О.Д.ОСТРОУМОВА д.м.н., проф., **О.В.ЖУКОВА**, **И.В.ХВОРОСТЯНАЯ**,
ММА им. И.М.Сеченова, МГМСУ, Москва

Влияние фиксированных комбинаций

НА ДИСФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ

Тяжесть клинических проявлений и прогноз заболевания при артериальной гипертонии (АГ) определяется не только степенью повышения артериального давления (АД), но и в значительной мере поражением органов-мишеней, в т.ч. сердца, сосудов мелкого и среднего калибра.

Одним из основных критериев, характеризующих процесс поражения сосудистого русла как одного из органов-мишеней при АГ, является дисфункция эндотелия (ДЭ). Эти наиболее характерные изменения сосудов и сердца у пациентов с АГ, в свою очередь, являются независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

В последнее время большое внимание уделяется изучению ДЭ и возможностям ее коррекции у больных АГ. Это связано с тем, что ДЭ играет важную роль в развитии осложнений у данной категории больных.

За последние 20 лет было доказано, что эндотелий — это активный орган. Его дисфункция является обязательным компонентом таких сердечно-сосудистых заболеваний, как атеросклероз, АГ, ИБС, хроническая сердечная недостаточность. Также он принимает участие в аутоиммунных процессах, в возникновении воспалительных реакций, патогенезе таких заболеваний, как сахарный диабет, тромбоз, сепсис, злокачественные опухоли и др. Эндотелий участвует в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного ответа, миграции клеток крови в сосудистую стенку, синтеза факторов воспаления и их ингибиторов, осуществляет барьерные функции.

Барьерная функция эндотелия в организме сводится к поддержанию гомеостаза путем регуляции равновесного состояния противоположных процессов: тонуса сосудов (вазоконстрикции/вазодилатации), анатомического строения сосудов (ремоделирования/ингибирования факторов пролиферации), гемостаза (синтеза и ингибирования факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов), местного воспаления (выработке про- и противовоспалительных факторов). Таким образом, эндотелий не только регулирует тонус сосудов, но и выполняет другие важные функции посредством выработки большого количества биологически активных веществ.

Оксид азота (NO) является важнейшим биологически активным веществом, вырабатываемым эндотелием. В поддержании тонуса сосудов и, соответственно, необходимого объема локального кровотока главную роль играет эндотелиальный фактор релаксации, NO. Однако влияние NO не ограничивается расширением участка сосуда: оксид азота также способен тормозить пролиферацию гладких миоцитов и оказывать ряд системных эффектов, например, блокировать агрегацию тромбоцитов, окисление липопротеидов низкой плотности, экспрессию молекул адгезии, продукцию эндотелина.

Определенное количество оксида азота постоянно продуцирует эндотелий, однако его уровень значительно возрастает при воздействии физиологических стимулов или влиянии циркулирующих в крови соединений, таких как ацетилхолин, брадикинин и серотонин. Вместе с тем при гипоксии, под действием некоторых цитокинов и бактериальных липополисахаридов, окисленных липопротеидов низкой плотности, угнетаются уровень экспрессии эндотелиальной — NO-синтазы и, соответственно, продукция NO. Доказано, что к дефициту NO могут привести известные факторы — АГ, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение.

ДЭ — это дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, ангиопролиферативных факторов (простациклина, тканевого активатора плазминогена, С-типа натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора), с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов (эндотелина, супероксида-аниона, тромбоксана А, ингибитора тканевого активатора плазминогена) — с другой.

Важнейшую роль в развитии ДЭ отводят таким состояниям, как дислипидемия, гипергликемия, курение, АГ. Оксидативный стресс играет роль «пускового механизма» в развитии повреждения эндотелия, т.е. накоплению внутри клеток свободных радикалов, оказывающих неблагоприятное влияние на целостность и функционирование клеток.

Показано, что у больных АГ существенно снижена продукция NO. Однако уменьшение высвобождения NO — не единственный путь, с помощью которого ДЭ участвует в формировании АГ. ДЭ при АГ может развиваться и вследствие повышения деградации NO при нормальной его выработке в эндотелиоцитах, а также в связи с первичным дефектом L-аргининового пути синтеза NO.

Кроме того, при ДЭ не только нарушается равновесие между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами, но и извращается реакция эндотелия на внешние стимулы. В результате вещества, которые в норме являются вазодилататорами, например ацетилхолин, оказывают сосудосуживающее действие.

ДЭ при АГ носит генерализованный характер. В работе В.И.Бувальцева и соавт. сообщается о большей выраженности ДЭ у пациентов, имеющих несколько факторов риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с лицами, у которых был выявлен только один фактор риска или они отсутствовали. Существует связь ДЭ с возрастом: в ряде исследований показано, что степень ДЭ у пожилых пациентов с АГ больше. В литературе нет данных о связи частоты встречаемости ДЭ с полом пациентов и со степенью АГ.

Наличие ДЭ является самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, хотя в настоящее время отсутствует единое мнение о первичности эндотелиальной дисфункции при АГ. Наличие ДЭ ведет к запуску целого каскада явлений, ведущих к атеросклерозу, атеротромбозу и возникающих на их основе осложнений.

ДЭ играет важную роль в развитии осложнений АГ. ДЭ может способствовать развитию атеросклероза путем повышения агрегационной способности моноцитов и тромбоцитов, модуляции гиперкоагуляции и нарушения окисления липопротеидов низкой плотности. В уникальном исследовании, проведенном в Германии, было установлено, что ДЭ коронарных сосудов, которая оценивалась на основании прямого ацетилхолинового теста, являлась предиктором прогрессирования заболевания и развития осложнений у 147 пациентов с ИБС. При этом прогностическая значимость ДЭ коронарных артерий не зависела от традиционных факторов риска, в том числе и АГ. I. Haeffliger и соавт. доказали участие ДЭ в развитии офтальмологических осложнений при АГ. У больных с АГ обнаружена положительная связь между ДЭ и частотой появления микроальбуминурии. Таким образом, ДЭ является фактором, ухудшающим прогноз и отягощающим течение АГ.

Наличие ДЭ является самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, хотя в настоящее время отсутствует единое мнение о первичности эндотелиальной дисфункции при АГ. Наличие ДЭ ведет к запуску целого каскада явлений, ведущих к атеросклерозу, атеротромбозу и возникающих на их основе осложнений.

ДИАГНОСТИКА ДЭ

В настоящее время наибольшее распространение получили тесты ультразвуковой оценки сосудистой реакции (измерение скорости кровотока и/или диаметра просвета сосуда) в ответ на такие стимулы, как введение ацетилхолина или изменение объема кровотока (проба с реактивной гиперемией). Последняя методика неинвазивна и наиболее проста в выполнении.

При проведении пробы с реактивной (постокклюзионной) гиперемией сосуд подвергают временному сжатию (например, путем раздувания баллона в просвете коронарной артерии во время проведения коронарографии или наложения жгута на плечевую артерию при ультразвуковой допплерографии), после чего оценивают реакцию сосуда в ответ на устранение окклюзии. В норме происходит расширение артерии и увеличение в ней скорости кровотока. В основе такой реакции лежит накопление за время пережатия тканевых метаболитов, главным образом аденозина, являющегося мощным вазодилататором, и непосредственное влияние самого потока крови, или точнее, напряжения сдвига (поток-зависимая дилатация). При наличии ДЭ наблюдается «извращенная» реакция, аналогичная для пробы с ацетилхолином, то есть недостаточное увеличение просвета сосуда и чрезмерное ускорение кровотока.

Поскольку ДЭ является системным процессом, то по состоянию функции эндотелия отдельного сосуда можно косвенно судить о функции эндотелия сосудистого русла других областей. При проведении ультразвукового исследования в качестве такого «эталонного» сосуда чаще всего используется плечевая артерия, как наиболее легко визуализируемая.

Основная задача современной антигипертензивной терапии заключается в снижении риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с АГ. Поэтому в настоящее время терапия АГ направлена не только на коррекцию АД, но и на обратное развитие изменений в органах-мишенях, в том числе на нормализацию функции эндотелия.

На современном этапе отмечается возврат к режиму комбинированной терапии. В исследовании HOT

показано, что для решения основной задачи антигипертензивной терапии, а именно для достижения целевых значений АД и, следовательно, для реального снижения сердечно-сосудистого риска, 2/3 пациентов требуется проведение комбинированной антигипертензивной терапии. Чем ниже уровень целевого АД (у пациентов с сахарным диабетом и почечной недостаточностью), тем большее количество препаратов рекомендуется для решения этой задачи. В ходе проведения крупных клинических исследований добиться целевого снижения АД у больных с АГ удавалось только при использовании у многих из них комбинации 2 и более препаратов. В исследование SHEP число таких больных составило 45%, MAPHY — 48,5%, ALLHAT — 62%, STOP — Hypertension — 66%, LIFE — 92%. Необходимость назначения нескольких препаратов для достижения целевого АД доказывает и «рутинная» клиническая практика. По результатам работы отдела системных гипертензий НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК МЗ и СР РФ, лишь 33% лечившихся пациентов с АГ «ответили» на проведение монотерапии; у 22% больных для достижения целевого уровня АД требовалось назначение 2, а у 25% — 3 лекарственных препаратов. В 10% случаев контроль АД достигался при назначении 4 препаратов, а в 2% случаев требовалась 5-компонентная антигипертензивная терапия.

К числу факторов, обосновывающих актуальность комбинированной терапии, могут быть отнесены следующие:

- влияние на разные физиологические системы, вовлеченные в регуляцию АД с доказанным увеличением числа ответивших до 70—80% (против 40—50% при монотерапии);
- нейтрализация контррегуляторных механизмов, направленных на повышение АД;
- возможность более быстрой нормализации АД без увеличения, а нередко со снижением частоты нежелательных явлений (комбинированная терапия позволяет нейтрализовать побочные эффекты двух антигипертензивных препаратов; возможность использования малых и средних доз антигипертензивных медикаментов);
- усиление органопротективного эффекта разных антигипертензивных средств.

В настоящее время комбинированная терапия становится одним из основных направлений в терапии АГ. Современные подходы к лечению АГ значительно расширили показания к комбинированной антигипертензивной терапии: с нее рекомендуется начинать лечение, минуя стадию монотерапии, больным с II—III степенью АГ, и даже с АГ I ст. при наличии высокого и очень высокого риска. При этом приоритет отдается применению фиксированных комбинаций антигипертензивных средств (рекомендации ЕОАГ (июнь 2007 г.), РМОАГ и ВНОК (2008 г.)).

К рациональным комбинациям антигипертензивных средств относятся:

- диуретик + β-адреноблокатор;
- диуретик + иАПФ (или блокатор AT_1-рецепторов);
- антагонист кальция (дигидропиридиновый) + β-адреноблокатор;
- антагонист кальция (недигидропиридиновый и дигидропиридиновый) + иАПФ (или блокатор AT_1-рецепторов);
- α-1-адреноблокатор + β-адреноблокатор;
- α-1-адреноблокатор + иАПФ.

Неприемлемыми комбинациями являются:

- β-адреноблокатор + верапамил или дилтиазем;
- антагонист кальция (дигидропиридиновый) + α-1-адреноблокатор;
- иАПФ + калийсберегающие мочегонные средства.

К фиксированным комбинированным препаратам относятся:

1. Тиазидовый диуретик + β-адреноблокатор:
- тенорик (атенолол 50 или 100 мг + хлорталидон 25 мг);
- лодоз (бисопролол 2,5, 5 или 10 мг + гидрохлоротиазид 6,25 мг).

2. Диуретик + иАПФ или блокатор AT_1-рецепторов:
- гизаар (лозартан 50 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг);
- капозид (каптоприл 25 или 50 мг + гидрохлоротиазид 15 или 25 мг);
- ко-диован (валсартан 80 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг);
- ко-ренитек (эналаприл 10 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг);
- моэкс плюс (моэксиприл 15 мг + гидрохлоротиазид 25 мг);
- нолипрел (периндоприл 2 мг + индапамид 0,625 мг);
- нолипрел Форте (периндоприл 4 мг + индапамид 1,25 мг);
- фозид (фозиноприл 20 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг);
- энап Н (эналаприлат 10 мг + гидрохлоротиазид 25 мг);
- энап HL (эналаприлат 10 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг);
- энап HL 20 (эналаприлат 20 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг).

3. Антагонист кальция + иАПФ или блокаторы AT_1-рецепторов:
- тарка (верапамил ER 180 или 240 мг + трандолаприл 1,2 или 4 мг);
- экватор (лизиноприл 10 мг + амлодипин 5 мг);
- эксфорж (вальсартан 160 мг + амлодипин 5 мг).

4. Антагонист кальция (дигидропиридиновый) + β-адреноблокатор:
- логимакс (фелодипин 5 мг + метопролол 50 мг).

К преимуществам фиксированных комбинаций антигипертензивных средств над произвольными относятся:
— простота назначения и процесса титрования дозы, повышающая приверженность пациентов к лечению,

так как известно, что приверженность пациентов к лечению обратно пропорциональна количеству принимаемых препаратов;
— потенцирование антигипертензивного эффекта препаратов, входящих в данную комбинацию;
— увеличение количества «ответчиков» на назначение лекарственной формы за счет разнонаправленности антигипертензивного эффекта компонентов препарата;
— уменьшение частоты побочных эффектов как за счет небольшой дозы препаратов, входящих в состав таблетки, так и за счет их взаимной нейтрализации;
— уменьшение стоимости лечения: фиксированные комбинации всегда дешевле, чем 2 компонента в тех же дозах по отдельности.

Как уже отмечалось, большое значение уделяется не только антигипертензивному, но и органопротективному эффекту, который оказывают антигипертензивные препараты, то есть способности приводить к коррекции эндотелиальной дисфункции, что, в свою очередь, уменьшает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Последнее десятилетие активно изучается органопротективный эффект разных антигипертензивных препаратов. Проведено большое количество исследований, доказывающих положительный эффект различных групп антигипертензивных препаратов на регресс поражений органов-мишеней, в том числе коррекцию ДЭ. Однако органопротективное действие фиксированных комбинаций антигипертензивных средств только начинает изучаться.

Наиболее изучено влияние на функцию эндотелия ингибиторов АПФ. Многочисленные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что применение этого класса препаратов улучшает эндотелиальную функцию и тормозит процессы атерогенеза. Так, W.Kiowski и соавт. показали достоверное увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) сосудов предплечья по сравнению с исходными значениями на фоне проведения терапии цилазаприлом 5 мг 2 раза в сутки у 22 больных АГ независимо от достижения целевого АД. A.Virdis и соавт. описали достоверное увеличение реактивной гиперемии в ответ на введение ацетилхолина на фоне терапии каптоприлом. На фоне длительной терапии лизиноприлом у больных АГ D.Rizzoni и соавт. получили достоверное увеличение ЭЗВД мелких артерий подкожной клетчатки ягодичной области, причем через три года лечения значения этого показателя стали такими же, как у здоровых лиц. В то же время анализ данных проведенных исследований позволяет предположить дозозависимый эффект влияния лечения ингибиторами АПФ на состояние эндотелия. Так, J-B.Park и E-L.Shiffrin у больных АГ эналаприлом в дозе 10 и 20 мг на ЭЗВД был выявлен дозозависимый эффект влияния терапии ингибиторами АПФ на состояние эндотелия: терапия более высокими дозами препарата приводила к более выраженному увеличению ЭЗВД.

Считается, что существует два основных механизма влияния ингибиторов АПФ на эндотелиальную функцию. Во-первых, ингибиторы АПФ предотвращают расщепление брадикинина, являющегося одним из самых мощных стимуляторов выработки эндотелиоцитами NO эндотелиального фактора гиперполяризации, и, во-вторых, блокируют образование ангиотензина-II. Важная роль брадикининового механизма действия ингибиторов АПФ была продемонстрирована в исследовании B.Horing и соавт., проведенном в 1997 г. на 10 волонтерах. После проведения добровольцам инфузии ингибитора АПФ квинаприла наблюдалось увеличение диаметра лучевой артерии в ответ на пробу с гиперемией; сочетанное применение квинаприла с икатибантом (HOE 104) — блокатором B2-брадикининовых рецепторов — полностью нивелировало этот дилатирующий ответ.

Имеются сообщения о благоприятном воздействии терапии диуретиками на функцию эндотелия. Получены данные о положительном влиянии индапамида на ДЭ. Имеются указания на положительное влияние антагонистов альдостероновых рецепторов на функцию эндотелия. Кроме того, есть данные о положительном влиянии, оказываемом гидрохлоротиазидом на ДЭ. У крыс с АГ, спровоцированной введением дезоксикортикостерона и хлорида натрия (DOCA-salt), лечение дигидрохлоротиазидом приводило к достоверному повышению экспрессии эндотелиальной NO-синтазы в стенке аорты и в миокарде левого желудочка по сравнению с такими же животными, не получавшими терапии. Механизмы положительного влияния диуретиков на ЭЗВД в настоящее время не выяснены.

Таким образом, положительное влияние фиксированных комбинаций ингибитора АПФ с диуретиками на ДЭ можно связать с входящими в его состав ингибитором АПФ и диуретиком. Кроме того, можно предположить, что степень влияния препарата на ДЭ будет зависеть от дозы фиксированной комбинации (прежде всего от дозы ингибитора АПФ, входящего в ее состав).

Считается, что β-блокаторы, широко применяемые при АГ, являются нейтральными по отношению к дисфункции эндотелия. Данные о положительном влиянии β-адреноблокаторов на ЭЗВД получены только в отношении небиволола и бисопролола. Механизм влияния β-блокаторов на ДЭ требует дальнейшего изучения.

Были получены экспериментальные и клинические данные о том, что антагонисты кальция дигидропиридинового ряда длительного действия, такие как нифедипин GITS, амлодипин, фелодипин, пранидипин, лацидипин, за счет снижения разрушения NO улучшают ЭЗВД. Считается, что основным механизмом увеличения NO на фоне применения антагонистов кальция является их антиоксидантное действие, увеличение активности супероксиддисмутазы, уменьшение разрушения NO. F. Ruschitzka и соавт. сообщают о том, что антагонисты кальция препятствуют действию ангиотензина-II и эндотелина-1 на уровне гладкомышечных клеток.

Таким образом, положительное влияние фиксированных комбинаций дигидропиридиновых антагонистов кальция и β-блокаторов (например, логимакса) на ЭЗВД может реализоваться через антагонисты кальция (в отношении логимакса — через фелодипин, входящий в его состав).

Исследования влияния логимакса на ЭЗВД у пациентов с АГ в доступной литературе единичны. Так, М.А.Степанченко было проведено исследование влияния логимакса на ДЭ и провоспалительную полицитокинемию у больных с АГ, ассоциированной с истинной полицитемией и эссенциальной АГ. Было обследовано 98 пациентов в возрасте 44—62 лет с АГ I—II ст., обусловленной истинной полицитемией. В группу сравнения вошли 34 больных с эссенциальной АГ I—II ст. Все пациенты в качестве антигипертензивной терапии получали препарат логимакс. Величину ЭЗВД определяли в пробе с реактивной гиперемией. В группе пациентов с истинной полицитемией II А ст. на фоне терапии логимаксом величина ЭЗВД после лечения составила 8,4 ± 1,2% , т.е. улучшилась на 79%.

В заключение следует отметить, что органопротективные свойства антигипертензивных средств активно изучаются. Однако остаются невыясненными следующие вопросы: являются ли обратные изменения органов-мишеней результатом нормализации АД или же существуют дополнительные механизмы; какие группы препаратов наиболее эффективно действуют на конкретные органы-мишени; существуют ли различия в зависимости от пола и возраста пациентов. Также практически не изучена органопротективная эффективность фиксированных комбинаций, требует разработки сравнительная характеристика действия разных фиксированных комбинаций на обратное развитие изменений в органах-мишенях, в частности на дисфункцию эндотелия. Для разрешения этих вопросов необходимо проведение дальнейших научных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации 2008 г. (третий пересмотр). Приложение 2 к журналу Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6).
2. Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Алиджанова Х.Г. и соавт. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией. Терапевтический архив, 1998, №4, с. 15—19.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция), М., 2001.
4. Бувальцев В.И., Камышова Т.В., Спасская М.Б., Небиеридзе Д.В. Дисфункция эндотелия как интегральный фактор риска атеросклероза и возможности ее коррекции. Клиническая фармакология и терапия, 2002, 11 (5), с. 30—32.
5. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности. Русский Медицинский Журнал, том 10, №1 (145), 2002, с. 11—15.