

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОК С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н.В. Кулакова, Т.А. Семиглазова, С.И. Ксенёва, И.В. Тарасова, И.В. Мареев, Е.В. Бородулина, В.В. Удут

НИИ фармакологии СО РАМН, Томск

E-mail: mmu@pharm.tsu.ru

NONSTEROID ANTIINFLAMMATORY DRUGS IN ENDOTHELIAL DYSFUNCTION CORRECTION IN WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION

N.V. Kulakova, T.A. Semiglazova, S.I. Kseneva, I.V. Tarasova, I.V. Mareev, E.V. Borodulina, V.V. Udut

Institute of Pharmacology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia

В исследование включены 48 женщин (средний возраст – 55,92±1,56). Основным критерий включения – наличие артериальной гипертензии (АГ) не менее 3–5 лет. Пациентки разделены на 2 группы, в первой группе антигипертензивная терапия дополнена блокатором ЦОГ-1 ацетилсалициловой кислотой в дозе 150 мг (кардиомагнил, “NYCOMED DANMARK, ApS”) однократно в сутки, во второй – ингибитором ЦОГ-2 целекоксибом (целебрекс, “SEARLE division of Monsanto pls”) в суточной дозе 200 мг. Срок динамического наблюдения с активным терапевтическим вмешательством составил 2 недели. Интенсивность воспалительной реакции оценивали по уровню sICAM-1 и СРБ, о функциональном состоянии эндотелия судили по эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) с применением ультразвука высокого разрешения. При статистической обработке использовали методы вариационной статистики. Показано, что АГ сопровождается дисфункцией эндотелия (ДЭ). Применение нестероидных противовоспалительных препаратов, независимо от тропности к формам циклооксигеназ, способствует купированию проявлений эндотелиальной дисфункции у пациентов с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, воспаление, ЦОГ-1, ЦОГ-2, НПВС.

Forty eight women (middle age 55,92±1,56) took part in the study. Presence of arterial hypertension for not less than 3–5 years was considered to be an essential criterion of inclusion. The patients were divided into 2 groups, in the first group the antihypertension therapy was added by blocker COX-1 acetylsalicylic acid at a dose of 150 mg (Cardiomagnyl, “NYCOMED DANMARK, ApS”) once a day, in the second group – by inhibitor COX-2 celecoxib (Celebrex, “SEARLE division of Monsanto pls”) at a daily dose of 200 mg. The term of dynamic supervision was 2 weeks of active therapeutic intervention. The intensity of inflammation was estimated according to the level of sICAM-1 and CRP; functional condition of endothelium was estimated according to endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) using ultrasound of high permission. The methods of variation statistics were used in statistical processing. The research showed that arterial hypertension was accompanied by ED. The use of nonsteroid antiinflammatory drugs, irrespective of tropism to forms of cyclooxygenases, leads to reduction of endothelial dysfunction in patients with AH.

Key words: arterial hypertension, endothelial dysfunction, inflammation, COX-1, COX-2, NSAIDs.

Введение

В формировании ДЭ при АГ одна из ведущих ролей принадлежит активации провоспалительного потенциала сосудистой стенки [1, 6]. Клинические рекомендации и протоколы ведения пациентов с АГ не предусматривают воздействия на обозначенное звено патогенеза. При этом ряд антигипертензивных препаратов через иные механизмы проявляют активность в коррекции ДЭ [2, 5, 9]. Вполне закономерным представляется интерес к изучению возможности использования с этой целью препаратов, механизм действия которых связан с подавлением воспаления, а именно группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Наличие двух изоформ циклооксигеназ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), с блокадой которых связан механизм действия препаратов, разделяет их по селективности и фармакодинамике. Так, если ЦОГ-1 уча-

ствует в реализации ряда физиологических функций, а ее блокадой в основном достигается дезагрегантный эффект, то ЦОГ-2 секретируется при формировании целого ряда патологических реакций, в том числе воспаления, а ее блокада, купируя последние, практически не влияет на систему гемостаза [4, 7].

В исследовании изучены возможности использования препаратов группы НПВС в коррекции ДЭ у пациенток с АГ.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 48 пациенток (средний возраст 55,92±1,56). Основным критерием включения в исследование было наличие артериальной гипертензии не менее 3–5 лет. Диагноз верифицировался на основании анамнестических данных, результатов физи-

кальных данных, ЭКГ, каузного измерения артериального давления, лабораторных тестов. Все включенные в исследование пациенты получали стандартную антигипертензивную терапию в режиме моно- или комбинированного назначения лекарственных средств [4, 8]. После выполнения предусмотренных протоколом исследования диагностических тестов пациентки были разделены на две группы. Лицам, вошедшим в 1-ю группу, антигипертензивная терапия была дополнена блокатором ЦОГ-1 ацетилсалициловой кислотой в дозе 150 мг (кардиомагнил, "NYCOMED DANMARK, ApS") однократно в сутки. Пациентам 2-й группы назначался ЦОГ-2 ингибитор целекоксиб (целебрекс, "SEARLE division of Monsanto pls") в суточной дозе 200 мг. Срок динамического наблюдения с активным терапевтическим вмешательством составил 2 недели.

Интенсивность воспалительной реакции оценивали по уровню ее маркеров в крови: молекул межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) и С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием реактивов "BENDER MEDSYSTEMS" (Австрия) на ридере "STAT FAX 2100" AWARENESS TECHNOLOGY INC (США) с программным обеспечением "Plate Stat".

Для оценки функционального состояния эндотелия использовался неинвазивный метод определения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) с применением ультразвука высокого разрешения, разработанный Celermajer D. с соавт. [10, 11] в модификации Hirooka Y. с соавт. [12] и Ивановой О.В. с соавт. [3], на аппарате "PHILIPS EN VISOR C".

Для обработки результатов использовали методы вариационной статистики. Количественные показатели выражали в виде $M \pm m$. Для всех статистических тестов различия были достоверными при $p < 0,05$. Для порядковых признаков внутри- и межгрупповые различия оценивали непараметрическими тестами: ранговый тест Уилкоксона для парных случаев и U-тест Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков использовали метод углового преобразования Фишера. Для оценки силы взаимосвязи между количественными признаками проводилось вычисление коэффициента корреляции (Kk). При анализе учитывались только связи с коэффициентом корреляции $Kk > 0,5$, характеризующие меру сильной линейной зависимости между признаками и отражающие жесткость взаимосвязи анализируемых параметров.

длит к нарушению равновесия в системах модуляции сосудистого тонуса с преобладанием вазоконстрикции, поддерживая высокий уровень АД и усугубляя проявления ДЭ.

В первую очередь следует обратить внимание на 100%-ное присутствие у обследованных пациенток УЗИ выявляемой ДЭ. При этом по результатам слепой рандомизации уровень ЭЗВД в сравниваемых группах статистически значимо не различался, но, тем не менее, имел меньшие значения у пациенток, принимавших целекоксиб (таблица).

Проведение используемых вариантов терапии обеспечило позитивную динамику показателей ЭЗВД. В группе пациентов, получавших АСК, величина коэффициента имела тенденцию к увеличению и к 14-м суткам терапии составила $9,37 \pm 1,77\%$, что на $28,3\%$ превысило исходный уровень ($7,30 \pm 1,87\%$), $p > 0,05$. Применение целекоксиба также привело к не менее выраженному приросту ЭЗВД на $28,9\%$, до $6,42 \pm 1,03\%$ в сравнении с исходным – в $4,98 \pm 1,15\%$ ($p > 0,05$).

Параллельно с оценкой динамики ЭЗВД мониторировалось поведение маркера повреждения эндотелия – уровня sICAM-1 и концентрации ведущей характеристики каскадной реакции воспаления – СРБ (таблица). Как видно из представленных данных, у пациентов, вошедших в исследование, уровни молекул межклеточной адгезии и концентрация СРБ либо находились на верхней границе референтных значений (1-я группа), либо несколько превышали таковые (2-я группа). Обращает на себя внимание и исходное, статистически значимое превышение уровня sICAM-1 и концентрации СРБ во 2-й группе, что в принципе предопределило дополнение базисной терапии целекоксибом пациенткам именно этой группы. Несомненный интерес представляет и высокий коэффициент корреляции (Kk) между этими характеристиками и ЭЗВД ($Kk = -0,86$ и $-0,79$ для sICAM-1 и СРБ соответственно), что свидетельствует в пользу сопряженности или даже зависимости интегральной характеристики эндотелиальных функций – ЭЗВД от секреторной активности эндотелия и наличия воспалительного процесса.

Используемые варианты терапии продемонстрировали позитивные эффекты в отношении ряда характеристик функции эндотелия. Так, что и следовало ожидать, на фоне применения целекоксиба у 50% пациентов отмеча-

Результаты

Повреждение эндотелия, вызванное факторами, сопровождающими течение АГ, с последующей активацией воспалительного процесса, окислительного стресса, протромботического сдвига, способствуя нарушению адекватной продукции вазоактивных субстанций, приво-

Таблица

Изменение показателей ЭЗВД и концентрации маркеров воспаления на фоне терапии НПВС ($X \pm m$)

Показатель	Норма	Ацетилсалициловая кислота (n=24)		Целекоксиб (n=24)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Растворимые молекулы межклеточной адгезии-1, нг/мл	130–297	252,81±8,02	240,88±9,93	373,00±39,59	270,83±21,85*
С-реактивный белок, нг/мл	50–410	350,00±41,48	267,88±26,80*	530,08±46,71	301,83±42,34*
Эндотелийзависимая вазодилатация, %	8–13	7,30±1,87	9,37±1,77	4,98±1,15	6,42±1,03

лось выраженное снижение уровня sICAM в сыворотке крови. Средняя концентрация молекул ко 2-й неделе терапии статистически значимо снизилась на 38,1%, составив $270,83 \pm 21,85$ нг/мл в сравнении с исходными $373,00 \pm 39,59$ нг/мл ($p > 0,05$). В группе пациенток с терапией, дополненной приемом АСК, зарегистрирована лишь тенденция к снижению уровня адгезивных молекул.

В сравниваемых группах сопоставленно изменялась и концентрация СРБ. Однако в группе пациенток, получавших целекоксиб, его концентрация, исходно превышавшая нормальные значения, снизилась на 42,3% ($p < 0,05$) и определялась на уровне, близком к средним границам референтных значений. На фоне приема АСК снижение концентрации СРБ составило 29,3% ($p < 0,05$), приблизившись по базисному уровню к таковой в группе пациенток, принимавших целекоксиб.

Оцениваемая взаимосвязь ЭЗВД с активностью воспалительного процесса и эндотелийзависимым уровнем молекул межклеточной адгезии свидетельствует в пользу высокой сопряженности УЗИ детектируемой вазодилатации как с секреторной функцией эндотелия ($Kk = -0,87$), так и с концентрацией СРБ ($Kk = -0,83$).

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало, что артериальная гипертензия сопровождается нарушением ЭЗВД, звеньями патогенеза которой выступают нарушения секреторной активности эндотелия на фоне активации воспалительной реакции. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов, независимо от тропности к формам циклооксигеназ, способствует купированию проявлений эндотелиальной дисфункции у пациенток с АГ, однако вероятным прямым механизмом их действия выступают эффекты блокаторов ЦОГ-2 в отношении ее воспалительной компоненты.

Литература

1. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // *Consilium medicum Ukraina*. – 2008. – Т. 2, № 11. – С. 38–40.
2. Загидуллин Н.Ш., Валеева К.Ф., Гасанов Н. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции // *Кардиология*. – 2010. – № 5. – С. 54–60.
3. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения // *Кардиология*. – 1997. – Т. 37 (7). – С. 41–45.
4. Конради А.О. Комбинированная терапия “на старте” лечения артериальной гипертензии. Расширение показаний // *Артериальная гипертензия*. – 2009. – № 1. – С. 46–49.
5. Маколкин В.И. Совершенствование комбинированной терапии – путь к улучшению результатов лечения артериальной гипертензии // *Рус. мед. журн.* – 2007. – № 16. – С. 1238–1241.
6. Намаканов Б.А., Расулов М.М. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии – фактор риска сердечно-сосудистых осложнений // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2005. – № 4 (6). – Ч. 2. – С. 98–101.
7. Насонов Е.Л. Циклооксигеназа-2 и кардиоваскулярная патология // *Сердце*. – 2004. – № 4. – С. 209–212.
8. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии // *Сердце*. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 120–126.
9. Чернявская Т.К. Современные проблемы диагностики и медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией // *Кардиология. Атмосфера*. – 2005. – № 2. – С. 21–27.
10. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Spiegelhalter D.J. et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol. 24. – P. 471–476.
11. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction on children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet*. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
12. Hirooka Y., Egashira K., Imaizumi T. et al. Effect of L-arginine on acetylcholine-induced endothelium-dependent vasodilation differs between the coronary and forearm vasculatures in humans // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol. 24. – P. 948–955.

Поступила 11.09.2010