

Эффективность ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (периндоприла) в схеме курсового лечения больных хроническим панкреатитом

А.Г. Самарин, Л.Т. Пименов, Кафедра врача общей практики и внутренних болезней Ижевской государственной медицинской академии, Республиканский клиничко-диагностический центр, г. Ижевск

Effective inhibitors of angiotensin converting enzyme (perindopril) in the treatment regimen of patients with chronic pancreatitis

A. Samarin, L. Pimenov

Резюме

Цель работы. Изучение функции эндотелия и определение возможностей лечебного применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) «периндоприл» в составе стандартной терапии больных хроническим панкреатитом.

Материал и методы. В динамике наблюдали 54 больных с диагнозом хронический панкреатит. Больные группы сравнения получали стандартную терапию, больным группы наблюдения в указанную терапию был включен иАПФ – периндоприл. Использованы стандартные методы клиничко-функционального и биохимического обследования (анализ содержания общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП, панкреатических ферментов, УЗИ внутренних органов). Для оценки функции сосудистого эндотелия использовали пробы с реактивной гиперемией и с гипервентиляцией. Результаты. У всех пациентов перед лечением выявлена дисфункция эндотелия, снижение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) наблюдалось у 78% больных группы наблюдения и у 72% группы сравнения. В группе наблюдения установлено более быстрое восстановление измененных исходных показателей, особенно при анализе липидов крови и показателей функции эндотелия. Содержание ЛПНП снизилось после лечения в группе наблюдения на 46%, а ЭЗВД увеличилась на 17,9%. Эти сдвиги сопровождались и более выраженной регрессией клинической картины. Болевой синдром в группе наблюдения по истечении 2-х недель лечения был купирован у всех, в группе сравнения – у 50% больных.

Выводы. У больных хроническим панкреатитом в период обострения установлена выраженная дисфункция эндотелия. На фоне комплексной терапии, включающей иАПФ – периндоприл, происходит достоверно более выраженная регрессия обострения, сопряженная с восстановлением эндотелиальной функции.

Ключевые слова хронический панкреатит, иАПФ, эндотелийзависимая вазодилатация, периндоприл.

Resume

Aim of investigation. An endothelial function and identification of opportunities for therapeutic use of inhibitors of angiotensin - converting enzyme (ACE inhibitors) «perindopril» in the composition of the standard therapy of patients with chronic pancreatitis.

Stuff and methods. 54 patients diagnosed with chronic pancreatitis were observed in the dynamics. Patients of the comparison group received standard therapy, patients of the observation group besides in received ACE inhibitors - perindopril. Standard methods of clinical and functional and biochemical analysis (analysis of total cholesterol, triglycerides, LDL, HDL, pancreatic enzymes, ultrasound examination of internal organs). Samples with reactive hyperemia and hyperventilation were used in the research work to estimate vascular endothelial function. Results. All patients before treatment revealed endothelial dysfunction, reduction endothelium - dependent vasomotion (EDV) was observed in 78% of patients of the observation group and 72% of comparison group. More rapid recovery of modified original marks, particularly in the analysis of blood lipids and indicators of endothelial function was found in the observation group. Content LDL decreased after treatment in the observation group to 46%, and EDV increased by 17,9%. These changes were accompanied by a more overt regression of clinical picture. After 2 weeks of treatment pain syndrome in the observation group was stopped at all, in the comparison group - 50% of patients.

Conclusions. An overt endothelial dysfunction of patients with chronic pancreatitis is detected in the exacerbation of disease. Against the background of complex treatment, including ACE inhibitors - perindopril, occur significantly more overt regression of aggravation associated with the restoration of endothelial function.

Key words are a chronic pancreatitis, ACE inhibitors, perindopril.

Введение

Хронический панкреатит (ХП) остается одной из актуальных проблем в современной гастроэнтерологии [1]. В структуре общей заболеваемости органов пищеварения ХП составляет от 5 до 9% [2]. Ежегодно заболевания поджелудочной железы (ПЖ) развиваются у 1 на 10000 населения [1]. Все исследователи в этой области отмечают неуклонный рост больных с ХП и за последние 30 лет число больных с данной патологией увеличилось более чем в 2 раза. При этом известно, что заболевание поджелудочной железы приводит у каждого десятого к сахарному диабету, и у каждого двадцатого - к раку ПЖ [4].

Более ста лет назад И.П. Павлов писал: «Совершенно ясно, что даже кратковременное нарушение кровообращения обуславливает значительное понижение функциональной способности поджелудочной железы». Возможно, поэтому поджелудочная железа обильно васкуляризована и очень чувствительна даже к кратковременной ишемии [5]. Особенности кровоснабжения ПЖ объясняют частоту ишемических панкреатитов при распространенном атеросклерозе брюшных артерий [5]. В тоже время вовлечение сосудистой сети ПЖ в патологический процесс при хроническом панкреатите предопределяет скорость развития необратимых изменений паренхимы [1]. Большое значение в кровоснабжении различных органов и систем сегодня придается морфологии и функции эндотелия [3,6]. Известно, что многие функции эндотелия осуществляются путем синтеза и выделения ряда биологически активных веществ. Так, эндогенный оксид азота (NO) значительно улучшает уровень кровотока в ПЖ [9]. И, наоборот, в экспериментальных условиях при введении ингибитора синтеза NO значительно снижается скорость кровотока в сосудах ПЖ, нарушается микроциркуляция [9]. В регуляции сосудистого тонуса и пролиферативной активности клеток меди сосудов участвует ренин-ангиотензиновая система - ангиотензин II (АТ II). Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), локализованный и в эндотелии сосудов ПЖ, является бифункциональным ферментом, разрушая vasoактивный пептид - брадикинин [6,10]. Активная роль эндотелиальной выстилки сосудов состоит и в синтезе т.н. адгезивных молекул. Активирующим выработку адгезивных молекул стимулом могут служить дислипидемия, ишемия (нарушения микроциркуляции) и оксидативный стресс [7]. Существует прямая связь между уровнем активных ферментов в крови и усилением адгезивности форменных элементов крови, что, в конечном счете, ведет к усилению периваскулярного отека. Итогом является компрессия протоков ацинозных клеток и увеличение «уклонения» ферментов в кровь. В работах М. Tahmasebi (1999) было показано наличие в ПЖ, а именно в β -клетках и эндотелиальных клетках сосудов большого количества рецепторов к ангиотензину I (А1). Также был обнаружен мРНК (mRNA) проренина в соединительноткан-

ной оболочке сосудов ПЖ и в сетчатом слое островков Лангерганса.

Цель работы

Изучение функции эндотелия и определение возможностей лечебного применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) «периндоприл» в составе стандартной терапии больных хроническим панкреатитом.

Материал и методы

В открытом контролируемом исследовании наблюдали 54 больных ХП, поступивших на амбулаторное и/или стационарное лечение в Республиканский клинично-диагностический центр г. Ижевска, в возрасте от 23 до 64 лет (средний возраст - $42,5 \pm 2,7$ года), из них: 19 женщин и 35 мужчин. Длительность заболевания составляла от 2 до 18 лет (в среднем, $7,2 \pm 1,7$ лет). Диагноз основывался на данных анамнеза, физического исследования и клинично-биохимических показателей, сонографической картины поджелудочной железы и копрологического исследования. Исследование велось на основании письменного информированного согласия больных. Все больные методом рандомизации были разделены на 2 группы. Пациенты с артериальной гипертонией в исследовании не участвовали. В группу А (группа наблюдения) вошло 20 человек, где в стандартную (базовую) терапию ХП включали иАПФ - периндоприл («престаринум» в дозе 4-8 мг однократно вечером в течение 4-6 недель). В группе В (группа сравнения) 34 человека получали только стандартную терапию ХП: ингибиторы протонной помпы (ИПП) - омепразол или ультап, спазмолитики - дюспаталин, ферментные препараты - креон 30 тыс. ед/сут в течение 4-6 недель. До и после лечения исследовали панкреатические ферменты (панкреатическая амилаза и липаза), липидный спектр крови - общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХЛПНП) и триглицериды (ТГ). Исследование проводилось на аппарате ASCA AG II (автоматический биохимический анализатор) и Humalyser 2000 (п/автоматический биохимический анализатор). Проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) поджелудочной железы согласно Марсельско-Кембриджской классификации, доплерографическое исследование сосудов брюшной части аорты с висцеральными ветвями. Функцию эндотелия исследовали на аппарате ALOKA - 4000 линейным датчиком 7,5 МГц. Плечевую артерию визуализировали в продольном сечении на 2-5 см проксимальнее локтевого сгиба, диаметр артерии измеряли в систолу и диастолу. Диаметр оценивали в покое после 10 мин отдыха. Стимулом, вызывающим зависимость от эндотелия дилатацию периферических артерий, являлась реактивная гиперемия, создаваемая манжетой, наложенной проксимальнее места измерения. На 5-й мин создавалось давление на 40-50 мм рт. ст. выше систо-

Таблица 1. Влияние лечения на липидный профиль крови.

Обследуемые группы	Период исследования	Холестерин, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л
Группа А (группа наблюдения)	до лечения	6,7±0,1	4,5±0,1	1,1±0,1	2,5±0,02
	после лечения	5,1±0,1 Δ↓23,8%*	2,4±0,1 Δ↓46,6%*	1,4±0,1 ↑Δ27,3%***	2,2±0,02 Δ↓12,0%**
Группа В (группа сравнения)	до лечения	6,9±0,1	4,2±0,1	1,2±0,1	2,9±0,02
	после лечения	5,8±0,1 Δ↓15,9%**	3,5±0,1 Δ↓16,6%*	1,4±0,1 Δ↑16,7%*	2,6±0,02 Δ↓10,4%**

* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001

Таблица 2. Влияние лечения на активность панкреатических ферментов крови.

Обследуемые группы	Период исследования	Панкреатическая амилаза (N до 53 ед/л)	Липаза (N до 38 ед/л)
Группа А (группа наблюдения)	до лечения	72,4±2,5	52,3±1,2
	после лечения	59,3±2,5 Δ↓18%**	41,2±1,2 Δ↓21,2%**
Группа В (группа сравнения)	до лечения	68,5±2,5	54,2±1,2
	после лечения	58,7±2,5 Δ↓14,3%*	47,2±1,2 Δ↓12,9%**

* - p<0,05, ** - p<0,01

Таблица 3. Изменения диаметра плечевой артерии, функции эндотелия и систолической скорости кровотока (по данным пробы с гиперемией).

Показатели	Период исследования	Группа А (группа наблюдения)	Группа В (группа сравнения)
Исходный диаметр ПА (мм)	до лечения	4,2±0,06	4,4±0,06
	после лечения	4,0±0,05 Δ↓4,8%*	4,3±0,05 Δ↓2,3% p>0,05
ЭЗВД (%)	до лечения	7,8±0,3	8,5±0,2%
	после лечения	9,5±0,4 Δ↑17,9% ***	9,3±0,3% Δ↑8,6%**
Исходная скорость кровотока (см/с)	до лечения	48±0,1	51±0,1
	после лечения	51±0,08 Δ↑5,9%*	52±0,1 Δ↑1,9% p>0,05
Снижение скорости кровотока (%)	до лечения	6,2±1,9	5,8±1,4
	после лечения	7,1±1,8 Δ↑12,7%*	6,2±0,6 Δ↑6,5%*

ЭЗВД - эндотелийзависимая вазодилатация, ПА - плечевой артерии

* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001

лического. Диаметр оценивали после снятия манжеты через 60 с. Нормальной реакцией плечевой артерии условно принято считать ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного диаметра. Достоверность динамики оценивали разностным методом с использованием критериев Стьюдента и Фишера.

Результаты и обсуждение

На начало терапии болевой синдром присутствовал у всех пациентов в группах наблюдения и сравнения. В ходе лечения у пациентов в группе наблюдения болевой синдром купировался у 15 чел. (75%) к концу первой недели, а к окончанию второй недели лечения – у 100% ($p < 0,05$). В группе сравнения боли за соответствующий период наблюдения исчезли у 17 чел. (50%; $p > 0,05$), у остальных – боли в той или иной степени сохранялись длительное время (даже по окончании 6 недели), но явно уменьшилась их интенсивность и продолжительность. Динамика диспепсического синдрома была положительной и по срокам не различалась в обеих группах. Значительного влияния на артериальное давление в ходе исследования не наблюдалось. Динамика липидного состава крови в группах наблюдения и сравнения представлена в табл. 1. Видно, что в обеих группах имеет место достоверное снижение содержания ОХ, ЛПНП, ТГ и увеличе-

ние содержания ЛПВП. Однако в процентном выражении эти сдвиги в группе наблюдения оказались более выраженными, чем в группе сравнения. Особенно это касалось снижения содержания ЛПНП у больных, получавших комбинированную терапию. В группе наблюдения показатели панкреатической амилазы после лечения уменьшились, в среднем, на 18 % ($p < 0,01$), показатели липазы – на 21,2% ($p < 0,01$). В группе сравнения аналогичные показатели панкреатической амилазы после лечения уменьшались на 14,3% ($p < 0,05$), а показатели липазы – на 12,9% ($p < 0,01$) (табл. 2).

Перед лечением дисфункция эндотелия, по данным УЗИ (пробы с гиперемией), имела место у 78% пациентов группы наблюдения и 72% пациентов группы сравнения. Установлена прямая корреляционная связь между величиной комплекса интим-медиа (ВКИМ) сосудов и нарушением функции эндотелия (табл. 3). Специально отметим что, в настоящее время ВКИМ рассматривается как один из маркеров атеросклеротического поражения сосудов [6]. Нарушение эндотелиальной функции определялись в виде вазоспазма (табл. 4). Таким образом, фаза обострения ХП сопровождается явной эндотелиальной дисфункцией. В последующем показатели состояния эндотелия оценивали раздельно – на фоне только стандартной терапии или в комбинации с последней и АПФ – периндоприла. В группе наблюдения диаметр плечевой ар-

Таблица 4. Проба с гипервентиляцией (вазоспазм): изменение диаметра плечевой артерии и систолической скорости кровотока у пациентов

Показатели	Период исследования	Группа А (группа наблюдения)	Группа В (группа сравнения)
Исходный диаметр ПА (мм)	до лечения	4,6±0,05	4,5±0,07
	после лечения	4,4±0,08 Δ↓4,3%*	4,5±0,05 Δ0%*
Вазоконстрикция (%)	до лечения	5,8±0,7	5,3±0,6
	после лечения	5,2±0,5 Δ↓10,3%**	5,1±0,8 Δ↓3,8%*
Исходная скорость кровотока (см/с)	до лечения	54±0,1	56±0,08
	после лечения	53±0,7 Δ↑5,9%*	54±0,1 Δ↑1,9*
Изменение скорости кровотока, (%)	до лечения	18,1±2,7	17,6±3,5
	после лечения	16,8±2,8 Δ↓7,2%*	16,8±3,6 Δ↓4,5%*

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, ПА - плечевая артерия

Таблица 5. Показатели ВКИМ в ходе лечения.

Показатели	Период наблюдения	Группа А (группа наблюдения)	Группа В (группа сравнения)
ВКИМ, мм	до лечения	1,1±0,1	1,2±0,1
	после лечения	1,0±0,1 Δ↓9,0%*	1,2±0,1 Δ0%*

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

терии (ПА) после лечения уменьшился, в среднем, на 4,8% ($p < 0,05$), эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) выросла на 17,9% ($p < 0,001$), исходная скорость кровотока после лечения увеличилась на 5,9% ($p < 0,05$), показатель снижения скорости кровотока после лечения увеличился на 12,7% ($p < 0,05$). В группе сравнения диаметр ПА после лечения уменьшился недостоверно - на 2,3%, ЭЗВД увеличилась на 8,6% ($p < 0,01$), исходная скорость кровотока после лечения увеличилась недостоверно на 1,9%, показатель снижения скорости кровотока после лечения увеличился на 6,5% ($p < 0,05$) (табл. 3). Проба с гипервентиляцией показала, что вазоконстрикция в группе наблюдения уменьшилась на 10,3% ($p < 0,01$), а показатель диаметра ПА после лечения уменьшился на 4,3% ($p < 0,05$), показатель исходной скорости кровотока увеличился на 5,9% ($p < 0,05$), показатель изменения скорости кровотока уменьшился на 7,2% ($p < 0,05$). В группе сравнения вазоконстрикция уменьшилась после лечения на 3,8% ($p < 0,05$), исходная скорость кровотока увеличилась - на 1,9% ($p < 0,05$), показатель изменения скорости кровотока уменьшился - на 4,5% ($p < 0,05$), а диаметр ПА после лечения не изменился (табл. 4). На фоне проводимого лечения ВКИМ уменьшилась на 9% в группе наблюдения ($p < 0,05$), в группе же сравнения показатель остался в прежнем значении (табл. 5).

Заключение

Как уже отмечено выше, для больных ХП в фазу обострения характерна эндотелиальная дисфункция. Суть последней состоит в снижении ЭЗВД и/или уве-

личение вазоспастической реакции. Эти изменения оказались наиболее значительными у 74% больных. Этот факт послужил патогенетическим обоснованием для включения в схему лечения периндоприла - одного из активных модуляторов эндотелиальной функции [7]. Благоприятная динамика в плане регресса обострения у пациентов группы наблюдения была более выраженной и рельефной, чем в группе сравнения. Сказанное иллюстрируется динамикой клинических характеристик и результатов клинико-биохимических исследований. После лечения в группе наблюдения установлено более значительное снижение содержания липидов крови, в большей степени - ЛПНП. На фоне терапии в обеих группах однонаправлено снижалась активность панкреатических ферментов крови. По результатам пробы на реактивную гиперемия в группе наблюдения установлено и более значительное увеличение ЭЗВД. Результаты пробы с гипервентиляцией (для оценки вазоспазма) также свидетельствуют о более выраженной положительной динамике показателя в группе наблюдения, чем в группе сравнения.

Таким образом, нарушения функции эндотелия являются составляющей фазы обострения ХП. В группе, где схему стандартной терапии дополняли эндотелий-протективным препаратом из группы иАПФ «периндоприл», результаты лечения оказались более значительными, по сравнению с группой стандартного лечения. Положительные результаты лечения сопровождалась регрессией эндотелиальной дисфункции. ■

Литература:

1. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. М: ОАО «Издательство Медицина»; 2005; 504с.
2. Губергриц Н.Б. Христин Т.Н. Клиническая панкреатология. - Донецк: Лебедь, 2000; 415с.
3. Ахмедов В.А., Ширинская Н.В., Шадевский В.М. Патологические и терапевтические аспекты хронического панкреатита. М: Анахарсис; 2007; 120с.
4. Мишушкин О.Н. Хронические панкреатиты. Тер. архив. 2001; 63(1): 62-65.
5. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. М: Анахарсис, 2003; 136 с.
6. Затеищикова А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. А.А. Затеищикова, Д.А. Затеишиков. Кардиология 1998; 9: 68-80.
7. Инжутова, А. И. Терапия осложненных форм гипертонической болезни ингибитором АПФ периндоприлом. А. И. Инжутова, М. М. Петрова, А. Б. Салмина. Клиническая медицина 2007; 85(11): 58-61.
8. Lankish P.G., Banks P.A. Pancreatitis. Berlin; New York: Walter de Gruyter, 1991; p120.
9. Preventive effects of angiotensin converting enzyme inhibitor on the development of spontaneous pancreatitis in salt-loaded dahl salt-sensitive rats. T. Tsumoda, H. Imai, T. Kubozoe [et. al.]. First combined Meeting of European Pancreatic Club and the International Association of Pancreatology. - Mannheim (Germany), 1996; p.89.
10. Oosterga M., Voors A.A., Buikema H. et al. Angiotensin II formation in human vasculature after chronic ACE inhibition: a prospective, randomized, placebo-controlled study. Cardiovasc Drugs Ther 2000; 14: 55-60.