

КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Прусакова О.Ю.

*ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет, Курск
Курск, Россия (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3) olesya4483@rambler.ru*

В данной статье рассматриваются особенности течения гипертонической болезни при наличии бронхиальной астмы, при которой в повышение артериального давления вносит вклад пульмогенный компонент. Представлены результаты собственного анализа данных пациентов с бронхиальной астмой и артериальной гипертензией (n=80), выявившего крайне низкий контроль артериального давления у этой группы пациентов. Также в статье рассматриваются вопросы, касающиеся особенностей лечения артериальной гипертензии у лиц с бронхолегочными заболеваниями. Установлено, что монотерапия рамиприлом и ирбесартаном позволяет достичь целевого уровня артериального давления, способствует регрессу патологического ремоделирования миокарда, а также благоприятно влияет на эндотелиальную дисфункцию, бронхиальную проходимость.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, легочная гипертензия, бронхиальная астма, диастолическая дисфункция сердца, эндотелиальная дисфункция, рамиприл, ирбесартан.

CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, PULMONARY HYPERTENSION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ASTHMA BRONCHIALE

Prusakova O.U.

*The Kursk state medical university, Kursk
Kursk, Russia (305041, Kursk, ul. K. Marksa, 3) olesya4483@rambler.ru*

Hypertension characteristics in patients with bronchial asthma, having impact on blood pressure increase via pulmonogenic mechanism, are discussed. The analysis of subjects with concomitant hypertension and bronchial asthma (n=80) showed an inadequate blood pressure control in these patients. Also some questions of hypertension management in patients with pulmonary diseases are discussed. It has been determined that monotherapy with drugs under investigation allows to achieve normal level of arterial pressure and helps to achieve regress of pathological remodeling of the myocardium. Favorable effect on endothelial dysfunction, bronchial lumen.

Keywords: hypertension, pulmonary hypertension, bronchial asthmatic, diastolic heart dysfunction, endothelial dysfunction, ramipril, irbesartan.

Важнейшие внутренние заболевания, такие как артериальная гипертензия, бронхиальная астма, в настоящее время занимают одно из ведущих мест среди причин заболеваемости, инвалидизации и смертности населения экономически развитых стран. В последние годы активно изучается проблема полиморбидности и коморбидности, когда совместное течение артериальной гипертензии и бронхиальной астмы подчиняется закону взаимного отягощения заболеваний [1, 6].

При сочетании артериальной гипертензии (АГ) и бронхиальной астмы (БА) создаются благоприятные условия для формирования функциональных нарушений центральной, легочной гемодинамики с дальнейшим

ремоделированием левых и правых отделов сердца [2]. В качестве важных потенциальных патогенетических проявлений при сочетании АГ и БА рассматриваются кардиоваскулярные и кардиореспираторные эффекты, среди которых фигурирует, в первую очередь, повреждение эндотелия [5]. Существующие в литературе данные недостаточно четко описывают особенности формирования сердечно-сосудистой дисфункции и эндотелиальной дисфункции в условиях наличия сочетанной кардиореспираторной патологии и не отражают вопросы ее взаимосвязи с процессами системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, что требует проведения дальнейших исследований.

Таким образом, проблема эндотелиальной дисфункции (ЭД) и легочной гипертензии (ЛГ) при сочетании АГ и БА остается актуальной, как и выбор оптимальной и базисной гипотензивной терапии у самой большой когорты пациентов.

Цель исследования – изучить особенности сердечной и легочной гемодинамики, механизмы формирования и коррекции эндотелиальной дисфункции ингибитором ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом (Тритаце, Sanofi) и антагонистом ангиотензина II ирбесартаном (Апровелем, Sanofi) у больных с артериальной гипертонией в сочетании с бронхиальной астмой.

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением находились 126 пациентов. Исследование проводилось рандомизированным открытым проспективным способом. Основную группу составили 80 пациентов БА средней степени тяжести в сочетании с АГ 1-2 степени.

Средний возраст больных составил $52,9 \pm 4,2$ года. Среди больных преобладали женщины: 68 %, мужчин было 32 %.

Для оценки базальных клинико-функциональных особенностей сочетанного течения АГ и БА было обследовано три контрольные группы пациентов: страдающих АГ 1-2 степени ($n=15$), с БА средней степени тяжести и нормальным уровнем АД ($n=15$), здоровые люди без АГ и БА ($n=16$).

Рандомизация проводилась по следующим стратификационным критериям: по возрасту и гендерным особенностям, длительности и тяжести заболеваний. При дальнейшем углубленном обследовании пациенты распределены на две рандомизированные группы для лечения Тритаце 5 мг/сутки и Апровелем в дозе 150 мг/сутки на фоне ингаляционной бронхолитической и противовоспалительной терапии БА (симбикорт 160/4,5 мкг 2 ингаляции x 2 раза, беродуал с лазолваном через небулайзер).

Через неделю при недостижении целевого уровня АД ($>140/90$ мм рт. ст.) доза Тритаце или Апровеля титровалась (10 и 300 мг/сут).

Программа инструментального обследования была расширена за счет проведения эхокардиографического сканирования датчиком 3,5 МГц. Учитывались морфофункциональные показатели левого и правого желудочков: конечный систолический размер (КСР, см), конечный диастолический размер (КДР, см), толщина миокарда межжелудочковой

перегородки (МЖП, см), толщина задней стенки левого желудочка (ЛЖ) (ЗСЛЖ, см), толщина передней стенки правого желудочка (ТСПЖ, см); масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г), индекс массы миокарда (ИММЛЖ, г/м²), фракция выброса (ФВ, %), конечный систолический объем (КСО, мл), конечный диастолический объем (КДО, мл), пиковая скорость фазы раннего диастолического наполнения (Е, м/сек), пиковая скорость фазы позднего диастолического наполнения (А, м/сек), отношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения между собой (Е/А), среднее давление в легочной артерии (СрДЛА, мм рт.ст.) и другие.

Определяли степень эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) сосудов при проведении функциональных проб по Celermajer и соавт. (1992). Линейным датчиком 10 МГц измерялась вазомоторная реакция плечевой артерии (ПА) при манжеточной пробе с реактивной гиперемией (РГ). Оценивали уровень эндотелин-1 (ЭТ-1) в ЭДТА – плазме с помощью иммуноферментного анализа (набор Biomedica, кат. № 442-0052).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием парного и непарного критерия Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования. При анализе эхокардиографических (ЭхоКГ) показателей у пациентов с АГ и БА было выявлено достоверное увеличение: ЛП до $3,7 \pm 0,05$ см, ТМЖП $1,14 \pm 0,02$ см, ТЗСЛЖ $1,62 \pm 0,02$ см, КДОЛЖ до $148,55 \pm 3,0$ мл по сравнению с $118,30 \pm 2,1$ мл в контрольной группе, КСОЛЖ $42,94 \pm 1,73$ мл, увеличение СрДЛА до $28,19 \pm 2,32$ мм рт.ст., ИММЛЖ $140,58 \pm 29,17$ г/м², ПП $3,08 \pm 0,06$ см, ПЖ $2,92 \pm 0,05$ см, V ЛА $0,98 \pm 0,02$ м/с.

В таблице 1 приведены исходные показатели диастолической функции сердца, полученные при изучении трансмитрального кровотока.

Таблица 1

Исходные доплерЭхоКГ показатели диастолической функции ЛЖ у больных с АГ и БА в сравнении с пациентами контрольных групп

Показатели	АГ 1-2 ст. и БА средней ст. n=80	АГ 1-2 ст. n=15	БА средней ст. n=15	контрольная группа n=16
VE, м/с	$0,68 \pm 0,04^{* \wedge \#}$	$0,71 \pm 0,04^{* \#}$	$0,78 \pm 0,07^{*}$	$0,62 \pm 0,06$
VA, м/с	$0,81 \pm 0,03^{* \wedge}$	$0,86 \pm 0,04^{* \#}$	$0,81 \pm 0,02^{*}$	$0,35 \pm 0,03$
Е/А	$0,78 \pm 0,02^{* \wedge \#}$	$0,87 \pm 0,02^{* \#}$	$0,96 \pm 0,04^{*}$	$1,48 \pm 0,03$

Примечание: * $p < 0,01$ – по сравнению с контрольной группой; $\wedge p < 0,01$ – по сравнению с группой АГ; # $p < 0,01$ – по сравнению с БА.

Анализ полученных данных показал, что в группе больных с АГ и группе больных АГ в сочетании с БА наблюдалось снижение пика Е и компенсаторное увеличение пика А, а следовательно, уменьшение соотношения Е/А (до $0,78 \pm 0,02$ в группе с микст патологией), что являлось

главным показателем развивающейся диастолической дисфункции (ДД) сердца.

Оценка сосудодвигательной функции ПА у больных полиморбидной патологией показала, что диаметр ПА сужен, достоверно снижена систолическая и диастолическая скорость кровотока в ПА и через 1-2-3 мин после снятия манжеты определялась выраженная вазоконстрикция (2,3 %), в 3,5 раз превосходящая показатель группы контроля (8,3 %). Основным показателем ЭД – концентрация ЭТ-1 ($0,74 \pm 0,07$ фмоль/л) регистрировалась выше в группе больных, у которых наблюдалось более выраженное нарушение реакции эндотелия на РГ, т.е. у больных при сочетании АГ и БА, что в 3,3 раза больше нормы.

Результатами наших исследований показано, что на способность эндотелия к вазодилатации влияла совокупность факторов, нарушение функции миокарда с явлениями гипоксии, ожирение, длительность АГ, БА, СрДЛА.

В группе пациентов с АГ и БА с патологической вазоконстрикцией регистрировались более высокие цифры СрДЛА ($35,3 \pm 0,2$ мм рт.ст.) в сравнении с группой больных, у которых при проведении пробы с РГ была установлена недостаточная вазодилатация (СрДЛА $26,0 \pm 1,1$ мм рт.ст., $p < 0,01$).

В результате 2-х месячной коррекции отмечалась тенденция к снижению АД, у пациентов с сочетанием АГ и БА на фоне приема Апровеля: выявлено достоверное снижение САД с 162 до 129, ДАД с 97 до 83 мм рт.ст. У пациентов при фармакотерапии Тритаце зарегистрировано достоверное снижение САД с 164 до 139, ДАД с 98 до 88 мм рт.ст. к концу терапии соответственно. К двум месяцам лечения комплаентность больных составила 91 %.

Анализируя влияние рамиприла и ирбесартана на ЭхоКГ показатели, было выявлено достоверное уменьшение объемных размеров: ЛП сократилось на 8 % (6 %); КДО уменьшился на 10 % (9 %); КСО уменьшился на 11 % (10 %); достоверно выражено, на 30 % (29 %) снизилось СрДЛА (табл. 2).

Таблица 2

ЭхоКГ показатели функционального состояния ЛЖ и ПЖ у больных с сочетанием АГ и БА при длительной гипотензивной терапии

Показатели	до лечения Тритаце n=40	после лечения Тритаце n=35	до лечения Апровелем n=40	после лечения Апровелем n=38
ЛП, см	$3,6 \pm 0,03$	$3,3 \pm 0,03^*$	$3,7 \pm 0,02$	$3,5 \pm 0,02^*$
ТМЖП, см	$1,3 \pm 0,02$	$1,23 \pm 0,02$	$1,34 \pm 0,12$	$1,29 \pm 0,16$
КДО, мл	$148,4 \pm 3,6$	$133,1 \pm 2,9^*$	$145,2 \pm 4,3$	$131,7 \pm 4,1^*$
КСО, мл	$58,8 \pm 3,2$	$52,4 \pm 3,8^*$	$60,1 \pm 3,2$	$54,3 \pm 2,8^*$
ПЖ, см	$2,6 \pm 0,22$	$2,5 \pm 0,25$	$2,7 \pm 0,25$	$2,6 \pm 0,30$
ПП, см	$3,3 \pm 0,28$	$3,1 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,28$	$3,3 \pm 0,5$

Ср.ДЛА, мм рт.ст.	29,9±3,1	20,9±3,4*	31,2±3,0	22,1±3,6*
----------------------	----------	-----------	----------	-----------

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверно значимые различия до и после лечения;
^ $p < 0,05$ – различия между группами.

В результате лечения больных АГ в сочетании с БА в течение 2 месяцев Тритаце вазоконстрикция сократилась в 2 раза, вазодилатация ПА более 10 % составила 52 %. Однако лечение Апровелем привело к лучшим результатам, в 2,2 раза выросло число больных с нормальной вазодилатирующей функцией и сократилось количество пациентов с вазоконстрикцией в 5,5 раз.

Таким образом, применение рамиприла и ирбесартана у больных АГ с БА позволило восстановить нарушенную сосудодвигательную функцию эндотелия.

По уровню ЭТ-1 на момент поступления обе подгруппы пациентов с АГ и БА практически не отличались – 0,73 фмоль/мл для подгруппы – Тритаце и 0,73 фмоль/мл для подгруппы – Апровель. Через 2 месяца лечения наблюдалось снижение уровня ЭТ-1 в крови, в подгруппе – Тритаце 0,30 фмоль/мл и Апровель – 0,29 фмоль/мл соответственно (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительное влияние длительной терапии Апровелем и Тритаце на диастолическую функцию ЛЖ и ЭТ-1 у больных с АГ и БА

Показатель	Тритаце		Апровель	
	до лечения (n=40)	после лечения (n=35)	до лечения (n=40)	после лечения (n=38)
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,73	0,30*	0,73	0,29*
VE, см/с	0,77±0,17	0,81±0,11*	0,76 ± 0,16	0,80±0,14*
VA, см/с	0,87±0,15	0,80±0,14*	0,86 ± 0,14	0,83±0,13*
E/A	0,78±0,17	1,01±0,18*^	0,79 ± 0,15	0,98±0,21*

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверно значимые различия до и после лечения;
^ $p < 0,05$ – статистически значимые межгрупповые различия.

В изучаемых подгруппах пациентов с АГ и БА отмечен одинаковый прирост пика E (на 0,04 см/с), что отразило снижение жесткости миокарда ЛЖ во время диастолы ЛП при лечении обоими препаратами. В то же время, зарегистрировано более выраженное снижение скорости трансмитрального кровотока во время систолы предсердий в подгруппе больных, леченых рамиприлом. Выраженный эффект рамиприла на ДД гипотетически связан с

липофильностью этого препарата и хорошим проникновением его в сердечную мышцу с блокадой внутритканевой РААС.

В группе больных, принимавших Апровель, отмечено потенцирование положительных сдвигов на ФВД, сопровождающихся достоверным повышением ЖЕЛ, индекса Тиффно и объема форсированного выхода в 1 с. Применение в качестве гипотензивного препарата Тритаце менее целесообразно у больных с АГ и БА в связи с появлением и усилением кашля у 12 % пациентов с АГ и БА, подобных побочных эффектов при лечении Апровелем не наблюдалось.

Выводы. Коррекция АГ у больных БА с помощью длительного лечения Апровелем и Тритаце на фоне базисной терапии БА приводит к уменьшению эндотелиальной и диастолической дисфункции, стойкой нормализации артериального давления и давления в легочной артерии.

Список литературы

1. Арутюнов Г.П. Гиперфльтрация при артериальной гипертензии: механизм развития, методы выявления и пути коррекции / Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова // Сердце. – 2009. – № 3. – С. 131-137.
2. Влияние кораксана на показатели легочной, сердечной гемодинамики и эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ и БА в сочетании с ИБС в поликлинических условиях / С.А. Прибылов, О.Ю. Прусакова, Р.В. Алиуллин, Е.А. Шабанов, Л.В. Самосудова // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2011. – № 3. – С. 126-132.
3. Гипертрофия левого желудочка: роль ренин-ангиотензиновой системы / Ф.Т. Агеев [и др.] // Сердеч. недостаточность. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 16-24.
4. Изучение эффективности терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом и его комбинации с гидрохлортиазидом у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела: исследование ХАРИЗМА / И.П. Колос [и др.] // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 65-71.
5. Легочная гипертензия и диастолическая дисфункция сердца у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ пожилого возраста / С.А. Прибылов, Б.Д. Жидких, О.Ю. Прусакова, Али Мустак // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2009. – № 4. – С. 80-89.
6. Шахнис Е.Р. Значение нарушения функции внешнего дыхания в формировании эндотелиальной дисфункции у больных бронхиальной астмой молодого и среднего возраста / Е.Р. Шахнис // Неделя науки – 2007: материалы науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых ИвГМА. – Иваново: Изд-во ИвГМА, 2007. – С. 48.

Рецензенты:

1. Маль Г.С., д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО КГМУ Минздравсоцразвития России. г. Курск
2. Князева Л.И., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО КГМУ Минздравсоцразвития России. г. Курск