

УДК: 616.127-005.4:(616.12.-008.331.1)-092-08.

## ВЛИЯНИЕ НЕБИЛЕТА НА ДИСФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ И КИСЛОРОДТРАНСПОРТНУЮ ФУНКЦИЮ КРОВИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Т.П. Прохько, к.м.н.; В.В. Зинчук, д.м.н., профессор

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*При дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией наблюдаются существенные нарушения кислородтранспортной функции крови. Небилет улучшает функцию эндотелия, стимулирует продукцию NO, корригирует показатели кислородтранспортной функции крови, что повышает эффективность лечения и может оказать дополнительный протективный эффект в развитии сосудистых осложнений АГ.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, кислородтранспортная функция, небилет.

*Endothelial dysfunction in hypertensive patients significantly changes blood oxygen indices. Treatment of hypertensive patients with nebilet improves endothelial functioning, stimulates NO production, corrects the blood oxygen transport indices, which improves efficiency of the treatment and can have an additional protective effect on the prevention of vascular complications in arterial hypertension.*

**Key words:** arterial hypertension, endothelial dysfunction, blood oxygen transport, nebilet.

### Роль дисфункции эндотелия в патогенезе артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия (АГ) остается актуальной проблемой в современной кардиологии, являясь одним из основных факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности, мозгового инсульта, хронической почечной недостаточности [20]. Для предотвращения прогрессирования АГ надо четко представлять механизмы ее развития. В настоящее время признается существенная роль эндотелия и оксида азота (NO) в генезе АГ и сердечно-сосудистых осложнений, связанных с ней [14, 28].

В последние годы эндотелий играет ведущую роль в регуляции сосудистого гомеостаза [33]. Эндотелий секретирует как факторы вазоконстрикции (эндотелины, тромбоксан А, простагландин H<sub>2</sub>, эндопероксида, ангиотензин II), так и факторы вазодилатации (оксид азота (NO), эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин PG<sub>I2</sub>, натрий-уретический пептид С-типа) [33]. NO, выделяемый эндотелием, является универсальным фактором-регулятором, вызывающим релаксацию сосудистой гладкомышечной стенки, ингибирующим адгезию и агрегацию тромбоцитов, тормозящим пролиферацию гладкомышечных клеток, оказывающим цитопротекторное действие [16, 17]. В настоящее время сформировалось представление о дисфункции эндотелия, под которой понимают кратковременное или стойкое нарушение свойств эндотелиоцитов, вызванное действием различных патогенных факторов. NO отводится особое место в механизмах ее возникновения, поэтому дисфункцию эндотелия рассматривают, прежде всего, как нарушение продукции и действия NO.

Проведено множество исследований, позволяющих лучше понять роль дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии [7, 22, 30]. Нарушение функции эндотелия при АГ происходит как на уровне крупных артерий, так и на уровне мик-

роциркуляции [18, 19]. Выделяются несколько механизмов развития нарушений в эндотелиальной NO-продуцирующей системе у больных АГ: снижение уровня мускариновых рецепторов, снижение синтеза NO, разрушение и/или захват NO свободными радикалами, повышение синтеза факторов вазоконстрикции [18, 19, 30, 33].

Вопрос о том, что первично – дисфункция эндотелия или повышение артериального давления при АГ – до конца не решен. В настоящее время имеются данные, которые указывают на возникновение дисфункции эндотелия до развития клинических признаков АГ и атеросклероза у больных с факторами риска развития этих заболеваний, что позволяет предположить участие нарушения эндотелийзависимой ауторегуляции артерий в патогенезе АГ как одного из механизмов повреждения местной сосудистой регуляции кровотока [7, 21, 30]. В то же время, имеется ряд работ, в которых исследователи не находят дисфункции эндотелия как в эксперименте [27], так и у больных АГ [1, 2, 29].

Важно отметить, что изменение баланса констрикторных и дилататорных веществ эндотелиального происхождения при АГ оказывает влияние не только на тонус сосудов, но и на агрегационную способность тромбоцитов, моноцитов, что играет большое значение в реализации таких осложнений АГ, как развитие атеросклероза, тромбозов, клиники стенокардии [21]. Исследованиями ряда авторов было установлено, что имеющаяся у больных АГ дисфункция эндотелия является маркером развития в будущем таких осложнений атеросклероза, как инфаркт миокарда, инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения [25, 28].

### Кислородтранспортная функция крови в патогенезе артериальной гипертензии, ее взаимосвязь с дисфункцией эндотелия

Функция эндотелия тесно связана с процессами транспорта кислорода в ткани. Как известно,

кислород является важным фактором, определяющим активность NO-синтазы, и может играть лимитирующую роль при образовании NO [6]. В свою очередь, NO поддерживает уровень кровотока и тем самым обеспечивает доставку кислорода к тканям. Нарушение NO-синтазной функции эндотелия обуславливает в значительной степени потерю контроля за сосудистым тонусом, приводя к снижению адекватного обеспечения кровотоком тканевых потребностей в кислороде [35].

В свете современных исследований газотранспортную функцию крови можно рассматривать как обеспечивающую перенос не 2-х газов, согласно ранее имевшимся представлениям, а 3-х ( $O_2$ ,  $CO_2$  и NO) [4]. Поэтому следует учитывать взаимодействие гемоглобина не только с кислородом, но, особенно, с NO, имеющим гораздо более высокое сродство к гемической группе дезоксигемоглобина, чем кислород и углекислый газ, что позволяет предполагать его конкурентное с кислородом за соответствующие участки частично оксигенированного гемоглобина [10, 11]. Дефицит кровотока, нарушение процессов транспорта кислорода в ткани, в свою очередь, являются важными факторами, определяющими образование NO в организме [36]. Сродство гемоглобина к кислороду (СГК), регулируя уровень NO, может вносить вклад в равновесие между ним и кислородом в сосудистой сети. С другой стороны, в формировании данных нарушений может участвовать эндотелий, так как только синтезируемый в достаточном количестве NO поддерживает нормальный кровоток и транспорт кислорода к тканям. При дисфункции эндотелия нарушается образование различных NO-производных гемоглобина, что влияет не только на высвобождение ими NO в различных участках сосудистого русла, но и на СГК, и, соответственно, оптимальное протекание оксигенации крови в капиллярах малого и ее деоксигенации в капиллярах большого круга кровообращения.

Согласно нашим данным, у больных АГ на ранних стадиях АГ (АГ I ст.) показатели КТФК не отличаются от найденных у здоровых лиц. По мере прогрессирования АГ мы наблюдали увеличение СГК (сдвиг кривых диссоциации оксигемоглобина влево), повышение  $pCO_2$ , снижение  $pO_2$  [36]. Эти изменения были более выражены у больных с низким содержанием нитратов и нитритов, сниженной эндотелийзависимой вазодилатацией, у больных, не лечившихся совсем или принимавших гипотензивную терапию эпизодически. Напротив, у больных с более высоким содержанием нитратов и нитритов в плазме крови, сохраненной функцией эндотелия, наблюдались более высокие показатели  $p50$  (сдвиг кривых диссоциации оксигемоглобина вправо), что следует расценивать как положительную, компенсаторную реакцию на гипоксию. При анализе данных найдена умеренная корреляционная связь между  $pO_2$  и уровнем нитратов и нитри-

тов ( $r = 0,489$ ;  $P < 0,01$ ), а также между  $pO_2$  и величиной прироста ПК на реактивную гиперемии ( $r = 0,380$ ;  $P < 0,05$ ). Выявлена положительная умеренная корреляция показателя  $p50$  с уровнем нитратов и нитритов в плазме крови ( $r = 0,435$ ;  $P < 0,01$ ) [36].

Таким образом, результаты выполненных нами исследований свидетельствуют о том, что при дисфункции эндотелия у больных АГ наблюдаются существенные нарушения КТФК.

#### **Влияние небилета на дисфункцию эндотелия и кислородтранспортную функции крови при артериальной гипертензии**

Дисфункция эндотелия тесно связана с развитием АГ, атеросклероза и их осложнений, поэтому терапия АГ должна быть направлена и на восстановление функции эндотелия. Однако при лечении АГ у больных, в отличие от данных в эксперименте [13], достаточно трудно достичь восстановления функции эндотелия [1, 15], т.к. только нормализация артериального давления не приводит к восстановлению функции эндотелия.

Существует несколько путей коррекции функции эндотелия: 1) применение донаторов NO, к которым относятся L-аргинин и нитроглицерин; 2) фармакологическая стимуляция эндотелийзависимого высвобождения NO, здесь используются следующие группы лекарственных средств: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ), антагонисты кальция, статины; 3) нефармакологические методы стимуляции синтеза NO, а именно, дозированная адаптация организма к факторам среды, таким как физическая нагрузка, мягкий стресс, гипоксия.

Относительно недавно были созданы  $\beta$ -блокаторы с вазодилатирующими свойствами, одним из которых является небиволол. Небиволол – высокоселективный  $\beta$ -адреноблокатор III поколения, обладающий вазодилатирующим эффектом, который, как показали экспериментальные исследования, осуществляется за счет стимуляции продукции NO [12, 23, 34]. Отдельные авторы показали, что у здоровых людей и у больных АГ однократное внутриаартериальное введение небиволола улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию [8, 9]. В клинической практике важно установить, будет ли данный препарат оказывать подобный эффект при его приеме внутрь. Последние исследования показали, что при приеме небиволола внутрь происходит улучшение вазодилатирующей функции эндотелия [5, 12, 24, 31, 32], происходит увеличение концентрации NO в плазме крови [32]. Известно, что небиволол (Небилет, производство компании «Berlin-Chemie» Menarini Group, Германия) увеличивал значения  $p50$  ( $pO_2$ , соответствующее 50 % насыщению гемоглобина кислородом) при реальных значениях pH и  $pCO_2$  на  $4,3 \pm 0,8$  ( $p < 0,05$ ) мм рт.ст. при самой низкой концентрации, а последующее 2- и 3-кратное увеличение его кон-

центрации повышало его величину на  $7,5 \pm 1,1$  ( $p < 0,01$ ) и  $10,6 \pm 0,7$  ( $p < 0,01$ ) мм рт.ст., соответственно, что отражает дозозависимый характер его действия [37].

Согласно нашим данным, под влиянием небивола (Небилет, производство компании «Berlin-Chemie» Menarini Group, Германия) происходит улучшение вазодилатирующей функции эндотелия, повышение уровня нитратов/нитритов в плазме крови, нормализация показателей КТФК не только на ранних стадиях заболевания (АГ II ст.), но и при АГ III ст. [3, 26]. Применение небилета у больных АГ II ст. улучшало кислородное обеспечение тканей (увеличивался  $pO_2$ , нормализовался  $p50$ , уменьшалось  $pCO_2$ ). У больных АГ III ст. под влиянием небилета уменьшались проявления гипоксии (увеличивалось  $p50$ , уменьшалось  $pCO_2$ ). Положительное влияние небилета на КТФК можно объяснить увеличением синтеза NO, который может изменять сродство гемоглобина к кислороду. Только синтезируемый в достаточном количестве NO поддерживает нормальный кровоток и транспорт кислорода к тканям.

### Заключение

Специфический дефект эндотелиальной NO-продуцирующей системы, проатерогенный и вазопастический эффекты эндотелиальной дисфункции, нарушения КТФК, возможно, приводят к развитию кардиоваскулярных осложнений, связанных с повышенным артериальным давлением. Воздействие на патологические процессы, лежащие в основе развития дисфункции эндотелия, гипоксии улучшит исход у больных АГ. Поэтому остаются актуальными исследования, направленные на дальнейшее изучение механизмов развития дисфункции эндотелия у больных АГ, и возможности коррекции данных нарушений. Включение небилета в комплексную терапию больных АГ улучшает функцию эндотелия, стимулирует продукцию NO, корректирует показатели КТФК, что повышает эффективность лечения и может оказать дополнительный протективный эффект в развитии сосудистых осложнений АГ.

### Литература

1. Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Долотовская П.В. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии // Кардиология. – 2002. – № 11. – С. 73-84.
2. Пронько Т.П. Эндотелийзависимая и эндотелийнезависимая вазодилатация у больных артериальной гипертензией в условиях патогенетической терапии // Медицинские новости. – 2003. – № 2. – С. 69-71.
3. Пронько Т.П., Лис М.А. Влияние б-селективного аденоблокатора небилета на функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией // Здоровоохранение. – 2003. – № 12. – С. 9-11.
4. Angelo M., Singel D.J., Stamler J.S. An S-nitrosothiol (SNO) synthase function of hemoglobin that utilizes nitrite as a substrate // PNAS. – 2006. – Vol. 103, № 22. – P. 8366-8371.
5. Arosio E., De Marchi S., Prior M., et al. Effects of nebivolol and atenolol on small arteries and microcirculatory endothelium-dependent dilation in hypertensive patients undergoing isometric stress // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 9. – P. 1793-1797.
6. Cannon R.O. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on endothelium // Clin. Chem. – 1998. – Vol. 44. – P. 1809-1819.
7. Cardillo C., Kilcoyne C.M., Quyyumi A.A. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension. // Circulation. – 1998. – Vol. 97, № 9. – P. 851-856.

8. Cockcroft J.R., Chowienzyk P.J., Brett S.E. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. // Amer. Soc. Pharmacol. Exp. Ther. – 1995. – Vol. 274, № 3. – P. 1067-1071.
9. Dawes M., Brett S., Chowienzyk P. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension – Br. J. Clin. Pharmacol. – 1999. – Vol. 48. – P. 460-463.
10. Gladwin M.T., Lancaster J.R., Freeman B.A., Schechter A.N. Nitric oxide reactions with hemoglobin: a view through The SNO-storm // Nat Med. – 2003. – V. 9. – P. 496-500.
11. Gladwin M.T., Crawford J.H., Patel R.P. The biochemistry of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin: role in blood flow regulation // Free Radic. Biol. Med. – 2004. – Vol. 36, № 6. – P. 707-717.
12. Gupta S., Wright H.M. Nebivolol: a highly selective beta1-adrenergic receptor blocker that causes vasodilation by increasing nitric oxide // Cardiovasc. Ther. – 2008. – V. 26(3). – P. 189-202.
13. Hata T., Nakata T., Harada S. Lowering of blood pressure improves endothelial dysfunction by increase of nitric oxide production in hypertensive rats. // Hypertens. Res. – 2002. – Vol. 25, № 3. – P. 455-460.
14. Hermann M., Flammer A., Lüscher T. Nitric Oxide in Hypertension // J Clin Hypertens. – 2006. – V. 8, suppl 4. – P. 17-29.
15. Higashi Y., Sasaki S., Nakagawa K.A. comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: a multicenter study. // J Am Coll Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – P. 284-291.
16. Ignarro L.J., Napoli C. Novel features of nitric oxide, endothelial nitric oxide synthase, and atherosclerosis // Curr. Diab. Rep. – 2005. – Vol. 5. – P. 17-23.
17. Kapila V., Sellke F.W., Suuronen E.J., Mesana T.G., Ruel M. Nitric oxide and the angiogenic response: can we improve the results of therapeutic angiogenesis? // Expert. Opin. Investig. Drugs. – 2005. – Vol. 14, № 1. – P. 37-44.
18. Landmesser U., Drexler H. The clinical significance of endothelial dysfunction // Curr. Opin. Cardiol. – 2005. – Vol. 20, № 6. – P. 547-551.
19. Landmesser U., Drexler H. Endothelial function and hypertension // Curr. Opin. Cardio. – 2007. – Vol. 22, № 4. – P. 316-320.
20. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 1903-1913.
21. Naseem K.M. The role of nitric oxide in cardiovascular diseases // Molecular aspects of medicine. – 2005. – Vol. 26. – P. 33-65.
22. Panza J.A., Quyyumi A.A., Brush J.E. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. // N. Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 323. – P. 22-27.
23. Paranti A., Filippi S., Amerini S. Inositol phosphate metabolism and nitric-oxide synthase activity in endothelial cells are involved in the vasorelaxant activity of nebivolol // The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. – 2000. – Vol. 292. – P. 698-703.
24. Pasini A.F., Garbin U., Stranieri C., et al. Nebivolol treatment reduces serum levels of asymmetric dimethylarginine and improves endothelial dysfunction in essential hypertensive patients // Am J Hypertens. – 2008. – Vol. 21, № 11. – P. 1251-1257.
25. Perticone F., Ceravolo R., Pujia A. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. // Circulation. – 2001. – Vol. 104, № 2. – P. 191-196.
26. Pronko T.P., Zinchuk V.V. Effect of nebivolol on blood oxygen transport indices and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension // Clin Physiol Funct Imaging. – 2009. – Vol. 29. – P. 170-176.
27. Radaelli A., Mircoli L., Mori I. Nitric-oxide dependent vasodilatation in young spontaneously hypertensive rats // Hypertension. – 1998. – Vol. 32. – P. 735-739.
28. Semyonkin A., Zhivilova L., Novikov A. et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in essential hypertension // J. Hypertens. – 2008. – Vol. 26, № 1. – P. 290.
29. Spieker L.E., Flammer A.J., Luscher T.F. The vascular endothelium in hypertension // Handb Exp Pharmacol. – 2006. – Vol. 176, № 2. – P. 249-83.
30. Taddei S., Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications // J Hypertension. – 2002. – V. 20. – P. 1-10.
31. Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study // Circulation. – 2001. – Vol. 104, № 5. – P. 511-514.
32. Ugrehelidze J., Simonia G., Andronikashvili I., Kutateladze M. Influence of nebivolol on endothelial dysfunction in salt-sensitive hypertension // Georgian Med News. – 2006. – Vol. 133. – P. 56-58.
33. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction // Circ J. – 2009. – Vol. 73, № 4. – P. 595-601.
34. Wojciechowski D., Papademetriou V. Beta-blockers in the management of hypertension: focus on nebivolol // Expert Rev Cardiovasc Ther. – 2008. – Vol. 6, № 4. – P. 471-479.
35. Zinchuk V.V., Dorochina L.V., Blood oxygen transport in rats under hypothermia combined with modification of the L-arginine-NO pathway // Nitric Oxide. – 2002. Vol. 6, № 1. – P. 29-34.
36. Zinchuk V.V., Pronko T.P., Lis M.A. Blood oxygen transport and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension // Clin. Physiol. Funct. Imaging. – 2004. – Vol. 24, № 4. – P. 205-211.
37. Zinchuk V.V., Zinchuk N.V. Effect of nebivolol on the blood oxygen transport // Eksp Klin Farmakol. – 2007. – Vol. 70, № 1. – P. 44-47.