

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА: УМЕНЬШЕНИЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА И УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

К.Ю.Николаев, Г.И.Лифшиц, А.А.Николаева, И.М.Гичева

Лаборатория этиопатогенеза и клиника внутренних заболеваний
Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, Новосибирск

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: уменьшение ремоделирования сердца и улучшение функции эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией

К.Ю. Николаев, Г.И. Лифшиц, А.А. Николаева, И.М. Гичева

Лаборатория этиопатогенеза и клиника внутренних заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, Новосибирск

Цель работы. Оценить влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) эналаприла на уменьшение сердечного ремоделирования и улучшение функции эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследование был включен 41 больной АГ I-III степени тяжести. Часть пациентов получала эналаприл в средней дозе 10 мг в сутки. Определяли показатели сосудистой реактивности микроциркуляторного русла, проводили анализ компьютерной электрокардиограммы по оригинальной методике.

Результаты. Лечение эналаприлом в течение 6 мес восстанавливало значительно нарушенную функцию эндотелия по результатам показателей сосудистой реактивности микроциркуляторного русла, а также приводило к уменьшению степени гипертрофии левого желудочка.

Заключение. Выявленные свойства позволяют рекомендовать ингибиторы АПФ для широкого применения у больных АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эндотелиальная функция, сосудистая реактивность, эналаприл

РФК 2006; 4: 12-17

Angiotensin converting enzyme inhibitors: decrease in heart remodeling and improvement in function of endothelium in patients with arterial hypertension.

K.Yu. Nikolaev, G.I. Lifshits, A.A. Nikolaeva, I.M. Gicheva

Laboratory of Ethiopathogenesis and Clinic of Internal Medicine, Research Institute of Internal Medicine, Siberia Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk

Aim. To estimate an effect of enalapril, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, on left ventricular hypertrophy and endothelium function in patients with arterial hypertension (HT).

Material and methods. 41 patients with HT of I-III grade were included into the study. A part of patients received enalapril in an average daily dose of 10 mg. Parameters of microcirculatory reactivity and computer electrocardiogram analysis according to original technique were studied.

Results. Microcirculatory indices showed that 6 month enalapril treatment resulted in significant improvement of disturbed function of vascular endothelium. Reduction of left ventricular hypertrophy also was demonstrated.

Conclusion. ACE inhibitors should be widely recommended in hypertensive patients due to their vascular and heart remodeling positive effects.

Keywords: arterial hypertension, endothelial function, vascular reactivity, enalapril

Rational Pharmacother. Card. 2006; 4: 12-17

Данные Фремингемского исследования показали прямую зависимость между артериальной гипертензией (АГ) и риском развития инсульта, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности.

Широкое распространение АГ (более 30% населения) и ее роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений требует своевременной и адекватной терапии [1]. Однако в Российской Федерации контроль антигипертензивной терапии осуществляется недостаточно [2]. Кроме того, повышаются требования к идеальному антигипертензивному средству как препарату, способному при длительном применении эффективно снижать АД, улучшая (не ухудшая) перфузию органов, не изменяя гуморальные реакции и

электролитный обмен в организме и улучшая функцию эндотелия [3]. При этом медикаментозное лечение должно оказывать положительный субъективный эффект.

Цель работы состояла в оценке адекватности проводимой антигипертензивной терапии пациентам с АГ и вкладу ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в уменьшение сердечного ремоделирования и улучшение функции эндотелия в данной группе пациентов.

Материалы и методы. В условиях городской больницы №19 Новосибирска проведено открытое параллельное исследование 41 пациента с АГ (23 мужчины (56,1%) и 18 женщин (43,9%). Средний

возраст пациентов составил $48,93 \pm 2,26$ лет ($M \pm m$). Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом больницы. Пациенты дали информированное согласие на обследование.

У больных определяли антропометрические показатели, измеряли систолическое и диастолическое АД, оценивали липидный профиль по общепринятым методикам. Степень АГ оценивали в соответствии с JNC 7 (2003) и национальными рекомендациями по диагностике и лечению АГ (2004). Информация о проводимой по поводу АГ антигипертензивной терапии получена из амбулаторных карт пациентов и путём опроса последних.

Показатели сосудистой реактивности (СР) микроциркуляторного русла при введении вазоактивных веществ (ВАЗ) определяли методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на лазерном анализаторе кровотока ЛАКК-02 с компьютерным интерфейсом (НПП «ЛАЗМА», Москва, Россия). Кожный кровоток исследовали в зоне Захарьина-Геда, на наружной поверхности предплечья, на 4 см выше шиловидных отростков. В участки кожи с зафиксированным одинаковым уровнем кровотока последовательно внутрикожно вводили вазодилаторные и вазоконстрикторные эндотелийзависимые вещества: 0,1 мл раствора гистамина (10^{-7} г/мл), 0,1 мл раствора ацетилхолина (10^{-3} г/мл) и 0,1 мл раствора адреналина (10^{-5} г/мл). Измерения показателей ЛДФ для каждого введенного ВАВ проводили в местах введения через 5 мин после инъекции, в течение 3 минутного периода. При интерпретации доплерограммы оценивали показатели микроциркуляции в зонах введения гистамина (ПМГ), ацетилхолина (ПМАц) и адреналина (ПМА). Все показатели выражали в перфузионных единицах (перф. ед.). Расчет величины СР микроциркуляторного русла в ответ на введение ВАВ проводили по формуле: $((\text{ПМвав} - \text{ПМик}) / \text{ПМвав}) \times 100$, где ПМвав – показатель микроциркуляции в зоне введения эндотелийзависимого ВАВ (гистамина, ацетилхолина или адреналина), а ПМик – показатель микроциркуляции исходного кровотока. Показатель СР в усл. ед. отражает степень изменения местного кровотока под влиянием ВАВ. Применяли расчётные показатели индексов сосудистой адаптации (ИСА): ИСА1, являющийся результатом отношения показателей СР к адреналину (СРА), к СР к гистамину (СРГ) и ИСА2 – отношение СР к адреналину, СР к ацетилхолину (СРАц). Данные индексы, основанные на соотношении вазопрессорных реакций к вазодилаторным, характеризуют состояние функции эндотелия периферических сосудов [4].

Запись электрокардиограммы (ЭКГ) производили на цифровом электрокардиографе с компьютерным интерфейсом «Геолинк 12-01». Ранее авторами дан-

ного исследования был разработан новый метод обработки любого зарегистрированного линейного сигнала, позволяющий получать информацию о функциональной организации объекта, генерирующего этот сигнал, в частности сигнал ЭКГ (патент №2000101040, 2001 г.). В основе данной методики лежит построение «буквенной диаграммы» (Рис. 1) путем многократных площадей сопоставлений элементов ЭКГ на заданном интервале R-R-R. В рамках настоящего исследования мы ограничились использованием I стандартного отведения, так как при этом обеспечивается наиболее воспроизводимая диаграмма благодаря удовлетворительному вольтажу зубца R и его преобладанию над Т-волной. При детекции гипертрофии левого желудочка и нарушении ритма мы пользовались показателем ZI I [5].

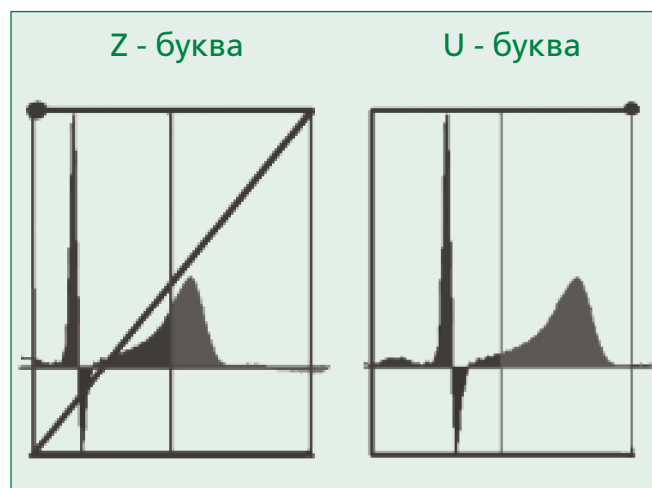


Рис.1. Построение «буквенной диаграммы»

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере «Celeron-900» с помощью статистической программы SPSS 10.05. Исследуемые переменные были протестированы на нормальность распределения с помощью визуальной оценки гистограмм. Применяли параметрические (t-критерий Стьюдента, корреляционный анализ по Пирсону) и непараметрические методы статистики (корреляционный анализ по Спирмену). Для анализа сопряженности применялись критерии χ^2 , Пирсона и Фишера.

Результаты и обсуждение

Распределение больных по степени АГ представлено на рис. 2

11 больных АГ (26,8%) курили. Стаж курения составлял $14,67 \pm 2,67$ лет ($M \pm m$), а количество выкуриваемых в день сигарет – $10,09 \pm 1,84$.

Показатели, полученные при обследовании больных АГ, были протестированы на нормальность распределения (табл. 1).

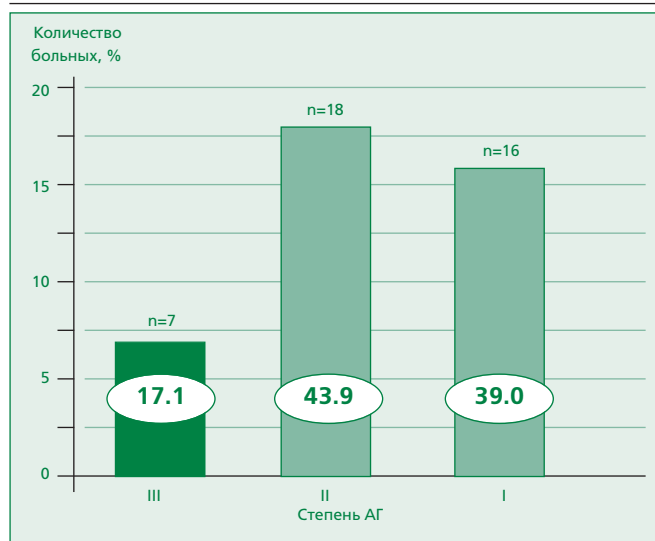


Рис. 2. Распределение больных по степени АГ. Большинство больных (82,9%) имели I и II степень АГ. У 4 больных (10,3%) выявлен сахарный диабет 2 типа.

Все показатели, кроме ИСА2, соответствовали критерию нормального распределения ($p > 0,05$). Поэтому к показателю ИСА2 для статистической обработки в дальнейшем будут применяться непараметрические тесты, а к другим показателям параметрические.

Таблица 1. Результаты исследования клинических показателей, липидного спектра крови, СР и ЭКГ на нормальность распределения у больных АГ (тест Колмогорова –Смирнова)

Показатель	Z Колмогорова –Смирнова	p
Возраст	0,698	0,714
Рост	0,904	0,388
Вес	0,681	0,743
Индекс Кетле	0,529	0,943
Объем талии	0,653	0,787
АДс	0,705	0,703
АДд	0,919	0,367
ОХС	0,817	0,517
α -ХС	1,099	0,179
ТГ	0,575	0,895
Кровоток	0,609	0,853
СРГ	0,853	0,461
СРАц	0,716	0,461
СРА	0,683	0,740
ИСА1	1,189	0,118
ИСА2	1,488	0,024
ZI I	1,056	0,215

Таблица 2. Характеристика антропометрических показателей и АД у больных АГ

Показатель	M	σ	m
Рост, м	1,70	0,09	0,01
Вес, кг	82,76	16,36	2,56
Индекс Кетле, кг/м ²	28,90	4,78	0,75
Объем талии, см	98,80	13,13	2,05
АДс, мм рт.ст.	141,85	15,02	2,35
АДд, мм рт.ст.	95,93	14,25	2,22

Антропометрические показатели и уровни АД у больных АГ представлены в табл. 2.

Показатели липидного спектра крови у больных АГ представлены в табл. 3.

Гиперхолестеринемия выявлена у 25 больных АГ

Таблица 3. Липидный спектр крови у больных АГ

Показатель	M	σ	m
ОХС, ммоль/л	6,31	1,81	0,31
α -ХС, ммоль/л	1,47	0,54	0,12
ТГ, ммоль/л	1,64	0,81	0,15

(61,0%), а гипертриглицеридемия – у 11 (26,8%).

Показатели СР микроциркуляторного русла и ЭКГ у больных АГ представлены в табл. 4.

Таблица 4. Показатели сосудистой реактивности микроциркуляторного русла и ЭКГ у больных АГ

Показатель	M	m
СРГ, усл.ед.	54,38	3,27
СРАц, усл.ед.	57,23	3,20
СРА, усл.ед.	794,73	66,01
ИСА1	21,26	3,43
ZI I, %	8,98	0,90

Показатель ИСА2 у больных АГ составил $12,71 \pm 17,67$ усл.ед. ($M \pm \sigma$).

Из обследованных больных АГ 18 пациентов (43,9%) не получали регулярной медикаментозной терапии. Распределение оставшихся больных АГ в зависимости от регулярно получаемой антигипертензивной терапии представлено в табл. 5.

Ацетилсалициловую кислоту принимали 5 пациентов (12,2%), варфарин – 1 больной (2,4%), три-метазидин – 1 пациент (2,4%).

В России самыми назначаемыми по поводу АГ медикаментами являются ингибиторы АПФ – 64,7%.

Таблица 5. Антигипертензивная терапия у обследованных больных АГ

Группа препаратов	Больные, получающие препараты данной группы, n (%)	Препарат	Больные, получающие данный препарат, n (%)	Средняя суточная доза препарата, мг (M±σ)
β-Блокаторы	7 (17,1%)	Метопролол	5 (12,2%)	30,54±8,48
		Атенолол	1 (2,4%)	50,00
		Пропранолол	1 (2,4%)	40,00
Ингибиторы АПФ	13 (31,7%)	Эналаприл	11 (26,8%)	9,38±1,75
		Периндоприл	2 (4,9%)	3,00±1,00
Антагонисты Са	5 (12,2%)	Нифедипин	4 (9,8%)	27,50±7,50
		Верапамил	1 (2,4%)	240,00
Диуретики	10 (24,4%)	Гипотиазид	2 (4,9%)	12,50±0,00
		Индапамид	7 (17,1%)	2,32±0,18
		Фуросемид	1 (2,4%)	40,00

Затем следуют диуретики (40,5%), антагонисты кальция (23,6%), β-адреноблокаторы (18,9%). Назначение препаратов других классов составляет менее 10%, наиболее редко назначаются антагонисты рецепторов ангиотензина II (0,23%) [6]. В нашей выборке практически сохраняются указанные закономерности, однако обращает на себя внимание значительно более редкое назначение ингибиторов АПФ и антагонистов кальция, чем в российской популяции.

С учётом полученных данных о назначении медикаментов и анализа литературы пациенты с АГ в зависимости от получаемой антигипертензивной терапии были разделены на 2 группы: пациенты, принимавшие ингибитор АПФ эналаприл в средней суточной дозе 10 мг в течение более 6 мес (11 человек, 26,8%), и пациенты, у которых терапия АГ была основана на других классах антигипертензивных средств (12 пациентов, 29,2%).

При корреляционном анализе обнаружены прямая связь между приемом эналаприла и СРГ и обратная между приемом этого препарата и СРА, а также показателем ЭКГ ZI I (рис. 3).

Клинические показатели больных АГ, получавших и не получавших эналаприл, представлены в табл. 6.

Среди пациентов, получавших эналаприл, преобладали женщины ($\chi^2=3,903$; $p=0,048$), больные не различались по интенсивности курения ($\chi^2=0,017$; $p=0,896$), частоте абдоминального ожирения ($\chi^2=0,575$; $p=0,448$), степени АГ ($\chi^2=1,406$; $p=0,495$), наличию сахарного диабета ($\chi^2=2,377$; $p=0,123$), частоте гиперхолестеринемии ($\chi^2=0,360$; $p=0,549$) и гипертриглицеридемии ($\chi^2=0,005$; $p=0,823$).

Больные АГ 2 групп не различались по частоте приема β-блокаторов ($\chi^2=0,441$; $p=0,507$), антагонистов Са ($\chi^2=0,001$; $p=0,977$), мочегонных средств ($\chi^2=3,535$; $p=0,060$), ацетилсалициловой кислоты

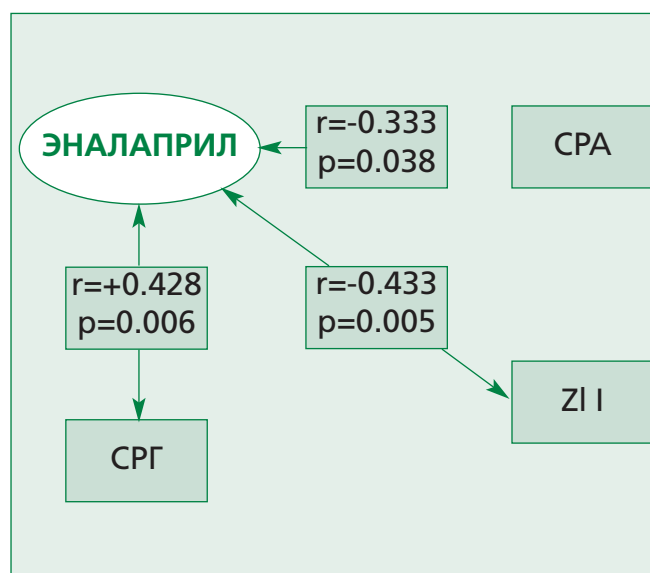


Рис. 3. Связь между приемом эналаприла пациентами с АГ и сосудистой реактивностью микроциркуляторного русла и ЭКГ.

($\chi^2=0,001$; $p=0,977$). Больные АГ из группы эналаприла чаще принимали триметазидин ($\chi^2=4,228$; $p=0,040$).

Показатели СР микроциркуляторного русла и ЭКГ у больных АГ, получавших и не получавших лечение эналаприлом, представлены в табл. 7.

У больных АГ, получавших эналаприл, показатели СРГ были выше, что свидетельствует об их больших депрессорных сосудистых резервах, чем у пациентов, не получавших этот препарат. СРА, ИСА1 и ZI I в группе эналаприла ниже, чем в контрольной (18,03 и 27,63 соответственно, $p=0,033$).

У больных АГ, получавших эналаприл, уровень ИСА2 был ниже, чем у больных без терапии эналаприлом.

Среди больных, принимавших эналаприл, жен-

Таблица 6. Клинические показатели у больных АГ, получавших и не получавших эналаприл ($M \pm m$)

Показатель	Больные, получавшие эналаприл	Больные, не получавшие эналаприл	p
Возраст, лет	55,63±4,03	47,30±2,56	0,147
Рост, м	1,59±0,03	1,71±0,01	<0,001
Вес, кг	78,25±8,20	83,97±2,50	0,379
Индекс Кетле, кг/м ²	30,62±2,50	28,52±0,70	0,268
Окружность талии, см	101,00±5,62	98,24±2,20	0,601
АДс, мм рт.ст.	147,00±4,46	140,61±2,69	0,286
АДд, мм рт.ст.	92,75±3,60	96,70±2,63	0,489
ОХС, ммоль/л	6,20±0,72	6,34±0,34	0,860
α-ХС, ммоль/л	1,61±0,18	1,45±0,13	0,702
ТГ, ммоль/л	1,36±0,38	1,67±0,17	0,532

щин было больше, они принимали также триметазидин и были ниже ростом. Поэтому для проверки истинности выявленных ассоциаций был проведен парциальный корреляционный анализ, где в качестве контроля использовали переменные – женский пол, рост и прием триметазидина. Результаты парциального корреляционного анализа представлены в табл. 8.

Истинными оказались лишь 2 ассоциации: связь приема эналаприла с СРГ и ИСА1.

При артериальной гипертензии у человека была доказана эндотелиальная дисфункция для периферической, коронарной микро- и макроциркуляции и почечного кровотока [7,8].

Основной причиной программируемой гибели эндотелиоцитов при артериальной гипертензии и других факторах риска развития атеросклероза служит свободнорадикальное повреждение клеток [9]. При этом увеличение содержания активных форм кислорода не только является результатом повышенного их образования, но и может служить отражением дефицита естественных сквенджеров [9,10]. В условиях дефицита супероксид дисмутазы активные формы кислорода взаимодействуют с оксидом азота, что приводит к образованию пероксинитритов. Последние вызывают перекисное окисление липидов, нитрозирование незаменимой аминокислоты тирозина и повреждение ДНК в клетках. Нарушение баланса между оксидом азота и активными формами кислорода ведет к экспрессии провоспалительных молекул в эндотелиальных клетках и дальнейшему прогрессированию атеросклероза. Важную роль в гиперпродукции супероксидных анионов играет ангиотензин II. Поэтому крайне показано назначение

Таблица 7. Показатели сосудистой реактивности микроциркуляторного русла и ЭКГ у больных АГ, получавших и не получавших терапию эналаприлом ($M \pm m$)

Показатель	Больные, получавшие эналаприл	Больные, не получавшие эналаприл	p
СРГ, усл.ед.	69,71±2,80	50,55±3,74	0,017
СРАц, усл.ед.	67,04±4,09	54,78±3,77	0,127
СРА, усл.ед.	513,81±122,69	867,23±72,02	0,029
ИСА1	7,78±2,02	24,73±4,07	0,045
ZI I, %	4,22±1,29	10,17±0,98	0,007

Таблица 8. Связь показателей СР микроциркуляторного русла и ЭКГ с приемом эналаприла у больных АГ. Контрольные переменные: женский пол, рост, прием триметазидина

Корреляционные пары	r	p
СРГ - лечение эналаприлом	0,456	0,004
СРА - лечение эналаприлом	0,294	0,082
ИСА1 - лечение эналаприлом	0,377	-0,023
ИСА2 - лечение эналаприлом	0,092	-0,593
ZI I - лечение эналаприлом	0,210	0,211

ингибиторов АПФ при дисфункции эндотелия, ассоциированной с АГ.

Обсуждаются, по крайней мере, 2 основных механизма влияния ингибиторов АПФ на эндотелиальную функцию [11].

Во-первых, вазодилаторные эффекты ингибиторов АПФ можно объяснить эндотелийзависимыми реакциями, связанными со свойствами ингибиторов АПФ предотвращать расщепление брадикинина. Брадикинин является мощным стимулятором высвобождения эндотелийзависимых расслабляющих факторов, таких как оксид азота, эндотелийзависимый фактор гиперполяризации и простациклин [12].

Другим механизмом воздействия ингибиторов АПФ на эндотелиальную функцию является блокада образования ангиотензина II, который рассматривается как индуктор оксидантного стресса [13].

Способность ингибиторов АПФ улучшать эндотелиальную функцию и тормозить процессы атерогенеза впервые продемонстрирована в исследовании TREND [14]. Это первое клиническое исследование, подтвердившее данные многочисленных экспериментальных работ о наличии у ингибиторов АПФ эндотелиймодулирующих и антиатеросклеротических свойств.

Наше исследование также подтвердило выраженное положительное действие ингибитора АПФ эналаприла на показатели сосудистой реактивности микроциркуляторного русла у пациентов с АГ, что доказывает необходимость более широкого применения этой группы антигипертензивных препаратов в нашей популяции.

Выводы

1. В исследуемой выборке пациентов была выявлена связь между наличием артериальной гипертонии и липидными нарушениями: гиперхолестеринемией в 61% случаев, гипертриглицеридемией в 27% случаев.

2. Установлена неадекватность проводимой антигипертензивной терапии пациентам с АГ в исследуемой выборке: редкое назначение ингибиторов АПФ (31,7%), антагонистов кальция (12,2%). У 43% пациентов с АГ отсутствовала регулярная терапия.

3. Длительный приём ингибитора АПФ эналаприла приводил к уменьшению степени выраженности гипертрофии левого желудочка (снижение показателя ZI).

4. Антигипертензивная терапия, основанная на приеме эналаприла, приводит к улучшению депрессорных показателей сосудистой реактивности микроциркуляторного русла в сравнении с другими режимами терапии (СРГ 69,1 и 50,5 усл.ед. соответственно).

Литература

1. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT). JAMA. 2002;288:2981-2997.
2. Шальнова С.А. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России. С.А. Шальнова, Р.Г. Оганов, А.Д. Деев. Кардиоваскуляр. терапия и профилактика, 2004;4:4-11.
3. Dzau V., Bernstein K., Celermaier D. et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. Am J Cardiol 2001;88:Suppl L:1-20.
4. Николаев К.Ю., Пархоменко Е.И., Лифшиц Г.И. и др. Воспроизводимость показателей эндотелий-зависимой сосудистой реактивности микроциркуляторного русла. Омский научный вестник. - 2005;1:198-200.
5. Останькович А.А., Кузнецов А.А., Лапицкая И.В. и др. Детекция гипертрофии левого желудочка по диаграмме информационного состояния на компьютерной ЭКГ. Патология кровообращения и кардиохирургия, 2003;2:67-72.
6. Кобалава Ж.Д., Склизова Л.А., Котовская Ю.В., и др. Представления об артериальной гипертонии у пожилых и реальная клиническая практика в России (результаты I этапа российской научно-практической программы АРГУС). Кардиология, 2001;7:11-14.
7. Taddei S., Virdis A., Mattei P. Et al. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of hypertension. Hypertension. 1993;21:929-933
8. Rizzoni D., Porteri E., Castellano M. et al. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure. Hypertension. 1998;31 (pt 2):335-341.
9. Vanhoutte PM., Boulanger CM. Endothelium-dependent responses in hypertension. Hypertens Res 1995 Jun;18(2):87-98
10. Panza JA. Endothelial dysfunction in essential hypertension. Clin Cardiol 1997 Nov;20(11 Suppl 2):II-26-33
11. Scholkens B.A., Unger T. ACE Inhibitors, Endothelial function and Atherosclerosis. Amsterdam Media Medica Publications. March 1993
12. Bonner G., Preis S., Schunck U et al. Hemodynamic effects of bradykinin on systemic and pulmonary circulation in healthy and hypertensive humans. J Cardiovasc Pharmacol 1990;15 (suppl 6): 46-56.
13. Griendling K.K., Minieri C.A., Ollerenshaw J.D. et al. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. Circ. Res. 1994;74:1141-1148
14. Mancini GBJ., Henry Gc., Macaya C., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. Circulation. 1996; 94:258-265.