

Изменения структурно-функциональных свойств плечевых артерий у больных артериальной гипертензией при лечении ингибитором ангиотензин-превращающего фермента

Мельникова Л. В.

Пензенский институт усовершенствования врачей. Пенза, Россия

Цель. Изучить влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) фозиноприла на структурно-функциональные особенности плечевых артерий (ПА) у больных эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ).

Материал и методы. Обследованы 32 больных ЭАГ (15 мужчин, 17 женщин в возрасте 27-59 лет, средний возраст $45,6 \pm 11,7$). Проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) ПА и эхокардиография (ЭхоКГ). Анализировали параметры ремоделирования ПА: толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ), диаметр (D) просвета, соотношение стенка-просвет (с/п), а также эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) ПА при пробе с реактивной гиперемией, параметры центральной гемодинамики.

Результаты. На фоне лечения фозиноприлом в течение полугода у больных АГ наблюдалось уменьшение ТКИМ без изменения внутрипросветного D и повышения ЭЗВД ПА.

Заключение. Лечение больных АГ ИАПФ фозиноприлом дает отчетливый положительный эффект в отношении структурно-функциональных свойств ПА.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фозиноприл, плечевые артерии.

Поступила 14/01-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(2): 35-38

ACE inhibitor effects of brachial artery structure and function in patients with arterial hypertension

Melnikova L. V.

Penza University of Medical Post-Diploma Education. Penza, Russia

Aim. To investigate the effects of an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor fosinopril on the structural and functional parameters of brachial arteries (BA) in patients with essential arterial hypertension (EAH).

Material and methods. The study included 32 EAH patients: 15 men and 17 women aged 27-59 years (mean age $45,6 \pm 11,7$ years). BA ultrasound and echocardiography (EchoCG) were performed with the use of the Vivid 7 Dimension device (USA). The following parameters of BA remodelling were analysed: intima-media thickness (IMT), lumen diameter (D), and wall-to-lumen (W/L) ratio. BA endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) was assessed in the reactive

hyperemia test. Central hemodynamic parameters were also assessed.

Results. In EAH patients, the six-month fosinopril treatment was associated with BA IMT reduction, but not with substantial intraluminal diameter changes, or increased endothelium-dependent vasodilatation.

Conclusion. Among EAH patients, an ACE inhibitor fosinopril demonstrated a marked improvement in BA structural and functional parameters.

Key words: Arterial hypertension, fosinopril, brachial arteries.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(2): 35-38

Основными задачами лечения артериальной гипертензии (АГ) является не только достижение целевого уровня артериального давления (АД), но и предупреждение поражения органов мишеней (ПОМ), снижение риска ассоциированных клинических состояний (АКС), смертности [1]. Состояние сосудистой стенки при данном заболевании привлекает все больший интерес исследователей с точки зрения перспективности лечебного воздействия и профилактики сосудистых катастроф (Expert consensus document on arterial stiffness, 2006; Европейские рекомендации по проблеме АГ, 2007). Растет интерес к механическим параметрам сосудистой стенки, что связано также с использованием неинвазивных методов исследования кровеносной

системы человека, позволяющих производить контроль над изменениями сосудистой стенки в динамике без вреда для здоровья больного. Доказана принципиальная возможность улучшения состояния сосудов в результате терапевтического лечения [2]. Однако проведенные исследования в большей степени касаются изучения сосудистой жесткости на примере крупных артерий эластического типа. Многообразие патофизиологических механизмов артериальной АГ предполагает участие в них сосудов как эластического, так и мышечного типов. Влияние медикаментозного лечения на структурно-функциональные свойства артерий мышечного типа, к которым относятся плечевые артерии (ПА), изученно мало.

© Мельникова Л.В., 2011

Факс: (8412) 43-58-97

E-mail: mmlv@mail.ru

[Мельникова Л. В. – заведующая кафедрой ультразвуковой диагностики]

Материал и методы

В исследование были включены 32 больных АГ (15 мужчин, 17 женщин в возрасте 27-59 лет (средний возраст $45,6 \pm 11,7$). Продолжительность АГ в группе (гр.) наблюдения (ОГ) составила 3-9 лет ($5,4 \pm 2,3$ лет). При исходном обследовании систолическое АД (САД) у пациентов находилось в диапазоне 135-165 мм рт.ст. ($148,1 \pm 22,9$ мм рт.ст.), диастолическое (ДАД) — 70-115 мм рт.ст. ($91,5 \pm 8,5$ мм рт.ст.).

Критерии включения: ЭАГ, установленная согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии, 2010, наличие информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: вторичный характер АГ, наличие АКС, СД, нарушений сердечного ритма, неудовлетворительная ультразвуковая визуализация ПА.

На первом этапе исследования критериям включения и исключения соответствовали 48 больных ЭАГ. Через 1 мес. лечения фозиноприлом в дозе 10 мг/сут. целевой уровень АД <130 и 80 мм рт.ст. был достигнут у 20 (42%). У пациентов с неполным антигипертензивным эффектом доза препарата была увеличена до 20 мг/сут., и после этого АД эффективно корригировалось у 32 исследуемых (66%). Отсутствие антигипертензивного эффекта потребовало добавления дополнительных препаратов у 13 больных. Эти лица, а также 3 человека, самостоятельно прекратившие прием препаратов, были исключены из этой работы.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) ПА и эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялись на аппарате Vivid 7 Dimension (США). В течение всего исследования изображение ПА синхронизировалось с R-зубцом на электрокардиограмме (ЭКГ); все измерения диаметра (D) и толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ ПА) производились в конце диастолы. Определялось соотношение стенка-просвет (ТИМ ПА / D).

Для изучения вазорегулирующей функции эндотелия проводили определение эндотелий-зависимой дилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) по методу, описанному Celermajer D.S., et al. [3]. D ПА оценивался исходно (после 10-минутного отдыха пациента), и через каждые 30 сек после декомпрессии манжеты до восстановления исходного D. Фиксировалось время восстановления исходного D (t, мин). ЭЗВД ПА вычисляли по формуле:

$$\text{ЭЗВД} = \{(D2 - D1) / D1\} \cdot 100\%,$$

где D2 — максимальный D ПА через 60 или 90 сек. после декомпрессии манжеты, D1 — исходный диаметр ПА.

Рассчитывалась скорость восстановления просвета плечевой артерии (V) по формуле, предложенной автором:

$$V = (D2 - D1) / t \times 60,$$

где t — время восстановления просвета (мин).

При ЭхоКГ определялись конечный диастолический (КДР), конечный систолический размеры (КСР) ЛЖ, вычислялись ударный (УО) и конечный диастолический

объемы (КДО) по формуле L.Teicholts. Рассчитывались минутный объем крови (МОК):

$$\text{МОК} = \text{УО} \times \text{ЧСС},$$

где ЧСС — частота сердечных сокращений;

общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) по формуле Франка:

$$\text{ОПСС} = (\text{АДср} \times 80) / \text{МОК},$$

где АДср — среднее артериальное давление по формуле Хиккема:

$$\text{АДср} = (\text{САД} + 2 \times \text{ДАД}) / 3;$$

удельное периферическое сопротивление (УПС):

$$\text{УПС} = \text{ОПСС} / \text{ППТ (ед. Уиггерса)} [4],$$

где ППТ — площадь поверхности тела по Дюбуа;

сердечный индекс (СИ):

$$\text{СИ} = \text{МОК} / \text{ППТ}.$$

Первое УЗИ пациентов проводили после 3-дневной отмены всех лекарственных препаратов. После этого назначалось лечение фозиноприлом 10 мг/сут. Других антигипертензивных препаратов (АГП) больные не принимали. Наблюдение за динамикой АД производилось ежемесячно путем его офисного измерения. Структурно-функциональные особенности ПА оценивали через 1 мес. и 6 мес. от начала лечения.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ Statistica 6.0. При анализе материала рассчитывались средние величины (M), их стандартные отклонения (σ). При сравнении средних значений использовали двусторонний t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок, при неравномерности распределения применялись непараметрические критерии Mann-Whitney и Wilcoxon. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

При лечении фозиноприлом группы (гр.) больных АГ определялся отчетливый антигипертензивный эффект (таблица 1). При этом снижалось как систолическое САД со $148,1 \pm 22,9$ до $135,2 \pm 19,4$ мм рт.ст. ($p=0,01$), так и ДАД с $91,5 \pm 8,5$ до $84,5 \pm 10,9$ мм рт.ст. ($p=0,005$) уже в течение первого мес исследования. Обращало на себя внимание уменьшение УПС с $1060,8 \pm 271,3$ до $897,5 \pm 186,4$ ед. Уиггерса ($p=0,006$) через 6 мес. проводимой терапии. ЧСС и СИ достоверно не изменялись.

Анализ структурно-функциональных особенностей ПА на фоне лечения представлен в таблице 2. Параметры ремоделирования ПА достоверно менялись за счет уменьшения ТКИМ через 6 мес. наблюдения. Вместе с тем, соотношение ТИМ / D снизилось от $0,12 \pm 0,01$ до $0,10 \pm 0,02$ ($p=0,0001$) уже через мес.

ЭЗВД ПА, определяемая при пробе с реактивной гиперемией, значительно увеличилась через 6 мес. лечения от $8,1 \pm 2,2\%$ исходно до $11,2 \pm 3,2\%$ ($p=0,0001$). При этом время восстановления просвета ПА увеличилось через полгода лечения

Таблица 1

Параметры центральной гемодинамики на фоне лечения фозиноприлом, n=32 ($M \pm \sigma$)

Показатели	Исходные значения (1)	Через 1 мес. лечения (2)	Через 6 мес. лечения (3)	p		
				1-2	1-3	2-3
САД, мм рт.ст.	148,1±22,9	135,2±19,4	132,5±21,0	0,01	0,006	нд
ДАД, мм рт.ст.	91,5±8,5	84,5±10,9	82,1±9,4	0,005	0,0001	нд
ЧСС, уд/мин	67,1±9,7	65,3±11,2	64,9±13,1	нд	нд	нд
УПС, ед. Уиггерса	1060,8±271,3	905,9±188,4	897,5±186,4	нд	0,006	нд
СИ, л/м ²	2,4±0,7	2,3±0,5	2,2±0,4	нд	нд	нд

Примечание: нд – различия недостоверны.

Таблица 2

Структурно-функциональные особенности ПА на фоне лечения фозиноприлом, n=32 ($M \pm \sigma$)

Показатели	Исходные значения (1)	Через 1 мес. лечения (2)	Через 6 мес. лечения (3)	p		
				1-2	1-3	2-3
D, мм	3,6±0,5	3,7±0,6	3,6±0,5	нд	нд	нд
ТКИМ, мм	0,42±0,06	0,39±0,08	0,37±0,08	нд	0,006	нд
ТИМ / D	0,12±0,01	0,10±0,02	0,10±0,03	0,0001	0,0006	нд
ЭЗВД, %	8,1±2,2	8,6±3,4	11,2±3,2	нд	0,0001	0,002
t, мин	3,6±1,5	3,8±1,5	4,4±1,5	нд	0,03	нд
V, $\times 10^{-5}$ см/с	19,1±8,4	22,8±2,0	23,1±7,1	0,01	0,04	нд

Примечание: нд – различия недостоверны.

с $3,6 \pm 1,5$ до $4,4 \pm 1,5$ мин ($p=0,03$), а скорость восстановления просвета изменилась с $19,1 \pm 8,4$ до $22,8 \pm 2,0 \times 10^{-5}$ см/с ($p=0,01$) уже через мес.

Обсуждение

В настоящее время известна взаимосвязь между повышением уровня АПФ в сыворотке крови и утолщением интимы и меди артерий [5]. Уменьшение гипертрофии гладкомышечных клеток (ГМК) артерий и артериол при лечении этими препаратами связано с торможением их миграции и пролиферации, а также со снижением образования в эндотелии сосудов эндотелина, оказывающего влияние на продукцию роста эндотелия [6,7]. Данные, полученные в настоящем исследовании, также выявили уменьшение ТКИМ в ПА.

По данным исследования [8] применение ИАПФ рамиприла достоверно увеличивало просвет крупных периферических артерий. В представленном исследовании расширения внутрисосудового D ПА не наблюдалось. С этим согласуются утверждения других авторов о том, что сосудорасширяющее действие ИАПФ проявляется в основном на уровне мелких артериол, венул, сосудов МЦ [9], к которым ПА не относятся. Подтверждением вазодилатирующего действия фозиноприла на мелкие резистентные сосуды являлось достоверное уменьшение УПС.

В перекрестном исследовании, посвященном изучению действия препаратов различных групп (квинаприла, лозартана, эналаприла и амлодипина) на вазодилатацию, опосредованную увеличением кровотока, выявлена неодинаковая антиангинозная активность ИАПФ [10] за счет повышенной аффинности липофильных препаратов (квинаприл) к АПФ в тканях в результате чего сдерживается образование ангиотензина II (АТ II) в тканях. Известно, что фозиноприлат обладает высокой липофильностью, которая позволяет эффективно подавлять активность не только циркулирующей, а и тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [11].

ЭЗВД повысилась через 6 мес. лечения. Это согласуется с данными других авторов, которые указывают на эффективность ИАПФ в плане улучшения функции эндотелия [12]. Увеличение времени и скорости восстановления исходного D ПА при пробе с ЭЗВД также свидетельствовало об увеличении сосудодвигательной функции эндотелия ПА на фоне действия фозиноприла уже через месяц приема этого препарата.

Заключение

Лечение больных ЭАГ ИАПФ фозиноприлом дает отчетливый положительный эффект в отношении структурно-функциональных свойств ПА.

Литература

1. Shalnova S.A., Deev A.D., Vihireva O.V., et al. The prevalence of hypertension in Russia. Informativeness, treatment and control. Profil zabol ukrep zdor 2001; 2: 3-7. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информативность, лечение, контроль. Профил забол укреп здор 2001; 2: 3-7).
2. Bojcov A. Vessels as a base and a target of hypertension. Bol serd sosud 2006; 3: 35-40. Russian (Бойцов А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертензии. Бол серд сосуд 2006; 3: 35-40).
3. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 8828.
4. Wetinin V.V., Beresten' N.F. Cardioconcording dopplerosonography. M.: Medicina 2002: 240 p. Russian (Щетинин В.В., Берестень Н.Ф. Кардиосовместимая доплерография. М.: Медицина 2002; 240 с).
5. Bonithon-Kopp C., Ducimetiere P., Touboul P.-J., et al. Plasma angiotensin-converting enzyme activity and carotid wall thickening. Circulation 1994; 89: 952-4.
6. Sidorenko V.A., Preobrazhenskij D.V. The range of clinical applications of angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. Kardiologija 1998; 3: 85-90. Russian (Сидоренко В.А., Преображенский Д.В. Диапазон клинического применения ингибитора ангиотензин-превращающего фермента квинаприла. Кардиология 1998; 3: 85-90).
7. Mancini G.B.J., Henry G.P., Macay C., et al. Angiotensin converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND study. Circulation 1996; 94: 258-65.
8. Filatova E.V., Vihert O.A., Rogoz N.M., et al. Comparison of the effect of Capoten (captopril) and ramipril on the circadian blood pressure and peripheral hemodynamics in patients with arterial hypertension combined with diabetes mellitus. Ter arhiv 1996; 68(5): 67-70. Russian (Филатова Е.В., Вихерт О.А., Рогоза Н.М. и др. Сравнение влияния капотена (каптоприла) и рамиприла на суточный профиль артериального давления и периферическую гемодинамику больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом. Тер архив 1996; 68(5): 67-70).
9. Chernov Ju.N., Batiyeva G.A., Provorotov V.M., et al. ACE inhibitors: characteristics of clinical application. V mire lekarstv 1999; 1: 13-21. Russian (Чернов Ю.Н., Батищева Г.А., Проворотов В.М. и др. Ингибиторы АПФ: особенности клинического применения. В мире лекарств 1999; 1: 13-21).
10. Anderson T.J., Elstein E., Haber H., et al. Comparative study of ACE-Inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow mediated vasodilatation in patients with coronary disease (BANFF Study). JACC 2000; 35: 60-6.
11. Krasnova E.A. Fozikard in the treatment of hypertension. RMZ 2006; 14(4): 230-4. Russian (Краснова Е.А. Фозикард в лечении артериальной гипертензии. РМЖ 2006; 14 (4): 230-4).
12. Balkarov I.M., Shonichev D.G., Kozlova V.G. Some approaches to improve the quality of treatment for patients with hypertension. Ter arhiv 2000; 1: 47. Russian (Балкаров И.М., Шоничев Д.Г., Козлова В.Г. Некоторые подходы к повышению качества лечения пациентов с артериальной гипертензией. Тер архив 2000; 1: 47).