

Д.В. Небиеридзе ... Изучение органопротективных свойств эналаприла

Изучение органопротективных свойств ингибитора ангиотензин-превращающего фермента эналаприла при лечении артериальной гипертензии

Д.В. Небиеридзе, С.Н. Толпыгина, Е.В. Шилова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России.
Москва, Россия

Study of organoprotective properties of angiotensine-converting enzyme inhibitor enalapril in patients with arterial hypertension

D.V. Nebieridze, S.N. Tolpygina, E.V. Shilova

State research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Public Health of the Russian Federation.
Moscow, Russia

Цель исследования. Изучить антигипертензивную эффективность, влияние на микроциркуляцию (МКЦ), эндотелиальную функцию и функцию почек 12 недельной терапии эналаприлом (Энареналом®) у больных гипертонической болезнью (ГБ).

Материалы и методы. В исследование включены 30 больных артериальной гипертензией (АГ) I-II степени: 14 мужчин и 16 женщин 24-73 лет (средний возраст $55,7 \pm 2,1$), с длительностью ГБ $12,4 \pm 1,8$ лет. Состояние МКЦ изучалось методом лазерной доплеровской флоуметрии. Состояние эндотелиальной функции оценивалось по эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗДВ) в пробе с реактивной гиперемией. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определялась по пробе Реберга за 24 часа.

Результаты. На фоне 12 недель терапии Энареналом® у больных достоверно снизилось артериальное давление (АД): со $157,4 \pm 2,3/93,6 \pm 1,7$ до $132,6 \pm 6,5/85,5 \pm 2,0$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) с достижением целевого АД у 60% больных. Выявлено корригирующее действие Энаренала® на все диагностированные патологические типы МКЦ за счет уменьшения спазма и разгрузки веноулярного звена МЦК русла, что сопровождается улучшением тканевой перфузии. Изменение ЭЗДВ на фоне терапии не было статистически достоверным в связи с тем, что, несмотря на эффективное снижение АД, другие факторы риска не были скорректированы. Через 1 месяц терапии в целом достоверно увеличилась СКФ с $82 \pm 3,5$ мл/мин до $110,8 \pm 9,0$ мл/мин $p < 0,05$, оставаясь на этом уровне после 3 месяцев лечения ($111,2 \pm 10,2$ мл/мин). Исходно сниженная СКФ увеличилась с $72,9 \pm 3,6\%$ до $105,5 \pm 10,8\%$ ($p < 0,01$); нормальная СКФ не изменилась ($97,1 \pm 3,6\%$ против $96,3 \pm 6,0\%$). Разнонаправленная динамика СКФ у больных с исходно нормальной и сниженной СКФ свидетельствует об улучшении функционального состояния почек и нефропротективном эффекте Энаренала®.

Заключение. Терапия Энареналом® оказывает не только адекватный антигипертензивный эффект с нормализацией АД у 60% больных АГ I-II степени, но и улучшает фильтрационную способность почек у больных с исходно сниженной СКФ, оказывает корригирующее влияние на состояние системы МКЦ за счет уменьшения спазма и разгрузки веноулярного звена МКЦ русла. Полученные данные свидетельствуют об органопротективном эффекте, основанном на улучшении перфузии тканей, потенциальной способности длительной терапии Энареналом® снижать риск развития хронической почечной недостаточности и улучшать прогноз выживаемости у больных ГБ.

Ключевые слова: Артериальная гипертензия, органопротективное действие, микроциркуляция, эндотелий-зависимая вазодилатация, функция почек.

Aim of the study. To study the antihypertensive efficacy, the influence on microcirculation (MC), endothelial function and renal function of 12 week enalapril (Enarenal®) therapy in patients with arterial hypertension.

© Коллектив авторов, 2003

101990, Москва, Петроверигский пер., 10
e-mail: oganov@online.ru

Артериальная гипертензия

Material and methods. Patients with arterial hypertension I-II stages (n=30): 14 men and 16 women aged 24 to 73 (mean age $55,7 \pm 2,1$) with mean arterial hypertension duration $12,4 \pm 1,8$ years were included in the study. The MC status was investigated by means of laser Doppler flowmetry. Endothelial function status was evaluated by endothelium-dependent vasodilatation (EDV) in reactive hyperemia test. The speed of glomerular filtration (SGF) was determined in Reberg test for 24 hours.

Results. After 12 week Enarenal® therapy reliable reduction of arterial hypertension: from $157,4 \pm 2,3/93,6 \pm 1,7$ to $132,6 \pm 6,5/85,5 \pm 2,0$ mm Hg ($p < 0,001$) achieving the aim pressure in 60 % patients was observed. Corrective effect of Enarenal® therapy on all diagnosed pathological types of MC due to spastic events reduction and relief of venular part of blood microcirculation leading to tissue perfusion improvement was discovered. The change of EDV during this therapy was not statistically reliable because, in spite of effective blood pressure reduction, other risk factors have not been corrected. After 1 month of therapy reliable increase of SGF (from $82 \pm 3,5$ ml/min to $110,8 \pm 9,0$ ml/min $p < 0,05$) remaining at the same level after 3-month treatment ($111,2 \pm 10,2$ ml/min) was determined. Initially diminished SGF increased from $72,9 \pm 3,6\%$ to $105,5 \pm 10,8\%$ ($p < 0,01$), and normal SGF was not changed ($97,1 \pm 3,6\%$ against $96,3 \pm 6,0\%$). Various dynamic of SGF in patients with initial normal and diminished level of SGF signifies the improvement of renal function and nephroprotective effect of Enarenal® therapy.

Conclusion. Enarenal® therapy shows not only adequate antihypertensive effect by normalization of arterial blood pressure in 60 % patients with arterial hypertension of I-II stages, but improves renal ability for filtration in patients with initially diminished SGF. It produces corrective effect on MC status due to spastic events reduction and venular part of blood microcirculation relief. Findings testify for organoprotective effect of therapy, based on tissue perfusion improvement and potential ability of prolonged Enarenal® therapy to reduce the risk of chronic renal insufficiency and improve prognosis of survival of patients with arterial hypertension.

Keywords. Arterial hypertension, organoprotective effect, microcirculation, endothelium-dependent vasodilatation, renal function.

Введение

В настоящее время требования, предъявляемые к антигипертензивной терапии, включают не только снижение артериального давления (АД) до целевого уровня, но и коррекцию сопутствующих факторов риска (ФР) и протективное действие на органы-мишени, поскольку конечной целью лечения артериальной гипертензии (АГ) служит максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности [1].

Органопротективное действие антигипертензивных препаратов активно изучается. Важным моментом в лечении больных АГ с поражением органов-мишеней является воздействие на ряд нейрогуморальных систем: симпатoadреналовую (САС), ренин-ангиотензиновую (РАС) и др., ответственных за развитие органических нарушений при АГ, среди которых поражение сердца, сосудов и почек [2,3,4]. Способность воздействовать на это звено патогенеза доказана для ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторов AT_1 рецепторов ангиотензина II (АП) и β -блокаторов.

Поражение почек при АГ на начальных стадиях характеризуется развитием гиперfiltrации — раннего маркера и основного

неиммунного механизма прогрессирования гипертонической нефропатии [5] с последующим постепенным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), преимущественно за счет уменьшения количества функционирующих нефронов, с исходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН). Мониторирование динамики СКФ у пациентов с АГ может помочь в выявлении ранних стадий поражения почек, а также в понимании закономерностей ее изменений на фоне антигипертензивной терапии. Последнее особенно важно, поскольку коррекция начальных нарушений фильтрационной способности почек с помощью антигипертензивной терапии потенциально способна замедлить формирование гипертонической нефропатии и предотвратить развитие ХПН.

Ранними маркерами сосудистых нарушений при АГ выступают эндотелиальная дисфункция (ЭД) и нарушение микроциркуляции (МКЦ), а информативным показателем ангиопротективного действия терапии является их коррекция.

Развитие фундаментальных и клинических знаний о роли сосудистого эндотелия в генезе ССЗ привело к установлению клинической значимости ЭД, которая в настоящее

время оценивается как ранняя фаза развития атеросклероза и атеротромбоза, а ее лечение считается важной клинической задачей. Эндотелий рассматривается в качестве терапевтической мишени в связи с 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. В настоящее время ЭД признается самостоятельным ФР ССЗ и служит терапевтической мишенью, поскольку существует мнение, что восстановление нормальной функции эндотелия может предупредить прогрессирование ССЗ [6,7].

Термином "микроциркуляция" пользуются для оценки структурно-функциональной единицы системы кровообращения, в которой происходит взаимодействие между током крови и клетками тканей для осуществления различных клеточных функций. Расстройства МКЦ играют важную роль в патогенезе многих ССЗ, а выявление нарушений МКЦ на различных участках сосудистого русла: артериолы, собственно капилляры, венулы, позволяет оценить тяжесть состояния больного с патоморфологических позиций, назначить адекватное лечение и оценить его эффективность для коррекции нарушений МКЦ т.к. большинство медикаментозных средств воздействуют на различные участки микроциркуляторного русла (МЦР).

Понимание характера изменений МКЦ, отражающих адекватность перфузии органов и тканей, при АГ и ее лечении может объяснить несоответствие реального и ожидаемого улучшения прогноза жизни больных АГ на фоне антигипертензивной терапии. Причиной такого несоответствия может быть ухудшение перфузии тканей при снижении системного АД.

Органопротективные свойства иАПФ достаточно хорошо известны, однако остается не до конца ясным механизм их реализации. Известно, что иАПФ увеличивают уровень тканевого брадикинина, [8-15] мощного стимулятора высвобождения эндотелий-зависимых факторов релаксации: NO, эндотелий-зависимый

фактор гиперполяризации и простациклин (PGI₂). Другим механизмом действия иАПФ является блокада образования АП, который рассматривается как индуктор окислительного стресса, снижающего активность NO. АП обладает противоположным действием по отношению к NO и в настоящее время признается его антагонистом. Ингибирование АПФ может восстанавливать баланс между двумя вазоактивными системами [16-18].

МЦР служит основным полем деятельности иАПФ, поскольку они обладают вазодилаторным эффектом на артериальное и венозное колена сосудистого русла, улучшают оксигенацию периферических тканей и оказывают антиагрегантный эффект [8, 9,12, 19-21].

Исследованию некоторых эффектов терапии иАПФ, эналаприлом (Энаренал®, Польша) на функциональное состояние почек, эндотелиальную функцию и МКЦ как маркеров органопротекции посвящено данное исследование.

Цель исследования: изучить антигипертензивную эффективность, влияния на МКЦ, эндотелиальную функцию и функцию почек 12 недельной терапии Энареналом® у больных гипертонической болезнью (ГБ).

Материалы и методы

В исследование включены 30 больных ГБ (14 мужчин и 16 женщин), 24-73 лет, (средний возраст 55,7±2,1), со средней продолжительностью ГБ 12,4±1,8 лет. У 30% больных имела место АГ I, у 70% II степени тяжести, согласно классификации ВОЗ 1999 г по уровню АД. Диагноз ГБ верифицирован при клиническом обследовании по двухэтапной схеме, предложенной НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова. Критериями исключения были: вторичные формы АГ; острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК); острый инфаркт миокарда (ОИМ) в анамнезе; стенокардия II-III функциональных классов по классификации Канадской ассоциации кардиологов; хроническая сердечная недостаточность (ХСН); нарушения ритма сердца, функции печени и почек; инсулин-зависимый и декомпенсированный инсулин-независимый сахарный диабет (СД).

АД клиническое определялось как среднее 3 измерений ручным сфигмоманометром в положении сидя после 5 минутного отдыха спустя 24-26 часов после приема препарата. Критерием антигипертензивной эффективности терапии считали снижение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) на 10% от исходного. За целевой уровень АД принимали АД ≤ 140/90 мм рт.ст.

Состояние МКЦ изучалось методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью аппарата ЛАКК-О1 (НПП "Лазма", Россия). ЛДФ позволяет диагностировать поражение сосудов МЦР, благодаря способности кожных сосудов быстро и разнообразно реаги-

Артериальная гипертензия

ровать на действие различных раздражителей, реакциями служат вазоконстрикция и вазодилатация, вызываемые сосудодвигательными нервами (относится к участкам кожи с большим количеством артериоловеноулярных анастомозов) или обусловленные состоянием базального тонуса сосудов.

После регистрации исходной ЛДФ-граммы в течение 3 мин в состоянии покоя последовательно проводили функциональные пробы (дыхательную и окклюзионную). Анализировались статистические параметры ЛДФ-сигнала: показатель микроциркуляции (ПМ), его среднеквадратичное отклонение (СКО или δ) и коэффициент вариации (Kv). Изучались амплитуды: низкочастотных колебаний кровотока (A_{LF}), высокочастотных колебаний кровотока (A_{HF}) и пульсовых колебаний кровотока (A_{CF}). Определяли внутрисосудистое сопротивление ($A_{CF}/ПМ \cdot 100\%$), индекс, характеризующий эффективность микроциркуляции (ИЭМ) и резерв капиллярного кровотока (РКК).

Эндотелиальная функция оценивалась по эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗДВ) — приросту диаметра плечевой артерии (ДПА) в пробе с реактивной гиперемией на аппарате для ультразвукового исследования высокого разрешения. Прирост ДПА и скорости кровотока (СК) в ПА после 4 минутной окклюзии и через 30 и 60 секунд после ее прекращения определяли в % от исходного значения.

СКФ исследовалась в пробе Реберга за 24 часа по формуле (креатинин мочи/креатинин крови) $\cdot$ минутный диурез (мл/мин) $\cdot$ 1,83 /площадь поверхности тела (m^2). За норму принимали СКФ=97-137 мл/мин для мужчин и 88-128 мл/мин для женщин. Параметрами безопасности рассматривали динамику содержания электролитов (калий, натрий), креатинина и печеночных ферментов.

Дизайн исследования. После 2 недель отмены предшествующей антигипертензивной терапии на 4 недели больным назначался Энаренал® в дозе 5-10 мг в сутки однократно, утром (1 этап терапии). По окончании 1 этапа пациентам, не достигшим целевого уровня АД, доза Энаренала® увеличивалась в 2 раза (2 этап). Суммарная длительность терапии составляла 12 недель. Контрольные исследования (АД, биохимические анализы крови, проба Реберга) выполнялись в начале, через 8 и 12 недель терапии; манжеточная проба и ЛДФ — исходно и после 12 недель терапии.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета компьютерных программ, предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализов. Для оценки динамики показателей на фоне лечения использовался парный, непараметрический метод анализа по Вилкоксоу. Различия считались достоверными при $p < 0,05$; при $p < 0,1$ отмечалась тенденция к отличию сравниваемых величин. Корреляционный анализ выполнялся по методу Спирмана. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

Анализ распространенности ФР ССЗ: АГ, гиперлипидемия, СД, курение, ожирение, возраст > 55 лет, среди больных, вошедших в исследование, показал, что 6,7% из них имели сочетание 2 ФР, 36,7% — 3 ФР, 43,3% — 4 ФР и 13,3% — 5 ФР.

Исходно среднее по группе САД составило $157,4 \pm 2,3$ мм рт.ст., ДАД $93,6 \pm 1,7$ мм рт.ст. На фоне 4 недельной терапии Энареналом® отмечено достоверное снижение АД в целом по группе: САД снизилось со $157,4 \pm 2,3$ до $141,2 \pm 2,3$ мм рт.ст. ($\Delta = -16,1 \pm 2,2$; $p < 0,0001$) и ДАД с $93,6 \pm 1,7$ до $88,6 \pm 1,9$ мм рт.ст. ($\Delta = -5,0 \pm 1,1$; $p < 0,001$) (рисунок 1).

Антигипертензивный эффект на фоне 4 недель терапии Энареналом® по АД имел место у 70%, нормализация САД у 50%, ДАД у 53%, а нормализация обоих показателей достигнута только у 45% больных, среди которых 60% составили пациенты с I и 40% с II степенью АГ.

15 пациентам (среди них 40% с I степенью, 60% со II степенью АГ), не достигшим целевого уровня АД на фоне 4 недель терапии Энареналом®, его дозу удвоили. Средняя по группе доза Энаренала® на 2 этапе составила $18,1 \pm 2,9$ мг/сутки (от 5 до 30 мг/сутки). Пациенты, у которых потребовалось увеличение дозы, имели более высокие цифры АД в конце 1 месяца терапии: $161,1 \pm 2,3/96,5 \pm 2,5$ мм рт.ст. против $154,2 \pm 3,1/91,0 \pm 2,1$ мм рт.ст. ($p < 0,01$ для САД и $p = 0,02$ для ДАД); после 3-х месяцев терапии: $144,2 \pm 5,7/90,7 \pm 3,1$ мм рт.ст. против $120,0 \pm 11,3/77,8 \pm 3,4$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). При сравнении исходных характеристик у больных с достаточным и недостаточным антигипертензивным эффектом на первом этапе терапии выявились достоверные различия в индексе массы тела (ИМТ): $29,6 \pm 1$ кг/ m^2 против $31,4 \pm 0,8$ кг/ m^2 ; ($p < 0,05$). В результате увеличения дозы Энаренала® в целом отмечалось достоверное снижение САД по сравнению с уровнем в конце 4 недель терапии ($\Delta = -8,6 \pm 2,9$; $p < 0,05$) и тенденция к снижению ДАД ($\Delta = -3,1 \pm 1,4$; $p = 0,07$).

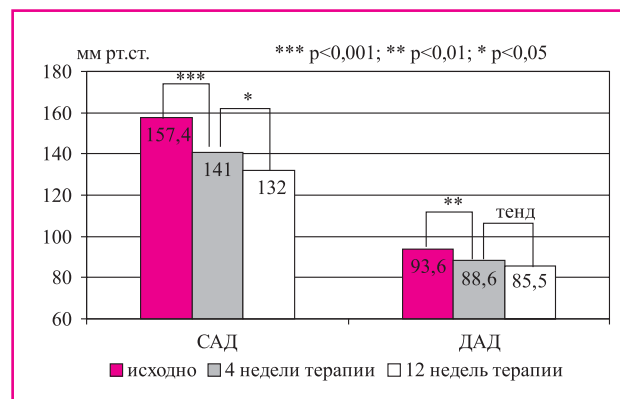


Рис. 1 Динамика АД у больных ГБ на фоне 12 недель терапии Энареналом® (n=29).

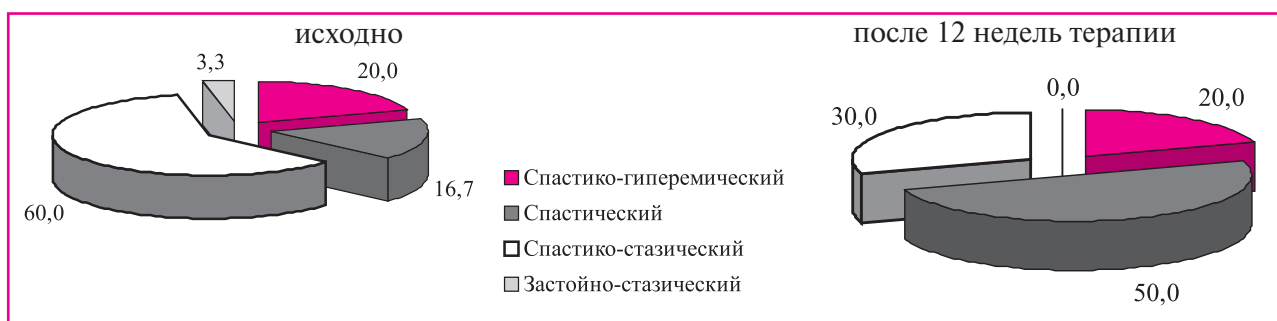


Рис. 2 Динамика распространенности гемодинамических типов МКЦ на фоне 12 недель терапии (n=29).

При оценке результатов 2-х этапов терапии получено достоверное снижение САД ($\Delta = -24,8 \pm 4,2$; $p < 0,001$) и ДАД ($\Delta = -8,1 \pm 2,1$; $p < 0,01$) (рисунок 1) с достижением целевого АД у 60% больных. Полученные данные об антигипертензивном эффекте терапии Энареналом® согласуются с результатами других исследователей [22-26], а частота достижения целевого уровня АД (60%) соответствует возможностям монотерапии [27].

Биохимические показатели крови: содержание калия, натрия, глюкозы, печеночных ферментов, креатинина через 1 и 3 месяца терапии Энареналом® достоверно не изменились, что свидетельствует об электролитной нейтральности и отсутствии у препарата гепатотоксического и нефротоксического эффектов.

Переносимость Энаренала® у большинства больных была хорошей, за исключением обострения хронического гастрита у одного пациента, что потребовало отмены препарата через 2 недели от начала, и появления сухого кашля у другого, не потребовавшего отмены.

При исходном анализе состояния МЦР обнаружена гетерогенность гемодинамических типов микроциркуляции (ГТМ) с достоверным преобладанием доли патологических типов: спастико-стазический ГТМ регистрировался в 60%, спастико-гиперемический ГТМ — в 20%, спастический ГТМ — в 16,7% и застойно-стазический — в 3,3% (рисунок 2).

Среди ГТМ преобладал спастико-стазический тип. Полученная прямая корреляционная зависимость частоты распространения этого ГТМ от возраста пациентов ($R = 0,45$; $p < 0,05$) свидетельствует, что спастико-стазический ГТМ характерен для пациентов с АГ более старшего возраста.

Зафиксированные корреляционные взаимосвязи миогенной активности ($R = -0,47$,

$p < 0,05$) и РКК ($R = -0,44$, $p < 0,05$) с возрастом пациентов, возможно, свидетельствуют о возрастном уменьшении вазомоторной активности гладкомышечных клеток в прекапиллярном звене резистивных сосудов, ведущем к прогрессивному ухудшению МКЦ (снижение ИЭМ на 24,8% от нормы). Достоверная зависимость миогенной активности от возраста также обусловлена ригидностью стенок микрососудов и снижением их эластичности, что подтверждается положительной корреляционной связью АсГ и эффективного диаметра микрососудов ($R = 0,51$, $p < 0,03$).

Помимо возраста, состояние МЦР зависело от степени АГ, о чем свидетельствовала отрицательная корреляционная взаимосвязь между степенью АГ и ПМ, а также между степенью АГ и СКО ($R = -0,50$; $p < 0,02$ и $R = -0,49$; $p < 0,03$ соответственно).

Повышение внутрисосудистого сопротивления (в 4,5 раза) свидетельствовало о наличии застойных явлений в веноулярном звене МЦР. При окклюзионной пробе был выявлен преимущественно ареактивный тип изменения кровенаполнения, а РКК на 35% превышал нормальные показатели.

На фоне терапии Энареналом® удельный вес больных со спастико-стазическим ГТМ уменьшился с 60% до 30% (рисунок 2). При этом увеличивался ПМ на 18,2%, возрастала АЛГ ($p < 0,001$), уменьшался РКК на 23,6% ($p < 0,002$) и увеличивался эффективный диаметр микрососудов на 71% ($p < 0,001$), что свидетельствует об уменьшении спастического компонента и застойных изменений в веноулярном звене, а, следовательно, гипоксии тканей, что подтверждается увеличением ИЭМ на 26,6%.

В 20% случаев имел место спастико-гиперемический ГТМ. На фоне терапии Энарена-

Артериальная гипертензия

лом® у этих больных снизился ПМ на 52,3% и уменьшился эффективный диаметр микрососудов на 38,5%, что благоприятно для этого ГТМ. ИЭМ вырос на 78,5%, вазомоторная активность увеличилась на 91,8%, что свидетельствует об улучшении тканевой перфузии.

Согласно литературным данным при наличии гиперемии, иными словами при увеличении притока крови в МЦР за счет приносящих и выносящих микрососудов, наиболее патогенетически обосновано назначение β-адреноблокаторов или блокаторов кальциевых каналов из группы верапамила, обладающих отрицательным инотропным эффектом, а также диуретиков в виде монотерапии или в комбинации для снижения увеличенного притока крови в систему МКЦ, тем самым облегчая ее работу. Это, в свою очередь, приводит к снижению нейрогормональной активации эндотелиальных клеток по гемодинамическому механизму. Применение препаратов, способных увеличить минутный объем крови: иАПФ, антагонисты кальция из группы дигидропиридинов, может усугублять явления гиперемии на уровне МКЦ и приводить к неэффективной перфузии тканей [28,29,30]. Полученные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии Энаренала® на смешанные ГТМ с увеличением эффективности МКЦ.

Спастический ГТМ был зафиксирован в 16,7% случаях. После проведенной терапии количество пациентов со спастическим ГТМ увеличилось до 50% за счет коррекции стаза у пациентов со спастико-стазическим ГТМ. При спастическом ГТМ, когда происходит уменьшение эффективного диаметра приносящих микрососудов, наиболее обосновано с патогенетических позиций применение периферических вазодилататоров артериолярного типа действия, особенно, дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, а также средств, подавляющих активность РАС (иАПФ, блокаторы АТ₁) [29-31] и периферических вазодилататоров миотропного типа действия (гидралазин, миноксидил и др.). Назначение β-адреноблокаторов нежелательно, так как они могут усилить периферический сосудистый спазм. В исследовании на фоне терапии Энаренолом® произошло уменьшение выраженности спастических явлений: увеличение ПМ, уменьшение РКК, однако полной нормализации показателей

МКЦ у больных ГБ со спастическим ГТМ не было достигнуто.

У одного пациента исходно определялся застойно-стазический ГТМ. На фоне терапии произошла коррекция данного типа, главным образом, за счет уменьшения явлений стаза в микрососудах, вероятно, связанного с улучшением реологических свойств крови.

Наибольшие трудности с подбором терапии наблюдаются у больных со спастико-стазическим ГТМ, при котором на фоне спазма приносящих микрососудов и замедления тока крови преимущественно в веноулярном звене, присоединяются реологические нарушения. Этим пациентам нежелательно назначать препараты, уменьшающие приток крови в МЦР, а также средства, угнетающие сократительную активность гладкой мускулатуры сосудов и усиливающие венозный застой, поскольку возможно усугубление гипоксии органов и тканей. Снижение напряжения кислорода в крови и тканях стимулирует хеморецепторы артериальных и венозных сосудов, вызывая усиление афферентных возбуждающих влияний на центральные вегетативные нейроны, и усиливает эфферентную симпатическую вазоконстрикторную активность на периферии [30,32,33]. В таких случаях следует ограничить применение β-адреноблокаторов, антагонистов кальция и венозных вазодилататоров (нитраты). Назначение диуретиков может привести к неблагоприятным сдвигам в реологических свойствах крови, сгущению форменных элементов, усилению феномена сладжа, и, следовательно, гипоксии органов и тканей. Таким образом, терапия больных со спастико-стазическим ГТМ должна предусматривать средства, улучшающие реологические свойства кро-

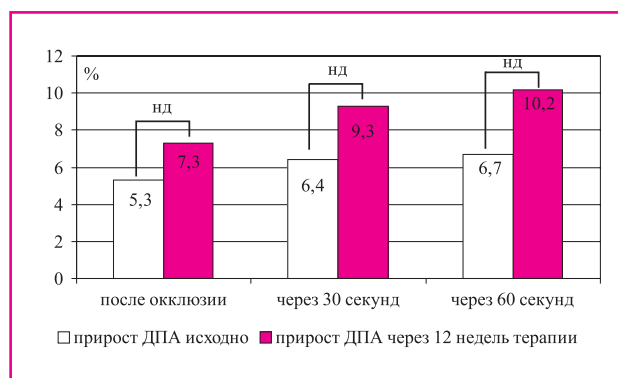


Рис. 3 Динамика эндотелий-зависимой вазодилатации на фоне 12 недель терапии Энаренолом® (n=29).

Д.В. Небиеридзе ... Изучение органопротективных свойств эналаприла

ви. Согласно литературным источникам, интересные результаты получены при использовании иАПФ (периндоприл, рамиприл, квинаприл) у пациентов со стазическим ГТМ. Препараты благоприятно влияли на показатели периферической гемодинамики, восстанавливая собственную сократительную активность прекапиллярных сфинктеров.

При застойном ГТМ используется тот же подход, что и в случае стазического ГТМ, с присоединением диуретиков, преимущественно обладающих венотоническим действием. Так как применение венозных вазодилаторов может усугубить застойные явления, следует ограничить назначение нитропрепаратов, проводя разгрузку МЦР иАПФ, блокаторами рецепторов АТ₁ или вазодилаторами смешанного типа действия.

В настоящем исследовании на фоне терапии Энареналом® коррекция застойно-стазического ГТМ произошла, главным образом, за счет уменьшения стаза в микрососудах, вероятно, связанного с улучшением реологических свойств крови.

Таким образом, лечение Энареналом® оказывало корректирующее влияние на все диагностируемые патологические типы МКЦ за счет уменьшения спазма и разгрузки веноулярного звена МЦР, что сопровождается улучшением тканевой перфузии.

Анализ исходного состояния ЭЗВД выявил ее обратную взаимосвязь с возрастом больных ($R = -0,41$; $p = 0,05$), ИМТ ($R = -0,51$; $p < 0,05$). Коэффициент корреляции между приростом ДПА после окклюзии и количеством ФР у больного составлял $R = -0,46$ ($p < 0,01$), на 30 секунде $R = -0,45$ ($p < 0,01$) и на 60 секунде $R = -0,47$ ($p < 0,01$). Исходно низкий прирост ДПА (5,3-6,7%) может быть связан с наличием у больных, вошедших в исследование, сочетания целого ряда ФР ССЗ (от 2 до 5), что в среднем по группе составило $3,6 \pm 0,1$. Таким образом, обратная взаимосвязь исходного состояния ЭЗВД с количеством ФР ССЗ, свидетельствует о влиянии суммарной отягощенности по ФР на состояние ЭЗВД. Ухудшение ЭЗВД при увеличении числа ФР ССЗ подтверждается данными клинико-эпидемиологического исследования [34]

Изменение прироста ДПА при манжеточной пробе на фоне терапии не было статистически достоверным (рисунок 3). Это можно

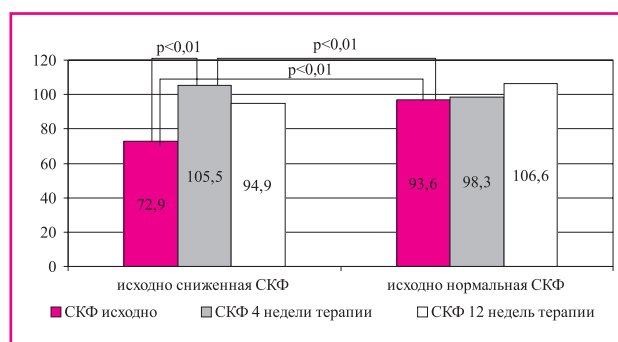


Рис. 4 Динамика СКФ у больных с исходно сниженной ($n=20$) и нормальной СКФ ($n=10$) на фоне 4 и 12 недель терапии Энареналом®.

объяснить тем, что, несмотря на эффективное снижение АД, другие ФР не были скорректированы, и свидетельствует о важности коррекции всех модифицируемых ФР ССЗ для улучшения прогноза при лечении больных АГ.

При анализе исходных показателей МКЦ и ЭЗВД были установлены достоверные корреляционные взаимосвязи в окклюзионной пробе между ДПА и РКК ($R = -0,59$; $p < 0,01$), характеризующие вазодилаторный РКК, вазомоторной активностью микрососудов и СКО: $R = 0,70$; $p < 0,001$ и $R = 0,54$; $p < 0,01$ соответственно, после 4,5 минут окклюзии; через 30 секунд $R = 0,76$; $p < 0,001$ и $R = 0,47$; $p < 0,03$ соответственно; через 60 секунд после прекращения окклюзии $R = 0,65$; $p < 0,002$ и $R = 0,46$; $p < 0,04$ соответственно. Изменения скорости кровотока в ПА не оказывают значимого влияния на показатели МКЦ, так как являются вторичными по отношению к ДПА, следовательно, именно этот показатель непосредственно воздействует на механизмы модуляции тканевого кровотока и перфузию тканей, что подтверждается прямой корреляционной зависимостью ДПА и ИЭМ ($R = 0,49$; $p < 0,03$).

Значимых взаимосвязей динамики ЭЗВД и параметров МКЦ не было получено, что возможно обусловлено различными временными интервалами, которые требуются на реализацию корректирующих терапевтических воздействий на сосудистую стенку крупных сосудов и микрососудов. Следует учитывать также большое количество ФР, сохранившихся на фоне терапии, которые непосредственно влияли на эффективность воздействия Энаренала® на состояние МЦР и на прирост ЭЗВД.

При анализе индивидуальных уровней СКФ до начала терапии было обнаружено, что

Артериальная гипертония

при нормальном уровне креатинина крови только 33,3% больных имели нормальный уровень СКФ, а у 66,7% она была ниже нормы. Большое количество пациентов со сниженной СКФ в исследовании может быть связано с высокой распространенностью среди них таких ФР ССЗ, как гиперлипидемия, СД, курение, потенциально способных ухудшать функциональное состояние почек [35,36].

Через 1 месяц терапии в целом было выявлено достоверное увеличение СКФ с $82 \pm 3,5$ мл/мин до $110,8 \pm 9,0$ мл/мин ($p < 0,05$), сохранившееся на этом уровне после 3 месяцев лечения ($111,2 \pm 10,2$ мл/мин). При сравнении динамики СКФ через месяц терапии Энареналом® у больных с исходно нормальным и сниженным уровнями СКФ наблюдалась ее разнонаправленная динамика (рисунок 4).

У пациентов с исходно сниженным уровнем СКФ произошло ее достоверное увеличение с $72,9 \pm 3,6\%$ до $105,5 \pm 10,8\%$ ($\Delta\text{СКФ} = 32,6 \pm 10,3\%$; $p < 0,01$), а у больных с нормальным уровнем СКФ достоверная динамика отсутствовала ($97,1 \pm 3,6\%$ против $96,3 \pm 6,0\%$), межгрупповое различие статистически достоверно ($p < 0,01$) (рисунок 4). К концу 3-х месяцев терапии межгрупповые различия сгладились: СКФ в группе с исходно сниженным уровнем СКФ составила $94,9 \pm 3,6\%$, а в группе с нормальным уровнем СКФ — $106,6 \pm 9,3\%$ (различия недостоверны).

Таким образом, терапия Энареналом® обладает корригирующим эффектом на СКФ: при исходно сниженном уровне произошло повышение до нормы, а исходно нормальный уровень не изменился, что свидетельствует о благоприятном влиянии терапии Энареналом® на функциональное состояние почек при различной исходной выраженности его нарушений.

Схожие результаты были получены в небольшом клиническом исследовании влияния 6 месячной терапии лозартаном и гидрохлортиазидом (ГХТ) в сравнении с амлодипином на СКФ у больных с I–III степенью АГ и гипертрофией левого желудочка [37]. У больных с исходной гиперфильтрацией на фоне терапии лозартаном и ГХТ наблюдалось снижение СКФ до нормы, а при исходно нормальной и пониженной СКФ отмечалось ее повышение. Амлодипин не влиял на СКФ независимо от ее исходного уровня. Схожесть полученных резуль-

татов исследований иАПФ и блокатора АТ₁ объясняется их действием на РАС, которая играет по современным представлениям ключевую роль в прогрессировании нефропатий. Повышение концентрации АП в крови и непосредственно в ткани почек связано с целым комплексом неблагоприятных воздействий: повышением АД, развитием внутрисердечной гипертензии, нарушением проницаемости почечного фильтра и усилением протеинурии, снижением экскреции натрия, подавлением синтеза NO и других вазодилаторов, непосредственной активацией процессов пролиферации и отложения компонентов внеклеточного матрикса в клубочках и интерстиции и т.д. Эти факторы, потенцируя друг друга, приводят к повреждению клубочков и почечного интерстиция, утрате функциональной ткани почек и, в итоге, к развитию ХПН [38].

При анализе взаимосвязей уровня СКФ с исходными характеристиками больных не было получено статистически значимых корреляционных зависимостей. Однако уровень СКФ после 4 недель терапии достоверно отрицательно коррелировал с длительностью АГ ($R = -0,44$; $p = 0,03$) и рядом показателей МКЦ: Анг, свидетельствующей о выраженности ишемии тканей ($R = -0,49$; $p = 0,03$), и ИЭМ ($R = -0,55$; $p = 0,01$). Одновременно отмечена сильная тенденция к отрицательной взаимосвязи с возрастом ($R = -0,39$; $p = 0,06$). Таким образом, уровень СКФ у больных через месяц терапии определялся возрастом, длительностью АГ и исходной эффективностью МКЦ.

Зависимость уровня СКФ через месяц терапии Энареналом® от исходной эффективности МКЦ свидетельствует об универсальном характере патологических процессов, происходящих в МЦР почечных клубочков и тканях предплющья, используемых для ЛДФ. Выявленная корреляция между динамикой СКФ на фоне лечения и эффективным диаметром микрососудов может свидетельствовать о важной роли адекватной тканевой перфузии, увеличении эффективности МКЦ в паренхиме почек в улучшении фильтрационной способности почек.

Отсутствие корреляционной зависимости между динамикой СКФ и степенью снижения АД совпадает с данными ряда клинических исследований, в которых не было получено прямой зависимости ренопротекции от эффекта антигипертензивной терапии [39], что свиде-

тельствует о важности, помимо снижения системного АД, негемодинамических эффектов блокады РАС [40].

Тот факт, что рост СКФ при исходно низком ее уровне происходил у больных с наиболее выраженными изменениями сосудистого русла, т.е. пожилых пациентов с большой длительностью АГ, выраженным спазмом сосудов МЦР и ишемией тканей, позволяет предположить, что длительная терапия Энареналом® потенциально способна снизить риск развития ХПН. Основанием для такого заключения может служить исследование Epstein M. 1997, доказавшее двухфазный характер динамики СКФ у больных АГ с диабетический и гипертонической нефропатией после начала антигипертензивного лечения. В течение первых 6 месяцев лечения происходит относительно быстрое снижение СКФ вследствие функционального (гемодинамического) эффекта антигипертензивной терапии (наиболее выраженное первые 3 месяца), которое переходит в фазу медленного снижения, наступающую через 6 месяцев от начала терапии. Медленное снижение СКФ на фоне лечения АГ, по мнению авторов, отражает благоприятное влияние те-

рапии на скорость прогрессирования нефропатии, в том числе гипертонической [39,41,42]. Отсутствие снижения СКФ, а тем более, ее увеличение на фоне терапии у больных с исходно сниженной СКФ, свидетельствует об отчетливом нефропротективном эффекте терапии Энареналом® и существенном улучшении функционального состояния почек [39].

Заключение

Терапия Энареналом® оказывает не только адекватный антигипертензивный эффект с нормализацией АД у 60% больных с I-II степенью АГ, но и улучшает фильтрационную способность почек у больных с исходно сниженной СКФ, оказывает корректирующее влияние на состояние системы МКЦ за счет уменьшения явлений спазма и разгрузки веноулярного звена МЦР. Полученные данные свидетельствуют об органопротективном эффекте терапии, основанном на улучшении перфузии тканей и потенциальной способности длительной терапии иАПФ, Энареналом®, снижать риск развития ХПН и улучшать прогноз выживаемости у больных ГБ.

Литература

1. Working Group Report. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure 1998.
2. Parving HH Microalbuminuria in essential hypertension and diabetes mellitus. J Hypertens 1996; 14: 89-94.
3. Sica DA The importance of the sympathetic nervous system and systolic hypertension in patients with hypertension: benefits in treating patients with increased cardiovascular risk. Blood pressure monitoring 2000; 5: 19-25.
4. Dejong PE, de Zeeuw D. Renoprotective therapy: titration against urinary protein excretion. Lancet 1999; 354: 352-3.
5. Brenner B. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. Kidney Int 1983; 23: 647-55.
6. Pepine CJ, Celermajer DS, Drexler H. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease. University of Florida 1998; 42.
7. Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. Am J Med 1998; 105 (1A): 32-9.
8. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Ренскова Т.В. Оценка влияния периндоприла на величину АД, ремоделирование сосудов и микроциркуляцию при гипертонической болезни. Кардиология 2001; 6: 13-7.
9. Морозова Т.Е. Нейрогуморальные и морфофункциональные аспекты применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Автореф дисс док мед наук. Москва 1997.
10. Рипп Т.М. Связь структурно-функциональных изменений сосудов и сердца с суточным профилем артериального давления, их динамика на фоне терапии у пациентов с эссенциальной гипертонией. Автореф дисс канд мед наук. Томск 2001.
11. 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(6): 46-56.
12. Clozel M. Mechanism of action of angiotensin converting enzyme inhibitors on endothelial function in hypertension. Hypertension 1991; 18: 37-42.
13. Gohlke P, Pees C, Unger T. AT2-receptor stimulation increases aortic cyclic GMP in SHRSP by a kinin-dependent mechanisms. Hypertension 1998; 3: 349-55.
14. Hornig B, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. Circulation 1997; 95: 1115-8.
15. Pitt B, Pepine C, o'Neill B, et al. Modulation of ACE inhibitor efficacy on coronary endothelial dysfunction by low density lipoprotein cholesterol. JACC 1997; 29(2Suppl A) 70A: 714-5.
16. Berkenboom G, Langer I, Carpentier Y, et al. Ramipril

Артериальная гипертензия

- prevents endothelial dysfunction induced by oxidized low-density lipoproteins. *Hypertension* 1997; 30: 371-6.
17. Busse R, Lamontagne D. Endothelium-derived bradykinin is responsible for the increase in calcium produced by angiotensin-converting enzyme inhibitors in human endothelial cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1991; 344: 126-9.
 18. Qadri F, Arens T, Schwartz EC, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and AT1-receptor antagonist restore nitric oxide synthase (NOS) activity and neuronal NOS expression in the adrenal glands of spontaneously hypertensive rats. *Jpn J Pharmacol* 2001; 85(4): 365-9.
 19. Егоршин В.Ф., Троцюк В.В. Состояние микроциркуляторного русла у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. *Тер архив* 1978; 4(65): 102-5.
 20. Заволовская Л.И. Ремоделирование системы кровообращения и дыхания у больных хроническим обструктивным бронхитом. Дисс докт мед наук. Москва 1996.
 21. Ренскова Т.В. Роль суточного мониторирования артериального давления, исследований центральной гемодинамики и микроциркуляции в оптимизации терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у больных гипертонической болезнью. Дисс канд мед наук. Москва 2002.
 22. Соболева Г.Н., Балахонова Т.В., Рогоза А.Н. и др. Функциональное состояние эндотелия и гипотензивная терапия, влияние эналаприла (год лечения) у больных гипертонической болезнью и гипертрофией левого желудочка. *Практик врач* 2000; 18(2): 40-2.
 23. Creager MA, Roddy MA. Effects of captopril and enalapril on endothelial function in hypertensive patients. *Hypertension* 1994; 24: 499-505.
 24. Coldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonists, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: 793-5.
 25. Nielsen S, Dollerup J, Nielsen B, et al. Losartan reduces albuminuria in patients with essential hypertension. An enalapril controlled 3 months study. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 19-22.
 26. White W. Analysis of ambulatory blood pressure data in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 1991; 9: 27-32.
 27. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
 28. Лукьянов В.Ф. Особенности формирования потоков крови при различных клинико-патогенетических вариантах гипертонической болезни. В кн. "Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике". Материалы III Всероссийского симпозиума. Москва 2000; 84-5.
 29. Маколкин В.И., Бранько В.В., Богданова Э.А и др. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии. Пособие для врачей. Москва 1999; 48с.
 30. Селезнев С.А., Навзаренко Г.И., Зайцев В.С. Клинические аспекты микроциркуляции. Ленинград "Медицина" 1995; 208с.
 31. Лукьянов В.Ф. Особенности резистивности сосудов микроциркуляторного русла при гипертонической болезни. В кн. "Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике". Материалы II Всероссийского симпозиума. Москва 1998; 64-5.
 32. Конради Г.П. Регуляция сосудистого тонуса. Ленинград "Наука" 1973; 325с.
 33. Серебрякова В.И., Литвинов А.С., Михайлов А.М. Состояние центральной и периферической адренергической активности при сочетании бронхиальной астмы и артериальной гипертензии. Сборник резюме VIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. Москва 1998; 156: 94.
 34. Камышова Т.В., Небиеридзе Д.В., Константинов В.В. и др. Связь различных факторов риска с состоянием эндотелиальной функции. *Кардиоваск тер и проф* 2003; 2(2): 23-7.
 35. Gall MA, Nielsen FS, Smidt UM, et al. The course of Kidney function in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1993; 36: 1071-8.
 36. Parving HH, Rossing P, Hommel E, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy: ten year's experience. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 99-107.
 37. Толпыгина С.Н. Влияние блокатора рецепторов ангиотензина II и его комбинации с диуретиком на структурно - функциональное состояние миокарда, функцию почек и суточный профиль артериального давления у больных гипертонической болезнью. Дисс канд мед наук. Москва 2002.
 38. Шевцов М.Ю. Блокаторы рецепторов ангиотензина АП - первый опыт и перспективы применения в нефрологии. *Тер архив* 2000; 6: 73-9.
 39. Epstein M, Parving HH, Ruilop LM. Surrogate endpoints and renal protection: focus on microalbuminuria. *Blood Pressure* 1997; 6: 52-7.
 40. Deckert T, Feldt RB, Borch JK, et al. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219-26.
 41. Hansen Hp, Rossing P, Tarnow L, et al. Increased glomerular filtration rate after withdrawal of long-term antihypertensive treatment in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1995; 47: 1726-31.
 42. Apperloo AJ, De Zeeuw D, De Jong PE. A short-term antihypertensive treatment-induced fall in glomerular filtration rate predicts long-term stability of renal function.

Поступила 20/10-2003