aksenov

Izhevsk State Medical Academy. Izhevsk, Russia

Цель. Изучить динамику функционального состояния эндотелия у больных с метаболическим синдромом (МС) при применении препарата Нолипрел®.

Материал и методы. У 39 пациентов с диагностированным МС проведена оценка функционального состояния эндотелия по результатам проведения проб с реактивной гиперемией и нитроглицерином, а также показателей микроциркуляции (МЦ) и параметров суточного мониторирования артериального давления (СМАД) на фоне 6-месячного лечения препаратом Нолипрел®.

Результаты. Через 6 месяцев терапии достоверно снизилось систолическое ($p < 0,01$) и диастолическое ($p < 0,05$) АД, улучшились показатели СМАД. В процессе лечения достоверно возрастала эндотелий-зависимая вазодилатация, что свидетельствует об улучшении функционального состояния эндотелия на фоне приема Нолипрела®. Достоверно улучшились показатели МЦ, вырос исходно сниженный уровень простаглицина ($p < 0,01$), и снизилась исходно повышенная концентрация тромбоксана ($p < 0,01$). Уровень микроальбуминурии и протеинурии достоверно снижались ($p < 0,01$).

Заключение. Нолипрел® позитивно влияет на функцию эндотелия у пациентов с МС. Коррекция эндотелиальной дисфункции оказывает положительный эффект на сосуды всех калибров, изменяя их реакцию на вазоконстрикторы и, тем самым, улучшая показатели гемодинамики и гемостаза.

Ключевые слова: метаболический синдром, лечение, Нолипрел®, эндотелиальная дисфункция.

Aim. To study endothelial functional status dynamics in metabolic syndrome (MS) patients receiving Noliprel® therapy.

Material and methods. In 39 patients with diagnosed MS, endothelial functional status (reactive hyperemia and nitroglycerin tests), microcirculation (MC) and 24-hour blood pressure monitoring (BPM) parameters were assessed during 6-month Noliprel® therapy.

Results. After 6 month of Noliprel® therapy, systolic and diastolic BP levels significantly decreased ($p < 0.01$ and $p < 0.05$, respectively), 24-hour BPM parameters improved. Endothelium-dependent vasodilatation increased, that was a symptom of endothelial function improvement. MC parameters also improved, initially reduced prostacyclin level increased ($p < 0.01$), and initially increased thromboxane concentration decreased ($p < 0.01$). Microalbuminuria and proteinuria levels significantly reduced ($p < 0.01$).

Conclusion. Noliprel® improved endothelial function in MS patients. Endothelial dysfunction correction changed vascular reactivity to vasoconstrictors, regardless of vessel size, and therefore, improved hemodynamic and hemostatic parameters.

Key words: Metabolic syndrome, therapy, Noliprel®, endothelial dysfunction.

В настоящее время практически все группы лекарственных препаратов, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), подвергаются проверке на предмет их активности в отношении влияния на дисфунк-

цию эндотелия (ДЭ) [1,5,8]. В исследованиях последних лет показано, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), в частности периндоприл, способствуют ограничению аномальной релаксации сосудов у

больных артериальной гипертонией (АГ) [11], а диуретик индапамид оказывает прямое действие на сосуды посредством усиления синтеза простагландинов, потенцирования действия брадикинина и изменения трансмембранного транспорта кальция [6,7,13]. Однако все эти исследования проведены в эксперименте, клинических данных о влиянии индапамида на ДЭ практически нет. Вместе с тем, действие комбинированного применения периндоприла и индапамида на ДЭ не исследовалось. Располагая опытом применения препарата Нолипрел® при лечении АГ у больных сахарным диабетом типа 2 (СД-2), хотели бы сообщить о полученных результатах.

Цель настоящего исследования — изучение динамики функционального состояния эндотелия у больных с метаболическим синдромом (МС) при применении препарата Нолипрел® (Лаборатории Сервье, Франция).

Материал и методы

Под динамическим наблюдением находились 39 больных АГ и СД-2; из них 25 женщин и 14 мужчин, в возрасте от 48-67 лет (средний возраст $55,2 \pm 0,7$); длительность АГ — $4,4 \pm 0,6$ лет, а СД-2 — $3,9 \pm 0,5$ лет. У всех больных верифицирована АГ II степени (ст.) с очень высокой степенью риска. Уровень гликемии натощак — $6,8 \pm 1,6$ ммоль/л, а гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $7,6 \pm 0,6\%$. Индекс массы тела (ИМТ) в среднем был равен $31,3 \pm 2,4$. Все больные получали Манинил® 3,5 и Сиофор®. До включения в исследование 18 больных по поводу АГ практически не лечились, остальные нерегулярно принимали диуретики, антагонисты кальциевых каналов, β -адреноблокаторы. Препарат Нолипрел®, состоящий из комбинации периндоприла в дозе 2 мг и индапамида в дозе 625 мкг, больные принимали утром натощак в течение 6 месяцев; 30 пациентов — 1 таблетку, а 9 — по 2 таблетки утром. Все больные наблюдались в эндокринологическом центре города Ижевска, прошли обучение в «Школе больного сахарным диабетом» и были ориентированы на длительный прием препаратов.

В контрольную группу вошли 20 практически здоровых человек без диагностированного СД и других метаболических нарушений, не страдающие АГ, сопоставимые по возрасту и полу с исследуемой группой.

Динамическое наблюдение включало: оценку общего состояния, контроль за показателями артериального давления (АД), суточное мониторирование АД (СМАД), исследование уровней гликемии и HbA_{1c} .

Функциональное состояние эндотелия анализировали по нескольким параметрам. Дилатационные свойства плечевой артерии (ПА) изучали по методу [4] с помощью ультразвукового аппарата «Aloka 1700 Duna Vien» с линейным датчиком частотой 7,5 МГц. Определяли изменения диаметра ПА (ДПА) в ходе выполнения нитроглицериновой пробы и на фоне реактивной гиперемии. Для реактивной гиперемии на верхнюю треть плеча накладывали манжету сфигмоманометра и нагнетали воздух до давле-

ния, > систолического (САД) на 30 мм рт.ст., тем самым, останавливая кровоток в сосуде. Кровоток блокировали в течение 5 минут, затем быстро сдували манжету.

Метод оценки микроциркуляции (МЦ) при помощи бульбарной, конъюнктивальной биомикроскопии: утром, всем обследуемым после 10-15-минутного отдыха в положении сидя, определялись состояние МЦ при помощи оригинальной установки с использованием дополняющих друг друга методик: конъюнктивальной биомикроскопии на основе классификации и метода Книзели М. [2] в модификации В.С. Волкова с соавт. [3] с последующей компьютерной цифровой обработкой микроциркуляторных изображений, разработанной на кафедре внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения Ижевской государственной медицинской академии (зав. кафедрой — проф. В.В. Трусов). Обследование проводилось с помощью аппаратно-вычислительного комплекса, который состоял из телекапилляроскопа ТМ-1, щелевой лампы ЩЛТ-У4.2, компьютера IBM PC AT с системой обработки визуальной информации. С помощью оригинального пакета программ видеоизображение переводилось в цифровое и обрабатывалось с помощью математического аппарата, что способствовало объективизации полученных данных.

Для оценки поражения МЦ исследовали состояние периваскулярного пространства, сосудистинтраваскулярного кровотока с последующим расчетом конъюнктивальных индексов (КИ): «периваскулярный» конъюнктивальный индекс (КИ1) отражает общую плотность сосудистого русла, состояние проницаемости и ломкости микрососудов, степень липоидоза склер, выраженность геморрагий и сидероза; «сосудистый» (КИ2) отражает изменение тонуса и структуры микрососудов; «интраваскулярный» (КИ3) дает общее представление об интраваскулярном кровотоке и реологических свойствах крови; общий КИ (КИобш) интеграционный показатель нарушения МЦ.

Содержание простациклина и тромбксана в плазме периферической венозной крови изучалось радиоиммунологическим методом с помощью наборов фирмы «Clinical assay» (США).

Микроальбуминурию (МАУ) определяли количественно иммунохимическим методом с помощью реактивов «Microalbuminuria» фирмы «Orion Diagnostic» на анализаторе FP-900 «Labsystems» [9].

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ «STATISTICA 6.0». Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам, у всех больных, лечившихся Нолипрелом®, отмечено снижение САД со $172,5 \pm 5,3$ мм рт.ст. до $136,6 \pm 4,4$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), диастолического АД (ДАД) — с $92,7 \pm 3,8$ мм рт.ст. до $81,2 \pm 3,3$ мм рт.ст. ($p > 0,05$). Под влиянием лечения у больных значительно улучшилось общее состояние, нормализовался сон, уменьшились кардиалгии и головные боли.

Для наблюдаемых больных характерен целый ряд патологических нарушений циркадного ритма АД: практически у всех пациентов от-

существовал двухфазный суточный ритм АД без ночного его снижения (non-dipper) – 35 (90%) больных, а у 3 (8%) регистрировались подъемы АД по ночам (night-peaker). Утренние подъемы АД носили резкий скачкообразный характер и превышали исходные значения более чем на 19% – высокая вариабельность АД при длительной нагрузке давлением. После проведенного лечения у 25 больных (62%) снизилось АД в ночное время, что свидетельствует о переходе в группу «dipper». Улучшение показателей СМАД проявлялось в отсутствии эпизодов подъема АД в ночное время. К окончанию курса терапии пациентов с суточным профилем (СП) АД «night-peaker» зафиксировано не было. Утренний подъем АД оставался < 12%. Практически не отмечалось кризоподобных гипертонических реакций на эмоциональные и физические нагрузки. Время максимального подъема САД у больных сместилось на фоне терапии с обеденных (15,4±0,3) в утренние (10,2±0,4 ч) часы, достоверно снижаясь по абсолютной величине ($p<0,01$).

Исходные данные свидетельствуют об уменьшении ДПА у больных с МС 3,11±0,3 мм, у здоровых лиц 5,53±0,6 мм, ($p<0,05$). После компрессии он составлял 3,21±0,4 мм, у здоровых лиц 4,55±0,5 мм ($p<0,05$). Сразу после декомпрессии ДПА составлял 3,69±0,6 мм, а у здоровых лиц 4,92±0,3 мм ($p<0,05$); через 90 минут после декомпрессии 3,47±0,3, у здоровых лиц 5,33±0,5 мм ($p<0,05$).

Полугодовой прием Нолипрела® способствовал нормализации ДПА, он возрастал до 4,65±0,4 мм ($p<0,05$), а также достоверно улучшалась динамика ДПА при выполнении пробы с реактивной гиперемией. После компрессии 3,88±0,3 мм, сразу после декомпрессии 4,22±0,2 мм, через 90 минут после декомпрессии 4,63±0,5 мм ($p<0,05$). При этом скорость кровотока в фазу гиперемии возрастала от 1,7±0,3 до 2,2±0,4 м/с ($p<0,01$). У больных нитроглицерин в дозе 1 мг увеличивал ДПА на 9,2±0,3% ($p<0,05$). После 6-месячного лечения Нолипрелом® вазодилатирующий эффект нитроглицерина увеличивался до 15,3±0,5% ($p<0,01$). Некоторое увеличение внутреннего ДПА после приема нитроглицерина на фоне терапии может быть расценено, как проявление потенцирующего влияния компонентов препарата Нолипрел® на вазодилатирующую активность нитрата.

Степень возрастания эндотелий-зависимой вазодилатации в процессе лечения препаратом Нолипрел® имела прямую корреляционную взаимосвязь с выраженностью снижения САД ($r=0,55$; $p<0,01$) и его «нагрузки» в ночное время ($r=0,45$; $p<0,01$).

Сосудистые нарушения характеризовались изменением структуры сосудистой стенки в виде неравномерности калибра венул и артериол. Количество функционирующих арочных капилляров перелимба уменьшалось, образуя зоны ишемии. У больных отмечалось обеднение сосудистых зон за счет запустения мелких сосудов. Спазм артериол на фоне венозного полнокровия изменял артериоло-венозное соотношение. Патологическая извитость сосудов определялась в 46%. Внутрисосудистый кровоток у больных с МС значительно отличался от такового у здоровых лиц. Агрегация форменных элементов приводила к образованию крупных глыбок-агрегатов, что изменяло картину кровотока; вместо равномерного и мелкозернистого в норме, определялся медленный, четкообразный кровоток. Развивался, так называемый, сладж-синдром.

Основной причиной выраженных структурных изменений МЦ у больных с МС является сочетание специфических микроангиопатий, обусловленных АГ и СД-2. У пациентов страдают артериальный и венозный сегменты, что свидетельствует о нарушении нейрогуморальной регуляции сосудов, развитии автономной нейропатии, изменении их структуры, ДЭ и нарушениях гемостаза [10,12].

При назначении препарата Нолипрел® в течение 6 месяцев отмечалось улучшение показателей МЦ (рисунок 1).

КИ1 снижался на 61% (2,7±0,2 до лечения и 1,2±0,2 после; $p<0,05$), КИ2 – на 38% (7,6±0,5 и 5,0±0,3; $p<0,05$); КИ3 – на 64% (7,7±0,4 до лечения и 3,2±0,3 после него; $p<0,05$); КИобщ – на 52% (17,3±0,4 и 9,5±0,2; $p<0,05$). Наиболее отчетливая положительная динамика наблюдалась при интраваскулярных нарушениях: разрешался сладж-синдром, характер кровотока изменялся с четкообразного на штрих-пунктирный; уменьшались явления микротромбоза. Терапия Нолипрелом® положительно влияла и на сосудистые изменения, характерные для больных с МС: уменьшалась извитость сосудов; нормализовалось отношение вены/капилляры; снижалось число и выраженность микроанев-

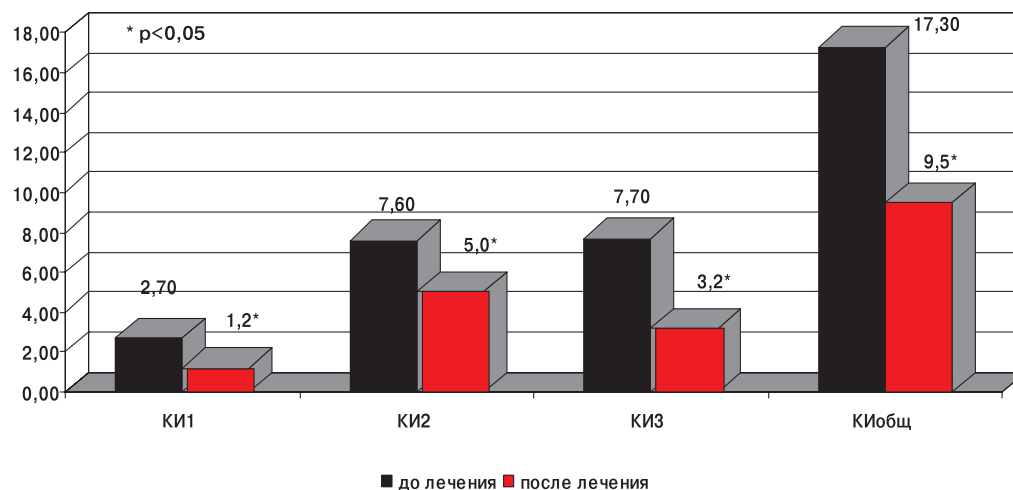


Рис. 1 Динамика показателей МЦ у больных с МС под влиянием терапии Нолипрелом®.

ризм; улучшалась микрососудистая проницаемость, что подтверждается уменьшением степени выраженности переваскулярного отека, сидероза и липоидоза.

Уровень простациклина у больных с МС был достоверно ниже ($65,3 \pm 3,3$ пг/мл), чем в контрольной группе ($101,2 \pm 4,2$ пг/мл). Было выявлено повышение содержания в крови стабильного метаболита тромбосана В. Его средний уровень у здоровых лиц составил $150,3 \pm 9,7$ пг/мл, а у больных с МС – $218,4 \pm 6,2$ пг/мл ($p > 0,01$). Соотношение простациклин/тромбосан составляло 0,3 при норме 0,6. Пролонгированная терапия Нолипрелом® способствовала тому, что синтез простациклина возрастал до $93,6 \pm 3,2$ пг/мл ($p < 0,01$), а содержание тромбосана снижалось до $183,3 \pm 5,1$ пг/мл ($p < 0,01$), соотношение увеличивалось до 0,51 (рисунок 2).

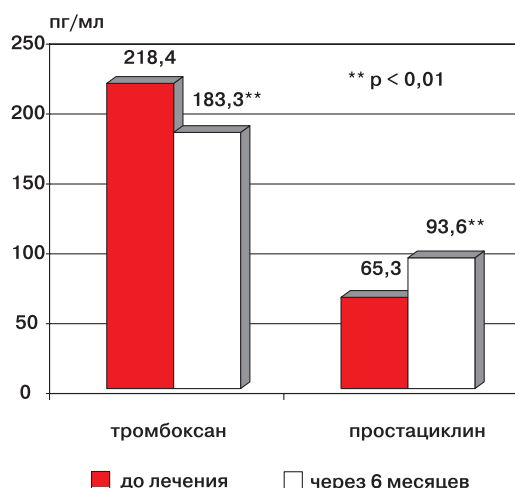


Рис. 2 Показатели тромбосан-простациклиновой системы у пациентов с МС на фоне терапии Нолипрелом®.

Известно, что тромбоциты участвуют в патогенезе атеросклеротических повреждений и тромбоза [8]. Фиксируясь на измененных участках эндотелия, тромбоциты высвобождают митогенные вещества, например тромбоцитарный фактор роста, усугубляя уже имеющиеся повреждения до стадии разрыва эндотелия и развития тромбоза. Угнетение продукции агрегата тромбоцитов тромбосана под влиянием комбинации малых доз индапамида и периндоприла оказывает лечебно-профилактический эффект.

Результаты проведенных исследований показали, что у 28 больных (72%) диагностировали МАУ, а у 11 протеинурию (28%).

Выраженность МАУ у больных до лечения составила 286 ± 12 мг/сут. Снижение ее уровня отмечалось уже через два месяца терапии до $144,2 \pm 8,2$ мг/сут. ($p < 0,05$), а через 6 месяцев МАУ уменьшилась до $78,6 \pm 6,9$ мг/сут. ($p < 0,01$). Уровень протеинурии, составлявший до лечения $683,7 \pm 21,2$ мг/л, через 6 месяцев комбинированной терапии сократился до $132,5 \pm 11,3$ мг/л ($p < 0,01$).

Заключение

Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты демонстрируют позитивное влияние препарата Нолипрел® на ДЭ у больных СД-2 с АГ.

Коррекция ДЭ под влиянием препарата Нолипрел® оказывает положительное влияние на сосуды всех калибров, изменяя их реакцию на вазоконстрикторные вещества, предотвращая «взрывы» атеросклеротических бляшек, улучшая показатели гемостаза.

Литература

1. Визир В.А., Березин А.Е. Перспективы реверсии эндотелиальной функции у больных с застойной сердечной недостаточностью. Клин мед 2000; 7: 36-9.
2. Волков В.С., Аникин В.В., Троцюк В.В. Состояние микроциркуляции у больных стенокардией. Кардиология 1977; 5: 41-4.
3. Жмеринский К.В. Состояние микроциркуляции и влияние на нее далагрина у больных сахарным диабетом. Автореф канд мед наук. Хабаровск 2001.
4. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных артериальной гипертензией. Кардиология 1998; 3: 37-41.
5. Berk BC, Alexander RW. Biology of the vascular wall in hypertension. In: Renner RM, ed. The Kidney. Philadelphia: WB Saunders 1996; 2049-70.
6. Bouziz H, Benetos A, Safar ME. Effects of indapamide in Dahl rats interaction with bradykinin. Jris Report 1992; 65: 2000-13.
7. Boulanger CM, Mombouli JV, Vanhoutte PM. Indapamide inhibits endothelium dependent contractious in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. Fundan Clin Pharmacol 1993; 7: 443-8.
8. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ. Non-invasive detectio of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-5.
9. Cerasola G. Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complication in essential hypertension. J Hypertens 1996; 14: 915-20.
10. Dittmar S, Polanowska-Grabowska R, Gear ARL. Platelet adhesion to collagen under flow conditions in diabetes mellitus. Thromb Res 1999; 74: 273-83.
11. Giugliano D, Marfella R, Acampora R. Endothelial dysfunction in patient's wits diabetes and hypertension: effect of perindopril and carvedilol. 5th International Symposium on Ace Inhibition and Other Inhibitors of the Renin-Angiotensin System 1997; 58.
12. Stirlan AO, Suta R, Rosenkranzer A, et al. Complex vessel dysfunction following a physiological fest meat challenge in Type 2 diabetes mellitus. Eur Assoc for the study of Diabetes 2002; Abs 1191, A 384.
13. Uehara Y, Kamabata Y, Shirahuse H, Wada K. Radical scavenging properties of idapamide and renal protection in Dahl salt-sensitive rat. Hypertens Res 1992; 15: 17-26

Поступила 31/10-2005