

# Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла на внутрисосудистый кровоток у больных артериальной гипертензией

Л.Ф. Бартош, Л.В. Мельникова

ГОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Пенза, Россия

Бартош Л.Ф. — заведующий кафедрой терапии, общей врачебной практики, эндокринологии ГОУ ДПО ПИУВ Росздрава, доктор медицинских наук, профессор; Мельникова Л.В. — заведующая кафедрой ультразвуковой диагностики ГОУ ДПО ПИУВ Росздрава, кандидат медицинских наук.

**Контактная информация:** ГОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, ул. Стасова, д. 8А, Пенза, Россия, 440066. Факс: 8 (412) 43-58-97. E-mail: mmlv@mail.ru (Мельникова Людмила Владимировна).

## Резюме

**Актуальность.** Лечение артериальной гипертензии должно основываться на принципах медикаментозной органопroteкции. Изменения параметров внутрисосудистого кровотока на фоне приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента неизвестны. Исследование данного вопроса послужило целью настоящего исследования. **Материалы и методы.** Обследовано 40 пациентов с гипертонической болезнью I–II стадии, средний возраст  $48,1 \pm 14,8$  года. Терапия фозиноприлом — 27 недель. Изучали диаметр общей сонной артерии, толщину комплекса интима-медиа, коэффициент растяжимости, индекс жесткости, пиковые систолические скорости пристеночного и центрального слоя кровотока в общей сонной артерии и их соотношение — индекс замедления пристеночного кровотока (ИЗПК). **Результаты.** Помимо отчетливого гипотензивного эффекта, фозиноприл вызывал улучшение упруго-эластических свойств сосудистой стенки, уменьшал толщину интима-медиа и увеличивал ИЗПК. **Вывод.** Увеличение ИЗПК на фоне приема фозиноприла может свидетельствовать о снижении вероятности турбулентного течения в общих сонных артериях.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, фозиноприл, общие сонные артерии, жесткость стенки, внутрисосудистый кровоток.

## Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor Fosinopril on intravascular blood flow in hypertensive patients

L.F. Bartosh, L.V. Melnikova

Penza Advanced Training Institute for Doctors, Penza, Russia

**Corresponding author:** Penza Advanced Training Institute for Doctors, 8A Stasov st., Penza, Russia, 440066. Fax: 8 (412) 43-58-97. E-mail: mmlv@mail.ru (Lyudmila V. Melnikova, MD, PhD, the Head of Ultrasound Diagnostics Department).

## Abstract

**Background.** Organoprotective features should be taken into account when antihypertensive therapy is administered. The influence of angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi) on intravascular blood flow is unknown. **Design and methods.** A total of 40 patients with essential hypertension stage I–II (mean age  $48,1 \pm 14,8$  years) were included. All of them got fosinopril therapy for 27 weeks. Examination included: assessment of the common carotid artery diameter, intima-media complex thickness, distensibility coefficient, stiffness index, peak systolic velocity of the wall and the central layer of the blood flow in the common carotid artery and their relationship — the index of wall blood flow slowdown (IWBFS). **Results.** In addition to a distinct antihypertensive effect, fosinopril induces improvement of elastic properties of the vascular wall, reduces intima-media thickness and increases IWBFS. **Conclusion.** Fosinopril leads to the increase of IWBFS that may indicate the reduction of turbulent flow probability in the common carotid arteries and decreased risk of atherosclerosis.

**Key words:** arterial hypertension, fosinopril, common carotid artery, arterial wall stiffness, intravascular blood flow.

*Статья поступила в редакцию: 22.10.10. и принята к печати: 21.04.11.*

**Введение**

Лечение артериальной гипертензии (АГ) на современном этапе не должно осуществляться методом проб и ошибок. Необходима строгая привязка к конкретной клинической ситуации, учет отягчающих осложнений и ассоциированных состояний [1].

В современной зарубежной и отечественной литературе накоплено достаточное количество данных, свидетельствующих о важности медикаментозной органопротекции (исследования ASCOT, REASON и другие) [2, 3]. По выражению С.А. Бойцова (2006), артериальные сосуды — это основной «морфологический плацдарм», где формируется гипертония [4].

Проведенные исследования в отношении влияния медикаментозных средств на сосудистую стенку преимущественно касаются изучения артериальной жесткости, и, в частности, скорости распространения пульсовой волны (СПВ) [5]. Но не всегда снижение СПВ сопровождается повышением эластичности сосудистой стенки и имеет однозначно положительное влияние (крупномасштабное исследование COMPLIOR) [6]. Поэтому способность антигипертензивного препарата повышать упруго-эластические свойства сосудистой стенки и улучшать взаимодействие движущейся крови и эндотелия должно являться его главным достоинством.

На сегодняшний день исследований, посвященных влиянию медикаментозных препаратов на взаимодействие кровотока и стенки сосуда, не проводилось.

**Материалы и методы**

В исследование было включено 40 пациентов с эссенциальной АГ (гипертонической болезнью) I–II стадии (17 мужчин, 23 женщины в возрасте от 27 до 64 лет, средний возраст —  $48,1 \pm 14,8$  года). Продолжительность АГ в группе наблюдения от 2 до 10 лет ( $6,3 \pm 1,4$  года).

Критерии включения: эссенциальная АГ I–II стадии (установленная согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АГ, 2008), наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: неудовлетворительная ультразвуковая визуализация общих сонных артерий (ОСА), патологическая извитость и стенозы сонных артерий, нарушения сердечного ритма, острые нарушения коронарного и мозгового кровообращения.

Ультразвуковое исследование ОСА и сердца выполнялось на аппарате Vivid 7 Dimension (США) с помощью линейного датчика частотой 5,5–10 МГц.

При сканировании ОСА измерялась толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации по задней стенке. В М-режиме с синхронной записью электрокардиограммы измерялся внутренний диаметр просвета ОСА в систолу и диастолу. При доплерографии ОСА оценивались скоростные параметры кровотока справа и слева с расчетом средних значений. Анализировалась пиковая систолическая скорость ( $V_{ps}$ ) по стандартной методике с использованием контрольного объема импульсно-волнового доплера размером 2/3 диаметра сосуда. По авторской методике [7] определялся индекс замедления пристеночного кро-

вотока (ИЗПК) путем измерения пиковой систолической скорости пристеночного кровотока в ОСА ( $V_{ст}$ ), пиковой систолической скорости центрального кровотока ( $V_{ц}$ ) контрольным объемом импульсно-волнового доплера размером 1 мм и расчета их соотношения. Для оценки структурно-функциональных свойств ОСА определялись коэффициент растяжимости (DC) [8] и индекс жесткости ( $\beta$ ) [9].

При эхокардиографическом исследовании определялись конечный диастолический, конечный систолический размеры левого желудочка, вычислялись ударный (УО) и конечный диастолический объемы по формуле L. Teicholz [10]. Рассчитывали следующие показатели:

1) минутный объем крови:  $МОК = УО \times ЧСС$ , где ЧСС — частота сердечных сокращений;

2) общее периферическое сосудистое сопротивление по формуле Франка-Пуазейля [11]:  $ОПСС = (АД_{сер} \times 80) / МОК$ , где  $АД_{сер}$  — среднее артериальное давление по формуле Хиккема [11]:  $АД_{сер} = (САД + 2 \times ДАД) / 3$ ;

3) удельное периферическое сопротивление:  $УПС = ОПСС / ППТ$  (ед. Уиггера) [12], где ППТ — площадь поверхности тела по Дюбуа;

4) сердечный индекс (СИ) =  $МОК / ППТ$ .

Первое ультразвуковое обследование пациентов проводилось после 3-дневной отмены всех лекарственных препаратов, в утренние часы, после 10-минутного отдыха в горизонтальном положении. Больные обследовались натощак, перед исследованием исключалось курение. После первоначального обследования назначалось лечение ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) фозиноприлом 10 мг/сут. Других гипотензивных препаратов больные не принимали. Контроль за динамикой артериального давления производился ежемесячно путем его офисного измерения. Через 27 недель производилось повторное исследование структурно-функциональных и скоростных параметров ОСА. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов производилось одним и тем же оператором для исключения межоператорской вариабельности.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ Statistica 6.0. При анализе материала рассчитывались средние величины ( $M$ ), их стандартные отклонения ( $\sigma$ ). При сравнении средних значений использовался двусторонний t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок, при неравномерности распределения применялись непараметрические критерии Mann-Whitney и Wilcoxon. Для анализа попарной взаимосвязи количественных признаков независимо от вида распределения использовался метод ранговой корреляции Спирмена. Различия средних величин и корреляционные связи считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Ограничения исследования**

Исследование влияния фозиноприла на внутрисосудистый кровоток было ограничено 27 неделями и прекращено из-за получения достоверных результатов. Действие данного препарата в более отдаленный период планируется изучить в последующих исследованиях.

**Результаты**

На первом этапе исследования в него было включено 52 больных эссенциальной АГ I–II стадии. Через 1 месяц лечения фозиноприлом в дозе 10 мг/сут целевой уровень артериального давления менее 130 и 80 мм рт. ст. был достигнут у 33 (63 %) больных. У пациентов с неполным гипотензивным эффектом доза препарата была увеличена до 20 мг/сут, и после этого артериальное давление эффективно корригировалось у 40 исследуемых (76 %). Отсутствие антигипертензивного эффекта потребовало добавления дополнительных препаратов у 9 больных. Эти лица, а также 3 человека, самовольно прекратившие прием препаратов, были исключены из данного исследования.

На момент проведения исходного исследования систолическое артериальное давление у пациентов находилось в диапазоне от 135 до 165 мм рт. ст. (142,1 ± 10,3 мм рт. ст.), диастолическое — от 75 до 110 мм рт. ст. (90,7 ± 5,3 мм рт. ст.). У пациентов, завершивших исследование, через 27 недель терапии фозиноприлом наблюдалось снижение систолического (с 142,1 ± 10,3 до 124,7 ± 9,3 мм рт. ст.,  $p = 0,0001$ ) и диастолического (с 90,7 ± 5,3 до 78,7 ± 6,5 мм рт. ст.,  $p = 0,0001$ ) артериального давления (табл. 1). Результатом вазодилатирующего действия ингибиторов АПФ явилось снижение удельного периферического сопротивления (УПС) с 1039,2 ± 146,6 до 936,1 ± 104,7 ед. Уиггерса,  $p = 0,0005$ . Достоверного изменения частоты сердечных сокращений и сердечного индекса выявлено не было.

Анализ структурно-функциональных особенностей ОСА на фоне проводимого лечения (табл. 2) показал снижение индекса жесткости (с 5,7 ± 1,6 до 4,2 ± 1,9 усл. ед.,  $p = 0,0002$ ) и повышение коэффициента растяжимости (с 38,6 ± 10,6 до 45,3 ± 10,1 10<sup>-3</sup>/кПа,  $p = 0,004$ ). Однако улучшение упруго-эластических свойств сосудистой стенки могло быть обусловлено как воздействием препарата на структурные элементы, так и гемодинамическим эффектом из-за понижения артериального давления. О непосредственном воздействии препарата на структуру стенки говорило уменьшение ТИМ с 0,67 ± 0,12 до 0,60 ± 0,11 мм ( $p = 0,008$ ).

Пиковая систолическая скорость кровотока ( $V_{ps}$ ) в ОСА не изменялась на фоне проводимого лечения. Изучение скоростных показателей внутрисосудистого кровотока в пристеночных ( $V_{ст}$ ) и центральных слоях ( $V_{ц}$ ) также не показало достоверных различий до и после лечения. Но значительно менялось соотношение скоростей пристеночного и центрального кровотока  $V_{ст}/V_{ц}$ , названное нами индексом замедления пристеночного кровотока (ИЗПК). Перед лечением данный показатель в исследуемой группе составил 0,82 ± 0,07, а через 27 недель его величина выросла до 0,89 ± 0,05 ( $p = 0,0001$ ). При исследовании корреляции между ТИМ и ИЗПК в исходе не наблюдалось взаимосвязи ( $H = -0,01$ ;  $p = 0,23$ ), а через полгода терапии была установлена отрицательная корреляционная связь ( $H = -0,31$ ;  $p = 0,01$ ).

Таблица 1

**ПАРАМЕТРЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ФОЗИНОПРИЛОМ (M ± SD, n = 40)**

Параметр	До лечения	Через полгода	p
САД, мм рт. ст.	142,1 ± 10,3	124,7 ± 9,3	0,0001
ДАД, мм рт. ст.	90,7 ± 5,3	78,7 ± 6,5	0,0001
ЧСС, уд. в мин.	64,1 ± 9,4	65,1 ± 15,3	0,72
УПС, ед. Уиггерса	1039,2 ± 146,6	936,1 ± 104,7	0,0005
СИ, л/м <sup>2</sup>	2,4 ± 0,8	2,3 ± 0,9	0,60

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; УПС — удельное периферическое сопротивление; СИ — сердечный индекс.

Таблица 2

**ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ДОПЛЕРОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ У ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ФОЗИНОПРИЛОМ (M ± SD, n = 40)**

Параметр	До лечения	Через полгода	p
Диаметр ОСА, мм	6,1 ± 0,4	5,9 ± 0,5	0,06
ТИМ, мм	0,67 ± 0,12	0,60 ± 0,11	0,008
ДС, 10 <sup>-3</sup> /кПа	38,6 ± 10,6	45,3 ± 10,1	0,004
β, Ед	5,7 ± 1,6	4,2 ± 1,9	0,0002
$V_{ps}$ , см/с	101,3 ± 21,9	108,8 ± 27,7	0,18
$V_{ст}$ , см/с	90,9 ± 21,3	92,3 ± 19,6	0,76
$V_{ц}$ , см/с	110,5 ± 24,2	102,8 ± 26,4	0,17
ИЗПК, ед	0,82 ± 0,07	0,89 ± 0,05	0,0001

**Примечание:** диаметр ОСА — внутрисосудистый диаметр общей сонной артерии в фазу диастолы; ТИМ — толщина комплекса интимомедиа; ДС — коэффициент растяжимости; β — индекс жесткости;  $V_{ps}$  — пиковая систолическая скорость кровотока в ОСА;  $V_{ст}$  — скорость пристеночного кровотока в ОСА;  $V_{ц}$  — скорость центрального слоя кровотока в ОСА; ИЗПК — индекс замедления пристеночного кровотока.

**Обсуждение**

Положительное влияние ингибиторов АПФ на эластические свойства сосудистой стенки в настоящее время доказано в ряде исследований [13, 14]. Снижение индекса жесткости и повышение коэффициента растяжимости на фоне лечения фозиноприлом, полученные в нашей работе, согласуются с этими данными.

Учитывая достоверное снижение удельного периферического сопротивления на фоне терапии фозиноприлом, можно предполагать, что за счет расширения резистивных сосудов произошло уменьшение растягивающего воздействия внутрисосудистого давления на стенки магистральных артерий. В результате за счет эластических свойств сосудистой стенки внутренний диаметр сонной артерии уменьшился. Следует отметить, что данное уменьшение было относительным. По данным Лелюк В.П., Лелюк С.Э. (1996), диаметр ОСА у практически здоровых лиц составляет  $5,4 \pm 0,1$  мм [15], а в нашем исследовании после полугодового курса лечения фозикардом внутренний диаметр ОСА равнялся  $5,9 \pm 0,5$  мм.

Послойный анализ скорости кровотока, проведенный в нашей работе, не показал достоверного изменения пристеночного и снижения центрального потоков в ОСА на фоне лечения, однако произошло повышение индекса замедления пристеночного кровотока (ИЗПК) по сравнению с исходными данными. В отечественной и зарубежной литературе мы не встретили упоминания о подобных измерениях, и соответствующие нормативы на настоящий момент не разработаны.

Согласно законам механики жидких сред, при ламинарном течении жидкости все слои потока текут параллельно и скорости их различаются незначительно от стенки до центра потока. При увеличении общей скорости потока разница между пристеночным и центральными слоями возрастает, а при еще большем ускорении поток переходит в турбулентный режим [16]. Безусловно, течение крови по сосудам в условиях живого организма более сложный процесс, зависящий от многих факторов. Тем не менее при ламинарном течении жидкости ее слои перемещаются параллельно с небольшим снижением скорости пристеночных слоев, а при увеличении разницы скоростей создается предрасположенность к турбулентному течению.

Известно, что синтез оксида азота осуществляется при участии эндотелиальной NO-синтазы, секретиремой клетками эндотелия под воздействием ламинарного тока крови [17, 18]. В местах турбулентного потока крови нарушается нормальное ориентирование клеток эндотелия и снижается выделение NO [19], что создает предпосылки к формированию атеросклероза.

Таким образом, в проведенном исследовании выявлено положительное действие фозиноприла на характер внутрисосудистого кровотока, заключающееся в изменении соотношения пристеночных и центральных скоростей, а также на структурно-функциональные свойства ОСА — толщину и эластические свойства сосудистой стенки.

**Литература**

1. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения // *Cons. medicum*. — 2004. — Т. 6, № 5. — С. 324–330.
2. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366, № 9489. — P. 895–906.
3. London G.M., Asmar R.G., O'Rourke M., Safar M.E., on behalf of the REASON Investigators. 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. — Vol. 43, № 1. — P. 92–99.
4. Бойцов С.А. Изучение патогенеза гипертонической болезни продолжается // *Терапевт. арх.* — 2006. — № 9. — С. 5–12.
5. Олейников В.Э., Матросова И.Б., Томашевская Ю.А. и др. Влияние ингибитора АПФ спираприла на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки при метаболическом синдроме и эссенциальной гипертензии // *Рос. кардиол. журн.* — 2006. — Т. 58, № 2. — С. 36–41.
6. Asmar R., Topouchian J., Pannier B. et al. Pulse wave velocity as endpoint large scale intervention trial. The Complior study. Scientific, quality control, coordination and investigation committees of the Complior study // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19, № 4. — P. 813–818.
7. Мельникова Л.В., Бартош Ф.Л., Бартош Л.Ф. Способ диагностики ранних стадий атеросклероза // Патент на изобретение № 2350273. — Бюл. № 9. — 2009. — 11 с.
8. Reneman RS., van Merode T., Hick P. et al. Age-related changes in carotid artery wall properties in men // *Ultrasound Med. Biol.* — 1986. — Vol. 12, № 6. — P. 465–471.
9. Kawasaki T., Sasayama S., Yagi S. et al. Noninvasive measurement of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries // *Cardiovasc. Res.* — 1987. — Vol. 21, № 9. — P. 678–687.
10. Teicholz L.E., Kreulen T., Herman M.V. Problems of echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in presence or absence of asynergy // *Am. J. Cardiol.* — 1976. — Vol. 37, № 1. — P. 7–11.
11. Макаров В.А. Физиология человека. — М.: Геотар-Мед, 2001. — 106 с.
12. Щетинин В.В., Берестень Н.Ф. Кардиосовместимая доплерография. — М.: Медицина, 2002. — 240 с.
13. Bonithon-Kopp C., Ducimetiere P., Touboul P.J. et al. Plasma angiotensin-converting enzyme activity and carotid wall thickening // *Circulation*. — 1994. — Vol. 89, № 3. — P. 952–954.
14. Asmar R., Topouchian J., Pannier B. et al. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. Complior study // *Hypertension*. — 2001. — Vol. 19, № 4. — P. 813–818.
15. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Возможности дуплексного сканирования в определении объемных показателей мозгового кровотока // *Ультразвук. диагност.* — 1996. — № 1. — С. 24–32.
16. Сазанов И.И. Гидравлика. Конспект лекций. Учеб. пособ. — М.: ИЦ МГТУ Станкин, 2004. — 292 с.
17. Blann A.D., Lip G.Y. The endothelium in atherothrombotic disease: assessment of function, mechanisms and clinical implications // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. — 1998. — Vol. 9, № 4. — P. 297–306.
18. Harrison D.G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 100, № 9. — P. 2153–2157.
19. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез // *Укр. кардиол. журн.* — 2003. — № 6. — С. 3–11.