

ИЗМЕНЕНИЕ ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ «ДУАКТИНОМ» БОЛЬНЫХ ИБС С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

М.Э. Лысенко, И.Г. Кравченко, Е.О. Крахмалова, Ю.С. Ругык

Институт терапии имени Л.Т. Малої АМН України, Харьков

Ключевые слова: эндотелий, вазорегулирующая функция, гипертоническая болезнь, лечение, «Дуактин».

Изучение эндотелийзависимой дилатации коронарных артерий человека показало, что у здоровых людей ацетилхолин (АХ), вводимый в переднюю нисходящую артерию, вызывает зависимую от дозы релаксацию коронарных артерий, тогда как у больных ИБС АХ в измененных атеросклеротическим процессом артериях в тех же самых дозах приводит к зависимой от дозы вазоконстрикции [6]. Измененные атеросклерозом артерии сохраняли способность расширяться под действием эндотелийнезависимых вазодилататоров (нитроглицерина). Это позволяет сделать вывод, что парадоксальное сужение сосудов после введения АХ связано с эндотелиальной дисфункцией и потерей эффектов или снижением синтеза эндотелийзависимого релаксирующего фактора (ЭРФ), открытого в 1980 году R. Furchgott и J. Zawadzki, химическую структуру которого составляет окись азота. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) при атеросклерозе не ограничивается стенозирующими участками артерий и наблюдается как в артериях с небольшой неровностью контуров, так и в совершенно неизмененных артериях, когда атеросклеротические изменения присутствуют в других участках коронарного русла. Эти данные свидетельствуют о том, что нарушение ЭЗВД наблюдается уже на ранних стадиях атеросклероза и может даже им предшествовать [1, 3].

Имеются убедительные свидетельства о корреляции вазомоторных реакций плечевой артерии с состоянием коронарных артерий и коронарным атеросклерозом [5]. Дилатация, вызванная повышенным кровотоком, у больных с атеросклерозом коронарных артерий оказалась значительно ниже, чем у пациентов с неизмененными коронарными артериями и у здоровых лиц.

Таким образом, нарушение ЭЗВД плечевой артерии связано с протяженностью и выраженностью атеросклероза коронарных артерий и может слу-

жить ранним неинвазивным предиктором их атеросклеротического поражения и ИБС.

Накопленные в последние годы экспериментальные данные свидетельствуют о подавлении синтеза NO при гипертонической болезни (ГБ), однако, учитывая разноречивость результатов ранее проведенных исследований при этом заболевании, оценка функции эндотелия и возможная этиологическая роль дисфункции эндотелия на наш взгляд нуждается в дальнейшем изучении.

Цель исследования — оценка состояния периферического кровотока у больных ИБС и ГБ с сопутствующим повышением уровня эндотелина-1 в крови в динамике лечения «Дуактином».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено у 41 больного в возрасте от 27 до 68 лет (30 мужчин и 11 женщин) с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II—III ФК (по классификации Канадской ассоциации кардиологов) и сопутствующая гипертоническая болезнь I—II стадии (классификация ВОЗ). Длительность заболевания колебалась от 2 до 16 лет и в среднем составляла $(10,7 \pm 4,8)$ года.

Диагноз ИБС подтвержден при коронарографии у 5 пациентов (12,2%), у 22 (53,6%) был документально подтвержденный крупноочаговый инфаркт миокарда давностью от 2 до 15 лет.

В 39 случаях (95,1%) была выявлена гипертоническая болезнь I—II стадии. Длительность гипертонической болезни составляла от 5 до 15 лет (в среднем 10 лет). С сопутствующей ангиопатией сосудов сетчатки было 23 больных (56%).

У части больных имели место нарушения в липидном спектре крови: гиперхолестеринемия — у 23 человек (56%), гипертриглицеридемия — у 18 (43,9%), гипо-альфа-холестеринемия — у 26 (63,4%), повышенное содержание липопротеидов низкой плотности — у 25 (60,9%).

Табакозависимость выявлена у 24 пациентов (61,53%).

Контрольную группу составили 10 человек без клинико-инструментальных признаков сердечно-сосудистых заболеваний, сопоставимых по возрасту — $(52,2 \pm 4,3)$ года — с пациентами основной группы.

Забор крови из локтевой вены (20 мл) осуществляли утром натощак, в положении больного сидя.

Уровень эндотелина-1 в плазме крови исследовали радиоиммунологическим методом с помощью наборов реактивов фирмы DRG (США) (RIK-6901). Все предоставленные реактивы использовались согласно прилагаемой инструкции для проведения анализа.

Для изучения вазорегулирующей функции эндотелия применяли метод, основанный на оценке его способности вызывать дилатацию сосудов в ответ на ускорение кровотока [1]. Исследование выполняли с помощью мультчастотного линейного датчика 5—10 МГц на ультразвуковом сканере «Logic-5» фирмы General Electric (США). В исходном состоянии в дуплексном режиме измеряли диаметр плечевой артерии и скоростные показатели кровотока. Эндотелийзависимую дилатацию изучали путем проведения пробы с реактивной гиперемией. С этой целью вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра и накачивали ее до давления, на 50 мм рт. ст. превышающего исходное значение систолического АД. Время окклюзии артерии составляло 5 мин. Сразу после выпуска воздуха из манжеты в течение первых 15 с измеряли скорость кровотока, а спустя 60—90 с — диаметр плечевой артерии. Показатели оценивали в процентном отношении к исходным величинам. Нормальной реакцией плечевой артерии принято считать ее дилатацию на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра. Меньшее значение или вазоконстрикцию расценивали как патологическую реакцию [1]. Для объективизации оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы больных использовали пробу с 6-минутной ходьбой. Эффективность лече-

ния оценивали по редукции приступов стенокардии напряжения, изменениям показателей центральной гемодинамики, проведя корреляцию последних с уровнем эндотелина-1 в плазме.

На основании полученных результатов была создана база данных в системе Microsoft Excel. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ анализа в системах Microsoft Excel и Microsoft Access. Рассчитывали средние величины, их средние стандартные ошибки и доверительный 95% интервал. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента для связанных и несвязанных выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Препарат «Дуактин» производства «Pharma International» (Иордания), назначали по 1 капсуле (5 мг) внутрь после еды утром. Через 4 сут при необходимости дозу увеличивали до 10 мг/сут [4]. Применяли на протяжении 4 нед.

В качестве сопутствующей терапии было разрешено использование блокаторов бета-адренергических рецепторов и нитроглицерина под язык (при необходимости).

В табл. 1 представлены результаты использования ультразвука высокого разрешения с эффектом Доплера для измерения внутреннего диаметра плечевой артерии и скорости кровотока в ней в динамике лечения «Дуактином».

Индекс пульсации рассчитывали по формуле:

$$PI = (S_{max} - D_{max}) / M,$$

где M — средняя скорость кровотока в точке локации; S_{max} — максимальная систолическая скорость кровотока.

Снижение в процессе лечения индекса пульсации указывает на повышение эластичности сосудистой стенки, характеризуя резистентность сосуда.

Согласно нашим исследованиям, показатели среднего диаметра плечевой артерии до компрес-

Таблица 1. Изменение диаметра плечевой артерии и скорости кровотока у больных ИБС с сопутствующей артериальной гипертензией в динамике лечения «Дуактином»

Показатель	До лечения		После лечения	
	До компрессии	После компрессии	До компрессии	После компрессии
Максимальная систолическая скорость кровотока (S_{max}), см/с	$43,83 \pm 1,91^*$	$44,08 \pm 2,81^*$	$52,27 \pm 10,03^*$	$58,23 \pm 16,83^*$
Индекс пульсации (PI)	$8,07 \pm 0,24^*$	$8,13 \pm 0,32^*$	$7,77 \pm 0,80^*$	$7,03 \pm 0,24^*$
Объемная скорость кровотока, мл/мин	$31,10 \pm 3,19^*$	$37,86 \pm 4,74^*$	$42,27 \pm 6,09^*$	$51,45 \pm 6,98^*$
Диаметр плечевой артерии, см	$0,42 \pm 0,03$	$0,45 \pm 0,04$	$0,45 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,04^*$
Прирост диаметра плечевой артерии после компрессии, %	$7,5 \pm 4,51$		$13,3 \pm 2,13^{**}$	

Примечание. * $P < 0,05$.

сии статистически достоверно не различались между собой и составляли до лечения $(0,42 \pm 0,03)$ см; после лечения — $(0,45 \pm 0,02)$ см. В ответ на повышение скорости кровотока после компрессии плечевой артерии с $(43,83 \pm 10,91)$ до $(44,08 \pm 2,81)$ см/с диаметр плечевой артерии увеличился с $(0,42 \pm 0,03)$ до $(0,48 \pm 0,04)$ см ($P > 0,05$). У этих же пациентов после двухнедельного лечения «Дуактином» диаметр плечевой артерии с $(0,45 \pm 0,02)$ см увеличился до $(0,51 \pm 0,04)$ см ($P < 0,05$). Параллельно достоверно увеличились показатели линейной скорости — с $(52,27 \pm 10,03)$ до $(58,23 \pm 16,83)$ см/с ($P < 0,05$) и объемной скорости кровотока — с $(42,27 \pm 6,09)$ до $(51,45 \pm 6,89)$ мл/мин ($P < 0,05$). Улучшение функции сосудистого эндотелия отражает достоверно возросший показатель Δd — с $(7,5 \pm 4,51)$ до $(13,3 \pm 2,13)$ % ($P < 0,01$) — характеризующий вазодилатацию после 5-минутной компрессии сосуда (проба с реактивной гиперемией). Повышение эластичности сосудистой стенки также характеризует достоверное снижение после лечения показателя PI: с $8,13 \pm 0,32$ до $7,03 \pm 0,24$ ($P < 0,05$), что отражает резистентность сосуда.

Результаты нашего исследования показали, что у больных, получивших «Дуактин» в дозе 5–10 мг/сут, достоверно увеличивалась дилатация плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемию.

В норме ускорение кровотока приводит к возникновению напряжения на эндотелиальных клетках, их деформации, активизации ионных каналов, что способствует увеличению содержания кальция в цитоплазме, синтезу ЭРФ, и как следствие — к расширению артерии. Условно принято считать нормальной реакцией сосуда его дилатацию более чем на 10% от исходного диаметра спустя 60–90 с после декомпрессии. Согласно нашим исследованиям, у больных с атеросклерозом коронарных артерий дилатация, вызванная повышением кровотока, была ниже чем у здоровых людей, в среднем на 2,5%.

У 82,8% больных со стенокардией напряжения II функционального класса и с сопутствующей ГБ применение «Дуактина» и небольших доз препаратов по поводу сопутствующей патологии («Эгилон» 25–50 мг/сут) сопровождалось увеличением линейной и объемной скорости кровотока и дилатации плечевой артерии, тогда как у 17,2% не наблюдалось ее расширения. Констрикции сосуда мы не отмечали ни у одного больного.

При анализе зависимости реакции плечевой артерии от дозы «Дуактина» было отмечено, что дилатация сосуда при дозе 5 мг/сут достоверно не отличалась от таковой при увеличении дозы до 10 мг/сут.

В табл. 2 представлены результаты исследования уровня эндотелина-1 у больных ИБС с сопутствующей ГБ.

Согласно нашим данным, снижение уровня эндотелиального вазоконстрикторного эндотелина-1 в динамике лечения «Дуактином» наблюдалось как у больных с более легким функциональным классом стенокардии, так и у больных со стенокардией напряжения II–III ФК: соответственно с $(12,13 \pm 3,34)$ до $(4,34 \pm 0,64)$ пг/мл и с $(14,42 \pm 0,50)$ до $(5,07 \pm 0,83)$ пг/мл (оба $P < 0,05$).

Под влиянием «Дуактина» систолическое АД снизилось с $(141,9 \pm 12,3)$ до $(138,5 \pm 10,3)$ мм рт. ст. ($P < 0,05$), диастолическое — с $(89,5 \pm 6,9)$ до $(85,8 \pm 5,5)$ мм рт. ст. ($P < 0,05$), т. е. на 4,5% к концу лечения. ЧСС имело тенденцию к повышению — с $(77,1 \pm 13,4)$ до $(82,4 \pm 13,7)$ в 1 мин, однако эти данные были недостоверны.

Антиангинальный эффект «Дуактина» отмечен у 72,5% больных. Количество приступов стенокардии уменьшилось на 52,3% и составило $(18,7 \pm 3,6)$ и $(6,9 \pm 1,2)$ до и через 3 нед после лечения соответственно ($P < 0,05$). Потребность в нитроглицерине снизилась на 63,7% — с $(8,2 \pm 2,2)$ до $(4,5 \pm 1,2)$ таблетки в неделю ($P < 0,05$).

Переносимость длительной терапии «Дуактином» была хорошей. Побочные эффекты, характерные для антагонистов кальция, наблюдались у 3 больных (головная боль, покраснение кожи лица), но они уменьшились к 3–5-м суткам лечения и полностью исчезли к 7–8-м. У 1 больного отмечалась пастозность лодыжек при введении 10 мг/сут препарата, но после уменьшения дозы до 5 мг/сут она исчезла. Ни в одном случае не потребовалась отмена препарата.

ВЫВОДЫ

Метод доплеровского картирования кровотока в плечевой артерии во время пробы с реактивной гиперемией и параллельное исследование уровня эндотелина-1 в плазме больных ИБС с сопутствующей артериальной гипертензией может быть использован для оценки вазодилатирующей функции эндотелия периферических сосудов и достаточности проводимой терапии.

Таблица 2. Распределение уровня эндотелина-1 в плазме в зависимости от функционального класса стенокардии напряжения у больных ИБС с сопутствующей артериальной гипертензией, пг/мл

Параметр	До лечения	После лечения
СН I ФК (n = 30)	$12,13 \pm 3,34$	$4,34 \pm 0,64^*$
СН II–III ФК (n = 14)	$14,42 \pm 0,50^{**}$	$5,07 \pm 0,83^*$

Примечание. * $P < 0,05$.

Эндотеліязависима вазодилатація плечової артерії під впливом «Дуактина» нормалізується, що виражається в збільшенні вазодилатируючої реакції на стимуляцію підвищеним кровотоком після 5 мин оклюзії і зниженні рівня вазоконстрикторного ендотеліну-1 в плазмі.

«Дуактин» в дозі 10 мг, застосовуваний однократно в сутки, при довгостроковій терапії має виражену антиангінальну і гіпотензивну ефективність, добре переноситься хворими. Відміни його через побічні ефекти, характерні для антагоністів кальцію не потрібні.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. А.Е. Березин. Состояние эндотелиальной функции у больных ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста // Пробл. старения и долголетия.— 2000.— № 1.— С. 47—52.
2. Иванова О.В., Балаханова Т.В. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий-зависимой дилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертонией // Кардиология.— 1998.— № 3.— С. 37—41.
3. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция — важный этап развития атерос-

клеротического поражения сосудов // Тер. арх.— 1997.— № 6.— С. 75—78.

4. Купчинская Е.Г., Безродная Л.В. Возможности применения антагониста кальция третьего поколения дуактина // Укр. тер. журн.— 2005.— № 2.— С. 65—69.

5. Lerman A., Holmes D.R., Bell M.R. et al. Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans // Circulation.— 1995.— Vol. 92, N 9.— P. 2426—2431.

6. Okumura K., Hirofumi H., Matsuyama K. et al. Effect of acetylcholine on highly stenotic coronary artery: difference between the constrictor response of the infarct-related coronary artery and that of the noninfarct-related coronary artery // J. Am. Coll. Cardiol.— 1992.— 19.— P. 752—758.

ЗМІНИ ВАЗОРЕГУЛЯВНОЇ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ «ДУАКТИНОМ» ХВОРИХ НА ІХС ТА З СУПУТНЬОЮ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

М.Е. Лисенко, І.Г. Кравченко, О.О. Крахмалова, Ю.С. Рудик

Вивчено вплив на функцію ендотелію препарату з групи антагоністів кальцію третього покоління «Дуактину» у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) та артеріальну гіпертензію. У 41 пацієнта з ІХС та АГ вивчали рівень ендотеліязалежної дилатації плечової артерії (проба з реактивною гіперемією), а також показники ендотеліну-1 в сироватці крові на тлі лікування «Дуактином» в дозі 5—10 мг раз на добу протягом 4 тиж. Встановлено, що після терапії «Дуактином» значно поліпшується клінічний перебіг хвороби пацієнтів, показники ендотеліальної функції, що супроводжується достовірним зниженням рівня ендотеліального вазоконстриктора ендотеліну в крові у хворих на ІХС та АГ.

THE CHANGES OF ENDOTHELIAL VASOREGULATORY FUNCTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION DURING DUACTIN TREATMENT

M.E. Lysenko, I.G. Kravchenko, O.O. Krakhmalova, Yu.S. Rudyk

Effects of the third generation calcium antagonist — Duactin on endothelial function were investigated in patients with ischemic heart disease and arterial hypertension. In forty one patients the parameters of endothelium-depended dilatation of brachial artery (test with reactive hyperemia) and blood endothelin-1 levels were assessed during Duactin treatment in a daily dose of 5—10 mg over 4 weeks. It has been established that Duactin therapy resulted in considerable improvement of the disease clinical course and parameters of endothelial functional that was accompanied with significant reduction of blood levels of endothelial vasoconstrictor — endothelin in patients with IHD and arterial hypertension.