

Влияние лизиноприла на функцию эндотелия и гладких мышц периферических сосудов у больных артериальной гипертонией

 Л.Г. Амарантова, М.Д. Берг, Я.Б. Ховаева, Б.В. Головской

Пермская государственная медицинская академия МЗ и СР РФ

Артериальная гипертония (АГ) является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и внезапной смерти. Ключевой структурой, поддерживающей баланс между вазоконстрикцией и вазодилатацией, считается эндотелий. Устранение эндотелиальной дисфункции при АГ предупреждает развитие поражений органов-мишеней (например, гипертрофии левого желудочка) или даже вызывает их обратное развитие, что наряду со снижением артериального давления (АД) является основным направлением терапии. Нормализации функции эндотелия способствует терапия **ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)**. Однако до сих пор не изучена роль в этом процессе гидрофильного (обладающего наименьшим сродством к клеточным мембранам) препарата этой группы — лизиноприла.

Цель работы — изучить соотношение вазодилатирующей и вазоконстрикторной функций эндотелия и гладких мышц периферических сосудов у больных АГ, а также влияние на это соотношение терапии гидрофильным ингибитором АПФ лизиноприлом.

Материал и методы

В исследование включались пациенты в возрасте 18–60 лет, страдающие эссенциальной АГ (1-я и 2-я степень повышения АД, I и II стадия заболевания).

Критерии включения: наличие повышенного АД в диапазоне 140–179/90–109 мм рт. ст.

во время трехкратного измерения АД в разные дни и по результатам суточного мониторингирования АД.

Критерии исключения: наличие хронических заболеваний почек, нервной и эндокринной систем, сердечно-сосудистой системы (за исключением АГ), а также других хронических заболеваний в стадии обострения или острых заболеваний.

Все пациенты ранее не получали лечения по поводу АГ. Диагноз устанавливался согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения и МЗ РФ.

Всего обследовано 107 больных АГ (средний возраст — $46,4 \pm 1,2$ года, 48 мужчин). Терапия лизиноприлом (Диротон) назначена 23 пациентам (средний возраст $49,4 \pm 1,2$ года, 11 мужчин). Контролем служили нормативы, полученные при исследовании практически здоровых лиц с оптимальным АД ($110-120/70-80$ мм рт. ст.).

Методом **венозной окклюзионной плетизмографии** исследовалось периферическое кровообращение в предплечье и голени. Периферические сосуды были выбраны нами по двум причинам. Во-первых, они интересны сами по себе благодаря активному участию в формировании общего периферического сопротивления. Во-вторых, их эндотелий по своей структуре очень близок к эндотелию магистральных сосудов, микроциркуляторного русла желез внешней секреции, центральной нервной системы, сердца, легких, тимуса. Таким образом, можно предполагать, что особенно-

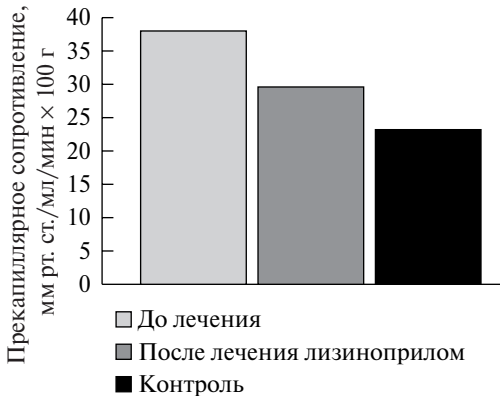


Рис. 1. Прекапиллярное сопротивление (предплечье) до и после лечения.

сти, выявленные нами при изучении периферического кровеносного русла предплечья и голени, будут проявляться и в других сосудистых регионах.

Для изучения периферического кровотока были использованы 3 группы показателей. Состояние **мелких артерий** оценивалось по объемному кровотоку и прекапиллярному сопротивлению. Коэффициент капиллярной фильтрации (ККФ), резерв капилляризации тканей (РКТ), среднее капиллярное давление и количество функционирующих капилляров (КФК) служили показателями состояния **микроциркуляторного русла**. По венозной емкости, активно-му венозному оттоку и посткапиллярному

сопротивлению мы оценивали состояние **емкостных вен**.

Исследование проводили в состоянии покоя и на фоне **функциональных проб**. Проба с 2-минутной реактивной гиперемией использовалась для оценки эндотелий-зависимой вазодилатации, ортостатическая проба – для изучения констрикторных влияний, проба с 2-минутной реактивной гиперемией в положении сидя – для оценки баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов эндотелия.

Плетизмограммы регистрировались исходно и через **4 нед терапии лизиноприлом (Диротонем)** в стандартной дозе – 10 мг/сут.

Результаты и обсуждение

На фоне 4-недельного курса терапии лизиноприлом мы обнаружили положительную динамику следующих показателей.

Прекапиллярное сопротивление, исходно повышенное у больных АГ, снизилось на 22% (рис. 1). Снижение было значительным и достоверным ($p < 0,02$), однако за 4 нед лечения еще не достигло нормальной величины в группе контроля – $23,2 \pm 1,6$ мм рт. ст./мл/мин × 100 г.

Активация транскapиллярного обмена (рис. 2) проявилась повышением исходно сниженного коэффициента капиллярной фильтрации (в предплечье на 40%, $p < 0,02$; в голени на 27%, $p = 0,05$), хотя сохрани-

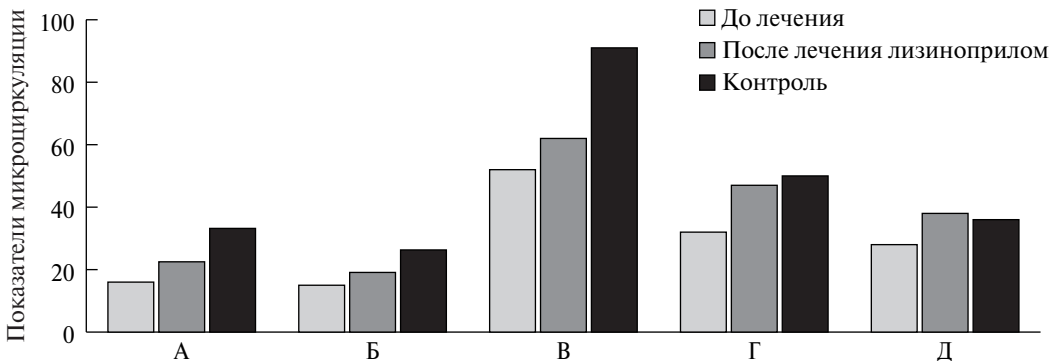


Рис. 2. Показатели микроциркуляции: А – ККФ предплечья, мл/мин × 100 г × мм рт. ст.; Б – ККФ голени, мл/мин × 100 г × мм рт. ст.; В – РКТ предплечья, мл/мин × 100 г × мм рт. ст.; Г – РКТ голени, мл/мин × 100 г × мм рт. ст.; Д – КФК предплечья, %.

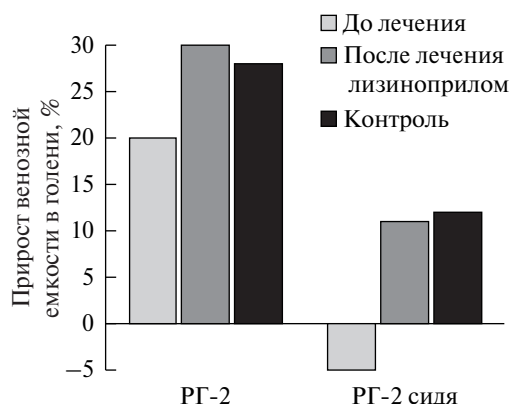


Рис. 3. Прирост венозной емкости в голени при пробе с 2-минутной реактивной гиперемией (РГ-2) и пробе с реактивной гиперемией в положении сидя (РГ-2 сидя).

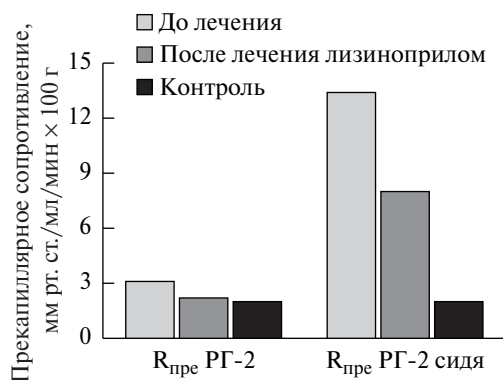


Рис. 4. Динамика прекапиллярного сопротивления при пробе с 2-минутной реактивной гиперемией (R_{пре} РГ-2) и пробе с реактивной гиперемией в положении сидя (R_{пре} РГ-2 сидя).

лись достоверные различия по этому показателю между больными АГ и группой контроля (в предплечье $33,2 \pm 1,7$ мкл/мин $\times 100$ г $\times$ мм рт. ст., в голени — $26,3 \pm 1,4$ мкл/мин $\times 100$ г $\times$ мм рт. ст.). Кроме того, увеличился РКТ предплечья и голени (на 19% в предплечье, $p < 0,03$; на 34% в голени, $p < 0,02$), а также возросло КФК в предплечье (на 28%, $p < 0,001$). Два последних показателя достигли нормальных значений, а РКТ предплечья остался ниже, чем

в группе контроля ($91,1 \pm 3,9$ мкл/мин $\times 100$ г $\times$ мм рт. ст.).

Полностью нормализовался **прирост венозной емкости** в голени на фоне пробы с реактивной гиперемией (на 65%, $p < 0,001$) и пробы с реактивной гиперемией в положении сидя (с $-2,5$ до $5,0\%$, $p < 0,001$), что является следствием усиления вазодилатирующей и снижения вазоконстрикторной функции эндотелия емкостных вен (рис. 3).

Снизился до нормальных значений исходно повышенный миогенный тонус мелких артерий голени, что проявилось снижением **прекапиллярного сопротивления** на фоне пробы с реактивной гиперемией — на 41%, $p < 0,001$ (рис. 4).

Нормализация миогенного тонуса емкостных вен голени выразилась в возрастании **активного венозного оттока** (на 67%, $p = 0,001$), значения которого сравнялись с контрольной группой ($0,6 \pm 0,1$ мл/мин $\times 100$ г) (рис. 5).

Значительно уменьшились показатели реакции мелких артерий и емкостных вен на вазоконстрикторные стимулы — прирост во время ортостатической пробы прекапиллярного сопротивления в голени (на 66%, $p < 0,001$) и венозной емкости в предплечье (на 44%, $p < 0,001$) (рис. 6). Однако реакция емкостных вен на вазоконстрикторные воздействия после 4 нед терапии еще не достигла нормы ($25,1 \pm 1,3\%$ в группе контроля, $p < 0,001$).

Полученные данные свидетельствуют о выраженном **положительном влиянии лизиноприла на эндотелий и гладкие мышцы периферических сосудов**. Это можно объяснить следующим. Во-первых, действие этого препарата направлено только на АПФ, и он не связывается ни с какими другими белками плазмы. Во-вторых, благодаря своей гидрофильности лизиноприл не аккумулируется в жировой ткани, как липофильные ингибиторы АПФ, а действует непосредственно на органы, являющиеся мишенями при АГ: сердце, сосуды,

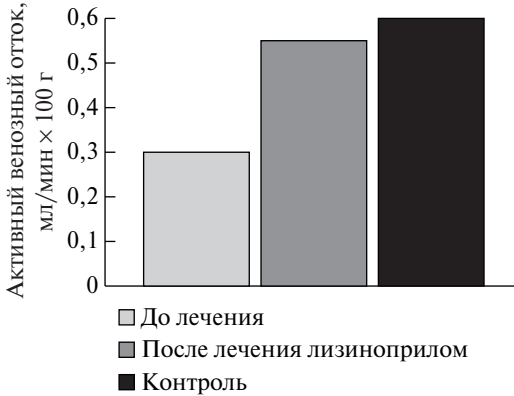


Рис. 5. Активный венозный отток в голени.

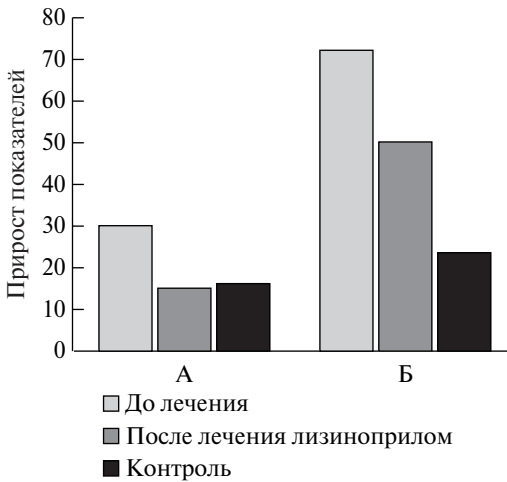


Рис. 6. Показатели реакции мелких артерий и емкостных вен на вазоконстрикторные стимулы (ортостатическая проба): А — прирост прекапиллярного сопротивления в голени, мм рт. ст./мл/мин × 100 г; Б — венозной емкости в предплечье, %.

головной мозг, почки, сетчатку глаза. В-третьих, доказано, что лизиноприл достоверно снижает уровни общего холестерина и липопротеидов низкой плотности и достоверно увеличивает концентрацию липопротеидов высокой плотности, уменьшая тем самым деградацию эндотелиального фактора релаксации кислородными радикалами.

Выводы

Гидрофильный ингибитор АПФ лизиноприл уже через 4 нед лечения в дозе 10 мг/сут приводит к значительному снижению прекапиллярного сопротивления и миогенного тонуса периферических артерий, а также к нормализации ответа этих сосудов на вазоконстрикторные стимулы.

Терапия лизиноприлом приводит к увеличению транскапиллярной фильтрации, резерва капилляризации тканей и количества функционирующих капилляров вплоть до полной нормализации этих показателей.

Лизиноприл нормализует релаксирующую функцию эндотелия емкостных вен, нормализует миогенный тонус этих сосудов и снижает их вазоконстрикторную готовность.

Таким образом, лизиноприл обладает несомненной практической ценностью не только как препарат для снижения АД, но и как препарат для предупреждения и коррекции поражений органов-мишеней, что является основной задачей при лечении больных АГ.

Рекомендуемая литература

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология. 2001. № 5. С. 30–45.
- Ильина М.Б., Урусов К.Х., Мишина М.И. Биопотенциал и транспорт ионов в сосудистой стенке в условиях кровотока // Биомеханика кровообращения и дыхания биологических тканей. Рига, 1981. 58 с.
- Маркова Л.И., Кузнецова И.В., Кореньков В.В. и др. Состояние гемодинамики и микроциркуляции у больных гипертонической болезнью при длительном контролируемом лечении лизиноприлом // Кардиология. 2003. № 12. С. 47–50.
- Терещенко С.Н., Дроздов В.Н., Левчук Н.Н. и др. Изменение плазменного звена гемостаза при лечении периндоприлом у больных с застойной сердечной недостаточностью

тью // Клиническая фармакология и фармакотерапия. 1997. № 4. С. 83–87.

Тхостова Э.Б., Пронин А.Ю., Белоусов Ю.Б. Применение эналаприла у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией по данным суточного мониторирования АД // Кардиология. 1997. Т. 37. № 10. С. 30–33.

Ховаева Я.Б. Состояние эндотелиального релаксирующего механизма, системного и периферического кровообращения у лиц с

разным уровнем артериального давления: Дис. ... докт. мед. наук. Пермь, 2002. 228 с.

Якусевич В.В., Можейко М.Е., Палютин Ш.Х. и др. Спиреприл – новый ингибитор ангиотензинпревращающего фермента длительного действия: Эффективность и безопасность у больных артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом и нарушенной функцией почек // Тер. архив. 2000. Т. 72. № 10. С. 82–86.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Кардиология”

Подписку можно оформить
в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода
по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.

Подписной индекс 81609.

Научно-популярный журнал “Легкое СЕРДЦЕ” – это журнал для тех, кто болеет, и не только.



Издание предназначено для людей, болеющих сердечно-сосудистыми заболеваниями и желающих больше узнать о своем недуге. В журнале в популярной форме для больных, а также их родственников и близких рассказывается об особенностях течения различных сердечно-сосудистых заболеваний, современных методах лечения и лекарствах, мерах профилактики, методах самоведения и самонаблюдения на фоне постоянного контроля со стороны доктора. Журнал также будет интересен здоровым людям, заботящимся о своем здоровье и интересующимся достижениями современной медицины.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода
по каталогу агентства “Роспечать” – 40 руб., на один номер – 20 руб.

Подписной индекс 81611.



АТМОСФЕРА

Atmosphere

На сайте www.atmosphere-ph.ru вы найдете электронную версию нашего журнала, а также журналов “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и Аллергия”, “Атмосфера. Кардиология”, “Легкое сердце”, “Атмосфера. Нервные болезни”, “Нервы”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), ARIA (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), ИКАР (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ).