

А.И. ИНЖУТОВА, к.м.н., ГБОУ «ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ:

КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Эффективность современной гипотензивной терапии определяется ее способностью воздействовать на эндотелиальные клетки сосудов. Эндотелий сосудов и сердца представляет собой полифункциональную ткань со свойствами эндокринной. Здоровый эндотелий регулирует проницаемость сосудистой стенки, влияет на реологические свойства крови, препятствует тромбообразованию и формированию атеросклеротических бляшек, регулирует эластичность и тонус сосудов, сократимость кардиомиоцитов.

Эндотелиальная дисфункция характеризуется извращенной функцией эндотелиальных клеток и повышением их апоптоза, что приводит к снижению синтеза оксида азота, увеличению патогенного влияния вазоконстрикторных факторов. Увеличение артериального давления на фоне вазоспазма предопределяет развитие ишемии и провоцирует прогрессирование дисфункции эндотелия. В настоящем обзоре мы рассматриваем эффекты современных сердечно-сосудистых препаратов, применяющихся при артериальной гипертензии, с точки зрения их влияния на эндотелиальную функцию. Комплексная терапия артериальной гипертензии, воздействующая на патогенетические мишени эндотелиальной дисфункции и факторы развития гипертонической болезни и ее осложнений, является наиболее оптимальным подходом к лечению сердечно-сосудистых заболеваний. В дополнение мы отдельно останавливаемся на несинтетических лекарственных средствах, которые могут быть применены для профилактики эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, синтетические и несинтетические лекарственные препараты

По данным Российской федеральной службы государственной статистики (опубликовано на официальном сайте Росстата <http://www.gks.ru>), заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующие позиции среди причин смертности населения. Основная причина сердечно-сосудистых заболеваний – это развитие патологического процесса в кровеносных сосудах любого уровня. Артериальная гипертензия и ее осложнения в виде ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, хронической недостаточности мозгового кровообращения и инсульта, хронической почечной недостаточности представляют собой наиболее уязвимую категорию пациентов [1]. Причины сосудистых заболеваний, к которым относится гипертоническая болезнь, являются многофакторными. Наиболее важными из них счита-

ются нарушение питания с повышенным употреблением жирной и соленой пищи, курение, алкоголь, малоподвижный образ жизни, нарушение режима сна и отдыха, психоэмоциональные стрессы. Генетическая предрасположенность к развитию сердечно-сосудистых заболеваний является одним из фундаментов развития патологического процесса в сосудах и организме. Многие сердечно-сосудистые заболевания патогенетически связаны между собой. Их сочетание формируется в онтогенезе либо параллельно, либо последовательно [2]. Эндотелий сосудов выполняет ключевую роль не только в организации физиологического здорового функционирования сосудистого русла, но и объединяет патологию сердечно-сосудистой системы в единый континуум. Эндотелиальные клетки выполняют множество функций, обеспечивая избирательную проницаемость, защиту клеток сосудистой стенки от воздействия клеток и гуморальных веществ крови, создают сосудистый каркас и регулируют целостность внутренней сосудистой

выстилки. Более того, эндотелий является активным эндокринным органом, продуцирующим в кровь и паракринно биологически активные вещества, регулирующие сосудистый тонус, влияющие на агрегацию тромбоцитов и привлечение клеток лейкоцитарного звена крови к месту патологического очага, а также на состояние гладкомышечных клеток сосудов, в норме препятствуя их гипертрофии [3, 4]. Эндотелиальные клетки образуют функциональную сеть, от целостности и адекватной саморегулируемости которой зависит адекватная реакция кровеносного сосудистого русла на складывающуюся в определенный момент времени ситуацию, в которую попадает организм. При эндотелиальной дисфункции эндотелий не продуцирует в необходимом количестве факторы вазодилатации, такие как оксид азота, при этом усиливается продукция вазоконстрикторов (эндотелин-1), что вызывает спазм сосудов и ведет к артериальной гипертензии. Патологический эндотелий прекращает синтез дезагрегантов, снижается его функция как дезактиватора биологически активных веществ, что ведет к поражению сосудистой стенки, формированию атеросклеротических бляшек, гипертрофии гладкомышечных клеток, ремоделированию сосудов. Все возрастающая нагрузка на сосудистую стенку из-за сформировавшейся артериальной гипертензии приводит к усугублению и прогрессированию эндотелиальной дисфункции с повышением риска атерогенеза [5]. В условиях развития эндотелиальной дисфункции в эндотелиоцитах усиливается продукция свободных радикалов и повышается восприимчивость к действию ренин-ангиотензинной и симпатической систем [6].

С клинической точки зрения эндотелиальная дисфункция – это синдромокомплекс, характеризующийся систематическим расстройством функции сосудистого русла, в основе которого лежит генерализованный дефект во всех механизмах гомеостаза эндотелиально-гладкомышечного альянса сосудов, включающий в себя снижение количества оксида азота, дисбаланс эндотелий-продуцируемых факторов вазодилатации и вазоконстрикции (таких как эндотелин-1, ангиотензин, оксиданты), что создает благоприятную почву для

вазоспазма, инфильтрации эндотелия липидами, клетками лейкоцитарного звена, формирования воспалительного процесса с последующим тромбообразованием в сосуде, появлением и дальнейшим развитием атеросклеротической бляшки, ее разрывом и окклюзией сосуда [7]. В инициации, развитии и прогрессировании эндотелиальной дисфункции значимыми являются не только локальные процессы, протекающие в пределах сосудистого русла (в стенке сосуда), но и в системе кроветворения, а также в питаемых сосудами тканях. В связи с этим целесообразно рассматривать патологический процесс при артериальной гипертензии с позиции гемато-вазально-тканевой единицы.

■ Дисфункция эндотелия лежит в основе развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и определяет высокий риск развития их критических состояний и осложнений, приводящих к инвалидности и летальным исходам.

Нарушение функции эндотелиальных клеток может быть вызвано действием нижеперечисленных факторов: 1) химические (свободнорадикальное окисление; изменение pH крови и внутриклеточной среды, интоксикация); 2) биологические (асептическое воспаление, инфекции, дисгормональные заболевания, генетическая предрасположенность); 3) физические (высокое давление потока крови, травмы сосудистой стенки, радиация) [8, 9] (рис. 1).

Эндотелий, обладая полипотентными функциональными возможностями, находясь в постоянном сопряжении с элементами крови, другими клетками сосудистой стенки и тканей, оказывается вовлеченным в развитие и прогрессирование артериальной гипертензии, замыкая патогенетическую цепочку, тем самым одновременно являясь причиной и следствием поражения сердечно-сосудистой системы [5].

Таким образом, функция эндотелия является одним из определяющих параметров здорового функционирования сосудов организма. Дисфункция эндотелия лежит в основе развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и определяет высокий риск развития их критических состояний и осложнений, приводящих к инвалидности и летальным исходам [10]. Симптоматическая терапия артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний не является достаточно эффективной по причине отсутствия коррекции причины патологического состояния. Диагностика и терапия эндотелиальной дисфункции как одного из ведущих этиологических факторов сосудистой патологии представляет собой актуальное и перспективное направление профилактики и лечения артериальной гипертензии [11].

На современном этапе научных знаний о функции и дисфункции эндотелиальных клеток можно выделить несколько основных механизмов, ведущих к патологическому состоянию эндотелия: 1) асептическое воспаление в сосудистой стенке [12]; 2) окислительный стресс эндотелиальных клеток [13]; 3) извращение функционирования

рецепторного аппарата эндотелиальных клеток (и связанные с этим воздействия биологически активных веществ, нейромедиаторов и гормонов) [14].

Ангиотензин II – это главный гормон ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), играющий критическую роль в контроле артериального давления. Доказано участие ангиотензина II в развитии и прогрессировании гипертонической болезни, атеросклероза, рестеноза после ангиопластики и сердечной недостаточности [15]. Большинство патогенных эффектов ангиотензина II реализуется через рецепторы к ангиотензину первого типа (AT1), локализованные в сосудистой стенке, надпочечниках, печени. Это в первую очередь вазоконстрикция, стимуляция образования вазоактивных веществ (вазопрессина, эндотелина, катехоламинов, альдостерона, кортизола) и ренина за счет спазма почечных артериол, ремоделирование сердца и сосудов вследствие пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, гипертрофия миокарда, пролиферация клеток мезангия почечных клубочков и др. AT1-рецепторы реагируют с гетеротримерными G-протеинами, приводя к образованию вторичных посредников, таких как ино-

Рисунок 1. Патогенетические факторы развития дисфункции эндотелия в патогенезе артериальной гипертензии [9]



зитол трифосфат, диацилглицерол или активные формы кислорода. По последним данным, АТ1-рецепторы принимают участие в регуляции баланса NO и активных форм кислорода в эндотелиальных клетках [16]. Кроме того, в эндотелиальных клетках ангиотензин II через АТ1 индуцирует клеточную толерантность к инсулину [17]. При нарушении восприимчивости клеток к инсулину или извращении механизмов его взаимодействия с внутриклеточными сигнальными молекулами происходит снижение синтеза NO и увеличение высвобождения из эндотелиоцитов эндотелина-1 [18].

Большинство современных сердечно-сосудистых препаратов обладают влиянием на функцию эндотелия, чем объясняются положительные сердечно-сосудистые и плейотропные эффекты.

1. β -адреноблокаторы (БАБ) – блокируют рецепторы к катехоламинам β -типа. Реализуют свое действие через центральное ингибирование симпатической нервной системы, ингибирование ренин-ангиотензинной системы за счет уменьшения высвобождения ренина из юстагломерулярного аппарата, снижение частоты сердечных сокращений и уменьшение сократимости миокарда, а также перенастройку барорецепторов [19].

Эндотелий-зависимые эффекты БАБ включают: увеличение выработки вазодилаторных простагландинов, облегчение синтеза эндотелий-зависимых релаксирующих факторов за счет подавления образования и/или действия циркулирующих катехоламинов и снижения выработки и/или действия эндотелий-зависимых факторов констрикции путем уменьшения гипоксии [20].

В настоящее время в клинической практике представляют наибольший интерес следующие БАБ: бисопролол, небиволол, метопролола сукцинат и карведилол. Многочисленные клинические исследования показали, что кардиопротективные эффекты БАБ зависят не только от наличия или отсутствия у них β 1-селективности. Доказано, что из всех дополнительных свойств еще имеют значение: липофильность, вазодилатирующий эффект, отсутствие внутренней симпатомиметической активности (ВСА). Примером такого БАБ является небиволол (Небиволол-Тева). Из перечисленных БАБ толь-

ко небиволол обладает особыми свойствами, совокупности которых нет ни у одного другого БАБ. Небиволол – суперселективный β 1-адреноблокатор, липофильный, без ВСА. Обладает вазодилатирующими свойствами за счет модуляции NO эндотелием как крупных, так и мелких (резистивных) артерий при участии кальций-зависимых механизмов. Активное вещество небиволола – рацемат состоит из двух энантиомеров: Д- и L-небиволола. Д-димер вызывает блокаду β 1-адренорецепторов, снижает артериальное давление и урежает частоту сердечных сокращений (ЧСС), а L-небиволол обеспечивает легкое вазодилатирующее действие за счет модуляции синтеза NO сосудистым эндотелием. Обладая липофильностью, небиволол хорошо проникает в ткани и оказывает органопротективные эффекты.

К кардиоселективным БАБ также относится бисопролол (Бисопролол-Тева). Он удачно сочетает достоинства жирорастворимых БАБ: высокую эффективность, длительный период полувыведения и небольшое число побочных эффектов.

Наиболее исследованными в отношении коррекции функции эндотелия являются небиволол и бисопролол. Была установлена способность бисопролола ингибировать РААС и снижать выраженность дисфункции эндотелия у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией [21], увеличивать продукцию NO и снижать давление в легочной артерии у пациентов со стабильной стенокардией напряжения в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [22].

Эффективность небиволола у пациентов с нелеченной артериальной гипертензией была сопоставима с бисопрололом по уровню снижения артериального давления и оказалась выраженнее в отношении улучшения функции эндотелия [23]. Установлено, что сосудорасширяющее действие суперселективного БАБ небиволола связано с влиянием препарата на систему L-аргинин-оксид азота в эндотелии сосудов и увеличением образования и высвобождения оксида азота из эндотелиальных клеток. Кроме того, небиволол как вещество с антиоксидантными свойствами уменьшает инактивацию оксида азота свободными радикалами, увеличивая его биодоступность [24].

2. Антагонисты кальция оказывают вазопротективный эффект благодаря их эндотелий-регулирующим и антиоксидантным свойствам. По данным экспериментов и в ходе клинических исследований было показано, что антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (нифедипин, амлодипин, лацидипин, фелодипин) улучшают эндотелий-зависимую вазодилатацию за счет увеличения активности NO [25].

Антиоксидантными свойствами обладают некоторые антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, особенно его липофильные представители, такие как амлодипин. Увеличивая продолжительность полураспада NO, амлодипин улучшает функцию эндотелия, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, предотвращая цитокин-опосредованный апоптоз. Липофильные антагонисты кальция уменьшают экспрессию молекул адгезии – ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин. Механизм антиагрегантного действия антагонистов кальция связан со способностью угнетать синтез тромбоксана A₂ и стимулировать высвобождение простациклина и NO. Также показано усиление высвобождения брадикинина под воздействием антагонистов кальция [26].

3. Тиазидные диуретики повышают активность эндотелиальной NO-синтазы в почечных сосудах. Индапамид, помимо диуретического, оказывает прямое вазодилатирующее действие за счет своих антиоксидантных свойств, повышая биодоступность NO, уменьшая его разрушение [27].

4. Антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА).

Взаимодействие ангиотензина с рецепторами AT₁ приводит к следующему:

■ сердечно-сосудистая система: вазоконстрикция, увеличение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), повышение АД, провокация эндотелиальной дисфункции, индукция гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов, гипертрофия миокарда, фиброз, аритмии;

■ почки и надпочечники: торможение экскреции натрия (что на фоне потребления повышенного количества соли обуславливает неэффективность ингибиторов АПФ), внутриклубочковая гипертензия, гиперальбуминурия, стимуляция синтеза аль-

достерона и экспрессии тканевых рецепторов к нему;

■ увеличение синтеза трансформирующего фактора бета, индукция синтеза профибриногенных хемокинов, увеличение продукции эндотелина-1 (вазоконстрикция).

Прямой механизм АРА обусловлен ослаблением негативных эффектов ангиотензина II, которые опосредуются AT₁-ангиотензиновыми рецепторами, локализованными в сосудистой стенке, надпочечниках, печени. Это в первую очередь вазоконстрикция, стимуляция образования вазоактивных веществ (вазопрессина, эндотелина, катехоламинов, альдостерона, кортизола) и ренина за счет спазма почечных артериол, ремоделирование сердца и сосудов вследствие пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, гипертрофия миокарда, пролиферация клеток мезангия почечных клубочков [28].

Косвенный механизм фармакологических эффектов АРА связан с реактивной гиперренинемией и компенсаторным повышением образования ангиотензина II, которые вызывают дополнительную стимуляцию AT₂-ангиотензиновых рецепторов, представленных в эндотелии сосудов, которые опосредуют многие полезные эффекты: вазодилатация, процессы заживления, репарации и регенерации, антипролиферативное действие, высвобождение оксида азота и простациклина, натрийуретическое действие, дифференцировка и развитие эмбриональных тканей, стимуляция апоптоза [29].

Доказана роль лозартана в обратном развитии дисфункции эндотелия [30], в т. ч. у пациентов с ХОБЛ [31]. Лозартан (Лозартан-Тева) относится к числу наиболее изученных сартанов и может быть использован для длительной терапии пациентов с артериальной гипертензией, сочетанной с гипертрофией левого желудочка, СД 2-го типа, диабетическими и недиабетическими нефропатиями. Лозартан, являясь представителем современного класса антигипертензивных средств, обладает хорошей переносимостью при длительном применении, что повышает приверженность больных лечению и снижает частоту самостоятельных отказов от назначенной фармакотерапии.

Также высокоэффективным АРА в отношении коррекции функции эндотелия является эпросартан [32], который улучшает структурно-функциональное состояние сердца и сосудов [33], особенно при длительной терапии.

5. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Один из путей воздействия на эндотелиальную дисфункцию связан с восстановлением нарушенного у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями метаболизма брадикинина. Блокада тканевого (эндотелиального) АПФ, которая может быть достигнута с применением ингибиторов АПФ, приводит не только к уменьшению синтеза ангиотензина II, но и замедлению деградации брадикинина. Причем наибольший успех в этом направлении имеют те ИАПФ, которые обладают наибольшей аффинностью к тканевой (эндотелиальной) РААС. Механизм положительного действия ингибиторов АПФ с высокой тропностью к тканевой РААС на дисфункцию эндотелия связан со способностью восстанавливать нормальную деятельность других рецепторных систем, в частности мускариновых (М) рецепторов (восприимчивость к ацетилхолину и его вазодилатирующим эффектам). По мнению ряда исследователей, высокая эффективность, которую демонстрирует ингибитор АПФ с высокой тропностью к тканевому АПФ в лечении артериальной гипертензии, также во многом обязана улучшению функции эндотелия. К ингибиторам АПФ с высоким сродством к тканевой РААС относятся периндоприл, рамиприл, квинаприл и трандолаприл; с низким сродством – каптоприл, эналаприл, лизиноприл [34].

Периндоприл (Престариум) снижает количество маркеров эндотелиальной дисфункции в крови пациентов с гипертонической болезнью и надежно предупреждает развитие сердечно-сосудистых осложнений [35, 36]. Квинаприл патогенетически устраняет дисфункцию эндотелия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [37].

6. Дезагреганты, антикоагулянты снижают патогенное влияние тромбоцитов на эндотелиоциты. За счет улучшения реологических свойств крови повышается доступ кислорода и питательных веществ в ишемизированные ткани, что в

свою очередь снижает выделение гипоксия-индуцибельного фактора, а также тканевого фактора. Улучшение состояния эндотелия на фоне дезагрегантов неоднократно было исследовано с применением инструментальных методов исследования [38].

■ Большинство современных сердечно-сосудистых препаратов обладают влиянием на функцию эндотелия, чем объясняются положительные сердечно-сосудистые и плейотропные эффекты.

7. Нитраты, благодаря расширению стенозированных сегментов сосудов за счет передачи им NO, эффективны в отношении быстрой вазодилатации. Однако ритмичность изменений тонуса сосудов, которая управляется с помощью эндогенного NO, не поддается стимуляции экзогенно введенным NO [39].

8. Статины являются структурными ингибиторами фермента гидрокси-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА), основного фермента, регулирующего биосинтез холестерина в гепатоцитах. В результате снижения внутриклеточного содержания холестерина гепатоцит увеличивает количество мембранных рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) на своей поверхности. Рецепторы связывают и выводят из кровотока атерогенные частицы ЛПНП и, таким образом, снижают концентрацию холестерина в крови. Наряду с гиполипидемическим действием статины обладают плейотропными эффектами: улучшают функцию эндотелия, снижают уровень С-реактивного протеина – маркера воспалительной реакции в сосудистой стенке, подавляют агрегацию тромбоцитов, ослабляют пролиферативную активность гладкомышечных клеток сосудистой стенки [40].

9. Антигипоксанты – вещества, способствующие улучшению утилизации организмом кислоро-

да и снижению потребности в нем органов и тканей, суммарно повышающие устойчивость к гипоксии. Антигипоксантами следует считать вещества с неканеспецифичным действием, нормализующие при гипоксии функции дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования в митохондриях.

Ведущее место по экстренности воздействия на фоне развития тканевой гипоксии занимают т. н. субстратные антигипоксанта, а среди них — глутаминовая, аспарагиновая кислоты, цистеин и их соли, обеспечивающие активацию окислительного фосфорилирования в митохондриях.

К числу субстратных антигипоксантов следует отнести препараты АТФ, креатинфосфата (Неотон), солей янтарной кислоты. С целью коррекции гипоксических расстройств используют и такие энергодающие соединения, как фосфорилированные углеводы, а также аденозин и его производные.

Наряду с т. н. субстратными антигипоксантами выделяют группу регуляторных антигипоксантов — неспецифических активаторов ферментных и коферментных систем. К ним относят: 1) витамины группы В — никотинамид, кокарбоксилазу, пиридоксин, пангамовую, парабензойную, фолиевую кислоты, а также цианкобаламин, 2) тиоловые производные — унитиол, ацетилцистеин, 3) производные пириимидина.

В последнее время находят применение в качестве антигипоксантов производные пиридоксина — Эмоксипин и Мексидол [41].

К синтетическим антигипоксантам — производным мочевины с широким спектром действия — относят глутамин. Глутамин активирует утилизацию глюкозы в гликолитических и окислительно-восстановительных реакциях, стимулирует глюконеогенез, уменьшает энергетические затраты клетки на работу Na/K насоса.

Никотинамид является простетической группой кодегидрогеназы I (НАД) и кодегидрогеназы II (НАДФ), являющихся переносчиками водорода в окислительно-восстановительных процессах.

Рибоксин — производное пурина, предшественник АТФ, повышает активность ферментов цикла

Кребса, стимулирует синтез нуклеотидов, улучшает коронарное кровообращение.

Рибофлавин мононуклеотид — кофермент ферментов, регулирующих окислительно-восстановительные процессы.

■ Комплексная комбинированная терапия, направленная на коррекцию функции эндотелиоцитов в целом и межклеточных контактов, является залогом успешного восстановления и протекции повреждения эндотелия сосудов и развития ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией заболеваний, в частности артериальной гипертензии.

10. Цитопротекторы:

■ Милдронат (Trimethylhydrazinium propionate) — аналог гамма-бутиробетаина, подавляет гамма-бутиробетаингидроксиназу, снижает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот — производных ацилкарнитина и ацилкоэнзима А. В условиях ишемии восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ; одновременно с этим активирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется гамма-бутиробетин, обладающий вазодилатирующими свойствами [42].

■ Предуктал (Trimetazidine) оказывает антиангинальное, коронародилатирующее, антигипоксическое и гипотензивное действие. Цитопротекторный эффект обусловлен повышением энергетического потенциала, активацией окислительного декарбоксилирования и рационализацией потребления кислорода (усиление аэробного гликолиза и блокада окисления жирных кислот). Предотвращает внутриклеточное истощение АТФ и фосфокреатина. В условиях ацидоза нормализует функционирование ионных каналов мембран, препятствует

накоплению Ca^{2+} и Na^{+} в кардиомиоцитах, нормализует внутриклеточную концентрацию K^{+} . Уменьшает внутриклеточный ацидоз и концентрацию фосфатов, обусловленных ишемией и реперфузией. Препятствует повреждающему действию свободных радикалов, сохраняет целостность клеточных мембран, предотвращает активацию нейтрофилов в зоне ишемии, увеличивает продолжительность электрического потенциала, уменьшает выход КФК из клеток и выраженность ишемических повреждений миокарда. Повышает толерантность к физической нагрузке, снижает перепады артериального давления [43].

Комплексная комбинированная терапия, направленная на коррекцию функции эндотелиоцитов в целом и межклеточных контактов, является залогом успешного восстановления и протекции повреждения эндотелия сосудов и развития ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией заболеваний, в частности артериальной гипертензии.

Оптимальная длительность терапии эндотелиальной дисфункции составляет минимум 3 месяца – время, необходимое для восстановления эндотелия. В дальнейшем требуется поддержание гомеостаза эндотелиальных клеток, которое может быть осуществлено добавлением к медикаментозным препаратам несинтетических лекарственных средств, положительно влияющих на эндотелиальные клетки сосудов.

Это, прежде всего, продукты, содержащие:

1) естественные антиоксиданты: витамины Е, С, А; β -каротин, медь, селен, цинк, полифенолы. Естественные антиоксиданты усваиваются лишь частично;

2) цитопротекторы: витамины Е и группы В;

3) метаболические вещества:

■ группа ресвератрола – натуральное вещество, выделяемое из винограда, улучшающее метаболические процессы, нормализующее функцию эндотелия, снижающее развитие атеросклероза, ингибирует новообразование, развитие и прогрессирование раковых клеток: 1) выступает в качестве антиоксиданта и антимутагена; 2) способствует противовоспалительному действию и ингибирует функцию

циклооксигеназы и гиперпероксидазы; 3) индуцирует дифференциацию клеток; 4) снижает перекисное окисление липидов [44];

■ ниацин (витамин РР) участвует в окислительно-восстановительных реакциях, регулирует обмен белков, жиров и углеводов, замедляет свертываемость крови и препятствует усилению тромбообразования, повышает микроциркуляцию как в миокарде, так и в мелких периферических сосудах – капиллярах;

■ оливковое масло характеризуется высоким содержанием глицеридов олеиновой кислоты (около 80%) и низким содержанием глицеридов линолевой кислоты (около 7%), глицеридов насыщенных кислот (около 10%). Фенольные компоненты оливкового масла меняют экспрессию большого числа генов в клетках, регулирующих липидный и углеводный обмен. Фенолы взаимодействуют с воспалительными сигнальными системами. Результатом сниженной активности нескольких групп генов становится снижение воспалительных процессов и защита стенки сосудов [45];

■ корень женьшеня содержит металлический германий или его соли, что важно для проявления лекарственных свойств растения. Фармакологическая активность обусловлена содержанием сапониновых гликозидов-гинсенозидов (панаксозиды А и В, панаквилон, панаксин), эфирных и жирных масел, стиролов, пептидов, витаминов и минералов. Стимулирует функцию эндотелия, повышает артериальное давление, снижает содержание холестерина и глюкозы в крови;

4) растения, влияющие на кровяное давление [46]: применение растений, перераспределяющих кровоток в сторону ишемизированных органов и тканей (дербенник иволистный, очанка, трава багульника болотного, цветки клевера), устраняющих спазм кровеносных сосудов (омела белая, астрагал шерстистоцветковый, сушеница топяная), улучшающих сердечный выброс и нормализующих частоту сердечных сокращений (официальные препараты желтушника, пустырника, боярышника), обладающих антиатеросклеротическими свойствами, мягких мочегонных трав (ортосифон тычиночный, сныть, золотарник обыкновенный), не приво-

дящих к гипокалиемии и прогрессированию остеопороза. Ликвидация и контроль очаговой ишемии являются важным предупреждением дальнейшего повреждения сосудистой стенки;

5) растения, обладающие антикоагулянтными свойствами: содержащие производные кумарина, проявляющие непрямую антикоагулянтную активность (трава донника), флавоноиды (цветы клевера и др.), тритерпеновые сапонины каштана конского, пажитника сенного, якорцев стелющихся, солодки, обладающие антикоагулянтными, фибринолитическими, антиагрегационными свойствами, эфирные масла чеснока, эвкалипта, мяты, полисахариды ламинарии и лезвеев;

6) снижение сосудистой проницаемости: травы, содержащие флавоноиды (гинкго, куркума, центелла, боярышник, рута, софора, препараты из хвои пихты, лиственницы), сапонины (плоды каш-

тана конского обыкновенного, корни иглицы колючей);

7) снижение тонуса гладкомышечных клеток сосудов за счет уменьшения чувствительности к воздействию прессорных аминов, что предупреждает метаболические нарушения в сосудистой стенке и эндотелиальную дисфункцию. Применяются цитотранквилизаторы группы пиона, пустырника, валерианы;

8) средиземноморская диета. Значительно более низкий уровень сердечно-сосудистых заболеваний в странах Средиземноморского бассейна, отличающихся особенностями диеты, привлек внимание к анализу ее компонентов. Жители этих 16 стран отличаются повышенным потреблением фруктов, овощей, включая томаты, орехи, бобовые, оливковое и рапсовое масла первого отжима как основного источника жиров, рыбы и вина, цельнозерновых

Рисунок 2. Современные методы терапии эндотелиальной дисфункции



продуктов, хлеба из муки грубого помола, макаронных изделий, сравнительно низким потреблением мяса по сравнению с другими европейскими странами;

9) ограничение потребления соли. Соль является важнейшим компонентом пищевого рациона, т. к. она не вырабатывается в организме. Суточная потребность в соли составляет у взрослого человека 4–6 грамм. При недостатке соли в почках синтезируется повышенное количество ренина, способствующего развитию эндотелиальной дисфункции, вазоконстрикции и инфаркта миокарда. Следо-

вательно, бессолевая диета не может являться абсолютно универсальной профилактикой сердечно-сосудистых заболеваний. Однако в ряде экспериментов показано, что ограничение соли в пищевом рационе значительно восстанавливает эндотелиальную функцию и способствует обратному развитию сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. артериальной гипертензии.

На *рисунке 2* подведена итоговая схема места современных синтетических и несинтетических препаратов терапии артериальной гипертензии в коррекции функции эндотелия.



ЛИТЕРАТУРА

1. Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономических развитых странах. необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в РФ / Харченко В.И. [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2005. №2. – С. 5–17.
2. Пузырев В.П., Макеева О.А., Голубенко М.В. Гены синтропий и сердечно-сосудистый континуум // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т.10. – №3. – С. 479–491.
3. Гомазков О.А. Эндотелий – «эндокринное дерево» // Природа. – 2000. – №5. – С. 38–46.
4. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока // Вестник КРСУ. – 2003. – №3. – С. 107–114.
5. Багмет А.Д. Ремоделирование сосудов и апоптоз в норме и при патологии // Кардиология. – 2002. – №3. – С. 83–86.
6. Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии. – Харьков. – 2006. – 92 с.
7. Patel P.D. Endothelial dysfunction: a potential tool in gender related cardiovascular disease. // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. – 2008. – V.2, N.2. – P. 89–100.
8. Lüscher T.F. Endothelial dysfunction: the role and impact of the renin-angiotensin system. // Heart. – 2000. – N. 84(1). – P. 20–22.
9. Kohler M., Stradling J.R. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. // Nature Reviews. Cardiology. – 2010. – N.7. – P. 677–685.
10. Volpe M. Treatment of systolic hypertension: spotlight on recent studies with angiotensin II antagonists. // Journal of Human Hypertension. – 2005. – N.19. – P. 93–102.
11. Endothelial dysfunction and vascular disease / P.M. Vanhoutte [et al.] // Acta Physiologica. – 2009. – V.196. – N.2. – P. 193–222.
12. Коноплева Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции / Therapia. – 2011. – №3 (56). – С. 26–30.
13. Kaski J.C., Iqbal K. Cardiac syndrome X: pathogenesis and management // Heart Metab. – 2008. – N.40. – P. 30–35.
14. Pober J.S., Min W., Bradley J.R. Mechanisms of endothelial dysfunction, injury, and death. // Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. – 2009. – V.4. – P. 71–95.
15. Angiotensin II signal transduction through the AT1 receptor: novel insights into mechanisms and pathophysiology. / S. Higuchi [et al.] // Clinical Science. – 2007. – N.112. – P. 417–428.
16. Mehta P.K., Griendling K.K. Angiotensin II cell signalling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2007. – N.292. – P. 82–97.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.