

# ИНГИБИТОРЫ АПФ – РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

М.М. Петрова<sup>1</sup>, А.Б. Салмина<sup>2</sup>, А.И. Инжутова<sup>2</sup>, О.С. Бахметьева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра поликлинической терапии и семейной медицины и <sup>2</sup>Кафедра биохимии Красноярской государственной медицинской академии

## Ингибиторы АПФ – рациональная фармакотерапия эндотелиальной дисфункции

М.М. Петрова<sup>1</sup>, А.Б. Салмина<sup>2</sup>, А.И. Инжутова<sup>2</sup>, О.С. Бахметьева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра поликлинической терапии и семейной медицины и <sup>2</sup>Кафедра биохимии Красноярской государственной медицинской академии

**Цель.** Изучить влияние ингибитора АПФ периндоприла на маркеры эндотелиальной дисфункции при фармакотерапии больных артериальной гипертонией (АГ).

**Материал и методы.** В исследование включены 82 больных АГ, осложненной ишемическим инсультом головного мозга, и 30 пациентов, страдающих неосложненной формой АГ (контрольная группа). Пациентам с ишемическим инсультом, помимо стандартной нейротропной терапии, в качестве антигипертензивных препаратов были назначены периндоприл (52 пациента) или амлодипин (30 пациентов). Для определения маркеров эндотелиальной дисфункции (блеббинг, слущенные эндотелиоциты, мембран-высвобожденные частицы, sPECAM-1) использовались методы фазово-контрастной микроскопии, иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Под воздействием периндоприла на фоне стандартной нейротропной терапии выявлено снижение содержания маркеров эндотелиальной дисфункции по сравнению с группой пациентов, не получавших ингибитор АПФ, и контролем. Целевое АД было достигнуто у 96% больных, принимавших периндоприл.

**Заключение.** Применение ингибиторов АПФ при АГ дополнительно к антигипертензивному эффекту позволяет уменьшить эндотелиальную дисфункцию.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, эндотелиальная дисфункция, ингибиторы АПФ.

**РФК 2008;2:89–92**

## ACE inhibitors are rational pharmacotherapy of endothelial dysfunction

M.M.Petrova<sup>1</sup>, A.B.Salmina<sup>2</sup>, A.I.Inzhutova<sup>2</sup>, O.S.Bahmeteva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Therapy for out-patient clinic and Family Medicine, <sup>2</sup>Department of Biochemistry, Krasnoyarsk State Medical Academy

**Aim.** To study effects of ACE inhibitor perindopril on markers of endothelial dysfunction in therapy of patients with arterial hypertension (HT).

**Material and methods.** 82 patients with HT, complicated by ischemic stroke were involved in the study. 30 patients with uncomplicated HT were included into control group. Antihypertensive therapy with perindopril (52 patients) or amlodipine (30 patients) was conducted additionally to standard neurotropic therapy in hypertensive patients with ischemic stroke. Phase-contrast microscopy and enzyme immunoassay were used for screening of endothelial dysfunction markers (blebbing, desquamated endothelial cells, membrane-liberated parts, sPECAM-1).

**Results.** Reduction in levels of markers of endothelial dysfunction was observed among patients treated with perindopril in comparison with patients who did not receive ACE inhibitor or patients of control group. Target levels of blood pressure were reached in 96% of patients treated with perindopril.

**Conclusion.** ACE inhibitors in therapy patients with HT reduce endothelial dysfunction additionally to antihypertensive effect.

**Key words:** arterial hypertension, endothelial dysfunction, ACE inhibitors.

**Rational Pharmacother. Card. 2008;2:89–92**

Современная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний, основанная на достижениях в области молекулярной биологии и медицины, обрела возможность воздействия на молекулярные механизмы развития заболеваний.

Основной акцент в лечении артериальной гипертензии (АГ) ставился на коррекцию повышенного артериального давления. Одним из важных патогенетических звеньев АГ является эндотелиальная дисфункция, включающая широкий спектр нарушений на клеточно-молекулярном уровне. В основе дисфункции эндотелия лежит дисбаланс биологически активных веществ, продуцируемых эндотелиоцитами и клетками крови [5,9].

Изучив механизмы межклеточных взаимодействий

в патогенезе эндотелиальной дисфункции, мы предложили схему (рис. 1) взаимовлияния клеточных и молекулярных факторов на формирование дисфункции эндотелия. Изменение любого параметра этой системы приводит к каскаду патологических реакций, лежащих в основе развития эндотелиальной дисфункции и усугубляющих ее.

Следовательно, одним из компонентов фармакотерапии АГ должно быть воздействие на эндотелиальную дисфункцию [7]. Изолированное воздействие лишь на повышенное артериальное давление не может привести к обратному развитию патологического каскада эндотелиальной дисфункции. Современная фармакотерапия АГ должна патогенетически воздействовать на дисфункцию эндотелия на молекулярно-кле-

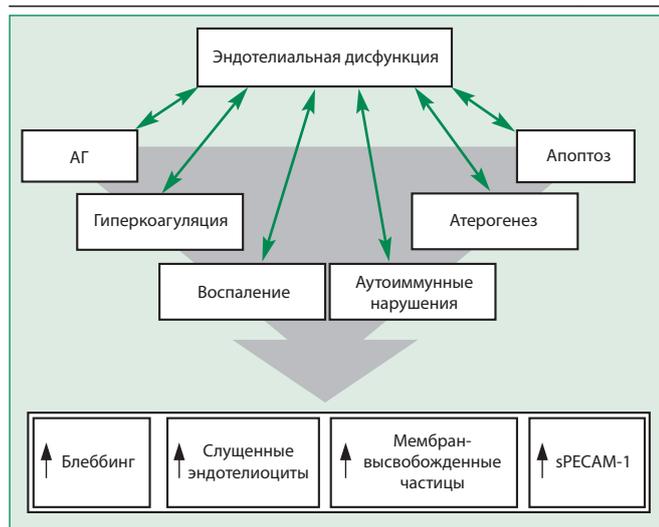


Рисунок 1. Взаимовлияние компонентов эндотелиальной дисфункции

точном уровне [2, 8, 10].

Учитывая известные клинические эффекты ингибиторов АПФ (ИАПФ) и их способность влиять на ремоделирование сосудов и сердца у больных АГ, мы предположили, что эта группа препаратов может воздействовать на функцию эндотелия на молекулярно-клеточном уровне.

Цель исследования – изучить возможные точки воздействия ингибитора АПФ периндоприла в фармакологии эндотелиальной дисфункции у больных АГ.

### Материал и методы

В исследовании приняли участие 82 пациента в возрасте 30–65 лет с ишемическим инсультом головного мозга, осложнившим течение АГ. Для всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. Анамнестическая длительность АГ у 9% больных составила около 1 года; у 44% – от 2–5 лет; у 31% – от 6–10 лет; более 10 лет – у 16% пациентов. У 3% пациентов до развития инсульта имелась I стадия АГ; у 43% – II стадия и у 54% – III стадия. Осложнения АГ в анамнезе наблюдались в 28% случаев (инсульт у

20%, инфаркт миокарда у 8%).

Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, анамнестической длительности АГ и проводимой фармакотерапии. Контрольную группу составили 30 пациентов с АГ неосложненного течения (табл. 1).

Влияние периндоприла на параметры эндотелиальной дисфункции изучалось у 52 пациентов (1-я группа). Суточная доза (максимальная – 8 мг) подбиралась индивидуально в зависимости от динамики артериального давления. Выбор периндоприла был обусловлен, с одной стороны, его достаточно высоким сродством к тканевому АПФ, который, по современным представлениям, является основным фактором развития эндотелиальной дисфункции [1]. С другой стороны, периндоприл обладает одним из наиболее низких уровней аффинности к тканевой РААС из всей подгруппы ИАПФ с высокой тропностью к тканевому АПФ (периндоприл, рамиприл, квинаприл и трандолаприл) [1, 6]. С нашей точки зрения, идентификация мишеней воздействия такого промежуточного по фармакологической активности препарата на функцию эндотелия, как периндоприл, должна точнее отображать свойства всей группы гипотензивных препаратов этого класса.

Вторая группа пациентов (30 человек) на фоне проводимой стандартной неврологической терапии ишемического инсульта головного мозга получала в качестве гипотензивного препарата блокатор кальциевых каналов амлодипин (максимальная суточная доза – 10 мг).

У всех больных методом фазово-контрастной микроскопии исследовали количество слущенных эндотелиоцитов, степень выраженности блеббинга (появление пузырей на поверхности клеток из-за нарушения функции клеточной мембраны) лимфоцитов периферической крови, а также коэффициент содержания высвобожденных из мембран микрочастиц на 1-е и 20-е сутки госпитализации.

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялась концентрация растворимых молекул

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов, включенных в исследование (M ± m)

Показатель		Группа 1 (n=52)	Группа 2 (n=30)	Контрольная группа (n=30)
Возраст, лет	мужчины	50,0±6,93	48,28±6,57	56,0±7,09
	женщины	50,0±6,93	51,72±6,57	44,0±7,09
Анамнестическая длительность АГ, %	1 год	8,34±2,79	9,66±4,13	4,0±2,79
	2-5 лет	44,26±6,96	43,71±6,14	28,0±6,14
	6-10 лет	32,0±6,77	30,77±6,46	34,0±6,77
	более 10 лет	15,4±5,07	15,69±5,05	34,0±6,77
Проводимая фармакотерапия, %	Ингибиторы АПФ	100	-	94,0±3,39
	Блокаторы Ca <sup>2+</sup> каналов	-	100	36,0±6,86
	β-адреноблокаторы	20,69±5,37	21,15±5,72	56,0±7,09
	Диуретики	70,69±6,03	96,04±2,84	86,0±4,96
	Дезагреганты (аспирин)	24,14±5,67	25,0±6,06	32,0±6,67

Таблица 2. Динамика маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов, включенных в исследование (M ± m)

Показатель		Группа 1 (n=52)		Группа 2 (n=30)		Контрольная группа (n=30)
		1 сутки	20 сутки	1 сутки	20 суток	
Концентрация sPECAM-1 в плазме периферической крови (нг/мл)						
		11,2±2,3*	7,25±1,06**	10,9±1,89*	9,92±1,76	9,6±2,74
Степень выраженности блеббинга лимфоцитов периферической крови (%)						
I		0±4,8***	81,2±5,29	1,72±1,72***	10,4±6,43**	80,0±6,25
II		3,85±2,69***	16,9±5,29*	3,45±2,42***	62,1±5,67**	20,0±6,25
III		65,39±6,66***	0±4,6	72,41±5,92***	24,1±4,03**	0±6,8
IV		30,77±6,46**	0±4,6	22,41±5,52*	3,2±1,73*	0±6,8
Коэффициент содержания мембран-высвобожденных микрочастиц						
1		5,77±3,26**	82,69±5,29	20,69±5,37*	0±6,8**	86,0±4,96
2		25,0±6,06*	17,31±5,29*	25,86±5,79*	35,2±6,48**	14,0±4,96
3		48,08±6,99**	0±6,8	29,31±6,03**	44,2±6,3**	0±7,4
4		21,15±5,72*	0±6,8	24,14±5,67*	20,6±4,57*	0±7,4
Слушечные эндотелиоциты, n						
		13,4±0,58**	2±0,13*	12,6±0,49**	7,0±0,74**	1,54±0,15

Примечание: достоверность различий по сравнению с контрольной группой: \* - p<0,05, \*\* - p<0,01, \*\*\* - p<0,001

межклеточной адгезии (sPECAM-1) в плазме периферической крови больных на 1-е сутки госпитализации, составившая в среднем 11 нг/мл (у здоровых людей в среднем – 0,23 нг/мл).

При использовании параметрических методов статистического анализа предварительно определялось соответствие выборок закону нормального распределения с учетом теста Колмогорова-Смирнова с поправкой Лилиефорса. При соответствии данных нормальному распределению для их сравнения использовали t-критерий Стьюдента. В случае отклонения выборок от нормального распределения в сравнительном анализе использовали критерий W Уилкоксона, критерий Т. Манна-Уитни. Ошибку показателей равных 0% или 100% определяли по методике Л.С. Каминского (1964г.).

## Результаты и обсуждение

На фоне приема периндоприла отмечена существенная положительная динамика ряда исследуемых показателей (табл. 2). Так, наиболее высокая степень выраженности блеббинга [4] лимфоцитов периферической крови отмечена у пациентов на первые сутки госпитализации в неврологическое отделение (т.е. на пике прогрессии эндотелиальной дисфункции, приведшей к осложнению АГ). Блеббинг III степени выявлен у 70% пациентов, IV – у 25% пациентов. На 20-е сутки госпитализации после комплексного стационарного лечения с использованием периндоприла преобладали пациенты с наиболее легкой степенью выраженности блеббинга: I степень – 81,9%; II – 16,9% (p<0,05). В контрольной группе пациентов, страдающих неосложненной формой АГ, выраженность блеббинга лимфоцитов у 80% пациентов была I степени, у 20% - II степени (p<0,05).

Помимо снижения артериального давления (кото-

рое стабилизировалось на целевом уровне у 96% пациентов, получавших периндоприл), назначение периндоприла способствовало стабилизации клеточных мембран. Это подтверждается снижением коэффициента содержания мембран-высвобожденных микрочастиц [3]: на 1-е сутки госпитализации коэффициент был равен 3 у 35% пациентов; коэффициент 4 – у 20%. На 20-е сутки госпитализации у всех пациентов коэффициент содержания этих микрочастиц был равен 1 в 82,69% случаях и 2 в 17,31% (p<0,05). В контрольной группе существенной динамики коэффициента содержания мембранных микрочастиц на 20 сутки госпитализации не отмечено.

Следовательно, процессы, связанные с клеточной активацией или апоптозом клетки, сопровождаются интенсивным блеббингом наружной цитоплазматической мембраны клеток и слущиванием мембранных микрочастиц. Это является предпосылкой возникновения гиперкоагуляционных, аутоиммунных и воспалительных нарушений, захватывающих как сосудистую стенку, так и другие ткани органов-мишеней. Указанные нарушения способны подвергаться обратному развитию под воздействием периндоприла. Снижение степени выраженности эндотелиальной дисфункции подтверждается динамикой содержания слушечных эндотелиоцитов и концентрации молекул межклеточной адгезии sPECAM-1/CD31. На 1-е сутки госпитализации количество слушечных эндотелиоцитов в периферической крови больных АГ, осложненной ишемическим инсультом, достигало в среднем 13 клеток; на 20-е сутки – 2 клетки (у пациентов контрольной группы – 1,54 клетки; p<0,05). Снижение концентрации sPECAM-1 составило 35,23% (p<0,05).

Таким образом, у пациентов с прогрессирующей эндотелиальной дисфункцией под воздействием ИАПФ периндоприла было достигнуто замедление прогрес-

сирования и уменьшение степени выраженности эндотелиальной дисфункции. Помимо этого, стабилизация уровня АД в пределах целевых значений отмечена у 96% больных, принимавших периндоприл, против 48% при приеме амлодипина.

Для подтверждения значимого эффекта именно ИАПФ приводим данные по исследуемым параметрам у группы пациентов, не получавших ингибитор АПФ (2-я группа). На 20-е сутки госпитализации распределение по степени выраженности блеббинга лимфоцитов периферической крови было следующим: I степень – 10,4%; II – 62,1%; III – 24,1%; IV – 3,2% ( $p < 0,05$ ), а коэффициент содержания мембранных микрочастиц: 1 – 0%; 2 – 35,2%; 3 – 48,6; 4 – 16,2% ( $p < 0,05$ ). Количество слущенных эндотелиоцитов на 20-е сутки госпитализации во второй группе достигло 7 клеток. Как

видно из приведенных данных, все исследуемые параметры превышают показатели пациентов 1-й группы, получавших периндоприл. При этом изменение концентрации sPECAM-1 составило 9%.

### Заключение

Учитывая способность ИАПФ, в частности периндоприла, влиять на ключевые патогенетические механизмы формирования АГ, в том числе и на эндотелиальную дисфункцию, их применение является перспективным как с лечебной, так и с профилактической точки зрения. Имеющиеся данные о действии ИАПФ на клеточно-молекулярном уровне позволят разработать новые направления применения препаратов данной группы.

### Литература

1. Гороховская Г.Н., Петина М.М., Акатова Е.В. и др. Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. *Consilium medicum* 2005;2 (приложение):3-7.
2. Гомазков О.А. Система эндотелиновых пептидов: механизмы кардио-васкулярных патологий. *Вопр мед хим* 1999;(4):5-8.
3. Инжутова А.И. Клеточно-гуморальные характеристики патологического процесса осложненных форм гипертонической болезни. *Сибирский медицинский журнал* 2006;21(1 приложение):46-7.
4. Инжутова А.И., Салмина А.Б., Петрова М.М. и др. Регистрация блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов периферической крови как экспресс-метод оценки тяжести состояния больных осложненными формами гипертонической болезни. *Бюлл СО РАМН* 2007;(1):6-10.
5. Казачкина С.С., Лупанов В.П., Балахонова Т.В. Функция эндотелия при ишемической болезни сердца и атеросклерозе и влияние на нее различных сердечно-сосудистых препаратов. *Сердечная недостаточность* 2003;4(6):315-6.
6. Карпов Ю.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и лечение артериальной гипертонии: современный подход. *Кардиология* 2002;(4):23-6.
7. Симоненко В.Б., Широков Е.А. Основы кардионеврологии. М.: Медицина; 2001.
8. Bell D.M., Johns T.E., Lopez L.M. Endothelial dysfunction: implications for the therapy of cardiovascular diseases. *Ann Pharmacoter* 1998;32:459-470.
9. Huot J., Houle F., Rousseau S. et al. SAPK2/p38-dependent F-actin reorganization regulates early membrane blebbing during stress-induced apoptosis. *J Cell Biol* 1998;143(5):1361-73.
10. Lind L, Granstam SO, Millgard J. Endothelium-dependent vasodilatation in hypertension – review. *Blood Press* 2000;9:4-15.