

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ СТИМУЛЯЦИИ ВЫРАБОТКИ ОКСИДА АЗОТА, КАК ОСНОВНОГО ИНДУКТОРА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, КАРДИОТРОПНЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ У БОЛЬНЫХ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

П.Г.Швальб, Р.Е.Калинин, А.С.Пшенников

Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова

В открытое, рандомизированное, выполненное в соответствии с критериями ICH GCP исследование вошли 4 группы больных ОААНК IIА-III стадиями по классификации Покровского-Фонтена. 1-я принимала небиволол в дозе 5 мг/сут, 2-я - периндоприл – 5,10 мг/сут, 3-ая – L-аргинин по 500 мг. 2 р/сут 30 сут, 4-я - группа сравнения. Через 1 месяц на фоне консервативной терапии в 1-ой группе определялся прирост NO на 72%, во 2-ой – на 95%, в 3-ей уровень NO вырос в 5,4 раза (539%). Достоверное увеличение метаболитов NO нашло отражение в коррекции клинической картины и функциональных пробах. Прирост тредмил – теста в группах составил 22%, 20%, 32% соответственно. Показатели теста с «РГ» увеличились в трех группах, превысили нормальные значения в среднем на 15-25% (P<0.05).

Ключевые слова: оксид азота, эндотелиальная дисфункция, облитерирующий атеросклероз.

В настоящее время функциональному состоянию эндотелия придается большое значение в изучении этиологии, патогенеза облитерирующего атеросклероза, прогрессировании заболевания, развитии осложнений [1,7]. Основным активным метаболитом, определяющим функциональное состояние эндотелия, большинством авторов признается оксид азота (NO), являющейся локальным тканевым гормоном с множественными эффектами - от противовоспалительного до сосудистых эффектов и стимуляции ангиогенеза [2,8].

Считается, что снижение уровня NO у пациентов является фактором риска прогрессирования атеросклероза, рестеноза зоны реконструкции после хирургического и эндоваскулярного лечения, между тем доказано, что повышение уровня NO имеет благоприятный прогностический признак [1]. Таким образом, ключевые роли играют процессы синтеза оксида азота.

Стимулировать образование NO возможно приемом L-аргинина, условно-незаменимой аминокислоты. Аргинин является субстратом NO-синтазы в синтезе NO [2,4].

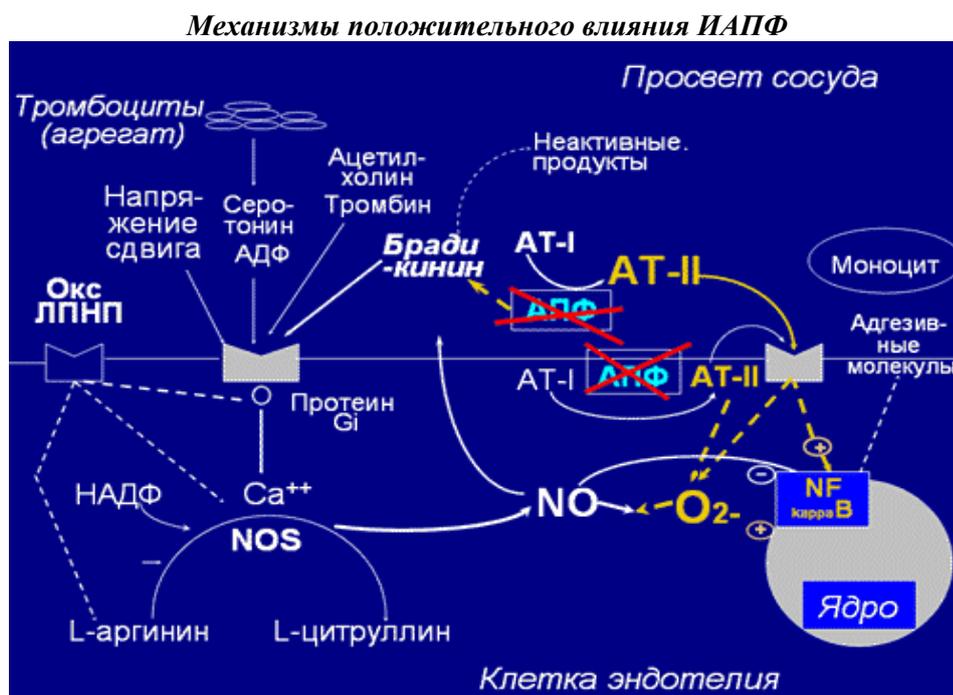
NO зависимая релаксирующая реакция находится в норме в состоянии равновесия с констрикторными эффектами ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Однако, в процессе развития атеросклероза, начинает преобладать РАС. Так, ангиотензин II (АТ-2) обладает прямыми повреждающими эндотелий эффектами. В частности, он расщепляет брадикинин на неактивные продукты, ингибируя тем самым выработку NO. Кроме того, АТ-2 способствует выработке активного кислорода, вызывая «окислительный стресс», который помимо прочего, нейтрализует уже выработанный NO. Наконец, АТ-2 через рецептор воздействует на фактор NFκB. Последний способствует выработке провоспалительных веществ: молекул адгезии, цитокинов, хемоаттрактантов, что по сути является одним из основных повреждающих эффектов в развитии и прогрессировании атеросклероза [2].

Возможный путь коррекции дисбаланса между NO и АТ-2 – это прием препаратов группы ИАПФ (периндоприл), который подтвержден в экспериментальных работах.

Ингибируя действие фермента, эти препараты соответственно противостоят двум точкам приложения фермента. С одной стороны это собственно ингибирование выработки АТ-2 со всеми вытекающими последствиями. А с другой - ингибирование разложения брадикинина который, как уже говорилось, обладает сосудорасширяющей активностью. Логично предположить, что периндоприл должен блокировать этот механизм, проявляя тем самым антиатеросклеротическое действие. Таким образом периндоприл способен улучшать или, по крайней мере, восстанавливать функциональное состояние эндотелия (ФСЭ). За счет увеличения содержания брадикинина

происходит нарастание экспрессии генов эндотелиальной NO-синтазы [9]. С другой стороны уменьшается окислительный стресс. В итоге происходит повышение образования NO и уменьшение его разрушения.

Схема 1



На схеме представлены возможные механизмы положительного эффекта ИАПФ на описанные выше взаимодействия при развитии атеросклероза. Ингибируя действие фермента, эти препараты соответственно противопоставят двум точкам приложения фермента. С одной стороны это собственно ингибирование выработки AT-2 со всеми вытекающими последствиями. А с другой - ингибирование разложения брадикинина который, как уже говорилось, обладает сосудорасширяющей активностью. (Shahin Y., 2010).

Следующий возможный путь коррекции ФСЭ – это прием небиволола, широко используемого b1-адреноблокатора с сосудорасширяющими свойствами, обладающий двумя основными фармакологическими эффектами: это высокоселективная блокада b1-адренорецепторов и модулирующее действие в отношении высвобождения NO эндотелием сосудов[10,11].

Таким образом, небиволол лишен неблагоприятного вазопрессорного действия на периферические сосуды, характерного для многих b-блокаторов. Механизм действия препарата сложный и до конца не выяснен. Более точный механизм потенцирования системы L-аргинин–NO пока не известен, но, по-видимому, он не связан с блокадой b-адренорецепторов. Под действием небиволола происходит стимуляция активности NO-синтазы в эндотелиальных клетках и увеличение продукции NO, что вызывает эндотелий-зависимую релаксацию артерий [12]. Кроме того, установлены дезагрегационное действие небиволола и уменьшение системного окислительного действия при его приеме. Небиволол конкурентно и избирательно блокирует синаптические и внесинаптические b1-адренорецепторы, делая их недоступными для катехоламинов. Препарат модулирует высвобождение эндогенного вазодилатирующего (релаксирующего) фактора – оксида азота – в эндотелии сосудов, играющего важную роль в качестве эндогенного регулятора сосудистого тонуса. Повреждение и дисфункция эндотелия при атеросклерозе и ангиопатиях, приводят к снижению выработки NO. Результатом снижения синтеза NO является вазоконстрикция, нарушение кровотока и ишемия. Эндотелиальная дисфункция рассматривается как один из важнейших компонентов патогенеза сосудистых заболеваний, поскольку способствует нарушению кровотока, развитию и прогрессированию атеросклероза. В исследованиях небиволол приводил к улучшению эндотелиальной функции: достоверно повышал активность эндотелиальной NO-синтазы в культуре клеток и уровень стабильных метаболитов NO в сыворотке крови, достоверно увеличивал эндотелий-зависимую вазодилатацию [5].

Согласно национальным рекомендациям по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Москва 2010) [4] представленные препараты не противопоказаны пациентам с заболеванием периферических артерий.

Цель: выявить действие препаратов групп ИАПФ (периндоприл), β -адреноблокаторов (небиволол) и L-аргинина на продукцию оксида азота, как основного маркера эндотелиальной дисфункции (ЭД), у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК) ПА-III стадиями по классификации Покровского-Фонтена. Определить связь между количеством метаболитов NO и клиническим эффектом.

Материалы и методы

В открытое, рандомизированное, выполненное в соответствии с критериями ICH GCP исследование вошли 4 группы больных ОААНК ПА-III стадиями по классификации Покровского-Фонтена. 1-я принимала небиволол в дозе 5 мг/сут, 2-я - периндоприл – 5,10 мг/сут, 3-ая – L-аргинин по 500 мг. 2 р/сут 30 сут, 4-я - группа сравнения. Группы включали по 20 человек, были сопоставимы по гендерному типу, возрасту и полу. В данном исследовании использовалась специальная программа

регистрации метаболитов NO, лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), «реактивной гиперемии» («РГ»), безболевой ходьбы, которые мониторировались до начала лечения, через 7сут, через 1 месяц. В исследование не включались больные с язвами и гангреной конечностей (IV стадией заболевания по классификации Покровского-Фонтена), с тяжелой кардиальной патологией, сахарным диабетом. Все пациенты, вошедшие в исследование, в данную госпитализацию получали традиционную консервативную терапию в соответствии с национальными рекомендациями, небиволол, периндоприл назначались по строгим показаниям с учетом соматического статуса.

Суммарное количество метаболитов NO определяли фотоколориметрическим методом [6]. Измерение ЛПИ и теста с «РГ» проводили стандартными методами.

Результаты и их обсуждение

Исходный уровень метаболитов NO во всех группах равнозначный и существенно не меняется к 7-ому дню наблюдения. Через 1 месяц на фоне консервативной терапии в 1-ой группе определялся прирост NO на 72%, во 2-ой – на 95%, в 3-ей уровень NO вырос в 5,4 раза (539%). Достоверное увеличение метаболитов NO нашло отражение в коррекции клинической картины и функциональных пробах. Прирост тредмил – теста в группах составил 22%, 20%, 32% соответственно. Показатели теста с «РГ» увеличились в трех группах, превысили нормальные значения в среднем на 15-25% (P<0.05). Существенных изменений в ЛПИ в 1-ой и 2-ой группах не наблюдалось, недостоверный прирост получен после приема L-аргинина и составил 0,07-0.04 ЕД. В 4-ой группе сравнения выраженных изменений по исследуемым позициям в течение месяца не выявлено. Нежелательных явлений не зарегистрировано.

Таблица 1

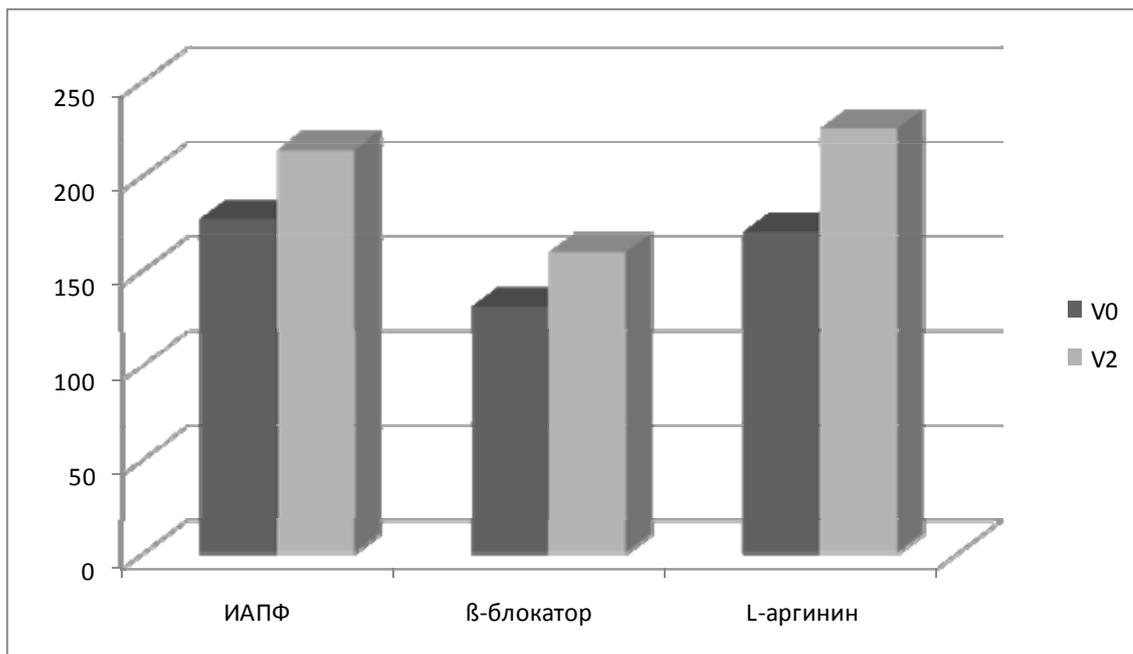
Динамика изучаемых показателей во всех группах до и после эндотелиотропной терапии

P<0,05	NO, мкМ		Тредмил, м	
	V ₀	V ₂	V ₀	V ₂
ИАПФ	5,29±0,68	9,11 ±1,1	177,5 ±49	214 ±60
β -блокатор	5,64 ±1,01	10,73 ±1,07	131,5 ±37	160 ±41
L-аргинин	5,3 ±0,78	28,57 ±0,87	170 ±34,6	225,92 ±37,5
	ЛПИ		"РГ", %	
	V ₀	V ₂	V ₀	V ₂
ИАПФ	0,56/0,75±0,04/0,04	0,57/0,75±0,05/0,05	9,5±0,65	11,4±0,57
β -блокатор	0,64/0,6±0,06/0,07	0,63/0,61±0,08/0,07	10,9±0,7	14,1±1,3
L-аргинин	0,65/0,63±0,06/0,06	0,72/0,67±0,07/0,06	9,8±0,67	14,9±1,1

V₀ - исходный уровень; V₂ – уровень через 1 мес. на фоне терапии; NO- оксид азота; ИАПФ- ингибитор ангиотензин превращающего фермента; ЛПИ- лодыжечно-плечевой индекс; РГ- тест с реактивной гиперемией.

У больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей увеличение дистанции, пройденной без возникновения боли, - является важным критерием лечения и способствует улучшению качества жизни пациентов, что отразилось в наибольшей степени в 3-ей группе (прирост на 32%).

Изменение тредмил-теста в изучаемых группах



V_0 - исходный уровень; V_2 – уровень через 1 мес. на фоне терапии; ИАПФ- ингибитор ангиотензин превращающего фермента ($p < 0.05$).

Однако, результаты применения L-аргинина для лечения пациентов с перемежающей хромотой по результатам нескольких плацебо-контролируемых исследований оказались противоречивыми, его эффективность не установлена (уровень доказательности В).

Выводы

1. Применяемые препараты перспективны в отношении влияния на функциональное состояние эндотелия и могут быть использованы в комплексном лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.
2. У пациентов, принимавших L-аргинин, через 1 месяц наблюдения клинический эффект лечения превосходил показатели в других группах.
3. Повышение уровня оксида азота в крови явилось механизмом положительного клинического эффекта, проявившемся в увеличении дистанции, пройденной без боли, что бесспорно повышает качество жизни больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинин Р.Е. Комплексная оценка функционального состояния эндотелия у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей при различных методах оперативного лечения: Дис... д-ра мед. наук/ Р.Е.Калинин.- Рязань, 2008.-250с.
2. Киричук В.Ф. Дисфункция эндотелия / В.Ф. Киричук, П.В. Глыбочко, А.И. Пономарева.- Саратов: Изд-во Саратовского мед.ун-та, 2008.-129с.
3. Клиническая ангиология: Руководство/ под ред. А.В. Покровского: в 2 т.- М.: Медицина, 2006. - Т.1.-808 с.-Т.2.- 888 с.
4. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией. Часть 1. Периферические артерии. Москва, 2010.-78с.
5. Небиеридзе Д.В. Метаболические и сосудистые эффекты β-адреноблокаторов / Д.Р. Небиеридзе, Р.Г. Оганов // Справочник поликлинического врача.- 2007.- № 5.- С. 27–31.
6. Пшенников А.С. Одноэтапный метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / А.С. Пшенников // Материалы науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста».- Рязань: РИО РязГМУ, 2010.- С. 183-185.

7. Luscher T.F., Noll.G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator / T.F. Luscher , G.Noll // Atherosclerosis.- 1995 Dec.-118 Suppl: P.81-90.
8. Moncada S. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator/ S. Moncada, R.M. Palmer, E.A. Higgs // Hypertension.- 1988 Oct.-12(4).- P. 365-72.
9. Preservation of endotheliumdependent vascular relaxation in cholesterolfed rabbit by treatment with the calcium blocker PN 200110 / J.B. Habib et al. // Circ Res.- 1986.- 58.-P.30-59.
10. Process of Care Partly Explains the Variation in Mortality Between Hospitals After Peripheral Vascular Surgery / K.E. Hoeks et al.// Eur O Vasc Endovasc Surg.-2010.-40.-P.147-154.
11. Weber M.A. The role of the new beta-blockers in treating cardiovascular heart disease /M.A. Weber //Am J Hypertens.- 2005.- Vol. 18, No. 12 (Pt 2).- P. 169–176.
12. Willem-Jan Flu. Timing of pre-operative beta-blocker treatment in vascular surgery patients /Flu Willem-Jan et al.//J Am Coll Cardiol.2010.- 56(23). – 1922-9.

POSSIBLE WAYS OF STIMULATION OF NITRIC OXIDE PRODUCTION AS THE MAIN INDUCTOR OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION USING CARDIOTROPIC DRUGS IN PATIENTS WITH PERIPHERAL OCCLUSIVE ARTERIAL DISEASE

P.G. Shvalb, R.E. Kalinin, A.S. Pshennikov

The open randomized trial meeting the ICH GCP criteria included 4 groups of patients with peripheral occlusive arterial disease, stage IIa-III according to the Fontaine classification in modification by Pokrovsky. The first group was given 5mg of nebivolol qd po, the second was given perindopril 5, 10 mg qd po, the third – L-arginine 500mg bid po during 30 days. Group 4 was a control group.

After a 30-days period of conservative therapy we observed a 70% increase of NO level in the first group, 95% increase in the 2nd group and 539% increase in the 3rd. A reliable increase of nitric oxide metabolites correlated with improvement in clinical findings as well as functional tests. Treadmill test improved by 22%, 20%, and 32% respectively. Rheographic test improved in all study groups and its values exceeded the normal ones by 15-25% (P<0.05).

Key words: nitric oxide, endothelial dysfunction, atherosclerosis

Швальб Павел Григорьевич – д.м.н., проф., зав.каф. ангиологии, сосудистой и оперативной хирургии ГОУ ВПО РязГМУ Минздравсоцразвития России, г. Рязань

Калинин Роман Евгеньевич – д.м.н., доцент, проф. каф. ангиологии, сосудистой и оперативной хирургии ГОУ ВПО РязГМУ Минздравсоцразвития России, г. Рязань

Пшеников Александр Сергеевич – клинический ординатор каф. ангиологии, сосудистой и оперативной хирургии ГОУ ВПО РязГМУ Минздравсоцразвития России, г. Рязань

E-mail: Pshennikov1610@rambler.ru

Место работы: РОККД г.Рязань, ул. Стройкова 96

Адрес: 390048, г.Рязань, ул.Новосёлов 40а, кв.85. Телефон: 8-(4912)-90-91-95, 8-910-900-95-23.