

Светлана Германовна БЕРДИНСКИХ —

врач-кардиолог;

Елена Павловна ГУЛЬТЯЕВА —

ст. научный сотрудник отделения артериальной
гипертензии и коронарной недостаточности,

кандидат медицинских наук;

Людмила Ивановна ГАПОН —

научный руководитель отделения артериальной
гипертензии и коронарной недостаточности,

заслуженный деятель науки РФ,

доктор медицинских наук, профессор —

Филиал НИИ кардиологии Томского научного центра

СО РАМН «Тюменский кардиологический центр»

info@infarkta.net

Светлана Анатольевна ДОРОНИНА —

врач отделения функциональной диагностики

Областной клинической больницы интенсивного лечения

УДК 577.175.852

КЛЕТОЧНЫЕ АСПЕКТЫ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

THE ASPECTS OF CELLS AND CLINICAL EFFECTIVENESS OF RECEPTORS TO ANGIOTENSIN II BLOCKATORS IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE FOLLOWED BY ARTERIAL HYPERTENSION

АННОТАЦИЯ. Представители нового класса препаратов — блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БАР) телмисартан и эпросартан — являются высокоэффективными гипотензивными средствами с хорошей переносимостью, положительно влияют на течение стенокардии, существенно изменяют комплекс мембранно-клеточных параметров в виде оптимизации электролитного состава в эритроцитах и угнетения процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах тромбоцитов у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с хронической ишемической болезнью сердца при 8-недельной монотерапии.

SUMMARY. Medicine of new generation — blockator receptors to angiotensin II: telmsartan and aprosartan are highly effective hypertensive preparations possessing good toleration and positive influence on stenocardia duration, changing membrane cells parameters as electrolit content in erythrocytes optimization and thrombocytes lipids oxidperoxidation processes depression in patients with arterial hypertension followed by chronic ischemic heart disease in 8 weeks therapy.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА. Телмисартан, эпросартан, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия.

KEY WORDS. Telmisartan, eprosartan, ischemic heart disease, arterial hypertension.

Клинические проявления артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) в определенной степени зависят от происходящих в организме метаболических процессов, в которых, наряду с различными биологически активными веществами (РАС), системой иммунитета, принимают участие

сосудистый эндотелий и форменные элементы крови, в частности эритроциты и тромбоциты. Ключевым звеном регуляции внутри- и межклеточных процессов многими авторами признаются клеточные мембраны, нарушение структурно-функционального состояния которых, в свою очередь, согласно ряду экспериментальных и клинических наблюдений, играет важную роль в патогенезе и прогрессировании АГ и ИБС [1], [2]. Мембранопатологические процессы изучаются на примере мембран тромбоцитов, являющихся, по мнению многих авторитетных исследователей, моделью живой клетки организма и способных в значительной мере отражать функциональное состояние гладкомышечных клеток артериол [1], [3]. Кроме того, они являются непосредственными участниками патологических процессов и доступным материалом, получаемым в ходе клинического обследования и лечения пациентов [4], [2], [5].

Учитывая хорошо установленную взаимосвязь функционирования РАС с уровнем цитоплазматического кальция [3], [6], а также возможное влияние блокаторов рецепторов к ангиотензину II на электролитный обмен клетки, представляет интерес изучение влияния терапии телмисартаном и эпросартаном на трансмембранный транспорт ионов и их клеточный уровень у больных с сочетанием ИБС и АГ.

С состоянием клеточных мембран тесным образом связаны процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [7], [8]. Чрезмерная активация ПОЛ при угнетении антиоксидантной защиты организма играет роль в патогенезе стресса, атеросклероза и ИБС [14], АГ [5], [9], [10], [11], [12], [13], причем более глубокая и ранняя интенсификация ПОЛ выявлена именно в клеточной мембране [9].

Цель исследования. Оценить влияние представителей нового класса препаратов — блокаторов к ангиотензину II телмисартана и эпросартана на динамику показателей ПОЛ, содержание внутриклеточных электролитов и их клиническую эффективность на фоне 8-недельной монотерапии у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертонией.

Материалы и методы. Обследовано 56 пациентов мужского пола в возрасте 39-69 лет с верифицированным диагнозом АГ I-II степени в соответствии с классификацией ВОЗ/МОАГ (1999 г.) и ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения преимущественно II функционального класса по классификации Канадского общества кардиологов. Диагноз был верифицирован при клиническом обследовании по двухэтапной схеме в Тюменском кардиологическом центре. Все пациенты после 7-10-дневного обследования в условиях стационара на фоне отмены предшествующей терапии случайным методом были рандомизированы на 2 группы. Проводилось простое слепое параллельное исследование. Пациенты 1 группы (31 человек, средний возраст $54,6 \pm 1,2$ лет, длительность АГ — $8,7 \pm 1,2$ лет, ИБС — $4,6 \pm 0,7$ лет) получали телмисартан (микардис, производства фирмы «Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals») в дозе 40-80 мг\сут., пациенты 2 группы (30 человек, средний возраст $52,8 \pm 1,2$ лет, длительность АГ — $11,1 \pm 1,7$ лет, ИБС — $3,9 \pm 0,6$ лет) получали эпросартан (теветен, производства фирмы «Solvey Pharma») в дозе 300-600 мг\сут. Лечение продолжалось 8 недель преимущественно в виде монотерапии.

Определение ДК проводили путем экстракции липидов 4 мл смеси гептанметанол в отношении 1:4. Производили замер на спектрофотометре (СФ-46, длина волны 232 нм). Определение МДА проводили путем растворения липидного экстракта в 0,8% растворе тиобарбитуровой кислоты и 17% растворе ТХУ в соотношении 1:2. Определение ШО проводили путем растворения экстракта в 5 мл хлороформа и замера флюоресценции на флюориметре ФМ-У-2 (СССР). Результаты выражали в условных единицах флюоресценции.

АД «офисное» определяли как среднее 3 измерений АД ручным сфигмоманометром в положении сидя после 5-минутного отдыха. Исходно (после 7-10-дневного «отмывочного периода») среднее по группе АД в 1 группе составило: САД $152,1 \pm 3,2$ мм рт. ст., ДАД $101,9 \pm 1,6$ мм рт. ст., среднее АД $118,6 \pm 2,0$ мм рт. ст.; во 2 группе: САД $155,5 \pm 1,8$ мм рт. ст., ДАД $98,1 \pm 0,9$ мм рт. ст., среднее АД $117,2 \pm 1,0$ мм рт. ст. Гипотензивный эффект расценивали как хороший, если достигалось стойкое снижение АД до $140/90$ мм рт. ст. и ниже, как удовлетворительный — если ДАД снижалось более, чем на 10 мм рт. ст. по сравнению с исходным, но оставалось выше 90 мм рт. ст. Отсутствием эффекта считали, если в течение 7-10-дневного приема максимальной дозы препарата адекватной коррекции АД не достигалось.

Велоэргометрические пробы проводили по методике ступенчатой непрерывно возрастающей нагрузки с использованием велоэргометра КЕМ-2 фирмы «Hellige» (Венгрия), начальная нагрузка 50 Вт с увеличением на 25 Вт каждые 3 мин. Регистрация показателей САД, ДАД, ЧСС и запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях проводились в конце каждой 3 минут нагрузки. Критериями прекращения пробы были: достижение субмаксимальной ЧСС, повышение АД до $220/130$ мм рт. ст. и более (либо появление других противопоказаний к дальнейшему проведению пробы), появление ишемической депрессии сегмента ST глубиной 1 мм и более, продолжительностью 0.08 с. от точки J или (либо) ее сочетание с типичным приступом стенокардии. В последних 2 случаях проба расценивалась как положительная. Проба считалась отрицательной, если была достигнута субмаксимальная ЧСС без клинических и ЭКГ признаков ишемии; не информативной — если проба не доведена до должной субмаксимальной ЧСС или до критериев ишемии. При проведении пробы оценивались толерантность к физической нагрузке, продолжительность нагрузки и ее мощность; САД, ДАД ЧСС в покое и на высоте нагрузки.

Клиническую эффективность терапии оценивали по динамике уровня «офисного» САД, ДАД, среднего АД, ЧСС; наличию и тяжести побочных эффектов, с учетом количества приступов стенокардии в неделю.

При статистическом анализе использовали пакет компьютерных программ, предусматривающих возможность параметрического и непараметрического методов анализа. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты исследования. Через 8 недель лечения в 1 группе осталось 29 пациентов (выбыло 2 человека (6,5%) из-за отсутствия эффекта), во 2 группе 24 человека (выбыло 6 человек (20%): 2 (7%) — из-за отсутствия эффекта, 4 — из-за отказа от дальнейшего наблюдения). Уровень «офисного» АД достоверно снизился в 1 группе со $152,1 \pm 3,2/101,9 \pm 1,6$ до $129,4 \pm 1,5/86,2 \pm 1,1$ мм рт. ст. ($p < 0,000$ как для САД, так и для ДАД). Хороший гипотензивный эффект достигнут у 27 пациентов (87%), удовлетворительный — у 2 (6,5%). Во 2 группе «офисное» АД $157 \pm 1,9/98,1 \pm 1,0$ снизилось до $123,5 \pm 1,1/82,1 \pm 0,8$ мм рт. ст. ($p < 0,000$). Хороший гипотензивный эффект достигнут у 21 человека (70%), удовлетворительный — у 3 человек (10%).

Уровень среднего АД снизился в 1 группе со $118,6 \pm 2,0$ до $100,6 \pm 1,2$ мм рт. ст. ($p < 0,000$), во 2 группе — со $117,8 \pm 1,2$ до $95,9 \pm 1,0$ мм рт. ст. ($p < 0,000$).

Достоверной динамики ЧСС как в 1-ой ($66,7 \pm 1,2$ — $70,5 \pm 2,0$ уд./мин.), так и во 2-ой группе ($70,6 \pm 1,3$ — $69,8 \pm 1,3$ уд./мин.) не наблюдалось.

Оценивая влияние телмисартана и эпросартана на течение стенокардии на фоне монотерапии по дневникам самонаблюдения, мы отмечали достоверное урежение приступов стенокардии в неделю в 1-ой группе с $2,93 \pm 0,32$ до $1,15 \pm 0,30$

($p < 0,000$); во 2-ой группе — с $2,5 \pm 0,4$ до $0,9 \pm 0,2$ ($p < 0,000$). Исчезновение ангинозных болей или их появление не чаще 1-2 раз в месяц при высокой нагрузке отмечено у 52% больных в 1 группе и у 75% больных — во 2 группе. Оценивая динамику параметров, характеризующих толерантность к ишемии по результатам контрольных ВЭМП, мы получили достоверное увеличение пороговой мощности с $98,2 \pm 4,9$ до $112,5 \pm 7,2$ Вт ($p < 0,01$) в 1 группе и со $102,4 \pm 5,7$ до $114,3 \pm 4,4$ Вт ($p < 0,01$) во 2 группе; продолжительности нагрузки с $7,96 \pm 0,5$ до $9,06 \pm 0,5$ мин. ($p < 0,004$) — в 1 группе и с $8,2 \pm 0,6$ до $9,7 \pm 0,6$ мин. ($p < 0,001$) — во 2 группе. Количество «положительных» тестов уменьшилось в 1 группе с 60% до 31%, во 2 группе — с 50% до 33%. САД, ДАД и ЧСС, измеренные в покое и на высоте физической нагрузки на фоне лечения телмисартаном и эпросартаном через 8 недель терапии, практически не изменились.

Только на фоне терапии телмисартаном отмечено достоверное уменьшение уровня натрия и увеличение уровня калия в эритроцитах. Изменение продуктов перекисного окисления липидов мембран тромбоцитов на фоне 8-недельной монотерапии пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертонией также выявлено только при лечении телмисартаном.

Обсуждение. В настоящем исследовании мы изучили клиническую эффективность и возможность мембраностабилизирующего действия телмисартана и эпросартана у больных АГ в сочетании с ИБС, стенокардией напряжения, преимущественно II ФК при 8-недельном курсе монотерапии.

В отличие от эпросартана через 8 недель лечения, только на фоне терапии телмисартаном получено достоверное уменьшение уровня натрия и увеличение уровня калия в эритроцитах. Коррекция этих нарушений может иметь определенное значение в проявлении гипотензивных и антиангинальных свойств БАР-телмисартана.

На фоне лечения телмисартаном получены значительные достоверные изменения динамики перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тромбоцитах. Уровень первичного продукта ПОЛ-ДК уменьшился на 45,7%, уровень вторичного продукта ПОЛ-МДА уменьшился на 27,8%, уровень конечного продукта ПОЛ-ШО уменьшился на 24,7%.

Антагонисты ангиотензиновых рецепторов создали предпосылки к тому, что вскоре эти препараты, по-видимому, займут лидирующие позиции в лечении АГ из-за оптимальной переносимости и хорошей эффективности [15], [16].

Коррекция нарушений мембранно-клеточного уровня у больных АГ I-II ст. в сочетании с ИБС, стабильной стенокардией напряжения вносит определенный вклад в проявление гипотензивного действия телмисартана и улучшения течения стенокардии.

Выводы:

1. У больных с хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертонией телмисартан и эпросартан оказывают выраженный антигипертензивный эффект у большинства пациентов (в 87% и 70% случаев соответственно) при отсутствии побочных эффектов и хорошей переносимости.

2. Прием телмисартана и эпросартана в виде монотерапии в течение 8 недель у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертонией улучшает клиническое течение стенокардии, что проявляется урежением приступов стенокардии, уменьшением числа положительных проб, увеличением продолжительности и времени физической нагрузки по результатам контрольных ВЭМП.

3. Только терапия БАР-телмисартаном в течение 8 недель у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертонией, в отличие от эпросартана, оказывает существенное положительное влияние на мембранно-клеточные параметры в виде оптимизации электролитного состава в эритроцитах (повышение уровня калия и уменьшение уровня натрия) и угнетения процессов ПОЛ (путем уменьшения уровней МДА, ДК, ШО) в мембранах тромбоцитов, что может обуславливать его антиишемическое действие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М., 1987.
2. Кокарев А.Н., Кардаков Ю.И., Касьянов Л.С., Песоцкий А.С. Патогенетическая роль нарушений метаболизма холестерина в мембранах эритроцитов у больных стенокардией напряжения // Кардиология. 1991. № 3. С. 42-47.
3. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь. СПб.: СОТИС, 1995.
4. Кириченко Л.Л., Шарандак А.П., Цека О.С. и др. Состояние сосудистого, тромбоцитарного гемостаза и микроциркуляции у больных артериальной гипертонией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. № 4. С. 21-28.
5. Васильев А.П. Клинико-профилактические аспекты применения лазерного излучения у больных стенокардией. Тюмень, 2003.
6. Држевецкий Ю.М. Кальций и артериальная гипертония. Клин: Медицина, 1991. С. 23-31.
7. Бобров В.А., Поливода С.Н. Состояние перекисного окисления липидов мембран и антиоксидантные особенности на различных стадиях формирования гипертонического сердца // Кардиология. 1992. № 3. С. 42-44.
8. Котовская Ю.В., Нажажра С.И., Кобалава Ж.Д. Динамика вариабельности сердечного ритма, показателей суточного мониторирования артериального давления и перекисного окисления липидов у больных артериальной гипертонией очень высокого риска на фоне лечения лацидипином // Кардиология. 2001. № 12. С. 39-43.
9. Сюрин А.А., Кулагин Ю.И. Роль перекисного окисления липидов клеточных мембран в патогенезе гипертонической болезни // Сов. мед. 1987. № 11. С. 62-65.
10. Chopra, M., Beswick, H., Clapperton, M. et al. Antioxidant effects of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors: Free radical and oxidant scavenging are sulfhydryl dependent but lipid peroxidation is inhibited by both sulfhydryl- and nonsulfhydryl-containing ACE inhibitors // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1992. № 19. P. 334-340.
11. Орлов В.А., Транкин А.И., Афонин С.И. Состояние перекисного окисления липидов у больных артериальной гипертензией на фоне годичной терапии мибефрадилом, фосиноприлом и доксазозином // Российский кардиологический журнал. 2000. № 6. С. 40-42.
12. Ярема Н.И., Рудык Б.И. Липопротеиды и перекисное окисление липидов при гипертонической болезни и проведение гипотензивной терапии // Терапевтический архив. 1991. № 8. С. 144-146.
13. Нестеров Ю.Н., Тепляков А.Т. Возможности коррекции перекисного окисления липидов комбинированной антигипертензивной терапией у больных артериальной гипертензией // Consilium mtlicum. 2004. № 10. С. 36-38.
14. Коган А.Х., Ершов В.И., Соколова И.Я. О механизмах усиления свободно-радикальных процессов у больных ИБС—стенокардией в зависимости от ее тяжести // Тер. архив. 1994. № 4. С. 32-35.
15. Dzau, V. The renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure // Arch Inter Med. 1993. № 153. P. 937-942.
16. Dzau, V., Sasamura, H., Hein, L. Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and receptor subtypes: physiological and pharmacological implications // J. Hypertens. 1993. № 11. P. 11-18.