

Можливості корекції ендотеліальної дисфункції у хворих із різним ступенем артеріальної гіпертензії

В.О. Сірик¹, О.М. Гиріна¹, В.І. Шмалій², В.О. Козловський³

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м.Київ

²Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

³„Науковий центр „ФАРКОС”

Первинна артеріальна гіпертензія (АГ) – це підвищення артеріального тиску (АТ) – систолічного (САТ) і / або діастолічного (ДАТ), причина якого не може бути виявлена. Значну роль у розвитку і, що важливіше, прогресуванні хвороби та виникненні ускладнень відіграє наявність дисфункції ендотелію та розвиток структурно-геометричних змін судинної стінки.

Дисфункція ендотелію (ДЕ) відіграє важливу роль у виникненні тромбозу, неонатіогенезу, ремоделюванні судин, внутрішньосудинній активації тромбоцитів та лейкоцитів та прогресуванні запальної реакції.

Ендотелій – активний синтезуючий орган, основними метаболітами якого є оксид азоту NO, простациклін, тканинний активатор плазміногену, С-тип натрійуретичний пептид, ендотелін, тромбоксан, супероксид-аніон, інтерлейкіни та ін., дисбаланс яких і відображає ендотеліальну дисфункцію.

Доведено, що фактори, які накопичуються в ендотелії і виділяються з нього після стимуляції (фактор Вільбранда, Р- та Е-селектини, тканинний активатор плазміногену), відіграють ключову роль у формуванні запальної реакції. Ці фактори можуть потрапляти в кров не тільки після стимуляції ендотелію, а й після його активації та пошкодження. Активованій ендотелій експресує цитокіни і рецептори адгезії, які контролюють міграцію лейкоцитів до вогнища запалення. Адгезія лейкоцитів до ендотелію є однією з найважливіших ланок у розвитку запального процесу та дестабілізації атеросклеротичної бляшки. Однією з ключових реакцій є експресія Е-селектину, що обмежується стимульованими клітинами ендотелію.

Існуючі методи лікування ендотеліальної дисфункції у хворих на первинну АГ пов'язані з модулюючим впливом на нейрогуморальну регуляцію і передбачають використання

інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністів рецепторів ангіотензину II та β-адреноблокаторів.

Однак існуючі способи лікування власне самої ендотеліальної дисфункції мало забезпечують модулюючу дію щодо вивільнення оксиду азоту ендотелієм судин та не враховують функціональні можливості ендотелію, тромбоцитів та системи гемостазу, гематологічні показники у динаміці у хворих на АГ на етапі прогресування хвороби.

Оскільки викликана NO вазодилатация опосередкована активацією АТФ-чутливих калієвих каналів, які відіграють значну роль в обмеженні надходження Ca²⁺ в клітину та розвитку проліферативних процесів у

клініки №1 м. Києва. Серед них 66 чоловіків (63,5%) і 38 жінок (36,5%) віком від 45 до 65 років. Середній вік обстежених становив 50,2 ± 4,8 років, середня тривалість захворювання – 4,3 ± 2,1 роки. Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб віком від 35 до 54 років. Згідно з класифікацією ВООЗ хворі за рівнем АТ були розділені шляхом рандомізації на дві групи, співставлені за статтю, віком, тривалістю і тяжкістю перебігу захворювання. До першої групи увійшло 52 пацієнта з АГ II ступеня (САТ 160-179 мм.рт.ст., ДАТ – 100-109 мм.рт.ст.), серед яких чоловіків 33, жінок – 19. Середній вік хворих становив 48,8 ± 0,8. До другої групи увійшло також 52 пацієнта з АГ

Ендотелій – активний синтезуючий орган, основними метаболітами якого є оксид азоту NO, простациклін, тканинний активатор плазміногену, С-тип натрійуретичний пептид, ендотелін, тромбоксан, супероксид-аніон, інтерлейкіни та ін., дисбаланс яких і відображає ендотеліальну дисфункцію

судинах, здається доцільною та патогенетично обґрунтованою можливістю коригувати ендотеліальну дисфункцію шляхом застосування активаторів АТФ-чутливих калієвих каналів.

Мета роботи: вивчити можливість корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на первинну АГ препаратом адвокард з групи активаторів АТФ-чутливих калієвих каналів у хворих із різним ступенем АГ.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були 104 хворих на АГ. Хворих було досліджено амбулаторно на базі полі-

III ступеня (САТ >180 мм.рт.ст., ДАТ >110 мм.рт.ст.), серед яких чоловіків 33, жінок – 19. Середній вік хворих становив 51,2 ± 1,1.

Діагноз АГ встановлювали відповідно до сучасних критеріїв за наявності типових для цього захворювання скарг, анамнезу, клінічної картини та відповідних результатів фізикальних, лабораторних (загальний аналіз крові, цукор крові, вміст калію та натрію плазми крові, рівень холестерину, тригліцеридів, β-ліпопротеїдів, креатиніну, сечовини, загальний аналіз сечі) та інструментальних (ЕКГ, ехокардіографія, рентгенологічні дослідження серця та легенів, дослідження очного дна) методів обстежень.

Таблиця 1. Показники системи міжклітинних медіаторів у хворих на АГ II ступеня при різних режимах лікування

| Показник | Контроль (здорові) | Основна група (А) | | Група порівняння (М) | |
|---------------------|--------------------|-------------------|--------------------|----------------------|-------------------|
| | | до лікування | після лікування | до лікування | після лікування |
| Селектин Е, нг/мл | 88,33 ± 38,30 | 230,14 ± 73,71* | 144,56 ± 41,26 ^ | 258,60 ± 15,57* | 230,14 ± 23,71 ^ |
| Селектин Р, нг/мл | 314,98 ± 25,54 | 482,99 ± 16,10* | 368,96 ± 17,80 # ^ | 489,58 ± 25,20* | 480,90 ± 14,10* ^ |
| Ендотелін, ммоль/мл | 0,04 ± 0,08 | 0,02 ± 0,08 | 0,03 ± 0,12 | 0,34 ± 0,65 | 0,02 ± 0,08 |
| ІІ-8, пг/мл | 1223,33 ± 78,41 | 3552,23 ± 33,93* | 934,48 ± 39,58 # ^ | 2206,01 ± 76,93* ^ | 1552,23 ± 30,93 ^ |

Примітки: * р – достовірність зміни показника щодо контролю, # р – достовірність зміни показника в групі до та після лікування, ^ р – достовірність зміни показника між групами

Таблиця 2. Показники системи міжклітинних медіаторів у хворих на АГ III ступеня при різних режимах лікування

| Показник | Контроль (здорові) | Основна група (А) | | Група порівняння (М) | |
|---------------------|--------------------|-------------------|--------------------|----------------------|------------------|
| | | до лікування | після лікування | до лікування | після лікування |
| Селектин Е, нг/мл | 88,33 ± 38,30 | 200,90 ± 62,32* | 139,69 ± 45,77 ^ | 191,70 ± 20,96* | 121,90 ± 48,02 ^ |
| Селектин Р, нг/мл | 314,98 ± 25,54 | 828,64 ± 35,80* ^ | 495,60 ± 17,57* # | 500,38 ± 17,65* ^ | 528,64 ± 35,80* |
| Ендотелін, ммоль/мл | 0,04 ± 0,08 | 0,02 ± 0,06 | 0,05 ± 0,15 | 0,33 ± 0,45 | 0,02 ± 0,06 |
| ІІ-8, пг/мл | 1223,33 ± 78,41 | 3625,67 ± 39,86* | 1149,51 ± 38,02# ^ | 3538,90 ± 53,09 | 1625,67 ± 39,86* |

Примітки: * р – достовірність зміни показника щодо контролю, # р – достовірність зміни показника в групі до та після лікування, ^ р – достовірність зміни показника між групами

Контрольні дослідження виконано у 30 здорових осіб (20 чоловіків та 10 жінок) віком від 35 до 54 років, які становили першу групу.

У дослідження включені хворі, які не отримували лікування гіпотензивними препаратами. Хворі на АГ I ступеня в дослідження включені не були.

Всі обстежені хворі були розділені на 2 групи, співставлені за віком та статтю:

-52 хворих на АГ II ступеня (друга група);

-52 хворих на АГ III ступеня (третя група).

Кожна група була розподілена на підгрупи: метопрололу (М) та основну (А).

У хворих з підтвердженим діагнозом поглиблюють дослідження за рахунок визначення маркерів ендотеліальної дисфункції – ендотеліну-1, селектину Р і селектину Е, інтерлейкіну-8 (ІІ-8). Обстеження здійснювали до та після лікування на базі біохімічної лабораторії науково-дослідного інституту ім. М.Д. Стражеска.

Дослідження проводились кожні 10 діб протягом місяця. Хворим призначали комбіновану терапію протягом 30 діб, яка здійснювалася способом, що включав прийом хворими метопрололу (група М) або в комбінації з адвокардом у таблетованій формі тричі на добу (група А). Хворим з АГ II ступеня: метопролол застосовувався в дозі 100 мг/добу в два прийоми, адвокард – у дозі 0,09 г/добу в три прийоми протягом 30 діб.

Хворим з АГ III ступеня був призначений наступний курс лікування: метопролол у дозі 200 мг/добу в два прийоми, адвокард у дозі 0,18 г/добу в три прийоми протягом 30 діб.

Таким чином, як фармакологічні коректори ендотеліальної дисфункції застосовувались два препарати з різним механізмом дії.

Отримані результати досліджень заносились у базу Microsoft Excel, обробка даних була виконана за допомогою пакету статистики Microsoft Excel. Розраховувалось середнє значення (М). Вірогідність результатів оцінювали за t критерієм Стьюдента. При вивченні взаємозв'язку показників застосовували кореляційний аналіз. Відмінності між показниками, що порівнювалися, були достовірними, якщо значення ймовірності було більше або дорівнювало 95% (p<0,05).

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами проведеного дослідження встановлено, що після лікування протягом 30 діб стан хворих стабілізувався: нормалізувався АТ, зникли головні болі, болі в серці, задишка.

При проведенні лікування в осіб з АГ II ступеня виявлені значимі зміни показників міжклітинних медіаторів. Так, у даній групі відзначається виражене, вірогідно значиме зниження рівня Е-селектину після проведеного лікування за допомогою комбінації метопрололу й адвокарду (144,56 ± 41,26 нг/мл; p<0,001), Р-селектину (368,96 ± 17,80 нг/мл; p<0,001) порівняно із групою пацієнтів, які приймали лише метопролол у дозі 100 мг/добу в два прийоми (табл.1).

Поряд із тенденцією до зниження рівня селектинів водночас відзначається зниження рівнів ендотеліну-1 та інтерлейкіну-8. При проведенні курсу лікування метопрололом у дозі 100 мг/добу в два прийоми в

комбінації з адвокардом у дозі 0,09 г/добу в три прийоми протягом 30 діб в осіб з АГ II ступеня відзначається виражене, вірогідно значиме зниження рівня ендотеліну-1 (0,03 ± 0,12 ммоль/мл; p<0,05) порівняно із групою пацієнтів, які приймали лише метопролол у дозі 100 мг/добу в два прийоми. У хворих на АГ II ступеня визначено вірогідне зниження концентрації інтерлейкіну-8 під час проведення лікування (934,48 ± 39,58 пг/мл; p<0,001) порівняно із групою пацієнтів, які приймали лише метопролол у дозі 100 мг/добу в два прийоми.

Хворим з АГ III ступеня був призначений наступний курс лікування: метопролол у дозі 200 мг/добу в два прийоми та адвокард у дозі 0,18 г/добу в три прийоми протягом 30 діб.

При проведенні лікування в осіб з АГ III ступеня також виявлені значимі зміни показників міжклітинних медіаторів (табл. 2). Так, у даній групі відзначається виражене, вірогідно значиме зниження селектину Е (139,69 ± 45,77 нг/мл; p<0,01), селектину Р (495,60 ± 17,57 нг/мл; p<0,05) порівняно із групою пацієнтів, які приймали лише метопролол у дозі 200 мг/добу в два прийоми.

Поряд із тенденцією до зниження рівня селектинів водночас відзначається зниження рівнів ендотеліну-1 та інтерлейкіну-8. При проведенні курсу лікування метопрололом у дозі 200 мг/добу в два прийоми в комбінації з адвокардом у дозі 0,18 г/добу в три прийоми протягом 30 діб в осіб з АГ III ступеня відзначається виражене, вірогідно значиме зниження рівня ендотеліну-1 (0,54±3,15 ммоль/мл; p<0,05) порівняно із групою

пацієнтів, які приймали лише метопролол у дозі 200 мг/добу в два прийоми.

У хворих на АГ III ступеня визначено вірогідне зниження концентрації інтерлейкіну-8 під час проведення лікування ($1149,51 \pm 38,02$ пг/мл; $p < 0,001$) порівняно із групою пацієнтів, які приймали лише метопролол у дозі 200 мг/добу в два прийоми.

При проведенні кореляційного аналізу між рівнями селективів Е і Р, ІЛ-8, ендотеліном-1 та показниками гемодинаміки у хворих на АГ II ступеня після лікування між рівнями селективів Е і селективів Р виявлено слабкий достовірний негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,3$; $p < 0,05$); між рівнями селективів Р та ендотеліну-1 виявлено слабкий достовірний позитивний кореляційний зв'язок ($r = +0,33$; $p < 0,05$); між рівнями САТ і селективів Е виявлено високостовірний позитивний середньої сили кореляційний зв'язок ($r = +0,53$; $p < 0,01$); між рівнями ДАТ і селективів Е виявлено високостовірний позитивний середньої сили кореляційний зв'язок ($r = +0,35$; $p < 0,01$); між рівнями САТ і селективів Р виявлено слабкий достовірний позитивний кореляційний зв'язок ($r = +0,32$; $p < 0,05$); між рівнями САТ та ендотеліну-1 виявлено слабкий достовірний позитивний кореляційний зв'язок ($r = +0,31$; $p < 0,05$); між рівнями САТ і ІЛ-8 виявлено високостовірний позитивний середньої сили кореляційний зв'язок ($r = +0,34$; $p < 0,01$); між рівнями ЧСС і ІЛ-8 виявлено слабкий достовірний позитивний кореляційний зв'язок ($r = +0,3$; $p < 0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу між рівнями селективів Е і Р, ІЛ-8, ендотеліном-1 та показниками гемодинаміки у хворих на АГ III ступеня після лікування між рівнями селективів Е та ендотеліну-1 виявлено слабкий достовірний позитивний кореляційний зв'язок ($r = +0,3$; $p < 0,05$); між рівнями САТ і селективів Е виявлено слабкий достовірний позитивний кореляційний зв'язок ($r = +0,3$; $p < 0,05$); між рівнями ДАТ і селективів Е виявлено слабкий достовірний позитивний кореляційний зв'язок ($r = +0,33$; $p < 0,05$); між рівнями ЧСС і селективів Р виявлено слабкий достовірний позитивний кореляційний зв'язок ($r = +0,3$; $p < 0,05$); між рівнями САТ і селективів Р виявлено слабкий достовірний позитивний кореляційний зв'язок ($r = +0,3$; $p < 0,05$); між рівнями САТ та ендотеліну-1 виявлено слабкий достовірний позитивний кореляційний зв'язок ($r = +0,33$; $p < 0,05$); між рівнями ЧСС і ендотеліну-1 виявлено слабкий достовірний позитивний кореляційний зв'язок ($r = +0,3$; $p < 0,05$); між рівнями САТ і ІЛ-8

виявлено слабкий достовірний позитивний кореляційний зв'язок ($r = +0,3$; $p < 0,05$).

Кореляційне поле даних свідчить про те, що активність ендотеліну-1, селективів Е і Р та ІЛ-8 у хворих на АГ II і III ступенів після лікування лінійно знижується зі зниженням ЧСС, САТ і ДАТ. Кореляційне поле даних свідчить про те, що активність ІЛ-8 лінійно знижується при зниженні активності ендотеліну-1 і селективів Р і підвищенні активності селективів Е. Кореляційний зв'язок між наведеними показниками свідчить про позитивний вплив лікування хворих за допомогою комбінованої терапії і дозволяє досягти адекватного зниження АТ, активації ендотелію та прозапальної відповіді. Останнє підтверджується зниженням вмісту селективів Е та інтерлейкіну-8 після місячного курсу терапії, причому більш вираженою при застосуванні адвокарду, ніж бета-блокатора. У цьому сенсі отримані дані комбінованої терапії корелюють з даними літератури щодо впливу на стан медіаторів запалення (селективів та інтерлейкінів) препаратів фолієвої кислоти, оскільки однією із складових адвокарду є фолієва кислота, яка впливає на біохімічні перетворення гомоцистеїну, рівень якого корелює з рівнем запальних цитокінів.

Включення до схеми лікування комбінованого активатора калієвих каналів адвокарду, який, як можна припустити, також модулює активність Са-залежних каскадних механізмів у клітинах гладеньких м'язів і, таким чином, стабілізує ендотеліальну функцію та реакцію міжклітинних медіаторів, супроводжується вираженим клінічним та біохімічним ефектом.

Окрім того, на тлі застосування адвокарду спостерігалися позитивні зміни в показниках АТ, які корелювали зі змінами в концентраціях селективів Е та в меншому ступені з інтерлейкіном-8. Такий кореляційний зв'язок виражений у групі адвокарду, але практично відсутній у групі метопрололу, хоча АТ у цій групі також досягав цільового значення. Отримані дані можуть свідчити про те, що нормалізація показників АТ при використанні препаратів значною мірою реалізується різними механізмами.

Використання в терапії АГ адвокарду більшою мірою сприяє нормалізації гуморального гомеостазу, ніж лише терапія метопрололом.

Висновки

Лікування хворих метопрололом дозволяє досягти адекватного зниження АТ, внаслідок чого зменшується судинна реактивність,

вміст міжклітинних медіаторів та запальна відповідь ендотелію на підвищений АТ.

Включення до лікування комбінованого препарату адвокарду дозволяє стабілізувати ендотеліальну функцію та реакцію міжклітинних медіаторів, що свідчить про позитивний вплив препарату на ендотелій.

Завдяки комбінації метопрололу та адвокарду досягається більш швидке і стабільне зниження рівня АТ.

Література

1. Гомазков АА. Эндотелий в кардиологии : молекулярные, физиологические и патологические аспекты // Кардиология. – 2001. – №2. – С. 50-56.
2. Соболева ГН, Рогоза АН. Влияние В-селективного блокатора небиволола на эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии и суточный профиль артериального давления у больных гипертонической болезнью // Кардиология. – 2001. – №11. – С. 27-30.
3. Яковлева О.О., Савченко Н.П. Антиоксидантна корекція ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця. – 2004. – №5. – С. 5-6.
4. Крючкова О.М., Кляритська ІЛ, Кальченко А.В. Вплив антигіпертензивної терапії метопрололом (егілоком) на показники якості життя // Український терапевтичний журнал. – 2004. – №2. – С. 56-57.
5. Малая ЛТ, Корж АН, Балкова ЛБ. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. – Х: Торсинг, 2000.
6. Тепляков АИ, Кручинский НГ, Прищепова ЕВ, Чегерова ТИ, Теплякова ДВ. Роль адгезивных клеточных молекул и цитокинов в регуляции межклеточных взаимодействий при артериальной гипертензии // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2003. – Т. 5, №3. – С. 11-15.
7. Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannat-tasio C, Halcox J, Halligan S, Lerman A, Mancina G, Oliver JJ, Pessina AC, Rizzoni D, Rossi GP, Salvetti A, Schiffrin EL, Taddei S, Webb DJ: Endothelial function and dysfunction: part I: methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. J Hypertens 23: 7-17, 2005.
8. Mangoni AA, Sherwood RA, Asonganyi B, Swift CG, Thomas S, Jackson SH: Short-term oral folic acid supplementation enhances endothelial function in patients with type 2 diabetes. Am. Hypertens 18:220-226, 2005.