

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, ЖЕСТКОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТАМИ ПЕРИНДОПРИЛА И ЛОЗАРТАНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ

© Прибылова Н.Н., Яковлева М.В., Прибылов С.А., Маль Г.С., Прибылов В.С., Барбашина Т.А.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

**Цель.** Изучить состояние артериальной ригидности и эндотелиальной функции у больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП), а также установить влияние на эти показатели терапии периндоприлом, лозартаном, в том числе после коронарного стентирования.

**Материалы и методы.** В исследование включены 73 больных хронической ИБС, АГ в сочетании с ХБП 2-3а стадии. Группа сравнения – 30 больных с ИБС, АГ без патологии почек. Исследуемые с ХБП были разделены на 3 подгруппы: 1-я – на консервативной терапии с периндоприлом 10 мг; 2-я – с лозартаном 100 мг в сутки; 3-я – пациенты, которым проведено коронарное стентирование, комбинированная терапия с периндоприлом 10 мг в сутки. Исходно и через 12 недель лечения оценивали артериальную ригидность; содержание эндотелина-1 (ЭТ-1), метаболиты оксида азота в плазме.

**Результаты.** Пациенты с ИБС, АГ, имеющие ХБП, отличались наличием более глубокой дисфункции эндотелия (ЭД), более выраженной артериальной ригидностью. Установлена корреляция между уровнем СКФ и скоростью распространения пульсовой волны ( $r = -0,75$ ;  $p = 0,001$ ), оксидом азота ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,01$ ), ЭД-1 ( $r = -0,72$ ;  $p < 0,01$ ).

Через 12 недель терапии во всех трех подгруппах отмечалось статистически значимое снижение ЭД-1, артериальной ригидности.

**Заключение.** У пациентов с ИБС и АГ присоединение ХБП 2–3а стадий сопровождалось более глубокими нарушениями функции эндотелия и большей выраженностью артериальной ригидности. Применение гипотензивных препаратов периндоприла и лозартана в составе комплексной терапии приводило к приросту скорости клубочковой фильтрации; сопровождалось корригирующим влиянием на функцию эндотелия и артериальную ригидность, особенно у пациентов, перенесших коронарное стентирование.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца; хроническая болезнь почек; периндоприл; лозартан; артериальная ригидность; эндотелин-1.

**Прибылова Надежда Николаевна** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней института непрерывного образования, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-6788-518X. E-mail: [pribylova\\_nadezda@mail.ru](mailto:pribylova_nadezda@mail.ru)

**Яковлева Маргарита Валерьевна** – аспирант кафедры внутренних болезней института непрерывного образования, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-8820-6182. E-mail: [ya.yakovlevamargarita@yandex.ru](mailto:ya.yakovlevamargarita@yandex.ru)

**Прибылов Сергей Александрович** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней института непрерывного образования, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-2913-493X. E-mail: [Pribylov\\_serg@mail.ru](mailto:Pribylov_serg@mail.ru)

**Маль Галина Сергеевна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-2723-781X. E-mail: [malgs@kursksmu.net](mailto:malgs@kursksmu.net)

**Прибылов Владислав Сергеевич** – студент, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-4545-9339. E-mail: [pribylov.vlad@mail.ru](mailto:pribylov.vlad@mail.ru)

**Барбашина Татьяна Анатольевна** – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней института непрерывного образования, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-7656-2921. E-mail: [blekas33@yandex.ru](mailto:blekas33@yandex.ru) (автор, ответственный за переписку)

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из важнейших проблем современной медицины из-за ее высокой распространенности и смертности [1]. Хроническая болезнь почек (ХБП) стала новым вызовом для общественного здравоохранения [2]. 10% населения земного шара страдает ХБП. Пациенты с ХБП имеют худший прогноз коронарных событий, чем даже больные с сахарным диабетом [3]. Кроме того, бремя артериальной гипертензии (АГ) присутствует на всех стадиях ХБП и при ИБС у основной массы больных [4].

Известно, что жесткость стенки артерий является сильным независимым предиктором смертности и сердечно-сосудистых событий у пациентов с почечной недостаточностью [5], у больных с ИБС [6], АГ [7]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) признается неотъемлемым механизмом патогенеза и негативным прогностическим фактором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при АГ, ХБП, ИБС [8]. Доказана взаимосвязь этих двух процессов [9]. И ЭД, и повышенная жесткость артериальной стенки влияют на механизмы рестеноза у паци-

ентов с ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [10, 11].

Среди больных ИБС велика популяция пациентов, имеющих АГ и начальные стадии ХБП. Продолжает изучаться вопрос о состоянии эндотелиальной функции и артериальной жесткости; в то же время не так много работ, выясняющих влияние гипотензивных средств на эти параметры у столь сложной для терапии когорты пациентов, особенно в случае ЧКВ. В связи с этим исследование терапевтического эффекта гипотензивных средств, направленного на уменьшение артериальной жесткости, нормализацию функции эндотелия у этих пациентов, с возможным улучшением прогноза, видится оправданным.

Цель исследования: изучить состояние артериальной ригидности и эндотелиальной функции у больных хронической ИБС, АГ в сочетании с ХБП, а также установить влияние на эти показатели терапии в течение 12 недель периндоприлом, лозартаном, в том числе после коронарного стентирования.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытое, проспективное, контролируемое в параллельных группах исследование включены 73 пациента с хронической ИБС в сочетании с АГ и ХБП 2–3 стадии (группа 1) и 30 больных хронической ИБС, АГ с сохраненной функцией почек (группа 2).

Критерии включения: возраст от 50 до 75 лет; наличие верифицированной ИБС (положительный тредмил-тест и/или документированный инфаркт миокарда в анамнезе), имеющие стабильную стенокардию напряжения 2-3 ФК; АГ.

Критерии исключения: ожирение, сахарный диабет, острые и хронические воспалительные заболевания почек, мочекаменная болезнь, подагра, тяжелая сопутствующая патология, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, острый коронарный синдром ближайшие 2 месяца, терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) в течение последних 2 месяцев.

Пациенты обеих групп имели стабильную стенокардию напряжения 2-3 ФК и были госпитализированы для проведения плановой коронароангиографии (КАГ) и решения вопроса о возможности хирургического лечения в связи с неэффективностью антиангинальной терапии. При поступлении в стационар у всех больных целевые цифры АД достигнуты не были.

Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) диагностировано не менее 6 месяцев

до госпитализации, подтверждено расчетом СКФ по формуле MDRD при поступлении. Уровень расчетной СКФ был снижен, но не менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что позволило диагностировать ХБП 2-3а стадии.

При поступлении в стационар и включении в исследование больным были назначены: двойная антитромбоцитарная терапия, статины, бета-адреноблокаторы (бисопролол), гипотензивные препараты (периндоприл 10 мг или лозартан 100 мг в сутки), продолжено лечение диуретиками в случае их предшествующего приема. На 2-3 день пребывания всем пациентам 1 и 2 групп была выполнена КАГ. При наличии показаний производилось стентирование коронарных артерий.

После КАГ больные с ИБС, АГ в сочетании с ХБП (группа 1) были разделены на 3 подгруппы: 1-я подгруппа – пациенты (n=28), которые получили только консервативную терапию, включающую периндоприл 10 мг в сутки; 2-я подгруппа – 20 больных с непереносимостью иАПФ, без хирургического лечения, в комбинации терапии которых использовался лозартан 100 мг в сутки; 3-я (25 пациентов) – пациенты, которые перенесли коронарное стентирование и получали комплексную терапию с периндоприлом 10 мг в сутки. На амбулаторном этапе в подгруппах базовая терапия была идентичной, за исключением двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов, перенесших стентирование. Длительность наблюдения составила 12 недель.

Лабораторное и инструментальное обследование в соответствии с протоколом ведения пациентов при хронической ИБС и ЧКВ выполнялось в первые сутки госпитализации до начала лечения исследуемыми препаратами и через 12 недель от инициации терапии.

Региональную жесткость артерий оценивали с помощью объемной сфигмографии на приборе VS-1500 (Fucuda Denshi, Япония). Определялись: скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ – САVI) и индекс аугментации в аорте (AI).

Для оценки степени ЭД использовали феномен потокозависимой вазодилатации в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией по методике Celermajer DS [12] (ультразвуковой аппарат LOGIQ 500 MD, США; с линейным датчиком 10 МГц). Определяли стабильные метаболиты оксида азота спектрофотометрически при  $\lambda = 540$  нм (спектрофотометр медицинский PD-303 (Arel, Япония), добавляя к биопробе реактив Грисса. Исследование содержания эндотелина-1 (ЭТ-1) проводили иммуноферментным

методом с помощью набора реактивов Endotelin (1-21) (Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG, Австрия) на автоматическом иммуноферментном анализаторе EVOLIS TWIN PLUS (Bio-Rad, Франция).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При нормальном распределении значения представляли в виде средней величины и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), для анализа рассчитывали параметрический t-критерий Стьюдента. Для категориальных переменных данные представляли как доли (процентное отношение). Рассчитывали коэффициент парной линейной корреляции Пирсона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика и лабораторные параметры включенных в исследование пациентов группы 1 (ИБС, АГ, ХБП) и группы 2 (ИБС, АГ) представлены в таблице 1.

Большинство пациентов с нарушенной функцией почек имели ХБП 3а стадии. В этой группе наблюдались более высокие цифры АД.

Для оценки влияния ХБП на состояние сосудистой стенки и функцию эндотелия у больных ИБС, АГ проведено сравнение полученных данных первой и второй групп (табл. 2).

Выявлено, что пациенты в сочетании с ХБП имеют более выраженные отклонения основных показателей, характеризующих артериальную жесткость. У больных ИБС, АГ с ХБП СРПВ была на 20,7% выше, чем у пациентов без нарушения почечной функции, а показатели R-СЛСИ и L-СЛСИ были выше на 14,9% и 14,3% соответственно.

Установлена корреляция между основными показателями жесткости сосудистой стенки и уровнем СКФ: более сильная для СРПВ ( $r = -0,75$ ;  $p=0,001$ ) в группе пациентов с ИБС, АГ и ХБП, во 2 группе –  $r = -0,43$ ;  $p < 0,05$ . СЛСИ был повышен у всех пациентов с ИБС и ХБП, а во 2 группе – только у 40% лиц. Корреляция между СКФ и СЛСИ ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,05$ ) в 1 группе.

Таблица 1

Table 1

Характеристика включенных в исследование пациентов  
Clinical characteristics of the enrolled patients

Показатели Parameters	Группа 1 Group 1 (n=73)	Группа 2 Group 2 (n=30)
Возраст, лет Age, years	68±5.7	69±11.7
Мужчины, n (%) Males, n (%)	51 (70)	22 (73)
ИМ в анамнезе, n (%) History of myocardial infarction, n (%)	40 (55)	15 (50)
Курящие, n (%) Smokers, n (%)	31 (42)	12 (40)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	24.5±2.4	22.6±1.8
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/l	138.2±21.1*	74.4±13.3
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> GFR, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	52.1±1.4*	94.0±4.3
САД, мм рт.ст. SBP, mm Hg	163.1±14.1*	150.9±18.1
ДАД, мм рт.ст. DBP, mm Hg	102.9±6.3*	92.8±8.2
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL, μmol/l	3.81±0.92	3.70±0.97

Примечание: \* –  $p < 0,05$ . ИМ – инфаркт миокарда; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Note: \* –  $p < 0.05$ . MI – myocardial infarction; GFR – glomerular filtration rate; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; LDL – low-density lipoproteins.

Зарегистрировано существенное увеличение концентрации ЭД-1 на 48% у пациентов с ИБС, АГ и ХБП по сравнению с группой больных с аналогичной сердечно-сосудистой патологией, но с сохранной функцией почек ( $2,02 \pm 0,18$  против  $1,05 \pm 0,06$  фмоль/л). Уровень метаболитов оксида азота был снижен до  $5,13 \pm 0,14$  мкмоль/л по сравнению с показателем в группе 2 ( $p < 0,05$ ). Установлены положительная корреляция между уровнем оксида азота и СКФ ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,01$ ) и отрицательная сильная корреляция между ЭД-1 и СКФ ( $r = -0,72$ ;  $p < 0,01$ ) в 1 группе.

При пробе с реактивной гиперемией у 80,8% больных ИБС, АГ с ХБП наблюдалась недостаточная вазодилатация (во 2 группе – 66,7%), патологическая вазоконстрикция – в 5,5% (во 2 группе – в 3,3%). Нормальная эндотелий-зависимая вазодилатация зарегистрирована у 13,7% больных (во 2 группе – у 30%,  $p < 0,01$ ).

Таким образом, больные со стабильной формой ИБС, АГ с ХБП 2-3а стадий отличались более высоким уровнем АГ, более глубокими нарушениями функции эндотелия, имели более выраженную ригидность артериальной стенки.

Во второй части исследования были изучены эффекты комплексной терапии, включавшей иАПФ периндоприл и БРА лозартан, на основные параметры жесткости сосудистой стенки и ЭД у больных ИБС, АГ в сочетании с ХБП.

За 12 недель терапии произошло улучшение клинического состояния пациентов всех подгрупп: снизилось САД и ДАД, улучшилась почечная функция. Наступило значимое улучшение основных параметров, характеризующих сосудистую ригидность: снижение СРПВ, АГ (табл. 3).

Таким образом, у пациентов, не претерпевших ЧКВ, как периндоприл, так и лозартан оказали сходное позитивное влияние на показатели, характеризующие артериальную ригидность и ЭД. Динамика концентраций ЭТ-1 и метаболитов оксида азота указывает на наличие корригирующего влияния и периндоприла, и лозартана на нарушенную функцию эндотелия.

Особый интерес представляет тот результат, что у больных с ИБС и АГ в сочетании с ХБП ранних стадий, которые перенесли коронарное стентирование, периндоприл также оказывал дополнительное позитивное влияние, помимо гипотензивного действия. Статистически значимо снизилась СРПВ на 30,2% в 3 подгруппе, а в 1 подгруппе на 13,5% ( $p < 0,01$ ). Наибольшие изменения функции эндотелия произошли у пациентов, перенесших ЧКВ. Так, в 1 подгруппе больных зафиксировано уменьшение уровня ЭТ-1 на 23,4%, в 3 подгруппе – на 32,6% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2  
Table 2

Показатели артериальной ригидности и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС, АГ в сочетании с ХБП 2-3а стадии и при ИБС, АГ без патологии почек

Indicators of arterial stiffness and endothelial dysfunction in CHD patients with CKD 2-3A stage and CHD patients without renal pathology

Показатели Parameters	Группа 1 Group 1 (n=73)	Группа 2 Group 2 (n=30)
СРПВ, м/с PWV, m/s	$10.93 \pm 0.18^{**}$	$8.67 \pm 0.30$
АГ	$1.23 \pm 0.12^*$	$1.03 \pm 0.03$
R-СЛСИ R-CAVI	$9.93 \pm 0.23^*$	$8.64 \pm 0.12$
L-СЛСИ L-CAVI	$9.98 \pm 0.21^*$	$8.73 \pm 0.14$
R-ЛПИ R-ABI	$1.14 \pm 0.03$	$1.16 \pm 0.02$
L-ЛПИ L-ABI	$1.14 \pm 0.03$	$1.15 \pm 0.02$
Эндотелин-1, фмоль/л Endothelin-1, fmol/l	$2.02 \pm 0.18^{***}$	$1.05 \pm 0.06$
Метаболиты оксида азота, мкмоль/л Nitric oxide metabolites, mmol/l	$5.13 \pm 0.14^{**}$	$6.85 \pm 0.12$

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  \*\*\* –  $p < 0,001$ ; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны.

Note: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; PWV – aortic pulse wave velocity, AI – augmentation index, CAVI – cardio-ankle vascular index, ABI – ankle brachial index; cCHD – chronic CHD, AH – arterial hypertension, CKD – chronic kidney disease.

Таблица 3

Table 3

Динамика сосудистой ригидности, эндотелиальной дисфункции, артериального давления у больных ИБС в сочетании с ХБП 2–3а стадии за 12 недель терапии

Change in arterial stiffness, endothelial dysfunction, arterial pressure in CHD patients with CKD 2 – 3A stage after 12 week treatment

Показатели Parameters	Подгруппа 1 базисная терапия + периндоприл The 1st subgroup Baseline therapy + Perindopril (n=28)		Подгруппа 2 базисная терапия + лозартан The 2nd subgroup Baseline therapy + Losartan (n=20)		Подгруппа 3 базисная терапия + периндоприл + коронарное стентирование The 3rd subgroup Baseline therapy + Perindopril + Coronary Stenting (n=25)	
	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> GFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	52±2.4	56±1.4*	53±1.5	58±1.2*	52±1.4	58±1.2*
САД, мм рт. ст. SBP, mm Hg	163±11.0	134±8.0*	160±9.1	128±6.2*	163±8.1	131±9.0*
ДАД, мм рт. ст. DBP, mm Hg	106±8.0	85±7.6*	108±9.4	91±7.0*	103±8.0	88±8.0*
ЭТ-1, фмоль/л ET-1, fmol/l	1.97±0.04	1.50±0.04*	2.01±0.08	1.16±0.07*	1.93±0.03	1.30±0.02*
Метаболиты оксида азота, ммоль/л Nitric oxide, mmol/l	5.20±0.02	5.93±0.01*	5.01±0.04	5.72±0.02*	5.01±0.02	6.71±0.03*
СРПВ, м/с PWV, m/s	9.97±0.08	8.62±0.07*	11.20±0.09	9.40±0.04*	11.60±0.07	8.10±0.02*
AI	1,14±0,02	1,11±0,01*	1,14±0,02	1,06±0,06*	1,14±0,02	1,08±0,03*

Примечания: \* – p < 0,05 при сравнении результатов до и после лечения, САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Note: \* – significance of differences (p < 0.05) when comparing the results before and after treatment; SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, GFR – glomerular filtration rate, PWV – pulse wave velocity, AI – aortic augmentation index; ED-1 - endothelin-1.

Полученные результаты позволяют заключить, что позитивные эффекты ингибитора АПФ периндоприла воспроизводятся и в ранний период после планового ЧКВ со стентированием у больных с ИБС, АГ, ХБП.

Накопление научных данных позволило рассматривать жесткость артериальной стенки как неблагоприятный прогностический фактор, с одной стороны, и как один из механизмов патогенеза ряда сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Нарушение функции эндотелия сосудов признается одним из ведущих патологических механизмов атерогенеза и утраты нормальной эластичности стенки артерий.

В имеющихся исследованиях эти взаимосвязанные процессы изучались чаще отдельно и касались в основном лиц, страдающих одним заболеванием, таким как эссенциальная АГ, ИБС, заболевания почек с почечной недоста-

точностью. Значительно меньше работ, демонстрирующих взаимно отягощающее влияние на состояние стенки артерий и функцию эндотелия наличия у пациентов двух заболеваний [13]. В нашей работе было показано, что ХБП даже на ранних этапах (СКФ ≥45 мл/мин/м<sup>2</sup>) вносит дополнительный негативный вклад в углубление ЭД и усиление артериальной жесткости у больных, уже страдающих хронической ИБС и АГ. У пациентов с сочетанием этих трех заболеваний имеются более сильные корреляции между ЭТ-1 и СКФ (r = -0,72; p<0,01), уровнем СКФ и основным показателем жесткости сосудистой стенки СРПВ (r = -0,75; p=0,001), чем у больных ИБС в сочетании с АГ.

Мы придаем этим выявленным фактам значение, так как определение сниженной расчетной СКФ в интервале не менее 45 мл/мин/м<sup>2</sup> может помочь практикующему врачу выделить

пациентов дополнительного риска среди больных хронической ИБС и АГ и открывает перспективы персонализированной терапии. Такая наша позиция согласуется с выводами Mattace-Raso FU и соавторов [14], которыми было обнаружено, что нарушение функции почек является гораздо более сильной детерминантой СРПВ и сердечно-сосудистых осложнений, чем наличие самой ИБС.

При наличии сходного АД-снижающего эффекта не все гипотензивные препараты одинаково способны оказывать позитивное действие на функцию эндотелия и состояние сосудистой стенки [15]. Корректирующее влияние препаратов класса ингибиторов АПФ на жесткость артериальной стенки [16], ЭД установлено во многих исследованиях и подытожено мета-анализами [17]. Не столь однозначное мнение сложилось в отношении влияния БРА на эти параметры. Так, Ghiadoni L. et al. при сравнении влияния антигипертензивных препаратов на эндотелий-зависимую вазодилатацию артерий, что считается маркером эндотелиальной функции, у пациентов с эссенциальной АГ выявили, что все виды лечения одинаково снижали артериальное давление, но только периндоприл (не телмисартан, нифедипин и амлодипин) увеличивал опосредованную кровотоком дилатацию [18]. Anderson T.J. et al. не нашли влияния лозартана на эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии [19]. Другие исследователи показали, что лозартан в дозе 100 мг улучшает вазодилатирующий ответ в пробе с реактивной гиперемией, но в меньшей мере, чем другие сартаны, влияет на маркеры воспаления у пациентов с АГ [20]. Мы же наблюдали выраженный гипотензивный эффект с позитивным влиянием ингибитора АПФ периндоприла и БРА лозартана на параметры жесткости сосудистой стенки с уменьшением СРПВ и достижение статистически значимого улучшения функции эндотелия с уменьшением содержания ЭТ-1 и ростом оксида азота в крови у больных ИБС, АГ в сочетании с ХБП.

По данным ряда исследователей, повреждение интимы при имплантации стента в коронарную артерию сопровождается развитием местной и системной воспалительной реакции [21], что приводит к дополнительному усугублению ЭД у пациентов с хронической ИБС. ЭД оказывает сильное влияние на процессы рестеноза после стентирования коронарной артерии [22]. Интересными представляются выявленные нами достоверное снижение концентрации ЭТ-1 и рост оксида азота в крови у больных хронической ИБС, АГ и ХБП, перенесших коронарное стентирование под влиянием терапии с включением периндоприла. Более того,

наиболее выраженное влияние на состояние функции эндотелия на фоне терапии периндоприлом наблюдалось именно в этой группе. Возможным объяснением такого явления служит обнаруженный Trevelyan J. et al. феномен, что не только эналаприл и лозартан после аортокоронарного шунтирования достоверно улучшали системную эндотелиальную функцию, но и сама реваскуляризация дала количественно меньшее, но все же значительное улучшение [23].

По нашим данным, под влиянием периндоприла наиболее выраженную динамику претерпели показатели артериальной ригидности у пациентов с ИБС, АГ, ХБП, перенесших стентирование. В связи с этим значительное снижение СРПВ (на 30,2% в сравнении с 13,5% ( $p < 0,01$ ) у пациентов без хирургического вмешательства) за период терапии, включавшей периндоприл, может быть перспективным с учетом доказательств связи жесткости сосудистой стенки с сердечно-сосудистыми событиями и вероятностью рестеноза стента у пациентов с ЧКВ [24].

Таким образом, у пациентов с ИБС и АГ снижение функции почек в пределах ХБП 2-3а стадий сопровождается более глубокими нарушениями функции эндотелия и большей выраженностью артериальной ригидности.

Применение препаратов ингибитора АПФ периндоприла и БРА лозартана в течение 3 месяцев в составе комплексной терапии пациентов с ИБС, АГ в сочетании ХБП 2–3а стадий приводит к значимому снижению периферического артериального давления, приросту скорости клубочковой фильтрации, а также сопровождается корректирующим влиянием на функцию эндотелия и снижением СРПВ, АГ, характеризующих жесткость артериальной стенки, особенно у пациентов, перенесших коронарное стентирование.

Следует отметить некоторые ограничения исследования. Для оценки функции почек нами использовалась расчетная СКФ, что, как известно, не является точной характеристикой, но в то же время наиболее широко используется в практике ввиду доступности. Исследование включает небольшое количество участников, что может отразиться на точности результатов.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» (протокол № 2 от 11 июня 2016), и у всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

### ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Прибылов С.А., Прибылова Н.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, окончательное утверждение для публикации рукописи; Яковлева М.В., Прибылов В.С. – сбор материала, анализ литературы, анализ полученных данных, подготовка текста; Маль Г.С. – анализ и интерпретация полученных данных, Барбашина Т.А. – анализ и интерпретация полученных данных, подготовка текста.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- World health statistics 2020: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332070>.
- Крю Д., Белло А., Саади Г. Заболевания почек: бремя болезни и доступность медицинской помощи. *Нефрология*. 2019;23(2):9–17. [Crews D.C., Bello A.K., Saadi G. Burden, access, and disparities in kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(2):9–17 (in Russ.)]. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-2-9-17. EDN: YZQRZB.
- Tonelli M., Muntner P., Lloyd A., Manns B.J. Alberta Kidney Disease Network. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet*. 2012;380(9844):807–814. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60572-8.
- Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Батюшин М.М., Орлова Г.М. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сахарного диабета: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(2):91-101. [Kobalava Zh.D., Villevalde S.V., Batyushin M.M., Orlova G.M. The prevalence of chronic kidney disease markers in arterial hypertension patients and relation with diabetes: results of epidemiological study KHRONOGRAPH. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(2):91-101 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-2-91-101. EDN: YRGRAE.
- Covic A., Haydar A.A., Bhamra-Ariza P., Gusbeth-Tatomir P., Goldsmith D.J. Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients. *J Nephrol*. 2005;18(4):388–396.
- Safar M.E., Smulyan H. Coronary ischemic disease, arterial stiffness, and pulse pressure. *Am J Hypertens*. 2004;17(8):724–726. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2004.06.004.
- Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S., Larson M.G., Pencina M.J., Hamburg N.M., Vita J.A., Levy D. et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505–511. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655.
- Stam F., van Guldener C., Becker A., Dekker J.M., Heine R.J., Bouter L.M., Stehouwer C.D. Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn study. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(2):537–545. DOI: 10.1681/ASN.2005080834.
- Tao J., Liu D.H., Wang L.C., Wang J.M., Wang Y., Yang Z., Lou Z.F., Tang A.L. Arterial elasticity identified by pulse wave analysis and its relation to endothelial function in patients with coronary artery disease. *J Hum Hypertens*. 2007;21(2):149–153. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002112.
- Cassese S., Byrne R.A., Schulz S., Hoppman P., Kreutzer J., Feuchtenberger A., Ibrahim T., Ott I. et al. Prognostic role of restenosis in 10 004 patients undergoing routine control angiography after coronary stenting. *Eur Heart J*. 2015;36(2):94–99. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu383.
- Prskalo Z., Brizic I., Markota D., Markota I., Boban M., Tomic M., Starcevic B. Arterial stiffness in patients with coronary artery disease: relation with in-stent restenosis following percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:128. DOI: 10.1186/s12872-016-0305-4.
- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111–1115. DOI: 10.1016/0140-6736(92)93147-f.
- Ilyas B., Dhaun N., Markie D., Stansell P., Goddard J., Newby D.E., Webb D.J. Renal function is associated with arterial stiffness and predicts outcome in patients with coronary artery disease. *QJM*. 2009;102(3):183–191. DOI: 10.1093/qjmed/hcn171
- Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A., van Popele N.M., Bos M.L., Schalekamp M.A., Asmar R., Reneman R.S. et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):657–663. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235.
- Silva I.V.G., de Figueiredo R.C., Rios D.R.A. Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Endothelial Function and Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3458. DOI: 10.3390/ijms20143458.
- Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Привалова Е.А., Беленков Ю.Н., Щендрыгина А.А., Кожевникова М.В., Шакарьянц Г.А., Зекцер В.Ю. и др. Вазопротективные эффекты длительной терапии периндоприлом А у пациентов с артериальной гипертензией, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2020;60(1):4–9 [Danilogorskaya Yu.A., Zheleznykh E.A., Privalova E.A., Belenkov Yu.N., Shchendrygina A.A., Kozhevnikova M.V., Shakar'yants G.A., Zektser V.Yu. et al. Vasoprotective Effects of Prolonged Therapy With Perindopril A in Patients with Hypertension Including Concomitant Type 2 Diabetes Mellitus. *Kardiologiya*. 2020;60(1):4-9

- (in Russ)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.1.n888. EDN: MMAUBE.
17. Shahin Y., Khan J.A., Samuel N., Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on endothelial dysfunction: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. 2011;216(1):7–16. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.044.
  18. Ghiadoni L., Magagna A., Versari D., Kardasz I., Huang Y., Taddei S., Salvetti A. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension*. 2003;41(6):1281–1286. DOI: 10.1161/01.HYP.0000070956.57418.22.
  19. Anderson T.J., Elstein E., Haber H., Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):60–66. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00537-9.
  20. Koh K.K., Han S.H., Chung W.J., Ahn J.Y., Jin D.K., Kim H.S., Park G.S., Kang W.C. et al. Comparison of effects of losartan, irbesartan, and candesartan on flow-mediated brachial artery dilation and on inflammatory and thrombolytic markers in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2004;93(11):1432-5, A10. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.02.050.
  21. Панахова Н.А. Роль воспалительных реакций и гемореологических показателей у пациентов с рестенозом после инвазивного вмешательства, оптимизация лечения. *Евразийский кардиологический журнал*. 2018;(4):80–83 [Panahova N.A. The role of inflammatory reactions and hemoreo-logical indications in patients with restenosis after coronary angioplasty, optimization of treatment. *Eurasian heart journal*. 2018;(4):80–83 (in Russ.)]. EDN: YWJQMH.
  22. Сваровская А.В., Тепляков А.Т., Гусакова А.М., Гарганеева А.А. Роль маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в прогнозе развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом, перенесших коронарное стентирование. *Кардиология*. 2020;60(8):98-105 [Svarovskaya A.V., Teplyakov A.T., Gusakova A.M., Garganeeva A.A. Role of markers of inflammation and endothelial dysfunction in the prognosis of the development of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome after coronary stenting. *Kardiologiya*. 2020;60(8):98–105. (in Russ)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n966. EDN: JJQELB.
  23. Trevelyan J., Needham E.W., Morris A., Mattu R.K. Comparison of the effect of enalapril and losartan in conjunction with surgical coronary revascularisation versus revascularisation alone on systemic endothelial function. *Heart*. 2005;91(8):1053–1057. DOI: 10.1136/hrt.2004.036897.
  24. Prskalo Z., Brzić I., Markota D., Markota I., Boban M., Tomic M., Starcevic B. Arterial stiffness in patients with coronary artery disease: relation with in-stent restenosis following percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:128. DOI: 10.1186/s12872-016-0305-4.

Поступила в редакцию 08.06.2022

Подписана в печать 20.10.2022

---

**Для цитирования:** Прибылова Н.Н., Яковлева М.В., Прибылов С.А., Маль Г.С., Прибылов В.С., Барбашина Т.А. Эндотелиальная дисфункция, жесткость сосудистой стенки и их коррекция препаратами периндоприла и лозартана у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и хронической болезнью почек после коронарного стентирования. *Человек и его здоровье*. 2022;25(3):15–23. DOI: 10.21626/vestnik/2022-3/02. EDN: ZJBDPZ

---

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, VASCULAR STIFFNESS AND THEIR CORRECTION WITH PERINDOPRIL, LOSARTAN IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE, ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE AFTER CORONARY STENTING

© Pribylova N.N., Yakovleva M.V., Pribylov S.A., Mal' G.S., Pribylov V.S., Barbashina T.A.

**Kursk State Medical University (KSMU)**

3, K. Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

**Objective.** To study the state of arterial stiffness and endothelial function in patients with coronary heart disease (CHD), arterial hypertension (AH) in combination with chronic kidney disease (CKD) and to determine the effect of Perindopril and Losartan therapy on these indices including after coronary stenting.

**Materials and Methods.** The study involved 73 patients with coronary heart disease (CHD), AH and CHD stage 2-3a. The comparison group consisted of 30 patients with CHD and AH without renal pathology. Patients with CKD were divided into 3 subgroups: the 1<sup>st</sup> – on conservative therapy with Perindopril 10 mg; the 2<sup>nd</sup> – with Losartan 100 mg daily; the 3<sup>rd</sup> – those who underwent coronary stenting and were treated with Perindopril 10 mg daily. Arterial stiffness, plasma levels of endothelin-1 (ET-1), metabolites of nitric oxide were assessed initially and after 12 weeks of therapy.

**Results.** The patients with CHD and hypertension had a more severe endothelial dysfunction (ED) and more significant arterial stiffness. There was a correlation between GFR and PWV levels ( $r = -0.75$ ;  $p = 0.001$ ), nitric oxide levels ( $r = 0.58$ ;  $p < 0.01$ ), ET-1 ( $r = -0.72$ ;  $p < 0.01$ ).

After 12 weeks of therapy, all three subgroups showed a statistically significant decrease in ET-1 and vascular wall stiffness.

**Conclusion.** Patients with CHD and AH, CKD had more profound ED and the severity of arterial stiffness. The use of Perindopril and Losartan in complex therapy resulted in a glomerular filtration rate increase, was accompanied by a corrective effect on ED and decreased arterial stiffness, especially in patients undergoing coronary stenting.

**Keywords:** Coronary Heart Disease; Chronic Kidney Disease; Perindopril; Losartan; arterial stiffness; endothelin-1.

**Pribylova Nadezda N.** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor at the Department of Internal Diseases of ICE, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-6788-518X. E-mail: [Pribylova\\_nadezda@mail.ru](mailto:Pribylova_nadezda@mail.ru)

**Yakovleva Margarita V.** – Post-Graduate Student at the Department of Internal Diseases of ICE, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8820-6182. E-mail: [ya.yakovlevamargarita@yandex.ru](mailto:ya.yakovlevamargarita@yandex.ru)

**Pribylov Sergey A.** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine of ICE, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2913-493X. E-mail: [Pribylov\\_serg@mail.ru](mailto:Pribylov_serg@mail.ru)

**Mal Galina S.** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology of KSMU. ORCID iD: 0000-0003-2723-781X. E-mail: [malgs@kursksmu.net](mailto:malgs@kursksmu.net)

**Pribylov Vladislav S.** – student, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-4545-9339. E-mail: [pribylov.vlad@mail.ru](mailto:pribylov.vlad@mail.ru)

**Barbashina Tatiana A.** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Medicine of ICE, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7656-2921, E-mail: [blekas33@yandex.ru](mailto:blekas33@yandex.ru) (correspondence author)

### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

### SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

### CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the Ethical Committee of Kursk State Medical University (Protocol No. 2/0611, 2016), and the voluntary informed consent for study participation was obtained from every patient.

### AUTHORS CONTRIBUTION

Pribylov S.A., Pribylova N.N. – development of the concept and design of the study, final approval for the publication of the manuscript; Yakovleva M.V., Pribylov V.S. – the material collecting, literature analysis, analysis of the obtained data, preparing the text; Mal G.S., Barbashina T.A. – analysis of the obtained data and interpretation, preparing the text.

Received 08.06.2022

Accepted 20.10.2022

**For citation:** Pribylova N.N., Yakovleva M.V., Pribylov S.A., Mal' G.S., Pribylov V.S., Barbashina T.A. Endothelial dysfunction, vascular stiffness and their correction with perindopril, losartan in patients with ischemic heart disease, arterial hypertension and chronic kidney disease after coronary stenting. *Humans and their health*. 2022;25(3):15–23. DOI: 10.21626/vestnik/2022-3/02. EDN: ZJBDPZ