

Коррекция эндотелиальной дисфункции и нарушений эластических параметров периферических сосудов у больных артериальной гипертензией на фоне различной гипотензивной терапии

👁 А.И. Мартынов¹, Н.Е. Шаркова², Л.С. Пак¹, А.П. Баранов², А.А. Обухов²

¹ Кафедра госпитальной терапии № 1 Лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета

² Кафедра пропедевтики внутренних болезней Лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Обсуждается проблема нарушения эластических свойств сосудов при артериальной гипертензии. Представлен дизайн (открытое контролируемое рандомизированное с параллельными группами) и результаты исследования динамики упругоэластических свойств стенки плечевой артерии и параметров эндотелиальной функции на фоне 6-месячной терапии фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида в сравнении с монотерапией гидрохлоротиазидом. Результаты позволяют сделать вывод о значительном преимуществе фиксированной комбинации периндоприла и индапамида (Нолипрел) перед гидрохлоротиазидом в отношении как гипотензивного эффекта, так и положительного воздействия на упругоэластические свойства артериальной стенки и функционирование эндотелия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сосуды, эластические свойства, комбинированная гипотензивная терапия, клинические исследования.

В настоящее время артериальная стенка рассматривается как один из органов-мишеней при **артериальной гипертензии** (АГ) наряду с миокардом, центральной нервной системой и почками. Повышение **артериального давления** (АД) и возраст являются основными факторами, приводящими к нарушению упругоэластических свойств центральных и периферических артерий.

В норме около 60% кинетической энергии, производимой левым желудочком в систолу, накапливается в эластичной стенке аорты, чтобы затем постепенно высво-

бождаться во время диастолы, преобразуя прерывистый сердечный выброс в непрерывный периферический кровоток. АГ способствует уменьшению растяжимости (возрастанию жесткости) артериальной стенки. Основным клиническим маркером, характеризующим упругоэластические свойства артерий, служит **скорость пульсовой волны** (СПВ). При увеличении жесткости сосуда СПВ значительно возрастает, что приводит к более раннему возвращению отраженной волны, которая при этом совпадает с систолической фазой пульсовой волны. Возрастающие гемодинамические воздействия на сосудистую

Контактная информация: Баранов Анатолий Петрович, arbaranov@mail.ru

стенку способствуют активации фибробластов и увеличению числа коллагеновых волокон в медиальном слое артериальной стенки, а также механической травматизации эндотелия.

Исследования, проведенные за последние десятилетия, показали, что эндотелий является паракринным органом, регулирующим сосудистый тонус путем высвобождения сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов, которые модулируют сократительную активность гладкомышечных клеток. Основным вазодилататором, препятствующим тоническому сокращению сосудов, служит оксид азота. Оксид азота постоянно высвобождается нормально функционирующим эндотелием для поддержания кровеносных сосудов в состоянии дилатации. При различных сосудистых заболеваниях, в том числе при АГ, способность эндотелиальных клеток синтезировать сосудорасширяющие факторы уменьшается, тогда как образование сосудосуживающих факторов сохраняется на прежнем уровне или увеличивается — формируется дисфункция эндотелия.

При АГ нарушение эластических свойств сосудов происходит, в частности, в результате избыточной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Ангиотензин II не только является мощным вазоконстриктором, но также стимулирует клеточный рост и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, потенцируя эндотелиальную дисфункцию. Многочисленные клинические и экспериментальные работы свидетельствуют, что блокирование циркулирующего или локального ангиотензина II предупреждает его токсическое влияние на внутреннюю и среднюю оболочки сосудов, тормозит пролиферацию фибробластов и может способствовать уменьшению гипертрофии меди. В частности, в многоцентровом исследовании REASON, в котором участвовало 469 пациентов из 13 стран, получены перспективные данные о положительном

влиянии комбинированного гипотензивного препарата Нолипрела на структуру сердца, артерий и микроциркуляцию.

Дизайн исследования

Целью настоящего исследования было определение динамики упругоэластических свойств стенки плечевой артерии и параметров эндотелиальной функции на фоне 6-месячной терапии фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида в сравнении с монотерапией гидрохлоротиазидом.

В это открытое контролируемое рандомизированное исследование с параллельными группами было включено 60 пациентов в возрасте 52–71 год с верифицированной АГ I и II степени, которые не получали гипотензивной терапии, обеспечивающей адекватный контроль АД.

Критериями исключения служили клинические проявления атеросклероза любой локализации, аутоиммунные и эндокринные (включая инсулиннезависимый сахарный диабет II типа) заболевания, выраженное ожирение (индекс массы тела $>40 \text{ кг/м}^2$), тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца, серьезные заболевания органов дыхания, пищеварения и почек. У всех обследованных показатели липидного спектра крови, углеводного обмена и мочевой кислоты находились в пределах нормы.

Больным, получавшим ранее гипотензивную терапию, за 2 нед до включения в исследование отменяли все гипотензивные препараты. Пациенты продолжали получать другие лекарственные средства, необходимые для лечения сопутствующих заболеваний.

После проведения первичного обследования, включавшего исследование растяжимости плечевой артерии и определение маркеров эндотелиальной дисфункции, пациенты были рандомизированы в две параллельные группы. Пациенты основной

группы (40 человек) получали терапию **Нолипрелом** — фиксированной комбинацией ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) периндоприла в дозе 2 мг и диуретика индапамида в дозе 0,625 мг. Если через 1 мес терапии целевой уровень АД не достигался, пациенту назначали Нолипрел форте (4 мг периндоприла и 1,25 мг индапамида), и в дальнейшем терапия оставалась неизменной. Пациенты контрольной группы (20 человек) получали диуретик **гидрохлоротиазид** в дозе 25 мг, при необходимости через 1 мес дозу препарата увеличивали вдвое. Общая длительность лечения составила 24 нед.

Параметры, характеризующие **растяжимость плечевой артерии**, определяли методом объемной компрессионной осциллометрии (осциллометрический анализатор кровообращения АПКО-8-РИЦ, Восточно-Европейский центр инновационных технологий). При этом на плечевую артерию накладывали пневмоманжету, и в процессе линейного нарастания давления воздуха регистрировалась осциллометрическая кривая АД. Она представляет собой последовательность пульсовых волн, отражающих изменение объема плечевой артерии во времени. Регистрировали СПВ и растяжимость плечевой артерии.

Выраженность **эндотелиальной дисфункции** оценивалась по сывороточным концентрациям эндотелина-1 и растворимой фракции молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (sVCAM-1). Маркеры эндотелиальной дисфункции в плазме крови определялись до начала лечения и по окончании 24 нед терапии с помощью иммуноферментного анализа (тест-системы Bender MedSystems, Германия).

Результаты и обсуждение

Исходные клинико-демографические характеристики групп больных достоверно не различались (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики групп больных

Характеристики	Группа Нолипрела (n = 40)	Группа гидрохлоротиазида (n = 20)
Мужчины/женщины	16/24	7/13
Возраст, годы	56,7 ± 6,3	54,9 ± 5,2
Индекс массы тела, кг/м ²	26,8 ± 2,1	25,7 ± 4,3

К окончанию первого месяца лечения Нолипрелом целевой уровень АД был достигнут у 24 пациентов (60%). Больным, у которых он не был достигнут, в соответствии с дизайном исследования был назначен Нолипрел форте. По истечении 24 нед терапии отмечена нормализация АД у 87,5% больных группы Нолипрела (35 пациентов). При этом систолическое АД снизилось в среднем на 13,5%, а диастолическое АД — на 14,6% (табл. 2). В группе контроля к окончанию первого месяца терапии целевые значения АД были достигнуты у 3 пациентов (15%), а остальным доза препарата была удвоена. По истечении 24 нед терапии у пациентов, получавших гидрохлоротиазид, была отмечена тенденция к снижению уровня АД по сравнению с исходным, но она оказалась недостоверной.

Полученные нами данные совпадают с результатами многочисленных отечественных и зарубежных исследований, в которых продемонстрирована эффективность комбинированной и монотерапии ингибиторами АПФ и диуретиками в терапевтических и субтерапевтических дозах. В частности, полученные данные четко коррелируют с результатами многоцентрового исследования REASON (2001), которые свидетельствуют о положительном влиянии длительной терапии Нолипрелом на АД, а также на структурные и функциональные нарушения в сердце, артериях и микроциркуляторном русле.

Сочетание ингибитора АПФ и диуретика признано одним из наиболее оправданных,

Таблица 2. Динамика исследуемых параметров на фоне терапии

Параметры	Группа Нолипрела		Группа гидрохлоротиазида	
	исходно	через 24 нед	исходно	через 24 нед
Систолическое АД, мм рт. ст.	155,2 ± 7,8	134,3 ± 5,3*	152,7 ± 6,3	145,2 ± 8,2
Диастолическое АД, мм рт. ст.	98,7 ± 5,6	84,3 ± 4,5*	96,4 ± 5,2	91,7 ± 6,0
Уровень эндотелина-1 в плазме, пг/мл	52,3 ± 6,7	30,1 ± 3,5**	55,6 ± 5,6	48,5 ± 3,4
Уровень sVCAM-1 в плазме, нг/мл	1562,9 ± 159,1	1007,5 ± 149,6**	1448,8 ± 161,3	1496,7 ± 155,2
Податливость плечевой артерии, мм/мл	1,09 ± 0,04	1,45 ± 0,07**	1,10 ± 0,09	1,11 ± 0,08
СПВ, см/с	890,8 ± 67,9	656,9 ± 74,1**	904,1 ± 71,5	891,4 ± 76,3

* Различия по сравнению с исходным уровнем достоверны, $p < 0,05$.
 # Различия по сравнению с группой гидрохлоротиазида достоверны, $p < 0,05$.

так как оно позволяет воздействовать на основные патогенетические механизмы АГ, нивелируя рефлекторные прессорные реакции, возникающие в ответ на воздействие каждого из препаратов в отдельности. Максимальный терапевтический эффект достигается при достаточном уровне активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в то время как основной гипотензивный эффект диуретиков реализуется за счет натрийуреза и уменьшения объема циркулирующей плазмы крови, что вызывает повышение продукции ренина, а ингибитор АПФ помогает преодолеть реактивный выброс ренина в ответ на прием диуретика.

В настоящее время одним из наиболее распространенных методов оценки растяжимости артериальной стенки является измерение скорости, с которой пульсовая волна распространяется вдоль крупного сосуда. Скорость пульсовой волны гораздо выше, чем скорость кровотока. В целом, чем ригиднее и толще сосуд и чем меньше его радиус, тем быстрее распространяется по нему пульсовая волна. Увеличение СПВ ведет к более раннему отражению пульсовой волны, происходит наложение отраженных волн на волны, распространяющиеся в антеградном направлении, что приводит к увеличению давления систолической волны и усугублению имеющихся сосудистых повреждений. В 2007 г. Евро-

пейским обществом кардиологов СПВ внесена в перечень независимых стратификационных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

Анализ упругоэластических свойств артериальной стенки через 6 мес лечения Нолипрелом выявил достоверные изменения параметров, характеризующих растяжимость артерии (см. табл. 2). В группе Нолипрела произошло достоверное увеличение податливости плечевой артерии на 33% по сравнению с исходными данными и с группой гидрохлоротиазида в конце исследования; при этом закономерно снизилась СПВ (на 26,6%). В группе гидрохлоротиазида эластические свойства артериальной стенки не изменились.

Существующими клиническими и экспериментальными работами доказано, что применение ингибиторов АПФ приводит к нормализации эластических свойств артерий, что подтверждается морфологическими исследованиями. Экспериментальные данные подтверждены результатами исследований у больных АГ. Влияние 6-месячной терапии периндоприлом в дозе 4 мг/сут на растяжимость сонной и бедренной артерий оценивали у 50 пациентов в возрасте 18–70 лет с мягкой и умеренной АГ. На фоне лечения периндоприлом СПВ достоверно снизилась по сравнению с исходными величинами. В другой работе изу-

чали влияние 36-недельной терапии периндоприлом (2–8 мг/сут) на гипертрофию стенок артерий среднего (лучевая) и крупного (общая сонная) калибра у пожилых больных АГ. После лечения произошло достоверное уменьшение толщины стенки лучевой артерии и увеличение податливости общей сонной артерии.

Об изменении эндотелиальной функции на фоне комбинированной гипотензивной терапии мы судили по изменениям концентрации sVCAM-1 и эндотелина-1 в плазме крови (см. табл. 2). В группе Нолипрела обнаружено достоверное снижение концентрации молекулы клеточной адгезии на 35,5% по сравнению с исходными данными, тогда как в группе гидрохлоротиазида отмечался недостоверный прирост этого показателя (на 3,3%). VCAM-1 представляет собой трансмембранный гликопротеин, относящийся к суперсемейству иммуноглобулинов. Этот белок экспрессируется в эндотелии при ряде воспалительных процессов и служит одним из средств мобилизации лейкоцитов из крови в ткани. VCAM-1 обеспечивает адгезию лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов к активированному эндотелию с последующей их экстравазацией и миграцией в очаг воспаления. Показано, что у больных АГ (независимо от ее степени) уровень молекул сосудистой адгезии в плазме достоверно выше, чем у людей с нормальным уровнем АД. Данные о влиянии различных групп гипотензивных препаратов на уровень молекул сосудистой адгезии у больных АГ малочисленны, однако в литературе имеются сведения о достоверном снижении уровня sVCAM-1 в плазме крови у больных хронической почечной недостаточностью на фоне терапии ингибиторами АПФ.

Эндотелин-1 является наиболее мощным из всех известных вазоконстрикторов. Связываясь со специфическими рецепторами клеточных мембран, эндотелин-1 повышает внутриклеточную концентрацию ионов кальция и усиливает сокращение гладких

мышц сосудистой стенки. В физиологических условиях концентрация эндотелина-1 в плазме очень мала, что связано с ингибированием его синтеза различными субстанциями (оксидом азота, простагландином I₂ и др.). В условиях эндотелиальной дисфункции, сопровождающей АГ, возникает дисбаланс секретируемых эндотелием вазоактивных веществ, когда превалирует синтез вазоконстрикторов. Действительно, исходно в обеих обследованных группах больных АГ концентрация эндотелина-1 значительно превышала нормальный уровень. На фоне проведенной терапии в группе Нолипрела отмечено достоверное снижение уровня эндотелина-1 в плазме на 42% по сравнению с исходным уровнем и с уровнем в группе гидрохлоротиазида, где его концентрация имела недостоверную тенденцию к снижению.

Способность ингибиторов АПФ улучшать эндотелиальную функцию и тормозить процессы атерогенеза впервые была продемонстрирована в клиническом исследовании TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction). В 6-месячном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании у 105 больных ишемической болезнью сердца изучали способность хинаприла восстанавливать нарушенную функцию коронарных артерий, которую оценивали при коронарографии с помощью пробы с внутрикоронарным введением ацетилхолина. После 6-месячной терапии ингибитором АПФ выявлено достоверное уменьшение (на 10–20%) выраженности вазоконстрикторных реакций, а в группе пациентов, получавших плацебо, результаты существенно не отличались от исходных.

Улучшение эндотелиальной функции и растяжимости плечевой артерии на фоне длительной терапии Нолипрелом, возможно, связано с положительным влиянием не только ингибитора АПФ периндоприла, но и второго его компонента — индапамида. Индапамид — диуретик, качественно

отличающийся механизмом действия от других мочегонных препаратов. Он обладает как непосредственно салуретическим эффектом, позволяющим устранить избыточное содержание натрия в сосудистой стенке у больных АГ, так и прямым действием на сосуды, куда препарат проникает благодаря липофильности и регулирует трансмембранный ток кальция в гладкомышечные клетки. Кроме того, индапамид усиливает синтез простагландина E_2 (вазодилатора, секретируемого почками) и простаглицлина, который вырабатывается клетками эндотелия сосудов, а также ингибирует синтез вазоконстриктора — тромбоксана A_2 . Указанные особенности препарата обеспечивают его вазодилатирующий эффект.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования предполагают наличие у фиксированной комбинации периндоприла и индапамида (Нолипрел/Нолипрел форте) значительного преимущества перед гидрохлоротиазидом в отношении как гипотензивного эффекта, так и положительного воздействия на упругоэластические свойства артериальной стенки и функционирование эндотелия.

Рекомендуемая литература

Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы: справочник / Под ред. Т.С. Виноградовой. М.: Медицина, 1986. С. 326–328.

Рагозин В.Н. Способ регистрации объемной артериальной осциллометрии. Патент № Ru 2090123 C1.

2007 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J. 2007. V. 28. P. 1462–1536.

Boulanger C., Vanhoutte P.M. The role of the endothelium in the regulation of vasomotor activity // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 1991. V. 84. Spec. № 1. P. 35–44.

Ceballos-Atienza R., Gil-Extremera B., Maldonado Martin A. et al. Compilor study: effect of perindopril on arterial distensibility // J. Hypertens. 1999. V. 17. Suppl. 3. P. S220.

Chung O., Unger T. Angiotensin II receptor blockade and end organ protection // Am. J. Hypertens. 1999. V. 12. P. 150–156.

Delbarre B., Delbarre G. Role of prostaglandins in the antihypertensive mechanism of indapamide // Clin. Exp. Hypertens. 1990. V. 12. P. 130.

Girerd X., Giannattasio C., Moulin C. et al. Regression of radial artery wall hypertrophy and improvement of carotid artery compliance after long-term antihypertensive treatment in elderly patients // Am. Heart J. 1991. V. 122. № 4. P. 1210–1214.

London G., Asmar R., O'Rourke M., Safar M. Mechanism (s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol // J. Am. Coll. Cardiol. 2004. V. 43. P. 92–99.

Mallion J.M., Chamontin B., Asmar R. et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring efficacy of perindopril/indapamide first-line combination in hypertensive patients: the REASON study // Am. J. Hypertens. 2004. V. 17. P. 245–251.

Mancini G.B., Henry G.C., Macaya C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease // Circulation. 1996. V. 94. P. 258–265.

Michel J.B., Levy B.I. Vascular effects of ACE inhibition by perindopril // Drugs. 1990. V. 39. Suppl. 1. P. 39–42.

Mironneau J. Indapamide — induced inhibition of calcium movement in smooth muscles // Am. J. Hypertens. 1988. V. 84. Suppl. 1B. P. 10–14.

Pepine C.J., Celermajer D.S., Drexler H. Vascular Health as a Therapeutic Target in Cardiovascular Disease. Gainesville, FL: University of Florida, 1998. 40 p.

Preston R.A., Ledford M., Materson B.J. et al. Effects of severe, uncontrolled hypertension on endothelial activation: soluble vascular cell adhesion molecule-1, soluble intercellular adhesion molecule-1 and von Willebrand factor // J. Hypertens. 2002. V. 20. № 5. P. 813–816.

Safar M.E., London G.M., Laurent S. Hypertension and the arterial wall // High Blood Press. 1993. V. 2. Suppl. 1. P. 32–39.

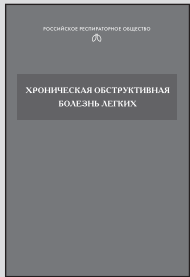
Correction of Endothelial Dysfunction and Abnormalities of Elasticity Parameters of Peripheral Vessels in Hypertensive Patients Treated with Various Antihypertensive Medications

A.I. Martynov, N.E. Sharkova, L.S. Pak, A.P. Baranov, and A.A. Obukhov

Problem of impairment of elastic properties of blood vessels in arterial hypertension is discussed. Design of open controlled randomized and parallel group study and its results are presented. Changes of elastic properties of arterial wall and parameters of endothelial functions after 6-month treatment with fixed combination of perindopril and indapamide or monotherapy with hydrochlorothiazide allow us to claim significant advantage of fixed combination of perindopril and indapamide (Noliprel) in terms of both antihypertensive effect and positive changes of elastic properties of arterial wall and endothelial function.

Key words: arterial hypertension, vessels, elastic properties, combined antihypertensive treatment, clinical trials.

Книги Издательского холдинга “Атмосфера”



Хроническая обструктивная болезнь легких: Монография / Под ред. Чучалина А.Г. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.).

В первой монографии фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщен накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Искрывающе представлены такие разделы, как эпидемиология, факторы риска, молекулярные основы развития заболевания, его системные эффекты, биологические маркеры, клинические проявления болезни, диагностика и дифференциальная диагностика, исследование респираторной функции и визуализация, эмфизема легких, легочная гипертензия, обострения, качество жизни, лечение, вакцинация, реабилитация и др. Впервые освещаются ранее не исследованные вопросы, касающиеся фенотипов заболевания, а также сопутствующих заболеваний, которые наиболее часто встречаются у больных ХОБЛ, в частности сочетание ХОБЛ с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом второго типа. Особого внимания заслуживают те разделы монографии, которые посвящены современным лечебным программам, изложенным с позиции медицины доказательств, а также предоперационной подготовке больных ХОБЛ, страдающих многочисленными сопутствующими заболеваниями. 568 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, патофизиологов, клиницистов.



Генетика бронхолегочных заболеваний: Монография / Под ред. Пузырева В.П., Огородовой Л.М. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.).

Четвертая монография фундаментальной серии Российского респираторного общества подготовлена коллективом авторов — специалистов в области медицинской генетики, пульмонологии, педиатрии и клинической фармакологии. Освещены вопросы этиологии и патогенетики менделевских болезней (муковисцидоз и α_1 -антитрипсина недостаточность) и заболеваний многофакторной природы (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, рак легкого, туберкулез). Рассмотрены генетические аспекты классификации болезней органов дыхания и описаны современные клинко-генеалогические, молекулярно-генетические и цитогенетические подходы для диагностики и прогноза этой группы болезней. 160 с., ил. **ВЫХОД В III КВАРТАЛЕ 2010 г.**

Для врачей различных специальностей, научных сотрудников, занимающихся вопросами медицинской генетики, а также для студентов старших курсов медицинских вузов.

Информацию по вопросам приобретения книг можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru или по телефону (499) 973-14-16.