

Микроциркуляторные расстройства при артериальной гипертонии и перспективы их коррекции

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

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и СР России.
Москва, Россия

Microcirculation disturbances in arterial hypertension and possible methods for their correction

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

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. Moscow, Russia

В статье обсуждаются вопросы коррекции нарушений микроциркуляции, как одного из компонентов органопротективного действия антигипертензивных препаратов при лечении артериальной гипертонии. Представлены данные по изучению действия Нолипрела® на микроциркуляцию. Препарат оказывает корректирующее влияние на состояние системы микроциркуляции за счет уменьшения спазма и разгрузки веноулярного звена микроциркуляторного русла.

Ключевые слова: Артериальная гипертония, нарушения микроциркуляции, медикаментозная коррекция.

The authors discuss methods for microcirculatory disturbances correction, as a component of organoprotective antihypertensive therapy. Information on Noliprel® effect on microcirculation is presented. This drug seems to normalize microcirculation due to decreasing vasospasm and reducing venular load on microcirculatory vessels.

Key words: Arterial hypertension, microcirculation disturbances, drug correction.

В настоящее время требования к антигипертензивной терапии включают в себя не только адекватное снижение артериального давления (АД), но и протективное действие на органы-мишени. Органопротекция подразумевает, прежде всего, обеспечение адекватной перфузии органов и тканей, необходимой для поддержания их жизнедеятельности и нормального функционирования, поскольку именно на уровне микроциркуляции (МЦ) происходят обменные процессы между капиллярами и тканями [1]. Коррекция нарушений МЦ с целью уменьшения ишемии органов и тканей, потенциально может способствовать снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений при долгосрочной антигипертензивной терапии.

Микроциркуляторное русло (МЦР) представлено капиллярами, занимающими центральное место в системе МЦ. Однако капиллярный кровоток зависит от кровотока в близлежащих микрососудах (артериолах и венолах). Все выше названные сосуды участвуют в формировании периферического сосудистого сопротивления [2]. Основная функция МЦР — оптимизация обмена кислорода и питательных веществ в тканях в зависимости от их потребностей. Второй не менее важной функцией служит предупреждение на уровне капилляров чрезмерных колебаний гидростатического давления, которые негативно влияют на капиллярный обмен. Наконец, состояние системы МЦ определяет величину общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [3-5].

© Коллектив авторов, 2004
e-mail: oganov@online.ru
Тел.: 095 921 93 02

При артериальной гипертензии (АГ) известны три типа нарушений МЦ. Во-первых, нарушение вазомоторного тонуса в виде усиления вазоконстрикции и/или ослабления вазодилатации; во-вторых, изменение структуры прекапиллярных резистивных сосудов с увеличением соотношения — толщина стенки/просвет в ответ на колебания АД. Помимо этого, происходит уменьшение числа или плотности функционирующих капилляров (рарефикация или разрежение), что сокращает суммарную площадь поверхности обменных сосудов, повышает ОПСС и служит причиной неадекватной перфузии, ведущей к ишемии органов и тканей. Особое значение эти нарушения имеют в системе МЦ почек, сердца и головного мозга [4,6]. Процесс разрежения капилляров условно может быть разделен на две стадии: функциональную и органическую. На функциональной стадии рарефикации происходит уменьшение диаметра микрососуда вплоть до полного прекращения перфузии, возможно, в результате увеличения чувствительности к вазоконстрикторным стимулам. Запустевшие сосуды могут исчезнуть, приводя ко второй стадии, которая является необратимой даже при максимальной вазодилатации [6-8].

Неблагоприятные изменения в системе МЦ могут быть связаны не только с уменьшением диаметра приносящих микрососудов, но и с нарушением тока крови, реологическими расстройствами, связанными с внутрисосудистой агрегацией эритроцитов и локальным сгущением крови в микрососудах. В таких случаях микрососуды превращаются в пассивные проводники крови. В итоге перераспределение потоков крови в тканях идет не в соответствии с функциональной потребностью клеток в различных зонах, а в соответствии с теми анатомическими отношениями, которые определяют сопротивление кровотоку, т.е. преимущественно обладают микрососуды с большим диаметром, меньшим числом узлов ветвлений, меньшей протяженностью или более пологим углом ответвления. В силу этих морфофункциональных особенностей в эти микрососуды поступает большая часть потока крови, и в них появляются признаки стаза. Это ведет к, так называемому, шунтированию кровотока, в результате которого большая часть крови, поступающей в МЦР, движется по меньшей части капилляров, «обкрадывая» соседние области

микрорегиона в метаболическом отношении. Часто в клинической практике имеют место смешенные нарушения в системе МЦ, когда одновременно присутствуют сниженный приток крови и нарушенный отток [1].

К настоящему времени изучено влияние многих антигипертензивных препаратов на систему МЦ. Оказалось, что, имея сходную антигипертензивную эффективность, различные препараты по-разному влияют на составляющие МЦР, что, бесспорно, имеет важное клиническое значение при длительной терапии АГ.

Исследования, посвященные изучению влияния диуретиков на уровне МЦ, достаточно малочисленны. Известно, что терапия гидрохлотиазидом не оказывает положительного влияния на структурные изменения прекапиллярных резистивных сосудов у пациентов с АГ. Вместе с тем, предполагают, что некоторые диуретики, в особенности индапамид, обладают вазодилатирующим эффектом при длительном применении вследствие уменьшения содержания жидкости в сосудистой стенке; кроме того, индапамид способен увеличить плотность капилляров [9].

Отсутствуют сведения о благоприятных эффектах β -адреноблокаторов на структуру или плотность МЦР. У больных АГ, принимавших атенолол в течение года, не произошло существенных изменений соотношения толщина стенки/просвет микрососуда [10].

Антагонисты кальция благоприятно влияют на МЦР при АГ, уменьшая соотношение между толщиной стенки и диаметром его просвета, при этом увеличивая плотность капилляров. Назначение антагонистов кальция дигидропиридинового ряда больным АГ сопровождается значительным уменьшением жесткости сосудистой стенки [11,12].

Данные о влиянии ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) на систему МЦ противоречивы. В ряде исследований было установлено, что иАПФ могут уменьшать соотношение толщина стенки /просвет в резистивных сосудах. Однако, действие иАПФ на разреженность МЦР неоднозначны. С одной стороны, ангиотензин II стимулирует ангиогенез, и, следовательно, блокада его продукции или активности может снизить плотность МЦР. С другой стороны, проведенные исследования показали увеличение плотности капилляров при назначении иАПФ [13-15]. Существует мнение

ние, что их действие на структуру и плотность микрососудов не связано с влиянием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и может быть обусловлено снижением активности цинк-зависимых металлопротеиназ или стимуляцией брадикининовых рецепторов [14,16].

Влияние антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) изучено недостаточно. Однако есть основания предполагать, что препараты этой группы оказывают позитивное влияние на состояние МЦР. В экспериментальных работах АРА увеличивали плотность капилляров и нормализовывали соотношение толщина стенки/просвет микрососуда. В другом исследовании назначение лозартана не увеличило плотность капилляров, несмотря на замедление развития АГ [14,17]. В клиническом исследовании через 1 год применения лозартана происходили благоприятные структурные изменения подкожных сосудов [18].

Требования коррекции расстройств МЦ особенно актуальны для комбинированной терапии АГ, с помощью которой, как известно, возможно достичь целевой уровень АД у большинства больных АГ. В стратегии комбинированной терапии особое место занимают фиксированные низкодозовые препараты. Такие комбинации имеют ряд преимуществ, поскольку позволяют быстро добиться адекватного контроля АД у большинства пациентов с АГ за счет сочетания препаратов с различным механизмом действия; малые дозы составляющих компонентов обеспечивают меньшую частоту побочных эффектов и, соответственно, обеспечивают высокую приверженность больных терапии [19].

Одной из самых эффективных комбинаций антигипертензивных препаратов

является сочетание иАПФ с диуретиком. В выполненных ранее исследованиях было показано, что такое сочетание увеличивает антигипертензивную эффективность. Среди многих зарегистрированных фиксированных комбинаций особое место занимает препарат Нолипрел® (Лаборатории Сервье, Франция). Принципиальным отличием этого препарата служит использование компонентов в значительно более низких дозах, чем применяемых при монотерапии: периндоприл 2 мг vs 4–8 мг и индапамид 0,625 мг vs 2,5 мг.

Эффективность и безопасность Нолипрела® была доказана в открытой, многоцентровой программе «ЭТАЛОН» (Частота нормализации артериального давления у больных мягкой и умеренной гипертензией при приеме комбинации периндоприла и индапамида в малой фиксированной дозе), проведенной в России. Установлено, что на фоне 6-месячного лечения больных мягкой и умеренной АГ Нолипрелом® у 85,7% пациентов удалось достичь целевого уровня АД. Кроме того, в эксперименте было показано, что периндоприл, увеличивая число артериол, не влияет на плотность капилляров, тогда как индапамид, наращивая плотность капилляров, не изменяет состояние артериол [20].

Таким образом, комбинация периндоприла и индапамида потенциально способна благоприятно воздействовать на все составляющие МЦР, корригируя разные типы нарушений.

В связи с вышеизложенным, представляет интерес проведенное исследование по изучению влияния Нолипрела® на МЦР у больных АГ.

В исследовании участвовали 25 больных АГ, 15 мужчин и 10 женщин, 39–65 лет, (средний возраст $53,8 \pm 2,2$), со средней продолжи-

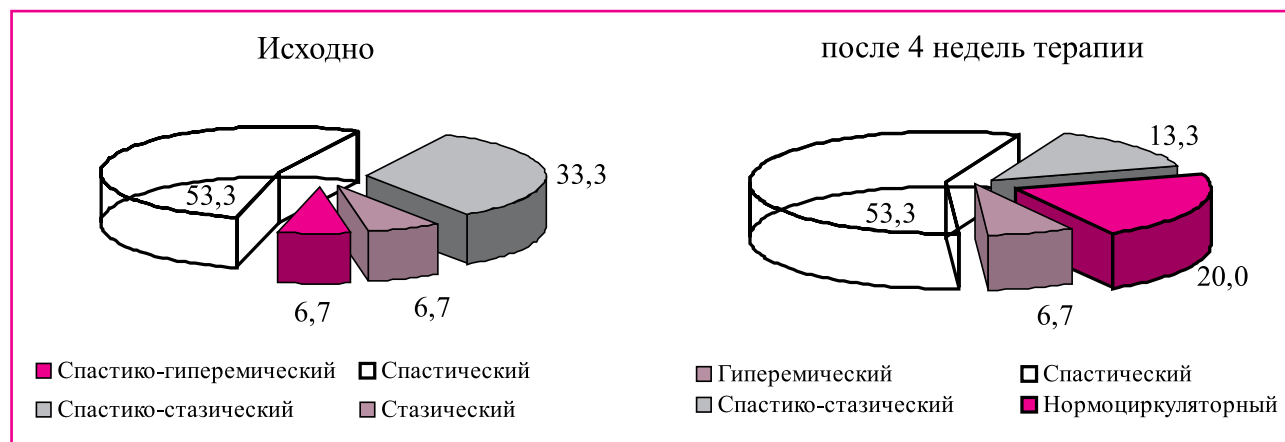


Рис. 1 Динамика гемодинамических типов микроциркуляции на фоне терапии Нолипрелом®.

тельностью АГ $28,2 \pm 0,8$ лет. У 100% больных имела место АГ II степени тяжести согласно классификации ВОЗ/ МОАГ 1999. Критериями исключения служили: вторичные формы АГ, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда в анамнезе, стенокардия II-III функциональных классов по классификации Канадской ассоциации кардиологов, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, функции печени и почек, инсулин-зависимый сахарный диабет.

После 2 недель отмены предшествующей антигипертензивной терапии больным назначался Нолипрел® однократно утром. Контрольные исследования выполнялись исходно и после 4 недель лечения.

Состояние МЦ изучалось методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью аппарата ЛАКК-О1 (НПП «Лазма», Россия). Эта неинвазивная методика, благодаря простоте исполнения и объективности получаемых результатов, находит все более широкое применение в клинической практике [21].

При исходном анализе состояния МЦР выявлены патологические гемодинамические типы МЦ (ГТМ) с преобладанием спастического ГТМ (53,3%). Спастико-стазический тип был обнаружен в 33,3% случаев, в 6,7% диагностирован спастико-гиперемический ГТМ, 6,7% – стазический ГТМ.

После лечения Нолипрелом® у 20% больных имел место нормоциркуляторный ГТМ за счет коррекции, прежде всего, спастических явлений. Одновременно, отмечено снижение числа больных со спастико-стазическим типом, которое происходило за счет улучшения веноулярного оттока (рисунок 1).

Таким образом, Нолипрел® способен обеспечить не только адекватное снижение АД у большинства лиц с АГ, но и корригировать нарушения МЦ.

Заключение

В настоящее время не вызывает сомнения, что требования, предъявляемые к антигипертензивной терапии, необходимо дополнить коррекцией микроциркуляторных нарушений. МЦ – важнейший компонент, определяющий адекватную перфузию тканей и поддержание ПСС. Нарушения в системе МЦР, весьма распространенные при АГ, приводят к повышению ПСС и неадекватной перфузии органов и тканей. Особенно важное клиническое значение имеют нарушения в системе МЦ почек, сердца и головного мозга. Поэтому, оптимальная антигипертензивная терапия в долгосрочной перспективе должна быть направлена не только на адекватное снижение системного АД, но и коррекцию расстройств в МЦР. Анализ проведенных исследований свидетельствует о неодинаковых эффектах различных антигипертензивных препаратов на МЦР. Ряд препаратов и их комбинации обладают значительным потенциалом для коррекции нарушений в системе микрососудов. В этом плане особый интерес вызывают фиксированные, низкодозовые комбинации препаратов, в частности, Нолипрел®. Фиксированные комбинации низкодозовых препаратов в настоящее время рассматриваются как наиболее перспективные средства первого выбора для контроля АГ у подавляющего большинства пациентов, т.к. значительно улучшает приверженность терапии. Это качество Нолипрела®, наряду со способностью корригировать расстройства МЦ, обещает эффективное предупреждение сердечно-сосудистых осложнений при долгосрочном лечении АГ. Вместе с тем, только длительные исследования с использованием конечных точек дадут определенный ответ на вопрос о значении коррекции микроциркуляторных нарушений при АГ в плане повышения долгосрочной эффективности терапии.

Литература

1. Маколкин В.И. Микроциркуляция в кардиологии. Москва «Визарт» 2004; 136 с.
2. Antonios T, Singer D, Markandu N, et al. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension. Hypertension 1999; 33: 998-1001.
3. Le Noble FAC, Stassen FRM, Hacking WJC, et al. Angiogenesis and hypertension. J Hypertens 1999; 16: 1563-72.
4. Struijker HAJ, Le Noble JLML, Messing MWJ, et al. The microcirculation and hypertension. J Hypertens 1992; 10(7): 147-156.
5. Vicaute E. Hypertension and the microcirculation: a brief overview of experimental studies. J Hypertens 1992; 10(5): 59-68.
6. Antonios TFT, Singer DRJ, Markandu ND, et al. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension. Hypertension 1999; 33: 998-1001.
7. Rizzoni D, Castellano M, Porteti E, et al. Vascular

- structural and functional alterations before and after the development of hypertension in SHR. *J Hypertens* 1994; 7: 193-200.
8. Prewitt RL, Hashimoto H, Stacy DL. Structural and functional rarefaction of microvessels in hypertension. In: Lee R, ed. *Blood Vessels Changes in hypertension: Structure and function*. Boca Raton, Fla: CRC Press 1990; 71-90.
 9. Dahlof B, Hansson L. The influence of antihypertensive therapy on the structural arteriolar changes in essential hypertension: different effects of enalapril and hydrochlorthiazide. *J Intern Med* 1993; 234: 271-9.
 10. Thybo NK, Stephens N, Cooper A, et al. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 474-81.
 11. Dusseau J, Hutchins PM. Calcium entry blockers stimulate vasoproliferation on the chick chorioallantoic membrane. *Int J Microcirc Clin Exp* 1993; 13: 219-31.
 12. Rakusan K, Cicutti N, Kazda S, et al. Effect of nifedipine on coronary capillary geometry in normotensive and hypertensive rats. *Hypertension* 1994; 24: 205-11.
 13. Rizzoni D, Castellano M, Porteti E, et al. Effects low and high doses of Fosinopril on the structure and function of resistance arteries. *Hypertension* 1995; 26: 118-23.
 14. Gohlke P, Kuwer I, Schnell A, et al. Blockade of bradykinin B2 receptors prevents the increase in capillary density induced by chronic angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 29: 478-82.
 15. Bock P. The arterial length-densities under preventive angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment in the myocardium of spontaneously hypertensive rats. *Basic Res Cardiol* 1998; 93: 18-22.
 16. Volpert OV, Ward WF, Lingen MW, et al. Captopril inhibits angiogenesis and slow the growth of experimental tumors in rats. *J Clin Invest* 1996; 98: 671-9.
 17. Xie Z, Gao M, Togashi H, et al. Improvement in the capillarity of the left ventricular wall of stroke-prone spontaneously hypertensive rats following angiotensin II receptor blockade. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 441-52.
 18. Schiffrin EL. Effects of angiotensin on vascular health and the importance of selective angiotensin receptor blockade. 2nd International Forum on Angiotensin II Receptor Antagonism. Monte-Carlo, January 24-26, 2001, Abstract Book, p. 12.
 19. Оганов Р.Г., Небиеридзе Д.В. Стратегия оптимального контроля артериального давления: место фиксированных низкодозовых комбинаций. *Кардиоваскулярный профиль* 2002; 2: 72-9.
 20. Levy BI, Duriez M, Samuel JL. Coronary microvasculature alteration in hypertensive rats: effect of treatment with a diuretic and an ACE inhibitor. *Am J Hypertens* 2001; 14: 7-13.
 21. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии. Пособие для врачей. Москва 1999; 48 с.

Поступила 08/06-2004