

Пронько Т.П.

Гродненский государственный медицинский университет

Влияние Диротона на жесткость артерий и функцию эндотелия при артериальной гипертензии у молодых пациентов

Традиционное представление об артериальной гипертензии (АГ) как о болезни «повышенного давления» претерпело существенные изменения. Не ставя под сомнение важность высоких цифр артериального давления (АД), последние крупные многоцентровые исследования показывают, что одного снижения АД недостаточно. Главная цель лечения больных АГ – максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и продление жизни пациентов. Достижение этой цели возможно только при комплексном решении трех основных задач: снижение уровня АД до целевых значений, устранение всех модифицируемых факторов риска и защита органов-мишеней [11, 15].

Согласно последним рекомендациям ЕОК/ЕОАГ (2007), в рубрику «Субклиническое поражение органов мишеней» вошли субклинические, потенциально полностью обратимые феномены: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), поражение артерий и поражение почек.

Ранние маркеры сосудистых нарушений при АГ – дисфункция эндотелия (ДЭ), увеличение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и нарушение микроциркуляции [10, 15, 16]. Препараты, способные корригировать дисфункцию эндотелия, уменьшать СРПВ и при этом не оказывающие неблагоприятных метаболических эффектов, должны более эффективно предупреждать развитие сердечно-сосудистых осложнений, чем средства, не обладающие перечисленными свойствами [11].

Нами исследовалось влияние **диротона** на скорость распространения пульсовой волны и функцию эндотелия у сравнительно молодых больных АГ легкой степени.

Под наблюдением находились 49 пациентов (27 мужчин и 22 женщины, средний возраст $38,5 \pm 2,1$ года) с АГ I и II степени. Продолжительность заболевания составляла от 1 до 8 лет. В исследование не включались пациенты с заболеваниями, которые могут оказывать влияние на иссле-

двумя нами показателями (сахарный диабет, острые инфекционные заболевания, нарушения функции печени и почек, мерцательная аритмия, тяжелая застойная сердечная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения). Контрольную группу составили 47 практически здоровых человек (33 мужчины и 14 женщин, средний возраст $38,0 \pm 1,4$ года).

Все больные с АГ были разделены методом открытой рандомизации на 2 группы. Первая группа: 24 пациента, получавших **диротон** (лизиноприл ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия) по 10 мг в сутки. Вторая группа: 25 пациентов, получавших эналаприл в дозе 10–20 мг в сутки. Продолжительность терапии составила 4 недели. Исходно и в процессе лечения контролировали уровень систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД). Оценивали эффективность лечения по данным офисного измерения АД. Целевым считалось АД менее 140/90 мм рт.ст.

Исследование функции эндотелия проводили методом реовазографии с помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (Беларусь) с использованием программы для оценки состояния кровообращения верхних конечностей «Браслет» [1, 3]. Изучали исходные реовазографические параметры. Затем изучали эндоте-

лизависимый (ЭЗВД) ответ. Стимулом, вызывающим ЭЗВД, была реактивная гиперемия, создаваемая наложением на плечо манжетки, давление в которой повышали до 240–270 мм рт.ст. в течение 5 минут. Изменение максимальной скорости кровотока на 60-й секунде после реактивной гиперемии оценивали в процентном отношении к исходной величине $\Delta dz/dt(\%)$. Критерием дисфункции эндотелия (ДЭ) считали показатель $\Delta z/dt$ на реактивную гиперемию менее 12% [1, 3].

Скорость распространения пульсовой волны исследовали по сосудам мышечного типа. СРПВ измеряли с помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (Беларусь). Расстояние (D), пройденное пульсовой волной, измеряется по поверхности тела между точками регистрации: каротидно-радиальная скорость – от яремной вырезки грудины до пульсации лучевой артерии в области шиловидного отростка. Время (t), за которое пульсовая волна проходит эти расстояния, определяется этим прибором автоматически. СРПВ определяется как соотношение D/t [1].

Исследования проводились до назначения терапии и после 4-недельной терапии.

Данные обрабатывали с использованием пакета программ STATISTICA 6.0. с применением парамет-

рического и непараметрического методов анализа.

Результаты и обсуждение

В результате исследований установлено, что СРПВ по артериям мышечного типа у здоровых лиц составила $5,89 \pm 0,43$ м/с; у больных АГ – $8,81 \pm 0,92$ м/с, что на 49,5% выше по сравнению с контролем ($p < 0,01$).

Эндотелийзависимый ответ у здоровых лиц составил $21,84 \pm 1,77\%$; у больных АГ – $12,36 \pm 2,19\%$, что ниже по сравнению с контролем ($p < 0,01$). Степень нарушения функции эндотелия в группах представлена в табл. 1.

У здоровых лиц функция эндотелия в большинстве случаев не нарушена, у больных АГ преобладает умеренно выраженное и выраженное нарушение функции эндотелия.

При проведении корреляционного анализа в обеих группах выявлено негативное соотношение между СРПВ и ЭЗВД ($r = -0,38$; $p < 0,05$).

Из данных табл. 2 видно, что 4-недельная терапия как диротеном, так и эналаприлом оказывала выраженный гипотензивный эффект (снижа-

лись САД и ДАД). В группе лечения диротеном целевое АД было достигнуто у 22 пациентов (91,6%), в группе лечения эналаприлом – у 23 пациентов (92%).

Однако терапия эналаприлом и диротеном не одинаково влияла на СРПВ и ЭЗВД. Так, после лечения диротеном СРПВ уменьшилась на 28,4% по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$), значительно улучшилась функция эндотелия. ЭЗВД после лечения диротеном увеличилась на 42,6% и практически достигла уровня здоровых лиц (см. табл. 2). Лечение эналаприлом не оказало значимого влияния на исследуемые показатели. СРПВ и ЭЗВД достоверно не отличались после лечения эналаприлом от исходных значений, несмотря на хороший гипотензивный эффект препарата.

Развитие фундаментальных и клинических знаний о роли сосудистого эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний привело к установлению клинической значимости дисфункции эндотелия. ДЭ

Таблица 1. Степень нарушения функции эндотелия

Степень нарушения	Здоровые	Больные АГ I, II ст.
Не нарушена ($\Delta dz/dt > 12\%$)	34 (72,3%)	14 (28,6%)
Умеренно выраженное нарушение функции эндотелия ($12\% > \Delta dz/dt > -2\%$)	13 (27,7%)	19 (38,7%)
Выраженное нарушение функции эндотелия ($-2\% > \Delta dz/dt > -15\%$)	–	16 (32,7%)

Таблица 2. Динамика артериального давления, эластичности сосудов и функции эндотелия при лечении Диротоном и Эналаприлом

Показатели АД	Время обследования	Диротон	Эналаприл
САД, мм рт. ст.	Исходно	153,2±6,1	155,1±5,3
	После лечения	137,3±5,2*	138,3±4,3*
ДАД, мм рт. ст.	Исходно	90,0±2,5	91,1±2,5
	После лечения	84,4±2,0*	84,2±2,1*
СРПВ, м/с	Исходно	8,43±0,90	9,01±1,10
	После лечения	6,03±0,49*	7,48±0,59
ЭЗВД, %	Исходно	12,20±2,61	12,59±2,52
	После лечения	17,4±2,3***	14,13±3,20

Примечание: * различия по сравнению с исходными величинами, $p < 0,05$; *** $p < 0,001$.

признается самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и рассматривается в качестве терапевтической мишени, поскольку существует мнение, что восстановление нормальной функции эндотелия может предупредить прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний [10, 13]. Это обусловлено тем, что вырабатываемый клетками эндотелия оксид азота (NO) – не только мощный вазодилататор, но и ингибитор процессов ремоделирования сосудистой стенки. NO предотвращает адгезию и агрегацию тромбоцитов, адгезию моноцитов, защищая таким образом сосудистую стенку от патологической перестройки с последующим развитием атеросклероза и атеротромбоза и возникающих на их основе заболеваний.

АГ – важный фактор ремоделирования сосудов. С учетом на-

копленных знаний при оценке индивидуального риска сердечно-сосудистых заболеваний чрезвычайно важна ранняя диагностика изменения эластичности и растяжимости сосудов. По литературным данным, изменение эластичности сосудов адекватно отображает дисбаланс эндотелиальной системы и процессы ремоделирования стенок сосудов [2, 5, 13]. Согласно современным представлениям, дисфункция эндотелия и увеличение жесткости артерий предшествуют появлению ангиографических признаков атеросклероза [10, 13, 14].

В ряде исследований показана взаимосвязь патологических изменений, связанных с ДЭ, нарушением эластических свойств сосудистой стенки с частотой возникновения сердечно-сосудистых осложнений, а также с повышением смертности у больных АГ [16, 17, 18, 20]. Прогно-

стическое значение СРПВ артерий наиболее важно при начальной стадии АГ. В нашем исследовании также показано увеличение жесткости артерий и наличие ДЭ у молодых пациентов с АГ легкой степени.

Принципиальная возможность успешного медикаментозного воздействия на состояние артерий при АГ подтверждена в ряде исследований [4, 6, 9, 12]. Большого всего информации о позитивном влиянии на жесткость артерий и функцию эндотелия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [4, 6, 7, 8, 19]. В нашем исследовании показано позитивное влияние диротона на состояние сосудистой стенки.

Способность антигипертензивных препаратов улучшать структурно-функциональные свойства артерий должна рассматриваться как одна из важнейших характеристик при выборе наиболее рациональной терапии у пациентов с АГ. Этим свойством в полной мере обладает диротон.

На основании литературных данных и собственных исследований можно сделать следующие выводы:

1. У пациентов с АГ легкой степени выявляется увеличение скорости распространения пульсовой волны и признаки дисфункции эндотелия.

2. Измерение скорости распространения пульсовой волны и дисфункции эндотелия позволяют

максимально рано выявить дополнительную группу риска среди больных АГ без использования дорогостоящих инвазивных методов.

3. Количественная оценка дисфункции эндотелия и СРПВ может служить не только диагностическим критерием, но и ориентиром динамики состояния органа-мишени при лечении больных АГ.

4. Диротон, в отличие от эналаприла, не только оказывает выраженный гипотензивный эффект у пациентов с АГ I и II степени, но и улучшает функцию эндотелия и уменьшает жесткость артерий, что делает его препаратом выбора для монотерапии пациентов с начальными стадиями АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев, А.П. Компьютерный реограф «Импекард-М». Методика применения / А.П. Воробьев и др. // Мн., 2007. – 52 с.
2. Измерение жесткости артерий и её клиническое значение / М.С. Кочкина, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2005. – № 1. – С. 63–71.
3. Исследование вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии с использованием импедансной технологии у больных атеросклерозом / Л.З. Полонецкий и др. // Мед. панорама. – 2005. – №7. – С. 40–43.
4. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии препаратом «Экватор» на состояние органов-мишеней у больных артериальной гипертензией / Т.А. Нечесова, М.М. Ливенцева, И.Ю. Коробко, Т.В. Калинина // Мед. новости. – 2008. – №11. – С. 1–4.
5. Новые методические аспекты определения дисфункции эндотелия / Г.И., Сидоренко и др. // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Тр. V междунар.

- науч.-практ. конф. – Витебск: ВГМУ, 2008. – С. 26-33.
6. Олейников, В.Э., Матросова, И.Б. Клиническое исследование артериальной ригидности. Часть II. Ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме. Возможности медикаментозной коррекции // Кардиология. – 2009. – № 12. – С. 51-57.
7. Anan, F, Takahashi, N., Ooie, T. Effects of valsartan and perindopril combination therapy on left ventricular hypertrophy and aortic arterial stiffness in patients with essential hypertension // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2005. – V. 61. – P. 353–359.
8. Asmar R., London G., O'Rourke M., Safar M. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol // Hypertension. – 2001. – V. 38. – P. 922–926.
9. Benetos, A., Adamopoulos, C., Bureau, J.M. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subject and treated hypertensive subject over a 6-year period // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 1202–1207.
10. Endothelial dysfunction and clinical application / D. Skultetyova et al. // Bratisl. Lek Listy. – 2003. – Vol. 104 (1). – P. 40–41.
11. Facts and fallacies of blood pressure control in recent trials: implications in the management of patients with hypertension / A. Zanchetti et al. // J. Hypertens. – 2009. – Vol 27. – № 4. – P. 673–979.
12. Fukuda M., Masuda T., Ogura M. Influence of nifedipine coat-core and amlodipine on systemic arterial stiffness modulated by sympathetic and parasympathetic activity in hypertensive patients // Hypertens. Res. – 2009. – V. 32. – P. 392–398.
13. Jadhav, U.M, Kadam, N.N. Non-invasive assessment of arterial stiffness by pulse-wave velocity correlates with endothelial dysfunction // Indian Heart J. – 2005. – Vol. 57(3). – P. 226–232.
14. Lehmann, E.D. Pulse wave velocity as a marker of vascular disease // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 744.
15. Mancia, G., Grassi, G. The new European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) Guidelines // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. – 2008. – V. 2. – P. 5–12.
16. Nichols, W.W. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms // Am. J. Hypertension. – 2005. – Vol. 18. – P. 3S–10S.
17. Perticone, F, Ceravolo, R., Pujia, A. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. // Circulation. – 2001. – Vol. 104, N 2. – P. 191–196.
18. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in general population / T. Hansen // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 664–70.
19. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study / R. Asmar et. al. // J. Hypertens. – 2001. – Vol. 19 (N 4). – P. 813–818.
20. Wang X., Keith J.C. Struthers A.D. et al. Assessment of arterial stiffness, a translational medicine biomarker system for evaluation of vascular risk // Cardiovasc. Ther. – 2008. –V. 26(3). – P. 214–223.