

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ВЛИЯНИЕ НА НЕЕ ИНГИБИТОРОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

Т.И. Магдалиц

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

РЕЗЮМЕ

Обследовано 65 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в возрасте (54±8,7) лет, из которых хроническая сердечная недостаточность I-IV функционального класса (ХСН I-IV ФК) установлена у 48. Изучено содержание эндотелина-1 в периферической венозной крови больных ХСН и влияние на него ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы: эналаприла и лозартана. Повышение содержания эндотелина-1 у больных ХСН наиболее значительно при IV функциональном классе ХСН. Уменьшение содержания эндотелина-1 у больных ХСН под влиянием лечения эналаприлом и лозартаном происходило при всех ФК ХСН. Эналаприл в сравнении с лозартаном вызывал более выраженное снижение содержания эндотелина-1 в периферической венозной крови.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая сердечная недостаточность, дисфункция эндотелия, эндотелин-1

Регуляция сосудистого тонуса эндотелием осуществляется путем образования и высвобождения им вазодилаторных и вазоконстрикторных субстанций: эндотелина-1, эндотелин-зависимого расслабляющего фактора и простаглицина [3, 4]. Эндотелин-зависимый расслабляющий фактор и простаглицин, вырабатываемый эндотелием, вызывают расслабление гладкомышечных клеток, в то время как эндотелин-1 обладает противоположным действием. В фармакологических и патофизиологических концентрациях эндотелин-1 вызывает системную, почечную и коронарную вазоконстрикцию, действуя за счет связывания со специфическими рецепторами гладкомышечных клеток сосудов [4]. Кроме вазоконстрикторных свойств эндотелин-1 обладает митогенной активностью, что свидетельствует о значении его как пролиферативного фактора при заболеваниях, характеризующихся кроме вазоспастических реакций ремоделированием сердечно-сосудистой системы. Усиление митогенной активности происходит в клеточных популяциях, таких как гладкомышечные клетки и моноциты. Эндотелин-1 секретируется клетками эндотелия в окружающее пространство и его фармакодинамические эффекты ограничиваются биологическими объектами, находящимися рядом с эндотелиальными клетками. Вместе с тем эндотелин-1 присутствует в плазме крови здоровых лиц и его уровень повышается при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях, связанных с дисфункцией эндотелия [3]. Синтез и поступление эндотелина-1 в кровь свидетельствуют о его значении как местного так и общего гормона. Вместе с тем уровень циркулирующего эндотелина-1

может быть отражением степени дисфункции эндотелия в целом.

Важным аспектом реализации фармакодинамических воздействий эндотелия за счет инкреции эндотелина-1 являются триггерные свойства эндотелия [1], где эндотелин-1 выступает в качестве фактора активирующего вазоспастические и связанные с ними влияния с одной стороны и индуцирует активацию вазодилаторных механизмов эндотелия с другой. При этом устранение избыточного влияния эндотелина-1 приводит к преобладанию вазодилаторных, антимиогенных и антиагрегантных влияний [3].

С этой точки зрения использование лечебных воздействий прямо или косвенно влияющих на содержание эндотелина-1 в крови больных может быть одним из способов локальной и системной нормализации функции эндотелия.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), эналаприла (Э) и лозартана (Л) на уровень эндотелина-1 (Э-1) у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в зависимости от ее функционального класса (ФК), определяемого по Нью-йоркской клинической классификации (NYHA).

Работа входит в комплексную научно-исследовательскую тему кафедры терапии и нефрологии Харьковской медицинской академии последипломного образования «Состояние морфо-функциональных характеристик сердца, нейрогуморальных систем и липидного обмена у больных с хронической сердечной недостаточностью и их коррекция», № государственной регистрации 0102U002553.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 65 больных хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС), из которых ХСН-I установлена у 18 больных; ХСН-II – 12; ХСН-III и ХСН-IV – по 9 больных. У 17 больных хроническая сердечная недостаточность отсутствовала. Мужчин было 49 и женщин 22 в возрасте от 38 до 74 лет (средний возраст $54 \pm 8,7$ лет). Контрольная группа состояла из 21 здорового лица аналогичного возраста без недостаточности кровообращения. Эналаприл (ренитек) принимали 30 и лозартан (козаар) 35 больных. Суточная доза эналаприла составила 20 мг и лозартана 100 мг. Кроме того, больные находилась на традиционном лечении ХСН с использованием сердечных гликозидов и мочегонных на протяжении более чем 6 месяцев до проведения исследования. Больные обследовались до назначения препаратов и на 28-30 день лечения. Эндотелиальная функция оценивалась по содержанию эндотелина-1 в периферической венозной крови. Забор крови осуществлялся утром натощак. Содержание эндотелина-1 определялось радиоиммунологическим методом при помощи тест-наборов (фирма DRG, США). Статистическая обработка результатов исследования выполнялась параметрическими методами на персональном компьютере IBM. Определялась величина средней (M) и стандартное отклонение ($\pm SD$) различий между группами. Достоверность оценивалась по критерию Стьюдента ($p < 0,05$). Использовалась стандартная программа "Statistica 2000".

Анализ содержания эндотелина-1 в плазме периферической венозной крови проведен в зависимости от выраженности хронической недостаточности кровообращения. У больных без ХСН уровень эндотелина-1 был достоверно повышен как в у пациентов, лечившихся эналаприлом, так и козааром, составляя в среднем ($8,4 \pm 2,36$) пг/мл и ($8,1 \pm 2,14$) пг/мл соответственно (табл. 1, 2). Под влиянием лечения эналаприлом уменьшение эндотелина-1 составило 31%, а лозартаном – 4,9%. При ХСН-I содержание эндотелина-1 в группе, леченных эналаприлом существенно не отличалось друг от друга и составило ($7,4 \pm 2,17$) пг/мл и лозартаном ($7,8 \pm 1,79$) пг/мл. При этом лечение эналаприлом и лозартаном на протяжении 28 дней привело к снижению Э-1 соответственно на 9,5 % и 12,8% ($p < 0,05$). Хроническая сердечная недостаточность II ФК характеризовалась достоверно повышенным исходным уровнем Э-1 как в группе, леченной эналаприлом, так и лозартаном, ($9,7 \pm 3,16$) пг/мл и ($7,1 \pm 1,84$) пг/мл соответственно. Лечение эналаприлом привело к снижению содержания Э-1 на 47,4% и лозартаном 12,3%, что достоверно отличалось между собой. Хроническая сердечная недостаточность III ФК характеризовалась также повышенным уровнем Э-1 как в группе, принимавших эналаприл, так и лозартан ($9,8 \pm 1,93$) и ($7,7 \pm 1,96$) пг/мл соответственно, ($p < 0,05$ в обоих случаях). Снижение уровня эндотелина-1 составило при лечении эналаприлом 27,5% и лозартаном 16,9%, что также существенно отличается между собой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Таблица 1
Содержание эндотелина-1 (пг/мл) у больных ХСН при лечении эналаприлом (M \pm SD)

ХСН, ФК	Эндотелин-1			P, сравнение показателей до и после лечения
	До лечения	На фоне лечения	% уменьшения	
ХСН 0, n=7	$8,4 \pm 2,4^*$	$5,8 \pm 1,2$	31	$< 0,01$
ХСН-I, n=7	$7,4 \pm 2,2^*$	$6,7 \pm 1,7$	9,5	-
ХСН-II, n=6	$9,7 \pm 3,2^*$	$5,1 \pm 1,4$	47,4	$< 0,01$
ХСН-III, n=5	$9,8 \pm 1,9^*$	$7,1 \pm 1,5$	27,5	0,04
ХСН-IV, n=5	$29,4 \pm 5,7^*$	$12,2 \pm 3,2^*$	58,5	$< 0,01$
ХСН 0-IV	$11,7 \pm 3,6^*$	$7,2 \pm 2,3$	38,2	$< 0,01$
ХСН I-IV	$12,7 \pm 3,8$	$7,8 \pm 2,5^*$	38,6	$< 0,01$
Контрольная группа	$5,6 \pm 1,5$	-	-	-

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Таблица 2
Содержание эндотелина-1 (пг/мл) у больных ХСН при лечении лозартаном (M \pm SD)

ХСН, ФК	Эндотелин-1			P, сравнение показателей до и после лечения
	До лечения	На фоне лечения	% уменьшения	
ХСН 0, n=10	$8,1 \pm 2,1^*$	$7,7 \pm 2,0$	4,9	-
ХСН-I, n=11	$7,8 \pm 1,8^*$	$6,8 \pm 0,8$	12,8	$< 0,05$
ХСН-II, n=6	$8,1 \pm 2,1^*$	$7,1 \pm 1,8^*$	12,3	-

ХСН-III, n=4	7,7±1,9*	6,4±1,7	16,9	0,03
ХСН-IV, n=4	10,9±2,7*	6,7±1,6	38,5	< 0,01
ХСН 0-IV, n=35	8,3±2,3*	7,1±2,5*	24,5	< 0,04
ХСН I-IV, n=25	8,3±2,5*	6,8±1,6	14,5	< 0,05
Контрольная группа	5,5±1,5	-	-	-

* p < 0,05 по сравнению с контролем

Наиболее высокое содержание эндотелина-1 было у больных ХСН IV ФК. В группе, получавших лечение эналаприлом оно составило (29,4±5,69) пг/мл и лозартаном (10,9±2,69) пг/мл. Лечение эналаприлом приводило к снижению содержания эндотелина-1 на 38,2% и лозартаном на 24,5%, что существенно ниже исходного уровня. В целом по группе больных с ХСН 0-IV стадии и ХСН I-IV стадии лечение эналаприлом снижало уровень эндотелина-1 на 38,2 % и 38,6% соответственно, а лозартаном на 24,5% и 14,5%.

В соответствии с этими данными, эналаприл, как модулятор действия ренин-ангиотензиновой системы и лозартан, блокатор рецепторов к ангиотензину I-го типа, обладают выраженной способностью снижать уровень образования эндотелина-1. Вместе с тем, интенсивность снижения образования эндотелина-1 значительно более выражена у эналаприла.

Повышение содержания эндотелина-1 в крови при ХСН, обусловленной ИБС, говорит об участии эндотелина-1 в развитии ИБС и ХСН. Дисфункция эндотелия является обязательным компонентом их патогенеза, а сами заболевания характеризуются общими и регионарными вазоспастическими реакциями, изменением тонуса сосудов и гипертрофией гладкомышечного слоя артериол [1, 2]. Преобладание синтеза вазоспастических веществ и усиление сосудосуживающей реакции гладкомышечных клеток проявляется в активации и развитии вазоконстрикции в ответ на действие сосудосуживающих факторов. Увеличение вазоконстрикторной реакции может быть обусловлена, с одной стороны, усилением образования эндотелина-1, что показано в нашем исследовании, а с другой стороны, снижением образования эндотелин-зависимого расслабляющего фактора. Последнее вызывает медленно нарастающую вазоконстрикцию, что и может быть одной из причин усиления тонуса резистивных сосудов [4].

Положительные клинические эффекты благоприятного действия ИАПФ у больных артериальной гипертонией, атеросклерозом, ИБС [1, 2, 7, 8] и ХСН на фоне традиционной терапии приводит к достоверному улучшению состояния

пациентов при минимальном количестве побочных эффектов [2, 7].

Улучшение клинического состояния у больных при этом связывались главным образом с гемодинамическими эффектами ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы. Наши данные о влиянии эналаприла и лозар-

тана на содержание эндотелина-1 свидетельствуют о их значении восстанавливать нарушенную эндотелиальную функцию периферических артерий [5,6].

Свидетельством нормализующего влияния эналаприла и лозартана на эндотелий сосудов можно считать снижение уровня эндотелина-1, особенно в ситуациях с высоким содержанием его в плазме.

Как известно, в патогенезе ХСН в частности, особое место занимает эндотелиальная дисфункция. Основные причины развития эндотелиальной дисфункции при ХСН многообразны и связаны главным образом с длительно существующей гемодинамической перегрузкой приводящих артерий (высоким напряжением сдвига), гиперактивацией эндотелинообразования, РАС, симпатико-адреналовой системы и ряда других нейрогуморальных систем. Это проявляется нарушением дилатирующей реакции на обычные стимулы. Из медикаментозных средств по нашим данным наиболее эффективными для лечения эндотелиальной дисфункции является эналаприл, ингибитор ИАПФ, преимущество которого связано с значительным уменьшением образования эндотелина-1 по сравнению с лозартаном. Возможно, это связано со сродством ИАПФ к тканевой РАС, что позволяет блокировать как гуморальный, так и тканевой пул превращающего фермента и устранить влияние РАС на дисфункцию эндотелия.

ВЫВОДЫ

1. Хроническая сердечная недостаточность характеризуется прогрессирующим увеличением содержания эндотелина-1 в периферической венозной крови, степень которого максимальна при IV функциональном классе сердечной недостаточности.
2. Ингибиторы действия ренин-ангиотензиновой системы, эналаприл и лозартан,

уменьшают содержание эндотелина-1 в крови, при чем эналаприл обладает более выраженным эндотелин-снижающим действием.

3. Снижение содержания эндотелина-1 в крови больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями под влиянием ингибиторов действия РАС может быть одним из направлений восстановления системной и локальной функции эндотелия.

Дальнейшим этапом в этом направлении по данной проблеме может быть изучение целенаправленного влияния медикаментозных средств на степень дисфункции эндотелия и коррекцию обнаруженных изменений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. // Кардиология. - 2001. - № 5. - С. 100-104.
2. Dwu V.J. // Arch.Intern.Med. - 1993. - Vol. 153. - P. 937-942.
3. Gibbons G.H. // Am.J.Cardiol. - 1997. - Vol 79 (5). P. 3-8.
4. Haynes W.G., Webb D.J. // J.Hypertension. - 1998. - Vol. 16 (8). - P. 1081-1098.
5. Hunt S.A., Baker D.W., Chin M.H. et al. // Circulation. - 2001. - Vol. 104. - P. 2996-3007.
6. Lechat P. // Europ. Heart J. - 1998. - Vol. 19. - P. 812-818.
7. Northridge D.B., Rose E., Rafterg E.D. et.al. // Eur.Heart J. - 1993. - V vol. 14. - P. 403-409.
8. Prasad A., Husain S. et.al. // Circulation. - 1996. - Vol. 94 (1). - P. 61.