Л.А.Шпагина, О.Н.Герасименко, И.С.Шпагин, М.А.Зуева

Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: новые терапевтические мишени

Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава: 630091, Новосибирск, Красный пр-т, 52

L.A.Shpagina, O.N.Gerasimenko, I.S.Shpagin, M.A.Zueva

Endothelial dysfunction and vascular remodeling in co-morbidity of essential hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: novel therapeutic goals

Summary

The aim of this study was to investigate systemic mechanisms of endothelial dysfunction and vascular remodeling in co-morbidity of essential hypertension (EH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and to optimize treatment of such patients.

The study involved 184 patients with EH and COPD and used special laboratory, functional, and ultrasonic methods. Structural and functional status of endothelium and peripheral vessels has been studied using a model of EH and COPD co-morbidity. Treatment of the patients was included telmisartan and Seretid. Reduction in NO, increase in endothelin-1 and Villebrandt's factor, activation of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β) and hyperhomocysteinemia were found to be important factors contributing to systemic mechanisms of endothelial dysfunction and remodeling of peripheral vessels. Therapy with telmisartan and Seretid for 6 months in the patients with EH and COPD allowed reduction in severity of endothelial disorders and vascular remodeling along with significant clinical improvement.

Key words: essential hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, vascular remodeling, endothelial dysfunction, efficacy of treatment.

Резюме

Целью исследования было изучение системных механизмов эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии (АГ) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и оптимизирование лечения больных.

Исследование, включающее в себя специальные лабораторные, функциональные и ультразвуковые методы, проведено у 184 больных АГ в сочетании с ХОБЛ. Изучено структурно-функциональное состояние эндотелия и периферических сосудов на модели АГ в сочетании с ХОБЛ. Оптимизировано лечение больных с использованием телмисартана и Серетиды (*GlaxoSmithKline*). Доказано, что в системных механизмах эндотелиальной дисфункции и ремоделирования периферических сосудов важную роль играют снижение NO, повышение эндотелина-1 и фактора Виллебранда, активация провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β) и гипергомоцистеинемия. Лечение телмисартаном и сальметеролом / флутиказона пропионатом в течение 6 мес. у больных АГ в сочетании с ХОБЛ позволяет, наряду с выраженным клиническим улучшением, уменьшить степень выраженности эндотелиальных нарушений и ремоделирования сосудов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, ремоделирование сосудов, эндотелиальная дисфункция, эффективность лечения.

Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов являются важными механизмами формирования и прогрессирования сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии. Сочетание артериальной гипертензии (АГ) с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) существенно осложняет своевременную диагностику и лечение, что является актуальной проблемой общей клинической практики и пульмонологии [1, 2].

Установлено, что частота АГ в сочетании с ХОБЛ колеблется в довольно широком диапазоне — от 6,8 до 76,3 %, в среднем составляя 34,3 % [3]. Патогенетическая связь этих заболеваний определяется вовлечением сердечно-сосудистой системы с последующим формированием легочной гипертензии и гипертрофии сердца [4, 5]. Актуальность данной проблемы обусловлена необходимостью прогнозирования и развития патологического процесса в направлении формирования ХОБЛ или развития АГ

и ее осложнений. В то же время единые патогенетические механизмы поражения периферических сосудов, в т. ч. бронхопульмональных и сердца, позволяют наметить у пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ новые терапевтические мишени для терапии, которая позволит улучшить течение и прогноз этих заболеваний.

Попытка активного лекарственного воздействия на одно заболевание во многих случаях сопряжена с угрозой развития ятрогенного обострения сочетанной патологии [2]. Так, некоторые препараты, снижающие артериальное давление (АД), могут вызывать нежелательные эффекты у больных ХОБЛ — усиливать кашель, ухудшать бронхиальную проходимость, что требует замены препарата уже на фоне развившейся ятрогенной патологии. Использование лекарственных средств для коррекции эндотелиальной дисфункции, снижения сосудистой ремодуляции и повышения эффективности лечения больных

АГ, сочетающейся с ХОБЛ, является перспективным направлением разработки эффективной лекарственной терапии.

Материалы и методы

Комплексное клинико-функциональное и лабораторное исследование было проведено в условиях терапевтического отделения на базе МУЗ "Городская клиническая больница № 2" (Новосибирск). В нем участвовали 184 человека.

Все обследованные были разделены на 3 группы. В 1-ю вошли 75 больных АГ I–II степени (II–III степени риска), средний возраст – $47,0 \pm 2,4$ года. 2-ю группу составили 72 пациента с АГ I–II степени (II–III степени риска) в сочетании с ХОБЛ II стадии, средний возраст – $47,6 \pm 2,1$ года.

Контрольная группа была сформирована из 37 практически здоровых человек, средний возраст – $47,5 \pm 2,2$ года.

Критериями включения в исследование были:

- артериальная гипертензия II стадии (II–III степени риска, согласно рекомендациям ВНОК 2004 г.);
- тяжелая ХОБЛ III стадии (GOLD, 2003 г.);
- согласие больного участвовать в исследовании;
- способность пациента адекватно оценивать свое состояние.

У всех больных оценивался фактор табакокурения: в исследовании участвовали пациенты с индексом курения >10 пачек / лет, достоверных различий по группам не выявлено. В исследование были включены больные с объемом форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) 30–49 %_{долж.}, увеличивающимся после пробы с сальбутамолом не более чем на 12 %, отношением ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ₁ / ФЖЕЛ) < 70 % и отсутствием обострений в течение последних 4 нед.

В комплекс обязательного обследования входили общие исследования крови и мочи, определение глюкозы крови натощак, продуктов белкового обмена (остаточный азот, мочевины, креатинин), общего холестерина. Всем пациентам проводились исследование сосудов глазного дна, электрокардиограмма, эхокардиограмма, ультразвуковая доплерография периферических сосудов, аорты и ветвей, спирография, рентгенографическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек. Все больные были осмотрены терапевтом, неврологом, офтальмологом и другими специалистами.

Для верификации обструктивных и рестриктивных изменений в бронхах применялась спирография. Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) осуществлялась на спирографе *Microlab* (Германия).

Исследование проводилось в условиях относительного покоя в положении сидя. Измерялись следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ, л), ФЖЕЛ (л), ОФВ₁ (л), ОФВ₁ / ФЖЕЛ, пиковая объемная скорость выдоха (ПОС) и максимальные объемные скорости после выдоха 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅).

Критериями исключения больных из исследования были: острые и хронические заболевания в стадии обострения; клинически выраженные формы ишемической болезни сердца; врожденные и приобретенные пороки сердца и сосудов; эндокринные болезни, прежде всего сахарный диабет; аллергические заболевания дыхательных путей; бронхоэктатическая болезнь; туберкулез легких; онкологические заболевания; признаки декомпенсации сердца.

Пациенты 1-й группы получали телмисартан (Микардис, *Boehringer Ingelheim*) в дозе 80 мг в сутки в течение 6 мес. Во 2-й группе больные получали дополнительно сальметерол / флутиказона пропионат (Серетид Мультидиск, *GlaxoSmithKline*) в дозе 50 / 500 мкг 2 раза в сутки и β_2 -агонист короткого действия по требованию в течение 6 мес.

Специальные методы исследования

Электрохемилюминесцентный метод определения в сыворотке крови цитокинов фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкина- 1β (IL- 1β) [6] выполнялся на приборе *Origen Analyzer* (*IGEN Inc.* США). NO в сыворотке крови выявляли спектрофотометрическим способом [7].

Уровень эндотелина-1 в сыворотке крови определяли радиоиммунным методом с помощью стандартных наборов компании *Phoenix Pharmaceuticals Inc.* (США), RIA 1217 (LKB, Швеция) [8].

Гомоцистеин в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом, используя стандартные наборы *DGR International Inc.* (Германия) [5].

Ультразвуковую доплерографию периферических артерий (внутренних сонных, плечевых, лучевых, бедренных, подколенных, заднеберцовых) выполняли на аппарате *Logic 400* (США) методом 2-мерного сканирования с помощью линейного датчика 7,5 МГц в режиме реального времени.

Состояние комплекса интима–медиа оценивалось по следующим параметрам: экзогенность, толщина (ТИМ), диаметр (Д), форма поверхности, однородность, ТИМ / Д (интегральный показатель ремоделирования сосудистой стенки, индекс, характеризующий степень утолщения интима–медиа).

Оценивались скоростные ($V_{\max}$) параметры кровотока, определялись пульсаторный (PI) и резистивный (RI) индексы, характеризующие гемодинамические нарушения [4].

Статистическая обработка

Статистическая обработка полученного материала осуществлялась на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ *Statistica 6.0*, *Stat Soft*. Использовался метод вариационной статистики: определялась средняя арифметическая (M), ее ошибка (m), критерий Стьюдента (t) при различных уровнях значимости (p). Достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Для анализа взаимосвязи ≥ 2 признаков применялся корреляционный анализ по Спирмену: рассчитывался коэффициент линейной корреляции (r) и его достоверность, приняты коэффициенты корреляции выше

табличных при уровне значимости $p < 0,05$. Высокой и средней корреляционную связь считали при $r = 0,3-1,0$.

Для анализа вида зависимости нескольких признаков использовался метод множественного регрессионного анализа, в результате которого создавалась статистическая модель.

Результаты и обсуждение

Продолжительность АГ в 1-й и 2-й группах составила $4,5 \pm 0,6$ года и $4,4 \pm 0,7$ года соответственно. Длительность заболевания ХОБЛ во 2-й группе составила $13,5 \pm 1,5$ года, продолжительность курения — $17,8 \pm 1,7$ пачки / лет. Подробная характеристика АД больных представлена в табл. 1. В структуре АГ в 2 группах обследованных (табл. 2) не выявлены достоверные различия. Так, преобладал систолодиастолический вариант гипертензии в 76,8 % и 79,2 % случаев соответственно, при этом отмечено равномерное повышение систолического и диастолического АД. Другие варианты (диастолический и изолированный систолический) представлены в структуре АГ в меньшей степени. Различий в структуре АГ и в сочетании ее с ХОБЛ в обеих группах не выявлено.

Кроме того, с целью изучения особенностей АГ методом случайной выборки проведено суточное мониторирование АД в 1-й группе (22 человека) и во 2-й группе (20 человек). Были выделены следующие группы больных: *dipper* — пациенты с нормальным снижением АД в ночные часы, у которых суточный индекс составил 10–20 %, *non-dipper* — пациенты с недостаточным ночным падением АД (суточный индекс < 10 %), *over-dipper* — пациенты с чрезмерным падением АД ночью (суточный индекс > 20 %). Проанализированы типы ночного снижения АД (табл. 2).

Преобладали больные с недостаточным ночным снижением АД (*non-dippers*) — в 63,6 % и 60,0 % случаев в 1-й и 2-й группах соответственно.

Больные АГ в сочетании с ХОБЛ отмечали одышку при небольшой физической нагрузке, что по шкале MRC соответствует в среднем 3 баллам, в большинстве случаев имелся умеренный кашель (2 балла) с продукцией мокроты от малой до умеренной (1–2 балла). Потребность в короткодействующих бронхолитиках варьировалась от 2 до 6 раз в день, составляя в среднем около 3 раз. В ходе спирографических исследований выявлено, что у больных АГ

Таблица 1
Уровень гемодинамического давления у обследованных (мм рт. ст.)

Артериальное давление	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа
Систолическое	$145,2 \pm 4,1^*$	$142,2 \pm 4,1^*$	$122,1 \pm 4,7^*$
Диастолическое	$98,2 \pm 2,1^*$	$97,4 \pm 1,6^*$	$85,4 \pm 2,2^*$
Среднее гемодинамическое	$112,3 \pm 1,2^*$	$110,7 \pm 1,1^*$	$101,3 \pm 1,2^*$

Примечание: * — $p < 0,05$.

Таблица 2
Варианты суточного мониторирования АД у обследованных (n)

Тип ночного снижения АД	1-я группа	2-я группа
<i>Dipper</i>	14	12
<i>Non-dipper</i>	6	5
<i>Over-dipper</i>	2	3

отмечалось лишь некоторое снижение показателя ЖЕЛ, в целом не выходящее за пределы нормы при нормальных значениях прочих параметров. Значимые нарушения вентиляционной функции легких отмечались у больных АГ в сочетании с ХОБЛ. У них, по сравнению с пациентами контрольной и 1-й групп, было выраженное снижение таких характеризующих бронхиальную проходимость показателей, как ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ (табл. 3).

В изученных группах больных были резко снижены пиковая объемная скорость (ПОС) и максимальные объемные скорости выдоха (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅). Падение МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ свидетельствовало об обструкции как центральных, так и периферических дыхательных путей. Таким образом, во 2-й группе, по сравнению с 1-й и контрольной группами, регистрировались нарушения вентиляционной функции легких преимущественно обструктивного типа. Отмечалось также снижение ЖЕЛ, которое частично может быть обусловлено рестриктивными процессами в легких.

С целью исследования процессов ремоделирования сосудов проведена оценка структурно-функционального состояния периферических артерий. При изучении структурно-функционального состояния периферических артерий были обнаружены различия между 2 группами пациентов (табл. 4). Так, в 1-й группе выявлены изменения преимущественно в плечевой артерии, индекс ТИМ / Д был в 2,36 раза выше контрольного значения ($p < 0,05$). Во 2-й группе индекс ТИМ / Д отличался в 2,81 раза и составил $0,31 \pm 0,05$ в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). При этом значения достоверно

Таблица 3
Показатели ФВД у обследованных (% долж.)

Показатель	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа
ФЖЕЛ	$89,5 \pm 1,9$	$65,6 \pm 2,1^*$	$94,3 \pm 1,3$
ОФВ ₁	$89,1 \pm 1,8$	$46,7 \pm 1,2^*$	$92,8 \pm 1,4$
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	$79,1 \pm 1,1$	$68,9 \pm 1,4^*$	$78,8 \pm 1,0$
ПОС	$87,9 \pm 1,8$	$58,7 \pm 2,2^*$	$91,6 \pm 1,7$
МОС ₂₅	$88,1 \pm 1,7$	$48,6 \pm 2,4^*$	$91,0 \pm 1,9$
МОС ₅₀	$87,1 \pm 1,9$	$46,2 \pm 2,2^*$	$92,2 \pm 1,8$
МОС ₇₅	$87,8 \pm 1,8$	$50,1 \pm 2,3^*$	$91,8 \pm 1,8$
СОС ₂₅₋₇₅	$87,7 \pm 2,0$	$51,4 \pm 2,3^*$	$91,4 \pm 1,6$
ЖЕЛ	$89,9 \pm 1,2$	$68,9 \pm 1,8^*$	$95,3 \pm 1,4$

Примечание: * — $p < 0,05$; СОС₂₅₋₇₅ — средняя объемная скорость в интервале между 25 и 75 % ФЖЕЛ

Таблица 4
Показатели ремоделирования периферических сосудов у обследованных

Показатель	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа
ТИМ / Д	0,26 ± 0,03*	0,31 ± 0,05*,**	0,11 ± 0,03
RI	0,73 ± 0,01*	0,76 ± 0,01*	0,65 ± 0,04
PI	2,33 ± 0,02*	2,32 ± 0,02*	2,11 ± 0,03

Примечание: * – различия с контрольной группой достоверны при $p < 0,05$; ** – различия с 1-й группой достоверны при $p < 0,05$.

различались между группами ($p < 0,05$). Показатели сосудистого сопротивления достоверно отличались от контрольных величин: в 1-й группе RI был в 1,12 раза больше, чем в контрольной, — $0,73 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). Во 2-й группе он превышал в 1,17 раза значение в контрольной группе и составил $0,76 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). PI в исследуемых группах также был выше контрольных значений ($p < 0,05$), при этом достоверных различий между группами не выявлено.

Выявленные нарушения параметров сосудистого сопротивления в плечевой артерии в совокупности с изменением комплекса интима—медиа характеризовали степень выраженности ремоделирования сосудистой стенки и были наиболее значительными в группе больных АГ и ХОБЛ.

Учитывая важную роль эндотелия в процессах регуляции сосудистого тонуса, клеточном взаимодействии, поддержании гемостаза, пролиферации, а также в процессах ремоделирования сосудов, у обследуемых изучено содержание NO, эндотелина-1 и фактора Виллебранда (табл. 5). Так, в 1-й группе определено снижение NO в 1,6 раза на фоне повышения в 1,7 раза эндотелина-1 и фактора Виллебранда — в 1,5 раза ($p < 0,05$). У этих больных показано раннее нарушение функции эндотелия преимущественно за счет расстройства NO-зависимых механизмов вазодилатации.

Во 2-й группе также выявлялось изменение показателей сосудистого эндотелия. Так, зарегистрировано снижение NO в 1,7 раза и повышение эндотелина-1 в 2,4 раза, по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Кроме того, выявлено повышение фактора Виллебранда в 1,4 раза относительно контроля ($p < 0,05$), что свидетельствует о вовлечении в системный процесс сосудистых и клеточных механизмов гемостаза (табл. 5).

Таблица 5
Показатели функционального состояния эндотелия у обследованных

Показатель	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа
NO, мкг/мл	69,4 ± 1,1*	64,3 ± 1,2*	107,3 ± 1,5
Эндотелин-1, пг/мл	8,8 ± 0,6*	12,9 ± 0,4*	5,3 ± 0,5
Фактор Виллебранда в плазме, %	123,7 ± 1,6	132,4 ± 1,2*	90,8 ± 1,5

Примечание: * – $p < 0,05$.

Полученные данные указывают на нарушение эндотелиальных факторов у больных АГ с преимущественным угнетением NO — возможно, вследствие повышения окислительных процессов, при которых происходит повышенная генерация свободных радикалов, способных как повреждать эндотелиоциты, так и активно блокировать NO. Эндотелиальная дисфункция при сочетании АГ с ХОБЛ характеризуется более выраженными изменениями, активацией эндотелина-1 — вероятно, по причине повышенной генерации мощного фактора вазоконстрикции.

Учитывая важную роль цитокинов в формировании эндотелиальных нарушений, повреждении эндотелия и особое значение провоспалительных цитокинов в иммуновоспалительных механизмах, в т. ч. при сочетанном варианте АГ с ХОБЛ, изучено их содержание в сыворотке крови (рис. 1). У больных АГ выявлено усиление цитокиновой активности. Так, уровень TNF- α составил $40,21 \pm 1,23$ пкг/мл, что достоверно в 1,3 раза больше контрольного значения. Содержание IL-1 β в сыворотке крови больных АГ в среднем по группе составило $19,72 \pm 1,27$, что достоверно в 1,4 раза превышало контрольный показатель ($p < 0,05$). У пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ определена более выраженная активация цитокинов, значения TNF- α и IL-1 β были достоверно выше контрольных в 1,6 и 1,7 раза соответственно ($p < 0,05$).

Известно, что гомоцистеин играет важную роль в повреждении эндотелия, процессах ремоделирования сосудов, а гипергомоцистеинемия характеризуется как независимый фактор риска сосудистых осложнений при различных кардиоваскулярных заболеваниях. Его содержание было изучено у больных обеих групп сравнения. У пациентов с АГ содержание гомоцистеина было повышенным в 1,6 раза, по сравнению с контрольной группой, — $12,83 \pm 1,12$ мкмоль/л ($p < 0,05$). У больных АГ в сочетании с ХОБЛ выявлена более выраженная гипергомоцистеинемия, и значение гомоцистеина превышало контрольное в 1,8 раза, составляя $14,21 \pm 1,29$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

В связи с выявленными изменениями клинических параметров, эндотелиальных показателей, цитокинового статуса, гипергомоцистеинемии при сосу-

Рис. 1. Содержание цитокинов TNF- α и IL-1 β (пкг/мл) у обследованных пациентов
Примечание: * – $p < 0,05$.

Рис. 2. Корреляционные взаимосвязи (r) при АГ в сочетании с ХОБЛ
Примечание: * – $p < 0,05$; ПА – плечевая артерия.

дистых нарушениях у больных АГ и АГ в сочетании с ХОБЛ необходимо определить наиболее важные взаимосвязи с показателями ремоделирования, которые позволят разработать критерии эффективности лечения. Кроме того, в качестве значимого параметра в обеих группах сравнения выбран индекс ТИМ / Д как наиболее информативный интегральный показатель сосудистого ремоделирования, достоверно отражающий степень выраженности структурно-функциональных изменений в сосудах различной локализации и уровня. В качестве независимых величин использовались различные показатели, включая возраст, данные функциональной диагностики и спирографии, значения среднего артериального давления, эндотелиальные факторы, уровень цитокинов и гомоцистеина, скоростные параметры кровотока и сосудистого сопротивления.

Проведен множественный корреляционный анализ с использованием межсистемного регрессионного анализа. На основании произведенной статистической обработки получены различные прямые и обратные корреляционные связи.

В 1-й группе выявлены наиболее тесные взаимосвязи показателей ремоделирования сосудов (ТИМ / Д) с показателями кровотока (RI) в плечевой артерии, NO, фактором Виллебранда, уровнями эндотелина-1, TNF- α и уровнем среднего АД ($p < 0,05$). Во 2-й группе (рис. 2) установлены тесные взаимосвязи с показателями кровотока (RI) в плечевой артерии, NO, фактором Виллебранда, эндотелином, гомоцистеином, показателями ФВД, уровнем среднего АД ($p < 0,05$).

Структурно-функциональные изменения периферических сосудов и эндотелия при АГ и сочетании ее с ХОБЛ обосновывают необходимость лечебных мероприятий, направленных на снижение воспале-

ния, уменьшение эндотелиальной дисфункции и ремоделирования, профилактику сосудистых осложнений. В настоящее время сосудистый эндотелий является новой терапевтической мишенью, а оценка и коррекция эндотелиальной дисфункции – новым и наиболее перспективным направлением в развитии общей и пульмонологической клинической практики.

Обнаруженные изменения функционального состояния эндотелия в сочетании со структурными нарушениями в сосудах явились основанием для использования в лечении селективного блокатора, обладающего наибольшей аффинностью к рецепторам ангиотензина-2 I типа и восстанавливающего функцию рецепторного аппарата эндотелия – телмисартана. Его вазопротективные, антипролиферативные, антисклеротические свойства и вазодилаторные эффекты доказаны многочисленными исследованиями [9].

Представляется обоснованным и заслуживающим особого внимания включение в исследование по лечению больных с ХОБЛ комбинированного препарата – длительно действующего β_2 -агониста и ингаляционного глюкокортикостероида (иГКС) – сальметерола / флутиказона пропионата. Клиническими исследованиями [8, 10] подтверждена безопасность данного препарата, обладающего выраженными противовоспалительными и клиническими эффектами в отношении контроля ХОБЛ. Кроме того, по требованию пациенты использовали сальбутамол (Вентолин, *GlaxomithKline*) [8, 10].

Было проведено открытое несравнительное исследование, в котором изучалось влияние телмисартана и сальметерола / флутиказона пропионата на клиническую симптоматику, уровень АД, показатели спирографии, структурно-функциональное

Таблица 6

Показатели эффективности лечения телмисартаном и сальметеролом / флутиказона пропионатом

Показатель	1-я группа		2-я группа		Контрольная группа
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
ОФВ ₁ , % додж.	89,1 ± 1,8	89,1 ± 1,8	46,7 ± 2,2*	54,9 ± 2,1*	92,8 ± 1,4
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	79,1 ± 1,1	79,1 ± 1,1	68,9 ± 1,4*	70,2 ± 1,1*	78,8 ± 1,0
NO, мкг/мл	69,2 ± 1,1*	85,4 ± 1,5*	65,3 ± 1,3	81,6 ± 1,5*	107,3 ± 1,5
ФВ, %	123,01 ± 1,50*	102,1 ± 1,7*	134,4 ± 1,4*	112,2 ± 1,5*	90,89 ± 1,60
Эндотелин-1, пг/мл	8,8 ± 0,6*	6,7 ± 0,5	12,9 ± 0,7*	9,4 ± 0,4*	5,3 ± 0,5
Гомоцистеин, мкмоль/л	12,83 ± 0,70*	9,7 ± 0,5*	14,21 ± 0,90*	10,2 ± 0,6*	7,9 ± 0,4
ТИМ / Д ПА	0,26 ± 0,04*	0,19 ± 0,02*	0,25 ± 0,02*	0,20 ± 0,01*	0,11 ± 0,03

Примечание: * – $p < 0,05$; ФВ – фракция выброса.

состояние эндотелия и периферических сосудов. Лечение начиналось только при получении добровольного информированного согласия пациента. Схема терапии одобрена локальным этическим комитетом.

Эффективность применения телмисартана и сальметерола / флутиказона пропионата оценивалась по результатам общеклинического (жалобы, наличие побочных эффектов, общие лабораторные, функциональные методы исследования) и специального обследования. Проводилась оценка жалоб, побочных эффектов, объективного состояния, АД, показателей ФВД, по показаниям выполнялось мониторирование АД в течение суток.

В целом, у больных отмечена хорошая переносимость предложенной схемы терапии, все пациенты завершили лечение. Кроме того, после 2 мес. терапии отмечена тенденция к нормализации АД в обеих группах. У больных ХОБЛ произошло снижение одышки и продукции мокроты, выявлена четкая тенденция к снижению кашля. Через 2 мес. после начала лечения оценивались показатели ФВД с помощью спирометрии до и через 20 мин после ингаляции. Полная оценка результатов проведена спустя 6 мес. Практически у всех больных результат терапии был положительным. Продолжающееся лечение сопровождалось улучшением клинического состояния больных ХОБЛ, снижением бронхиальной обструкции ($p < 0,05$). Для оценки функционального состояния эндотелия и показателей ремоделирования сосудистой стенки в динамике лечения применялись специальные методы. Специальные лабораторно-функциональные исследования выполнены спустя 6 мес. от начала терапии (табл. 6).

Наряду с нормализацией АД в течение первых 2 мес., значительным улучшением показателей ФВД и клинической симптоматики показано положительное влияние телмисартана и сальметерола / флутиказона пропионата на показатели структурно-функционального состояния эндотелия и сосудов.

Заключение

Таким образом, в системных механизмах АГ — изолированной и в сочетании с ХОБЛ — важное значение имеет нарушение структуры и функции эндотелия, характеризующееся дефицитом NO, повышением уровня эндотелина-1, окислительно-метаболически-

ми расстройствами, что приводит к сосудистому ремоделированию. Эндотелиальная дисфункция ассоциирована с провоспалительной цитокиновой активацией, повышенным содержанием гомоцистеина, что является основанием для прогрессирования клинической симптоматики в условиях АГ и в сочетании ее с ХОБЛ. Применение селективного блокатора рецепторов I типа к ангиотензину-2 (телмисартана) и комбинированного препарата длительно действующего β_2 -агониста и иГКС (сальметерола / флутиказона пропионата) эффективно в отношении улучшения клинического состояния: нормализации АД, уменьшения бронхиальной обструкции, улучшения ФВД, снижения эндотелиальной дисфункции и показателей сосудистого ремоделирования.

Статья опубликована при финансовой поддержке компании "ГлаксоСмитКляйн"

Литература

1. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертензии. М.; 2004.
2. Чучалин А.Г. Белая книга: Пульмонология. Пульмонология 2004; 1: 7–36.
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: Пер. с англ. М.; 2003.
4. Куперберг Е.Б., Гайдашев А.Э., Лаврентьев А.В. и др. Клиническая доплерография окклюзирующих поражений артерий мозга и конечностей: Учеб.-метод. руководство. М.: Изд-во НЦССХ РАМН им. А.Н.Бакулева; 1997.
5. Bautista A.P., Schuler A., Spolarics Z., Spitzer J.J. Tumor necrosis factor alpha stimulates superoxide anion generation by perfused rat liver and Kupffer cells. Am. J. Physiol. 2002; 261 (6, pt. 1): G891–G895.
6. Blackburn G.F., Shah H.P., Kenten J.H. et al. Electrochemiluminescence detection for development of immunoassays and DNA probe assay for clinical diagnostics. Clin. Chem. 1999; 37: 534–539.
7. Ignarro L.J., Bug G.M., Wood K.S., Byrns R.E. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987; 84 (24): 9265–9269.
8. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. Brit. Med. J. 2000; 320: 1297–1303.

9. Jarvis B., Markham A. Inhaled salmeterol: a review of its efficacy in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs Aging* 2001; 6: 441–472.
10. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–456.

Информация об авторах

Шпагина Любовь Анатольевна – д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии Новосибирского государственного медицинского университета; тел.: (3832) 279-01-90

Герасименко Оксана Николаевна – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии Новосибирского государственного медицинского университета, врач-терапевт высшей квалификационной категории; тел.: (3832) 279-01-90

Шпагин Илья Семенович – аспирант кафедры госпитальной терапии Новосибирского государственного медицинского университета, врач-терапевт; тел.: (3832) 279-01-90

Зуева Марина Алексеевна – аспирант кафедры госпитальной терапии Новосибирского государственного медицинского университета, врач-терапевт; тел.: (3832) 279-01-90

Поступила 21.05.09

© Коллектив авторов, 2009

УДК [616.12-008.331.1-06:616.24-036.12]-092