

## МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Роман Евгеньевич Калинин, Игорь Александрович Сучков\*, Александр Сергеевич Пшенников, Александр Алексеевич Никифоров

Рязанский государственный медицинский университет

### Реферат

**Цель.** Оценить эндотелиотропные эффекты различных групп препаратов у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

**Методы.** В исследование включены 116 пациентов, страдающих облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Пациенты были разделены на четыре группы. Первую группу составили 29 больных, которые получали L-аргинин. Вторую группу составили 30 пациентов, которые получали периндоприл. Третья группа — 28 пациентов, получавших лозартан. В четвёртую группу вошли 29 пациентов, которых лечили небивололом. У всех больных определяли уровень основных биохимических маркёров, отражающих функциональное состояние эндотелия. Забор крови осуществляли при поступлении в стационар, через 1, 3 и 6 мес лечения.

**Результаты.** Все лекарственные препараты, использованные в исследовании, стимулируют секрецию оксида азота (II) ( $p < 0,05$ ). Наиболее высокий прирост содержания оксида азота (II) получен в группах пациентов, принимавших небиволол и лозартан. На фоне приёма препаратов различных групп выявлена общая для всех тенденция к снижению количества эндотелина-1. Изменение уровня супероксиддисмутазы носит различный характер, отличающийся как исходными цифрами, так и трендом. Однако к 6-му месяцу наблюдения во всех группах уровень исследуемого показателя становится приблизительно одинаковым. Выявлено, что колебание показателей перекисного окисления липидов имеет такую же тенденцию, как и колебание супероксиддисмутазы. Существенных изменений в динамике лодыжечно-плечевого индекса не обнаружено ( $p > 0,05$ ). При проведении тредмил-теста у пациентов всех групп выявлено статистически значимое увеличение безболезненно проходимого расстояния в среднем на 25–30% к 3-му месяцу наблюдения ( $p < 0,05$ ).

**Вывод.** Исследуемые препараты обладают эндотелиотропными свойствами, их приём ведёт к коррекции функционального состояния эндотелия, что отражается на содержании всех биохимических маркёров.

**Ключевые слова:** функциональное состояние эндотелия, периндоприл, L-аргинин, небиволол, лозартан, эндотелиотропные эффекты.

**PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF ENDOTHELIUM FUNCTIONAL STATE IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC PERIPHERAL ARTERY OCCLUSIVE DISEASE** R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, A.S. Pshennikov, A.A. Nikiforov. Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia. **Aim.** To evaluate the effects of medications of different pharmacological groups on endothelial cells in patients with atherosclerotic peripheral artery occlusive disease. **Methods.** The study included 116 patients with atherosclerotic peripheral artery occlusive disease. Patients were divided into 4 groups depending on the taken drug (first group — 29 patients receiving L-arginine; second group — 30 patients, perindopril; third group — 28 patients, losartan; fourth group — 29 patients, nebivolol). Levels of the main biochemical markers reflecting the endothelium functional state were evaluated in all patients on admission to the hospital and 1, 3, and 6 months after the beginning of treatment. **Results.** All studied drugs stimulated nitric oxide (II) release ( $p < 0,05$ ). The highest increase of nitric oxide (II) level was found in patients receiving nebivolol and losartan. Levels of endothelin-1 tended to decrease in all patients. Super-oxide dismutase level change was different both by number and trend in different groups; however, by the 6th month its level has lined up in all of the study groups. Lipid peroxidation parameters variation showed the same tendency as superoxide dismutase level variation. No significant changes in ankle-brachial index were found ( $p > 0,05$ ). Treadmill test showed a statistically significant improvement of pain-free walking distance by approximately 25–30% by the 3rd month of treatment ( $p < 0,05$ ). **Conclusion.** The studied medications influence endothelial cells and correct the endothelial cells functional state, reflected by change of all biochemical markers levels. **Keywords:** endothelium functional state, perindopril, L-arginine, nebivolol, losartan, endotheliotropic effects.

Актуальность проблемы облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей (ОААНК) определена тем фактом, что распространённость данного заболевания в мире достигает 3–5%, а в возрастной группе старше 60 лет — 15% [1, 4, 5]. Одной из причин прогрессирования ОААНК, рестеноза зоны реконструкции в настоящее время считают нарушение функционального состояния эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции. В литературе освещено большое количество

маркёров функционального состояния эндотелия, основные из которых — оксид азота (NO), эндотелин-1, С-реактивный белок, супероксиддисмутазы (СОД), компоненты перекисного окисления липидов и т.д. [2, 3, 6–8]. Оценка содержания и колебания указанных показателей может служить способом прогнозирования течения ОААНК, отражать эффективность проводимой терапии. Поиск вариантов медикаментозной коррекции функционального состояния эндотелия выявил несколько групп препаратов, которые могут обладать эндотелиотропными эффектами. Есть литературные

Адрес для переписки: suchkov\_med@mail.ru

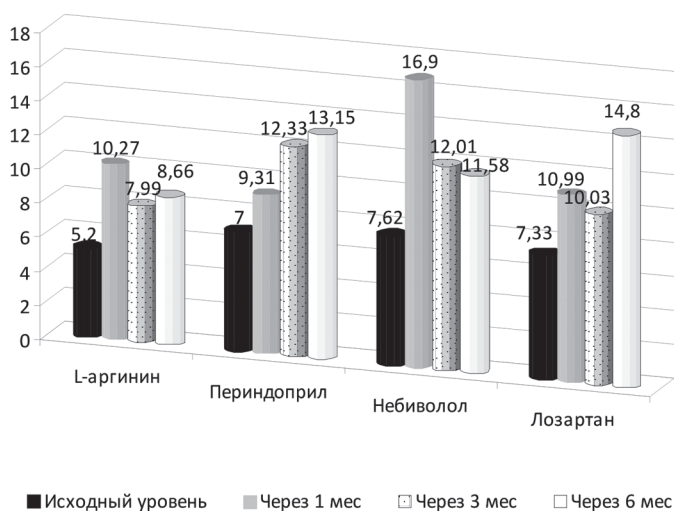


Рис. 1. Динамика среднего сыровоточного уровня оксида азота (II) у пациентов разных групп (мМ).

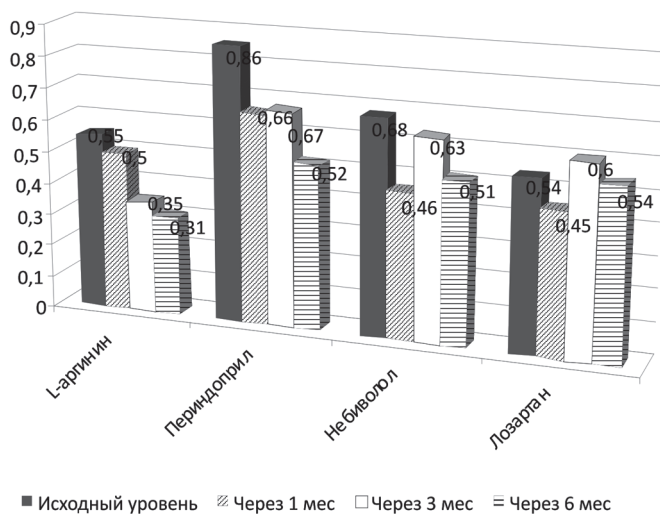


Рис. 2. Среднее сыровоточное содержание эндотелина-1 в течение периода наблюдения (фмоль/мл).

данные об эндотелиотропных эффектах L-аргинина, антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, β-адреноблокаторов, антагонистов рецепторов ангиотензина II [2, 3, 5, 8–11].

Целью исследования была оценка эндотелиотропных эффектов различных групп препаратов у пациентов с ОААНК.

Работа выполнена в рамках гранта президента РФ №МД-2536.2011.7. В исследование включены 116 пациентов, страдающих ОААНК с IIa–III стадией заболевания по классификации Фонтена-Покровского, находившихся на лечении в клинике сосудистой хирургии Рязанского государственного медицинского университета. Пациенты были разделены на четыре группы.

Первую группу составили 29 пациентов, страдающих ОААНК, которые получали L-аргинин и традиционную консервативную терапию. Вторую группу составили 30 больных, получавших консервативную терапию и препарат периндоприл с целью коррекции эндотелиальной дисфункции. В третью группу вошли 28 пациентов с ОААНК, которые получали лозартан и стандартную консервативную терапию. Четвёртую группу составили 29 пациентов, которые с целью воздействия на функциональное состояние эндотелия получали небиволол.

Объём консервативной терапии соответствовал «Национальным рекомендациям по лечению заболеваний периферических артерий» и включал препараты, улучшающие ре-

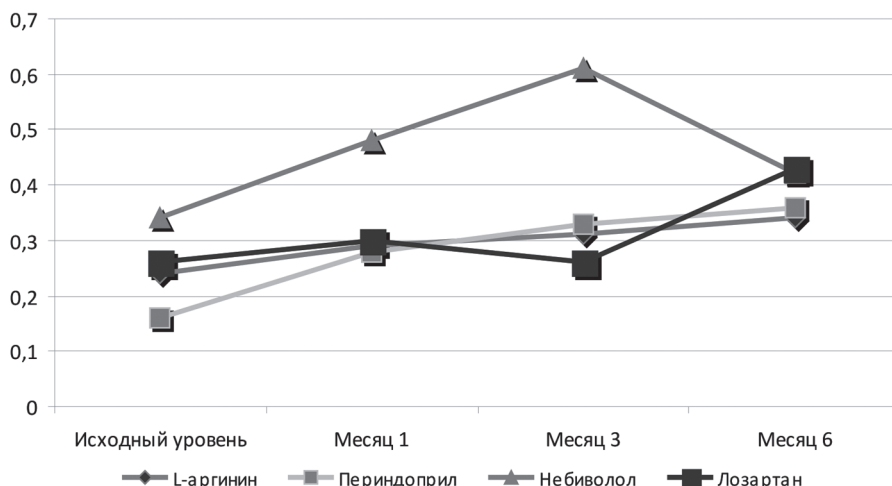


Рис. 3. Изменение средних значений супероксиддисмутазы в исследуемых группах (Ед/мл).

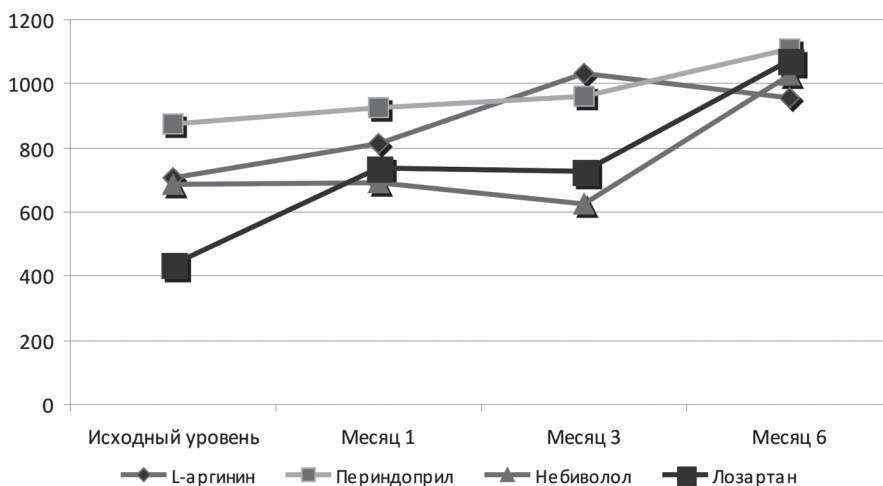


Рис. 4. Интегральная оценка активности компонентов перекисного окисления липидов (средние значения, мкмоль/л).

ологию крови, микроциркуляцию, дезагреганты, гиполипидемические средства.

По данным литературы, до 60% пациентов с ОААНК страдают ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью [6]. У таких пациентов препаратом выбора служил небиволол в дозе 5 мг в сутки. Пациентам, страдающим гипертонической болезнью, назначали периндоприл в дозе 5 или 10 мг в сутки либо лозартан в дозе 25 или 50 мг в сутки в зависимости от тяжести гипертонической болезни. Препаратом исследования пациенты этих групп принимали в течение всего периода наблюдения (6 мес).

Выбор и дозирование данных препаратов осуществлялось согласно рекомендациям кардиолога. Пациентам, которые не

имели манифестирующей сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, назначали L-аргинин в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 мес согласно рекомендациям по приёму препарата для пациентов с ОААНК.

В условиях центральной научно-исследовательской лаборатории Рязанского государственного медицинского университета у всех пациентов определяли содержание основных биохимических маркеров, отражающих функциональное состояние эндотелия (NO, эндотелин-1, С-реактивный белок, СОД), проводили интегральную оценку перекисного окисления липидов. Забор крови осуществляли при поступлении в стационар до начала лечения, через 1, 3 и 6 мес

лечения. Также всем пациентам проводили определение лодыжечно-плечевого индекса, тредмил-тест, оценку общеклинического и ангиологического статуса.

Расчёты проводили с использованием параметрических и непараметрических методов статистической обработки. Выполняли определение средних значений ( $M$ ), среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ) и ошибки средней арифметической ( $m$ ). За уровень достоверности была принята вероятность различия 95% ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты представлены в виде диаграмм на рис. 1–4.

Как видно из рис. 1, все препараты исследования стимулировали секрецию NO ( $p < 0,05$ ). Наиболее высокий прирост его уровня получен в группах пациентов, принимавших небиволол и лозартан, но сроки реализации эффекта были различными. Максимальный эффект от приёма небиволола был отмечен уже через 1 мес наблюдения, потом уровень снижался, но оставался выше исходных значений. У пациентов, принимавших лозартан, пик секреции NO наблюдали к 6-му месяцу терапии.

Интересна динамика содержания NO у пациентов, принимавших L-аргинин. Изначально они имели самый низкий уровень NO, но уже через 1 мес прирост составил 197,5% ( $p < 0,05$ ). После отмены препарата происходило снижение секреции, но не достигающее исходных значений. Увеличение секреции NO благотворно влияет на функциональное состояние эндотелия, ведёт к увеличению безболезненно проходимого расстояния и снижает риск прогрессирования атеросклероза.

При анализе количества эндотелина-1 на фоне приёма препаратов различных групп выявлена общая для всех тенденция к снижению исследуемого показателя (см. рис. 2). У больных, принимавших L-аргинин, содержание эндотелина-1 снижалось и после отмены препарата. Учитывая схожий эффект и в колебании NO, можно говорить о пролонгированном действии L-аргинина.

Также отмечено, что несмотря на самый низкий уровень NO у пациентов первой группы ( $p < 0,05$ ), исходное содержание эндотелина-1 было не самым высоким в исследовании, что можно было предположить, учитывая антагонистические свойства NO и эндотелина-1. Также стоит отметить, что во всех группах к 6 мес наблюдения, за исключением группы L-аргинина, снижение концентрации эндотелина-1 происходило

до определенного уровня и составило 0,5–0,55 фмоль/мл.

Эндотелин-1 — мощный вазоконстриктор. Уменьшение его содержания на фоне терапии препаратами исследования благотворно влияет на функциональное состояние эндотелия. Это очень актуально, учитывая снижение или отсутствие проходимости магистральных артерий у пациентов данной группы, а уменьшение вазоконстрикторного эффекта эндотелина-1 позволяет улучшить функционирование коллатеральной сети и добиться желаемого клинического эффекта.

Изменение количества СОД носило различный характер и по исходному уровню, и по тренду (см. рис. 3). Однако к 6-му месяцу наблюдения во всех группах уровень исследуемого показателя становится приблизительно одинаковым, что, вероятнее всего, свидетельствует о нормализации функционального состояния эндотелия.

Как известно, СОД — важный компонент антиоксидантной системы, катализирующий реакцию превращения супероксида в  $H_2O_2$ . NO и СОД конкурируют за супероксид-анион. При высокой активности СОД происходит её взаимодействие с супероксид-анионом, и не образуется пероксинитрит, который синтезируется при взаимодействии NO и супероксид-аниона. При ингибировании активности СОД у пациентов с ОААНК весьма вероятно активное образование высокотоксичного для клеток пероксинитрита ( $ONOO^-$ ).

Можно предположить, что активность СОД определяется уровнем компонентов системы перекисного окисления липидов (см. рис. 4).

Изменение содержания продуктов перекисного окисления липидов было аналогично колебаниям СОД: к 6-му месяцу наблюдения уровень перекисного окисления липидов во всех группах имел примерно одинаковое значение (см. рис. 4). Колебание компонентов системы перекисного окисления липидов свидетельствует о том, что на фоне активизации антиоксидантной системы и приёма препаратов, стимулирующих секрецию NO, организм больного стремится восстановить равновесие про- и антиоксидантных систем. Умеренное колебание компонентов перекисного окисления липидов снижает вероятность токсического влияния указанных процессов на клетку.

Колебания концентрации С-реактивного белка, которое также изучали в данной работе, не имело статистически значимого

изменения за пределами физиологической нормы (до 10 г/л). Очевидно, данный маркер будет иметь большее значение у пациентов, которым проводилось оперативное вмешательство, так как любая реконструктивная операция сопровождается травмой стенки сосуда. Литературные данные доказывают, что системная воспалительная реакция способствует гиперплазии интимы сосуда, следовательно уровень С-реактивного белка и другие маркеры воспаления могут быть предикторами сосудистой патологии.

В ходе исследования мы оценивали динамику лодыжечно-плечевого индекса. Существенных его изменений у пациентов различных групп не отмечено ( $p > 0,05$ ). Структурной основой для реализации эффекта от консервативной терапии и эндотелиотропной стимуляции является не столько окклюзированный магистральный сосуд, сколько сформированная коллатеральная сеть, которая не оказывает существенного влияния на лодыжечно-плечевой индекс, а реализация клинических эффектов осуществляется за счёт действия на микроциркуляторное русло.

При проведении тредмил-теста у пациентов всех групп выявлено статистически значимое увеличение безболезненно проходимого расстояния в среднем на 25-30% к 3-му месяцу наблюдения ( $p < 0,05$ ), а далее показатели сохранялись на прежнем уровне. Наиболее выраженная динамика отмечена у пациентов, которые принимали L-аргинин.

## ВЫВОДЫ

1. Исследуемые препараты проявили эндотелиотропные свойства — увеличение секреции оксида азота (II) и супероксиддисмутазы, снижение концентрации эндотелина-1. Приём этих препаратов ведёт к коррекции функционального состояния эндотелия, что отражается на уровне всех биохимических эндотелиальных маркеров.

2. Возможность длительного приёма препаратов «кардиологического» ряда позволяет проводить эндотелиотропную терапию в

течение необходимого периода времени, что особенно актуально, учитывая большую распространённость гипертонической болезни у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

3. Выявлено пролонгированное действие L-аргинина, проявляющееся в сохранении его положительных эффектов в течение 5 мес после его отмены. Отмечен и положительный клинический эффект, проявившийся в увеличении дистанции, пройденной без боли.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белов Ю.В., Степаненко А.Б. Повторные реконструктивные операции на аорте и магистральных артериях. — М.: МИА, 2009. — 176 с.
2. Григорьев Н.Б., Граник В.Г. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств. — М.: Вузовская книга, 2004. — 360 с.
3. Киричук В.Ф., Глыбочко П.В., Пономарёва А.И. Дисфункция эндотелия. — Саратов: Изд-во Саратовского мед. ун-та, 2008. — 129 с.
4. Клиническая ангиология / Под ред. А.В. Покровского. — М.: Медицина, 2004. — Т. 2. — 888 с.
5. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией. Часть 1. Периферические артерии. — М.: Изд-во НИССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2010. — 78 с.
6. Швальб П.Г., Калинин Р.Е. Антиоксидантная защита и функциональное состояние эндотелия у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до и после оперативного лечения // Хирургия. — 2009. — №1. — С. 53-55.
7. Швальб П.Г., Калинин Р.Е., Ухов Ю.И. и др. Гиперплазия интимы как причина рестеноза после реконструктивных и эндоваскулярных операций на артериях нижних конечностей // Ангиол. и сосуд. хир. — 2007. — Т. 13, №4. — С. 144-146.
8. Bachmann S., Mundel P. Nitric oxide in the kidney: synthesis, localization, and function // Am. J. Kidney Dis. — 1994. — Vol. 24. — P. 112-129.
9. 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.
10. Hornig B., Kohler C., Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans // Circulation. — 1997. — Vol. 95. — P. 1115-1118.
11. Kalinowski L., Matys T., Chabielska E. et al. Angiotensin II AT1 receptor antagonists inhibit platelet adhesion and aggregation by nitric oxide release // Hypertension. — 2002. — Vol. 40, N 4. — P. 521-527.