

МЕТОДЫ СТИМУЛЯЦИИ СЕКРЕЦИИ ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С ПОЗИЦИИ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Калинин Р.Е., Пшенников А.С.

ГОУ ВПО РязГМУ Минздравсоцразвития России,
кафедра ангиологии, сосудистой оперативной хирургии, г. Рязань

УДК: 616.718-007.271:54-31:611.018.74-008.6

Резюме

В открытое, рандомизированное, выполненное в соответствии с критериями ICH GCP исследование вошли 5 групп больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК) IIA-III стадий по классификации Покровского-Фонтена. Пациенты 1-й группы принимали небиволол в дозе 5 мг/сут., 2-й – периндоприл – 5–10 мг/сут, 3-й – L-аргинин по 500 мг 2 раза/сут. в течение 30 суток, 4-й группе выполнялась перемежающаяся пневмокомпрессия (7 сеансов), 5-я – группа сравнения. Пациенты 5-ой группы получали традиционную консервативную терапию (декстраны, дезагреганты) в соответствии с Национальными рекомендациями без препаратов, обладающих эндотелиотропными эффектами. Через 1 месяц на фоне консервативной терапии в 1-й группе определялся прирост NO на 72%, во 2-й – на 95%, в 3-й уровень NO вырос в 5,4 раза (539%). Достоверное увеличение метаболитов NO нашло отражение в коррекции клинической картины и функциональных пробах. Прирост тредмил-теста в группах составил 22, 20 и 32% соответственно. Показатели теста с эндотелийзависимой вазодилатацией увеличились в трех группах, превысив нормальные значения в среднем на 15–25% ($p < 0,05$). После курса пневмокомпрессии в 4-й группе прирост метаболитов NO составил 90%, что сопровождалось увеличением тредмил-теста на 73%, лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) – на 23%, теста с эндотелийзависимой вазодилатацией – на 46% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными уровнями.

Применяемые препараты, перемежающаяся пневмокомпрессия перспективны в отношении влияния на функциональное состояние эндотелия и могут быть использованы в комплексном лечении ОААНК.

Ключевые слова: перемежающаяся пневмокомпрессия, эндотелиотропная терапия, эндотелиальная дисфункция, оксид азота.

В настоящее время функциональному состоянию эндотелия придается большое значение при изучении этиологии, патогенеза облитерирующего атеросклероза, а также в прогрессировании заболевания, развитии осложнений [1, 11]. Основным активным метаболитом, определяющим функциональное состояние эндотелия, большинство авторов признают оксид азота (NO), являющийся локальным тканевым гормоном с множественными эффектами – от противовоспалительного до сосудистых эффектов и стимуляции ангиогенеза [2, 12].

Считается, что снижение уровня NO у пациентов является фактором риска прогрессирования атеросклероза, рестеноза зоны реконструкции после хирургического и эндоваскулярного лечения. Между тем доказано, что повышение уровня NO имеет благоприятный прогностический признак [1]. Таким образом, ключевые роли играют процессы синтеза оксида азота.

Стимулировать образование NO возможно приемом L-аргинина, условно-незаменимой аминокислоты. Аргинин является субстратом NO-синтаз в синтезе NO [2, 4].

METHODS OF STIMULATION OF NITRIC OXIDE PRODUCTION IN PATIENTS WITH PERIPHERAL OCCLUSIVE ARTERIAL DISEASE CONSIDERING IMPROVEMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

Kalinin R.E., Pshennikov A.S.

The open randomized trial meeting ICH GCP criteria included 5 groups of patients with peripheral occlusive arterial disease stage IIA-III according to the Fontaine classification in modification by Pokrovsky. The first group was given 5mg of nebivolol qd po, the second was given perindopril 5, 10 mg qd po, the third – L-arginine 500mg bid po during 30 days, patients in the 4th group underwent a short-course intermittent pneumocompression (7 procedures). Patients in the 5th group (control group) underwent traditional conservative therapy (dextrans, antiagregants) according to the National guidelines excluding endotheliotropic treatment. After a 30-days period following conservative therapy we observed a 72% increase of NO level in the first group, 95% increase in the 2nd group and 539% increase in the 3rd. A reliable increase of nitric oxide metabolites correlated with improvement in clinical findings as well as functional tests. Treadmill test improved by 22%, 20%, and 32% respectively. Rheographic test reflecting endothelium-related vasodilatation improved in all study groups and its values exceeded the baseline by 15–25% ($P < 0,05$). Short-course intermittent pneumocompression in the 4th group was followed by a 90% increase of NO metabolites, 73% and 23% improvement of treadmill test and ankle-brachial pressure index respectively as well as improvement of rheographic test by 46% compared to baseline levels.

All methods of conservative treatment used in the trial improve the functional state of endothelium and should be considered for combination therapy in patients with peripheral occlusive arterial disease.

Keywords: Intermittent pneumocompression, endotheliotropic therapy, endothelial dysfunction, nitric oxide.

NO-зависимая релаксирующая реакция находится в норме в состоянии равновесия с констрикторными эффектами ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Однако в процессе развития атеросклероза начинает преобладать РАС. Так, ангиотензин II (АТ-2) обладает прямыми повреждающими эндотелий-эффектами. В частности, он расщепляет брадикинин на неактивные продукты, ингибируя тем самым выработку NO. Кроме того, АТ-2 способствует выработке активного кислорода, вызывая «окислительный стресс», который, помимо прочего, нейтрализует уже выработанный NO. Наконец, АТ-2 через рецептор воздействует на фактор NFκB. Последний способствует выработке провоспалительных веществ: молекул адгезии, цитокинов, хемоаттрактантов, что, по сути, является одним из основных повреждающих эффектов в развитии и прогрессировании атеросклероза [2].

Возможный путь коррекции дисбаланса между NO и АТ-2 – это прием препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), например,

периндоприла, который подтвержден в экспериментальных работах.

Ингибируя действие фермента, эти препараты соответственно противостоят двум точкам приложения фермента. С одной стороны, это собственно ингибирование выработки АТ-2 со всеми вытекающими последствиями. А с другой – ингибирование разложения брадикинина, который, как уже говорилось, обладает сосудорасширяющей активностью. Логично предположить, что периндоприл должен блокировать этот механизм, проявляя тем самым антиатеросклеротическое действие. Таким образом, периндоприл способен улучшать или, по крайней мере, восстанавливать функциональное состояние эндотелия (ФСЭ). За счет увеличения содержания брадикинина происходит нарастание экспрессии генов эндотелиальной NO-синтазы [13]. С другой стороны, уменьшается окислительный стресс. В итоге происходит повышение образования NO и снижение его разрушения.

Следующий возможный путь коррекции ФСЭ – это прием небиволола, широко используемого β_1 -адреноблокатора (см. ниже) с сосудорасширяющими свойствами, обладающего двумя основными фармакологическими эффектами: высокоселективной блокадой β_1 -адренорецепторов и модулирующим действием в отношении высвобождения NO эндотелием сосудов [14, 16].

Таким образом, небиволол лишен неблагоприятного вазопрессорного действия на периферические сосуды, характерного для многих β -блокаторов. Механизм действия препарата сложный и до конца не выяснен. Более точный механизм потенцирования системы L-аргинин–NO пока неизвестен, но, по-видимому, он не связан с блокадой β -адренорецепторов. Под действием небиволола происходит стимуляция активности NO-синтазы в эндотелиальных клетках и увеличение продукции NO, что вызывает эндотелийзависимую релаксацию артерий [17]. Кроме того, установлено дезагрегационное действие небиволола и уменьшение системного оксидантного эффекта при его приеме. Небиволол конкурентно и избирательно блокирует синаптические и внесинаптические β_1 -адренорецепторы, делая их недоступными для катехоламинов. Препарат модулирует высвобождение эндогенного вазодилатирующего (релаксирующего) фактора – оксида азота – в эндотелии сосудов, играющего важную роль в качестве эндогенного регулятора сосудистого тонуса. Повреждение и дисфункция эндотелия при атеросклерозе и ангиопатиях приводит к снижению выработки NO, что вызывает вазоконстрикцию, нарушение кровотока и ишемию. Эндотелиальная дисфункция рассматривается как один из важнейших компонентов патогенеза сосудистых заболеваний, поскольку способствует нарушению кровотока, развитию и прогрессированию атеросклероза. Проведенные исследования показали, что применение небиволола приводит к улучшению эндотелиальной функции: достоверно повышает активность эндотелиальной NO-синтазы в культуре клеток и уровень стабильных метаболитов NO в сыворотке крови, достоверно увеличивает эндотелийзависимую вазодилатацию [5].

Согласно национальным рекомендациям по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Москва 2010) [4] представленные препараты не противопоказаны пациентам с заболеванием периферических артерий.

Применение перемежающейся пневмокомпрессии (ППК) у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей до сих пор остается под большим вопросом. В литературе встречаются описания возможного использования ППК в комплексном лечении данной патологии, эффект обеспечивается за счет воздействия на регионарную гемодинамику, микроциркуляцию и обмен кислорода в тканях нижних конечностей [6, 8–10, 15]. ППК оказывает благоприятное воздействие на систему гемостаза как на местном, так и на системном уровне [2, 10]. По данным клиники Мейо, у 40–48% больных с критической ишемией и незаживающими ранами применение ППК способствовало сохранению конечности и заживлению ран [9]. О механизме воздействия ППК на артериальный кровоток известно очень мало. Доказано ее действие на функциональное состояние эндотелия; так ППК *in vitro* стимулирует выброс оксида азота (NO) из эндотелия в эксперименте с эндотелиальной клеточной культурой и в эксперименте на животных [10], однако клинические исследования единичны.

Цель исследования

Выявить действие ППК, препаратов групп ИАПФ (периндоприл), β -адреноблокаторов (см. выше) (небиволол) и L-аргинина на продукцию оксида азота как основного маркера эндотелиальной дисфункции (ЭД) у больных ОААНК IIa–III стадий по классификации Покровского-Фонтена. Определить связь между количеством метаболитов NO и клиническим эффектом.

Материалы и методы

В открытое, рандомизированное, выполненное в соответствии с критериями ICH GCP исследование вошли 5 групп больных ОААНК IIa–III стадий по классификации Покровского-Фонтена. Пациенты 1-ой принимали небиволол в дозе 5 мг/сут., 2-ой – периндоприл – 5–10 мг/сут., 3-ей – L-аргинин по 500 мг 2 раза/сут. в течение 30 суток в 4-ой проводилась ППК, 5-я – группа сравнения. Пневмокомпрессию выполняли на приборе Doctor Life Model: DL-2002 В в режиме «сдвоенная бегущая волна». Давление ППК выбиралось индивидуально, исходя из измерения ЛПИ (10 мм рт.ст.+АД на нижних конечностях). Среднее давление составило 74 мм рт.ст. Курс ППК – 7 сеансов. Группы включали по 20 человек, были сопоставимы по гендерному типу, возрасту и полу. В данном исследовании использовалась специальная программа регистрации метаболитов NO, ЛПИ, «реактивной гиперемии» («РГ»), безболевой ходьбы, которые мониторировались до начала лечения, через 7 сут., через 1 месяц. В исследование не включались больные с язвами и гангреной конечностей (IV стадией

заболевания по классификации Покровского-Фонтена), с тяжелой кардиальной патологией, сахарным диабетом. Все пациенты, вошедшие в исследование, в данную госпитализацию получали традиционную консервативную терапию в соответствии с национальными рекомендациями, небиволол, периндоприл назначались по строгим показаниям с учетом соматического статуса.

Суммарное количество метаболитов NO определяли фотокolorиметрическим методом [7]. Измерение ЛПИ и теста с «РГ» проводили стандартными методами.

Для статистической обработки использован пакет офисных программ Microsoft Office Excel. Расчеты проводились с использованием параметрических и непараметрических методов статистической обработки. Проводили определение средних значений (M), средней арифметической ошибки (m). При оценке существенности различий между средними величинами вычисляли коэффициент достоверности (p) по критериям (T) Стьюдента. За уровень достоверности была принята вероятность различия 95% ($p < 0,05$).

Результаты

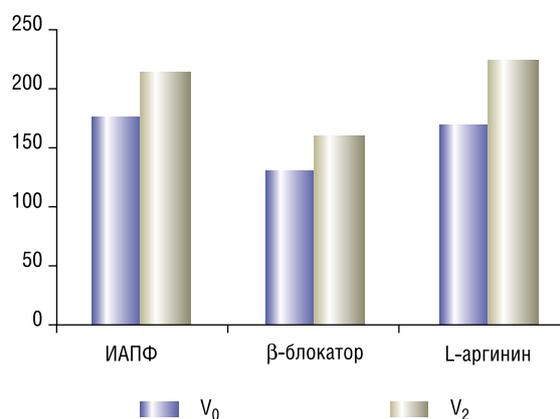
Исходный уровень метаболитов NO во всех группах равнозначный. Через 1 месяц на фоне консервативной терапии в 1-ой группе был зафиксирован прирост NO на 72%, во 2-ой – на 95%, в 3-ей уровень NO вырос в 5,4 раза (539%). Достоверное увеличение метаболитов NO нашло отражение в коррекции клинической картины и функциональных пробах. Прирост тредмил-теста в группах составил 22, 20 и 32% соответственно. Показатели теста с «РГ» увеличились в трех группах, превысив нормальные значения в среднем на 15–25% ($p < 0,5$). Существенных изменений в ЛПИ в 1-ой и 2-ой группах не наблюдалось, недостоверный прирост получен после приема L-аргинина, он составил 0,07–0,04 ЕД. Нежелательных явлений не зарегистрировано (табл. 1).

У больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей увеличение дистанции, пройденной без возникновения боли, является важным критерием лечения и способствует улучшению качества жизни пациентов, что отразилось в наибольшей степени в 3-ей группе (прирост на 32%) (рис. 1).

После курса ППК прирост метаболитов NO составил 90% ($13,19 \pm 1,51$ мкМ), что сопровождалось увеличением тредмил-теста на 73% ($277,5 \pm 39,35$ м), ЛПИ – на 23% ($0,68 \pm 0,05/0,64 \pm 0,056$), теста с эндотелийзависимой вазодилатацией – на 46% ($19 \pm 1,38\%$) ($p < 0,05$) по сравнению с исходными уровнями (табл. 2, рис. 2).

ППК оказывает положительный клинический эффект на пациентов с заболеваниями периферических артерий. Клиническое улучшение в плане увеличения дистанции, проходимой без боли, сопровождалось увеличением концентрации метаболитов NO. Клинический эффект ППК очевидно связан с повышением уровня NO в крови и его физиологическими возможностями. Положительный эффект непродолжителен, и уже к 30-му дню наблюдения отмечается обратная негативная тенденция, не достигающая, однако, исходного уровня по исследуемым показателям. ППК стимулирует выброс оксида азота, который является составной частью кратковременного положительного клинического эффекта.

В контрольной группе все изменения исследуемых параметров были статистически недостоверны и не имели выраженных тенденций к росту.



V₀ – исходный уровень; V₂ – уровень через 1 мес. на фоне терапии; ИАПФ – ингибитор ангиотензин превращающего фермента ($p < 0,05$).

Рис. 1. Изменение тредмил-теста в изучаемых группах

Табл. 1. Динамика изучаемых показателей в группах, получавших эндотелиотропную терапию

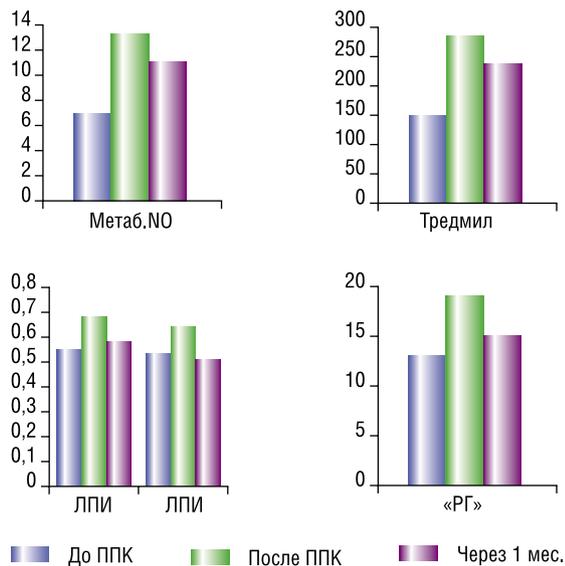
P<0,05	NO, мкМ		Тредмил, м	
	V ₀	V ₂	V ₀	V ₂
	5,29±0,68	9,11±1,1	177,5±49	214 ±60
	5,64±1,01	10,73±1,07	131,5±37	160 ±41
	5,3±0,78	28,57±0,87	170±34,6	225,92±37,5
	ЛПИ		«РГ», %	
	V ₀	V ₂	V ₀	V ₂
	0,56/0,75±0,04/0,04	0,57/0,75±0,05/0,05	9,5±0,65	11,4±0,57
	0,64/0,6±0,06/0,07	0,63/0,61±0,08/0,07	10,9±0,7	14,1±1,3
	0,65/0,63±0,06/0,06	0,72/0,67±0,07/0,06	9,8±0,67	14,9±1,1

Примечание: V₀ – исходный уровень; V₂ – уровень через 1 мес. на фоне терапии; NO – оксид азота; ИАПФ – ингибитор ангиотензин превращающего фермента; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; РГ – тест с реактивной гиперемией.

Табл. 2. Результаты измерения исследуемых клинических параметров до, после перемежающейся пневмокомпрессии и через 1 месяц в 4-ой группе

Параметры	М±м		
	До ППК	После ППК	Через 1 мес.
Метаболиты NO, мкМ	6,90±1,17	13,19±1,51	10,98±1,31
Тредмил, м	160,5±31,9	277,5±39,35	216,5±29,65
ЛПИ	0,55±0,06/0,53±0,05	0,68±0,05/0,64±0,056	0,58±0,053/0,51±0,051
«РГ», %	13±0,76	19±1,38	15±1,11
Уровень надежности	P<0,05		

Примечание: мкМ – микромоль; м – метр; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; РГ – реактивная гиперемия; ППК – перемежающаяся пневмокомпрессия; NO – оксид азота.



NO – оксид азота; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс;
РГ – реактивная гиперемия; ППК – перемежающаяся пневмокомпрессия.

Рис. 2. Основные тенденции изменения исследуемых клинических параметров в 4-ой группе

Выводы

- Исследуемые препараты и ППК перспективны в отношении влияния на функциональное состояние эндотелия и могут быть использованы в комплексном лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.
- У пациентов, принимавших L-аргинин, через 1 месяц наблюдения клинический эффект лечения превосходил показатели в других консервативных группах.
- Положительные эффекты от ППК совсем непродолжительны и уже к 30-му дню приближаются к исходным значениям.
- Повышение уровня оксида азота в крови явилось механизмом положительного клинического эффекта, проявившемся в увеличении дистанции, пройденной без боли, что бесспорно повышает качество жизни больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Литература

- Калинин Р.Е. Комплексная оценка функционального состояния эндотелия у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей при различных методах оперативного лечения: Дис... д-ра мед. наук / Р.Е. Калинин. – Рязань, 2008. – 250 с.
- Киричук В.Ф. Дисфункция эндотелия / В.Ф. Киричук, П.В. Глыбочко, А.И. Пономарева. – Саратов: изд-во Саратовского мед.ун-та, 2008. – 129 с.
- Клиническая ангиология: Руководство / под ред. А.В. Покровского: в 2 т. – М.: Медицина, 2006. – Т. 1. – 808 с. – Т. 2. – 888 с.
- Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией. Часть 1. Периферические артерии. Москва, 2010. – 78 с.
- Небиеридзе Д.В. Метаболические и сосудистые эффекты β-адреноблокаторов / Д.В. Небиеридзе, Р.Г. Оганов // Справочник поликлинического врача. – 2007. – № 5. – С. 27–31.
- Применение ритмической пневмокомпрессии для лечения больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей / Е.М. Липницкий [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 22–26.
- Пшениников А.С. Одноэтапный метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / А.С. Пшениников // Материалы науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста». – Рязань: РИО РязГМУ, 2010. – С. 183–185.
- A prospective randomized controlled study with intermittent mechanical compression of the calf in patients with claudication / J. De Haro et al. // Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2010. – 51(4). – P. 857–62.
- Intermittent compression pump for non-healing wounds in patients with limb ischemia. The Mayo Clinic experience (1998-2000) / V.M. Montori et al. // International Angiology. – 2002. – 21. – P. 360–9.
- Intermittent pneumatic compression in stable claudicants: effect on hemostasis and endothelial function / E.Sutkowska et al. // International Angiology. – 2009. – 28(5). – P. 373–9.
- Luscher T.F., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator / T.F. Luscher, G.Noll // Atherosclerosis. – 1995 Dec. – 118 Suppl: P. 81–90.
- Moncada S. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator / S. Moncada, R.M. Palmer, E.A. Higgs // Hypertension. – 1988 Oct. – 12(4). – P. 365–72.
- Preservation of endothelium-dependent vascular relaxation in cholesterol-fed rabbit by treatment with the calcium blocker PN 200110 / J.B. Habib et al. // Circ Res. – 1986. – 58. – P. 30–59.
- Process of Care Partly Explains the Variation in Mortality Between Hospitals After Peripheral Vascular Surgery / K.E. Hoeks et al. // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2010. – 40. – P. 147–154.
- Randomized study on the effects of different strategies of intermittent pneumatic compression for lower limb claudication / A. Berni et al. // Giornale di Chirurgia. – 2009. – 30:6–7. – P. 269–73.
- Weber M.A. The role of the new beta-blockers in treating cardiovascular heart disease / M.A. Weber // Am J Hypertens. – 2005. – Vol. 18, No. 12 (Pt 2). – P. 169–176.
- Willem-Jan Flu. Timing of pre-operative beta-blocker treatment in vascular surgery patients / Flu Willem-Jan et al. // J Am Coll Cardiol. 2010. – 56(23). – 1922–9.

Контактная информация

Пшениников Александр Сергеевич
Тел.: +7 (910) 900-95-23
e-mail: Pshennikov1610@rambler.ru