

# Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

**Е.В. ФИЛИПОВ**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 390013, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

## Информация об авторе:

**Филиппов Евгений Владимирович** – д.м.н., заведующий кафедрой поликлинической терапии и профилактической медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; +7 (4912) 76-84-06; e-mail: [dr.philippov@gmail.com](mailto:dr.philippov@gmail.com)

## РЕЗЮМЕ

Статья посвящена терапии эндотелиальной дисфункции у пациентов с АГ и ИБС. Дана оценка возможностей коррекции дисфункции эндотелия основными классами антигипертензивных препаратов. Показана эффективность и преимущество комбинированной терапии в лечении таких пациентов.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, периндоприл, амлодипин

**Для цитирования:** Филиппов Е.В. Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Медицинский совет*. 2019; 5: 64-67. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-64-67>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Possibilities for correcting endothelial dysfunction IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CORONARY HEART DISEASE

**Evgeny V. FILIPPOV**

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 390013, Russia, Ryazan, Vysokovoltnaya St., 9

## Author credentials:

**Filippov Evgeny Vladimirovich** – Dr. of Sci. (Med.), Head of Chair for Polyclinic Therapy and Preventive Medicine Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov Ryazan State Medical University» of the Ministry of Health of Russian Federation; +7 (4912) 76-84-06; e-mail: [dr.philippov@gmail.com](mailto:dr.philippov@gmail.com)

## ABSTRACT

The article is devoted to the treatment of endothelial dysfunction in patients with hypertension and coronary artery disease. The authors assess the possibilities for correction of endothelial dysfunction using the main classes of antihypertensive drugs. The efficacy and advantage of combination therapy in the treatment of such patients is shown.

**Keywords:** endothelial dysfunction, arterial hypertension, coronary heart disease, perindopril, amlodipine

**For citing:** Filippov E.V. Possibilities for correcting endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and coronary heart disease. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 5: 64-67. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-64-67>.

**Conflict of interest:** The author declare no conflict of interest.

**А**ртериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Глобальное бремя АГ растет, и к 2025 г. ее распространенность достигнет 1 500 000 000 человек. Распространенность АГ растет прежде всего в развивающихся странах, где низкая частота лиц, контролируемых свое артериальное давление (АД), что ведет к росту эпидемии ССЗ в них [2].

Повышенное АД является причиной  $\frac{2}{3}$  всех инсультов и половины всех случаев ишемической болезни сердца (ИБС) [3]. Около 50% этих заболеваний связаны с АГ, а другие 50% – с прегипертензией [3]. Около 69% лиц, имеющих впервые возникшие боли в грудной клетке, 77% – имеющих первый инсульт и 74% лиц, имеющих застойную сердечную недостаточность, имеют АД 140/90 мм рт. ст. или выше [1].

Данные исследования Harvard Alumni Health Study демонстрируют, что повышенное АД в подростковом возрасте было ассоциировано несколько десятилетий спустя с повышенным риском смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности, смертности от ИБС, но не от инсульта [4]. Следует отметить, что наличие АГ ассоциируется с укорочением ожидаемой предстоящей продолжительности жизни на 5,1 лет для мужчин и 4,9 лет для женщин по сравнению с нормотензивными лицами того же пола [1]. Таким образом, данная патология остается одной из главных проблем здравоохранения в мире.

Одним из механизмов, который обеспечивает прогрессирование АГ и поражение органов-мишеней, является эндотелиальная дисфункция (ЭД). Она запускает целый ряд биохимических взаимодействий, которые в конечном итоге приводят к уменьшению влияния эндотелий-релаксирующих факторов и усилению влияния вазоконстрикторных факторов (ангиотензин II и эндотелин) [3]. Эти изменения приводят к структурному повреждению микроциркуляторного русла (ремоделированию сосудов, уменьшению количества капилляров и их длины на единицу ткани), развитию повреждения органов-мишеней и поддержанию повышенного АД [5].

Данные, полученные в многочисленных исследованиях, показывают, что независимым фактором риска развития ЭД является не только курение, избыточная масса тела и т. д., но и наличие у пациента повышенного АД, что свидетельствует о формировании порочного круга: ЭД ассоциируется с развитием и прогрессированием АГ, а АГ способствует развитию и значимому ухудшению ЭД (табл. 1) [1].

В исследовании МЕРИДИАН-РО также была продемонстрирована тесная связь между ЭД и АГ (табл. 2) [7]. Также во всех группах обследованных лиц (вся выборка, мужчины и женщины) ЭД ассоциировалась с СРБ > 5 мг/мл, ожирением и высоким риском (SCORE > 5%). Кроме этого, у мужчин важную роль в формировании ЭД играло избыточное потребление алкоголя и повышение аполипопротеина В более 100 г/л. У женщин также были выявлены пол-специфичные факторы риска, связанные с ЭД, такие же как и у мужчин (повышенные аполипопротеин В и СРБ, ожирение, АГ и риск по SCORE > 5%) и отличные от мужчин: повышение общего холестерина более 5 ммоль/л, фибриногена более 4 г/л и наличие сахарного диабета [7].

Немаловажным фактором является и наличие у пациента с АГ генетически детерминированной ЭД. Это приводит к быстрому развитию поражения органов-мишеней при относительно невысоком уровне АД [8].

ЭД не только является одним из механизмов развития атеросклероза, но и способствует разрыву ранимой бляшки через механизм увеличения напряжения сдвига и увеличения вазоконстрикции [1]. Исследования показывают, что наличие ЭД связано с увеличением числа неблагоприятных исходов у пациентов с ИБС, даже несмотря на разработанные подходы к терапии [9]. В мультивариантном анализе пропорциональных рисков Cox Kitta Y. с соавт. продемонстрировано, что персистирующая в течение периода наблюдения ЭД у пациентов с ИБС является независимым предиктором неблагоприятных исходов (ОШ 2,9,

95% ДИ 1,5–6,2,  $p = 0,002$ ). Однако наличие ЭД при включении в исследование не являлось значимым фактором риска (ОШ 1,1, 95% ДИ 0,8–1,4,  $p = 0,59$ ) [9].

Это диктует необходимость периодического определения ЭД и разработки ее методов коррекции у пациентов как с АГ, так и с ИБС.

Использование различных инвазивных методов диагностики ЭД позволяет с большой точностью говорить о развитии данного нарушения и риске развития атеросклероза, однако их невозможно использовать в реальной клинической практике. В последние десятилетия появилось несколько недорогих и простых в обращении приборов, которые могут применяться для неинвазивной диагностики ЭД. Их механизм действия основан на регистрации пульсовой волны до и после проведения окклю-

● **Таблица 1.** Факторы риска ЭД (адаптировано из [6], с дополнениями и изменениями)

● **Table 1.** Risk factors for ED (adapted from [6], with subsequent amendments and additions)

Традиционные факторы риска	
Избыточная масса тела/ожирение	
Мужской пол	
АГ	
Дислипидемия	
Сахарный диабет 1-го и 2-го типа	
Курение	
Старение/пожилой возраст	
Постменопауза	
Хроническая сердечная недостаточность	
Новые факторы риска	
Инсулинорезистентность	
Гомоцистеин	
Липопротеин (а)	
Ассиметричный диметиларгинин	
Депрессия	
Хронические инфекции	
Факторы воспаления	C-реактивный белок
	Интерлейкин-1
	Интерлейкин-6
	Фактор некроза опухоли $\alpha$
Генетические факторы	Эндотелиальная синтаза оксида азота
	Ангиотензинпревращающий фермент I/D
	Ангиотензиноген
	Промоутер интерлейкина-6
	Хемокиновые рецепторы
Нарушение механизмов репарации	Низкая эндотелиальная прогениторная активность

- **Таблица 2.** Факторы риска ЭД в зависимости от пола (95% ДИ) [7]
- **Table 2.** Risk factors for ED on grounds of sex (95% CI) [7]

Фактор	Все обследованные лица		Мужчины		Женщины	
	Отношение шансов	95% ДИ	Отношение шансов	95% ДИ	Отношение шансов	95% ДИ
Общий холестерин >5,0 ммоль/л	0,77	0,63–0,95	1,19	0,88–1,59	1,39	1,06–1,84
ЛПНП >2,5 ммоль/л	1,12	0,86–1,47	1,15	0,78–1,69	1,11	0,77–1,59
Общий холестерин >5,0 ммоль/л + ЛПНП >2,5 ммоль/л	1,14	0,87–1,50	1,08	0,72–1,60	1,20	0,83–1,74
Аполипопротеин апоВ > 100 г/л	0,66	0,54–0,81	1,49	1,10–2,00	1,56	1,17–2,01
Аполипопротеин апоА1 > 95 г/л	0,53	0,23–1,18	2,04	0,80–5,20	1,61	0,31–8,35
Липопротеин (а) >30 мг/дл	1,11	0,89–1,40	0,77	0,55–1,08	1,02	0,75–1,39
Скорость клубочковой фильтрации (MDRD) < 50 мл/мин	1,52	1,01–2,29	1,88	0,82–4,27	1,40	0,87–2,26
СРБ > 5 мг/мл	1,69	1,38–2,10	2,07	1,53–2,78	1,41	1,07–1,86
Фибриноген > 4 г/л	1,36	1,10–1,72	1,14	0,81–1,62	1,56	1,13–2,14
Курение в настоящий момент	0,89	0,72–1,10	0,60	0,45–0,81	1,37	0,99–1,88
Ожирение	2,45	1,98–3,02	3,22	2,34–4,44	1,95	1,47–2,59
Избыточное потребление соли	1,08	0,88–1,33	0,99	0,73–1,33	0,88	0,66–1,16
Избыточное потребление алкоголя	2,11	1,10–4,07	2,08	1,03–4,18	3,23	0,38–27,78
АГ	1,62	1,32–1,98	1,67	1,24–2,25	1,58	1,20–2,01
Сахарный диабет	0,53	0,36–0,77	1,50	0,91–2,47	2,49	1,41–4,41
Высокий риск атеросклероза (по шкале SCORE > 5%)	1,83	1,49–2,25	1,98	1,47–2,66	1,78	1,33–2,40

зионной пробы с помощью аппланационной тонометрии [7]. Таким образом, в настоящее время имеется возможность оценки ЭД обычным врачом как на первичном приеме, так и при диспансерном наблюдении.

Одним из вариантов коррекции ЭД у пациентов с АГ и ИБС является использование блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Метаанализ 22 исследований, проведенный в 2014 г., показал, что и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) улучшают показатели ЭД [10]. Однако, несмотря на то, что в 7 из 8 проанализированных исследований эти группы препаратов были сравнимы, одно исследование продемонстрировало преимущество ИАПФ перед БРА. Кроме того, при приеме БРА в качестве монотерапии после 6 месяцев положительное влияние на функцию эндотелия нивелировалось. Эти данные требуют дополнительного изучения влияния блокаторов РААС, и в частности БРА, на ЭД в течение длительного периода наблюдения [10].

Еще одно исследование показало, что совместный прием ИАПФ и БРА не имеет никаких преимуществ по сравнению с монотерапией данными группами препаратов в коррекции ЭД [11].

Использование бета-блокаторов (ББ) у пациентов с ЭД и АГ или ИБС, по данным Peller M. с соавт., значительно улучшало показатели функции эндотелия [12]. Причем третье поколение ББ было более эффективно, чем второе. Еще одно исследование показало, что использование атенолола, наоборот, увеличивало выраженность ЭД [13].

Использование диуретиков также способно улучшать функцию эндотелия. Однако данные, полученные в отношении гипотиазиды, противоречивы, что требует проведения дополнительных исследований [13].

Применение блокаторов кальциевых каналов с целью коррекции ЭД доказано целым рядом исследований. Однако это в большей степени касается амлодипина и новых представителей этого класса препаратов [14, 15].

Статины, несмотря на отсутствие антигипертензивного эффекта, также способны улучшать функцию эндотелия. Причем эффект тем выраженнее, чем больше доза препарата и если он используется совместно с блокатором РААС [16, 17].

Учитывая необходимость дополнительного исследования ряда лекарственных препаратов и возможность «ускользания» эффекта при их длительном приеме, комбинированная терапия ЭД является более предпочтительной, поскольку обеспечивает более стабильный и выраженный эффект, что может благоприятно влиять на прогноз пациента.

Одним из вариантов лечения таких пациентов является комбинированная терапия ИАПФ и БКК (периндоприл + амлодипин), которые доказали свое положительное влияние как на ЭД, так и на ГЛЖ [8, 9]. Ряд исследований подтвердил эффективность этой фиксированной комбинации не только в снижении АД, но и в коррекции ЭД как у пациентов с АГ, так и с АГ, сопровождающейся гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) [18–20].

Так, в исследовании, включившем 54 пациента с АГ и ГЛЖ, было показано, что через 6 месяцев на фоне приема

периндоприла/амлодипина уменьшилась выраженность изменения сдвига фаз и индекса окклюзии по амплитуде. Частота встречаемости этих признаков, характеризующих ЭД крупных и резистивных артерий, уменьшилась в общей группе с 66,7 до 29,6% ( $p < 0,05$ ). Кроме того, 9,3% пациентов через 6 месяцев постоянной терапии не имели никаких признаков ЭД (рис.) [20].

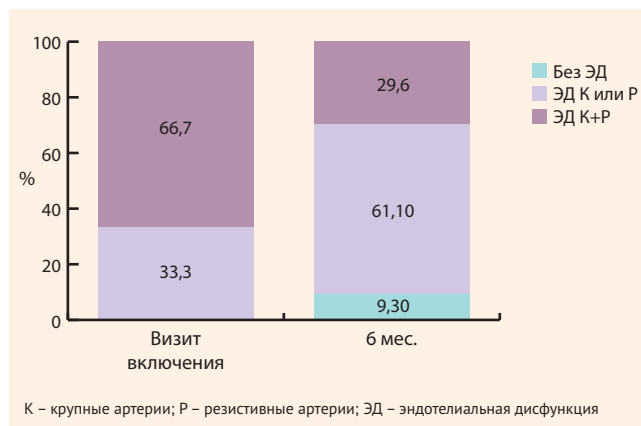
Кроме того, эффективность данной комбинации была подтверждена и высоким процентом достижения целевого АД на последнем визите (87,0% пациентов). Следует отметить, что нежелательные явления составили 3,7%, несмотря на значительное снижение АД к концу исследования (САД – с  $161,0 \pm 9,8$  до  $117,4 \pm 10,0$  мм рт. ст.; ДАД – с  $94,3 \pm 9,2$  до  $72,3 \pm 6,9$  мм рт. ст. соответственно). Хорошая приверженность к лечению, по данным опросника Мориски – Грина, к визиту 6-го месяца зарегистрирована у 79,6% больных. Также повышалась и самостоятельная оценка состояния здоровья, оцененная по 100-балльной шкале (опросник EQ-5D), с  $61,9 \pm 10,3$  до  $77,9 \pm 10,1$  балла из 100 возможных [20]. Эти данные свидетельствуют о хорошей переносимости периндоприла/амлодипина и высокой комплаентности пациентов на фоне его приема.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коррекция ЭД является важным элементом, способным влиять на прогноз пациентов с АГ и ИБС.

● **Рисунок.** Динамика ЭД в течение 6 месяцев на фоне приема периндоприла/амлодипина [20]

● **Figure.** Dynamics of ED for 6 months against the background of perindopril/amlodipine [20]



Существующие в настоящий момент методы ее исследования позволяют неинвазивно и с приемлемой точностью определять ее выраженность. Концепция лечения пациентов с АГ и ИБС свидетельствует в пользу использования комбинированной антигипертензивной терапии, что обеспечивает более выраженный и стойкий эффект, выражающийся в улучшении функции эндотелия.



Поступила/Received 05.03.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bonow R.O., Mann D.L., Zipes D.P., Libby P., Braunwald E. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine: 10th ed., USA, Elsevier 2015. pp. 1943.
- Ibrahim M.M., Damasceno A. Hypertension in developing countries. *Lancet*. 2012;380:611-617.
- Lawes C.M., Vander H.S., Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371:1513-1520.
- Gray L., Lee I.M., Sesso H.D., Batty G.D. Blood pressure in early adulthood, hypertension in middle age, and future cardiovascular disease mortality: HAHS (Harvard Alumni Health Study). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2396.
- Thuillez C., Richard V. Targeting endothelial dysfunction in hypertensive subjects. *J Hum Hypertens*. 2005;19(Suppl):S21-25.
- Hypertension Primer: essential of high blood pressure: basic science, population science, and clinical management. Ed. by J.L. Izzo Jr, D.A. Sica, H.R. Black. 4th ed., 609 p.
- Филиппов Е.В. Эндотелиальная дисфункция у населения Рязанской области – распространенность и факторы риска (по данным исследования МЕРИДИАН-РО). *Российский кардиологический журнал*. 2014;11:57-61. [Filippov E.V. Endothelial dysfunction in the population of the Ryazan region: the prevalence and risk factors (MERIDIAN-RO study). *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*. 2014;11:57-61.] (In Russ).
- Sciacqua A., Borrello F., Vatrano M., Gremiale R.D., Perticone F. Effect of interaction between left ventricular dysfunction and endothelial function in hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2006;8:212-218.
- Kitta Y., Obata J.E., Nakamura T., Hirano M., Kodama Y., Fujioka D., Saito Y., Kawabata K., Sano K., Kobayashi T., Yano T., Nakamura K., Kugiyama K. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jan 27;53(4):323-30.
- Li S., Wu Y., Yu G., Xia Q., Xu Y. Angiotensin II receptor blockers improve peripheral endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014 Mar 3;9(3):e90217.
- Souza-Barbosa L.A., Ferreira-Melo S.E., Ubaid-Girioli S., Arantes Nogueira E., Yugar-Toledo J.C., et al. Endothelial vascular function in hypertensive patients after renin-angiotensin system blockade. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8:803-809; quiz 810-801.
- Peller M., Ozierański K., Balsam P., Grabowski M., Filipiak K.J., Opolski G. Influence of beta-blockers on endothelial function: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiol J*. 2015;22(6):708-16.
- Kwang Kon Koh, Quon M.J., Seung Hwan Han, Yonghee Lee, Soo Jin Kim, Yesl Koh, Eak Kyun Shina. Distinct vascular and metabolic effects of different classes of anti-hypertensive drug. *Int J Cardiol*. 2010 Apr 1;140(1): 73-81
- Mahajan A.S., Babbar R., Kansal N., Agarwal S.K., Ray P.C. Antihypertensive and antioxidant action of amlodipine and vitamin C in patients of essential hypertension. *J Clin Biochem Nutr*. 2007 Mar;40(2):141-7.
- Mason R.P., Jacob R.F., Corbalan J.J., Kaliszczan R., Malinski T.; Amlodipine Increased Endothelial Nitric Oxide and Decreased Nitrooxidative Stress Disproportionately to Blood Pressure Changes. *American Journal of Hypertension*. 2014 March 1;27(Issue 3):482-488.
- Gismondì R.A., Bedirian R., Pozzobon C.R., Ladeira M.C., Oigman W., Neves M.F. Renin-Angiotensin System Blockade Associated with Statin Improves Endothelial Function in Diabetics. *Arg Bras Cardiol*. 2015 Dec;105(6):597-605.
- Takase S., Matoba T., Nakashiro S., Mukai Y., Inoue S., Oi K., Higo T., Katsuki S., Takemoto M., Suematsu N., Eshima K., Miyata K., Yamamoto M., Usui M., Sadamatsu K., Satoh S., Kadokami T., Hironaga K., Ichi I., Todaka K., Kishimoto J., Egashira K., Sunagawa K. Ezetimibe in Combination With Statins Ameliorates Endothelial Dysfunction in Coronary Arteries After Stenting: The CuVIC Trial (Effect of Cholesterol Absorption Inhibitor Usage on Target Vessel Dysfunction After Coronary Stenting), a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 Feb;37(2):350-358.
- Buda V., Andor M., Petrescu L., Cristescu C., Baibata D.E., Voicu M., Munteanu M., Citu I., Muntean C., Cretu O., Tomescu M.C. Perindopril Induces TSP-1 Expression in Hypertensive Patients with Endothelial Dysfunction in Chronic Treatment. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2): 348-359.
- Bertrand M.E. Perindopril/amlodipine combination: an optimal synergy for cardiovascular protection. *European Heart Journal Supplements*. 2009;11:E22-E25.
- Филиппов Е.В. Возможности престанса в коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2017;4:14-19. [Filippov E.V. Possibilities of Prestance in the correction of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and left ventricular hypertrophy. *Atmosfera. Novosti Kardiologii*. 2017;4:14-19.] (In Russ).