

УДК 616.12-008.331.1

М.М. ЛИВЕНЦЕВА, С.В. ЧЕРНЯК, Т.А. НЕЧЕСОВА, к. мед. н.

/Республіканський научно-практичний центр «Кардіологія», Мінск, Беларусь/

Характеристика свойств сосудистой стенки при артериальной гипертензии и коррекция выявленных нарушений с помощью препарата Экватор

Резюме

Жесткость сосудистой стенки определена как новый маркер поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии. Описаны механизмы формирования ригидности сосудистой стенки, новые показатели ее жесткости и их зависимость от уровня артериального давления и возрастной инволюции структурных изменений. У 40 пациентов с артериальной гипертензией I–II степени проведено изучение влияния комбинированного антигипертензивного препарата Экватор на офисное, периферическое и центральное артериальное давление, а также показатели жесткости артерий, определяемые методом аппланационной тонометрии, в течение 3 месяцев лечения. Выявлено положительное воздействие фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла (Экватор) на жесткость сосудистой стенки, выражающееся в высокодостоверном снижении центрального систолического, диастолического и пульсового артериального давления, скорости пульсовой волны.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, жесткость сосудистой стенки, аппланационная тонометрия, скорость распространения пульсовой волны, Экватор

Постановка диагноза артериальной гипертензии (АГ) сейчас не представляет труда. Однако определение прогноза в отношении развития острых сердечно-сосудистых катастроф при АГ является современной и часто сложной задачей. Для стратификации сердечно-сосудистого риска необходима оценка имеющихся у пациента факторов поражения органов-мишеней и наличия ассоциированных клинических состояний. Одна из важнейших характеристик поражения органов-мишеней – состояние сосудистого русла, изменяющееся под влиянием повышенного артериального давления (АД). Изучение состояния сосудистой стенки при АГ привлекает с точки зрения профилактики сосудистых катастроф и выбора медикаментозного воздействия [9].

В настоящее время проводится активный поиск новых факторов сердечно-сосудистого риска. Установлено, что в их число входит артериальная жесткость. К способам оценки сосудистого ремоделирования относятся ультразвуковое и морфологическое исследования, метод магнитно-резонансной томографии, а также определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) по сосудам крупного калибра.

Ремоделирование сосудистой стенки – это компенсаторно-приспособительная реакция в условиях длительного повышения АД, выражающаяся в гипертрофии гладких мышц сосудов, накоплении эластических волокон с последующей дегенерацией гладкомышечных клеток и гиалинозом, повышении ригидности сосудистой стенки, относительном уменьшении просвета сосуда. Крупные артерии длительное время считались пассивными

участниками транспорта и перераспределения крови. Недавние исследования показали, что крупные артерии являются самостоятельным функционирующим органом, обеспечивающим не только перераспределение крови, но и обладающим эндокринными и паракринными функциями, а также смягчающим пульсовую волну. Последний аспект обеспечивает поглощение энергии во время систолического компонента пульсового потока и уменьшение работы сердечной мышцы. Не случайно ряд зарубежных авторов называют крупные артерии сосудами «демпфирующего» (амортизирующего) типа.

A1166С полиморфизм гена AT1-рецепторов ангиотензина II (присутствие аллеля С) рассматривается в качестве важного фактора риска повышенной жесткости артериальной стенки сосудов с диаметром 5–10 мкм. Преобладающим эластичным материалом артериальной стенки является коллаген и эластин; третий компонент – гладкие мышцы, которые не могут рассматриваться как эластичный материал, но участвуют в растяжении. Содержание эластина и коллагена значительно отличается в центральных и периферических артериях. В аорте доминирует эластин, в периферических сосудах преобладают коллаген и гладкомышечные клетки. Модуль упругости коллагена намного выше, чем у эластина, поэтому с увеличением расстояния от сердца сосуды становятся «более жесткими», увеличивая модуль упругости и, соответственно, СРПВ.

При АГ изменяется состояние стенки артериальных сосудов, прежде всего – эластично-вязкие свойства. По мнению

Я.А. Орловой и Ф.Т. Агеева, жесткость артерий – интегральный фактор, определяющий сердечно-сосудистые риски [4]. Поиск показателей оценки состояния жесткости артериальной системы является поиском критериев развития сердечно-сосудистых осложнений, определяющих смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Жесткость сосудистой стенки зависит от возраста, выраженности атеросклеротических изменений, скорости и степени возрастной инволюции важнейших структурных белков эластина и фибулина, возрастного повышения жесткости коллагена, генетически обусловленных особенностей эластиновых волокон и от уровня АД. В ряде исследований подчеркивается роль воспаления в патогенезе жесткости крупных артерий.

Классическим маркером артериальной жесткости/эластичности крупных сосудов является СРПВ. Неинвазивность технологий, определяющих СРПВ, информативность и высокий уровень чувствительности и специфичности позволяют рассматривать их как наиболее перспективные диагностические методы исследования упруго-эластических свойств артерий. Методы определения СРПВ основаны на том, что сокращение миокарда левого желудочка и выброс крови в восходящую аорту расширяет ее и генерирует пульсовую волну, которая распространяется по сосудистому дереву с ограниченной скоростью. СРПВ характеризует упруго-эластические свойства и тонус сосудистой стенки, зависит от ее растяжимости и отношения толщины стенки к радиусу сосуда. Для определения СРПВ одновременно регистрируют две сфигмограммы: один датчик устанавливают над проксимальным, а другой – над дистальным отделами сосуда. Поскольку для распространения волны по участку сосуда между датчиками требуется время, то его и рассчитывают по запаздыванию волны дистального участка сосуда относительно волны проксимального. Определив расстояние между двумя датчиками, можно рассчитать СРПВ. Большая скорость соответствует более высокой артериальной ригидности и поэтому сниженной растяжимости артерий.

Величина этого показателя в значительной степени зависит от отношения толщины стенки сосуда к радиусу просвета сосуда и эластичности его стенки. Чем растяжимее сосуд – тем медленнее распространяется и быстрее ослабевает пульсовая волна и наоборот: чем ригиднее и толще сосуд и меньше его радиус – тем выше СРПВ. В норме СРПВ в аорте составляет 4–6 м/с, в менее эластичных артериях мышечного типа (в частности, лучевой) – 8–12 м/с. «Золотым стандартом» оценки ригидности аорты считается СРПВ между сонной и бедренной артериями.

Впервые сосудистая стенка была обозначена как орган-мишень в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2007 года, а повышенная СРПВ была включена в перечень критериев субклинического поражения органов-мишеней у пациентов с АГ.

К показателям жесткости сосудистой стенки относят следующие: СРПВ, центральное аортальное давление, центральное пульсовое давление (ЦПД), индекс ригидности артерий, плечелодыжечный индекс, сердечно-лодыжечный индекс (CAVI), индекс аугментации (Aix), время распространения отраженной волны, индекс эффективности субэндокардиального кровотока.

Такое существенное количество показателей, отражающих состояние сосудистой стенки, в некоторой степени обусловлено не только научным интересом, но и наличием большого количества соответствующих приборов. В настоящее время используется более 20 приборов, позволяющих определять различные показатели жесткости сосудистой стенки.

Для оценки истинной жесткости артерий предложен новый показатель – индекс CAVI, который является аналогом СРПВ, но не зависит от уровня внутрисосудистого АД и отраженной волны в сосуде. Индекс CAVI отражает жесткость всего артериального сегмента, состоящего из аорты, бедренной и большеберцовых артерий. Показатель CAVI позволяет количественно оценить целый ряд клинических состояний, имеющих, прежде всего, атеросклеротический компонент. Также CAVI может служить достоверным индикатором проводимого медикаментозного лечения и изменения факторов образа жизни, таких как отказ от курения и диета. Индекс CAVI имеет идентичные характеристики, подобные СРПВ на аорте; отображает жесткость сосудов независимо от АД; позволяет оценить сосудистый возраст.

Aix – показатель прироста давления, характеризует выраженность отраженной волны и ее вклад в увеличение пульсового АД. Aix, выраженный в процентах, определяется как разница уровней давления между первым (ранним) пиком, вызванным сердечной систолой, и вторым (поздним, появляющимся в результате отражения первой пульсовой волны) систолическим пиком, деленная на показатель центрального пульсового давления. В норме Aix для пульсаций, определяемых в плечевой артерии, – отрицательный. В случае высокой жесткости артерий и/или повышенной амплитуды отраженной волны величина Aix становится положительной.

Оцениваемые показатели просты в интерпретации, высоковоспроизводимы и позволяют контролировать динамику лечения, при этом они экономически эффективны.

В нескольких исследованиях, проведенных в различных популяциях, было установлено, что СРПВ является более сильным предиктором фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, чем такие биологические маркеры, как курение, уровень глюкозы, общий холестерин [10]. Также была продемонстрирована стабильная взаимосвязь СРПВ и так называемых малых факторов риска – пульсовое АД, частота сердечных сокращений (ЧСС), окружность талии, соотношение окружность талии/окружность бедер, гипертрофия левого желудочка, микроальбуминурия, уровень гомоцистеина и малоподвижный образ жизни [6].

Получены убедительные данные о роли повышенной жесткости сосудистой стенки в прогрессировании АГ и развитии ее основных осложнений. Исследование REASON [7] продемонстрировало: чем выше жесткость сосудистой стенки (по показателю СРПВ) – тем выше смертность. Исследование ASCOT-CAFÉ [11] доказало, что прогноз у пациентов с АГ при сопоставимом снижении плечевого АД зависит от степени снижения центрального давления в аорте, которое модулируется эластическими характеристиками крупных артерий.

Увеличение сосудистой жесткости предшествует развитию АГ независимо от уровня АД [1]. Изменения сосудистой стенки

реєструються у пацієнтів с АГ уже на ранніх стадіях захворювання [3, 5]. Сила зв'язу жорсткості артерій с рівнем АД збільшується по мірі прогресування АГ [2, 8].

Авторами проведено дослідження с целью виявити характер порушень еластических свойств сосудов у пацієнтів с АГ и оцінити ефективність антигіпертензивної терапії с помощью фіксованої комбінації інгібітора АПФ лізиноприла и антагоніста кальція амлодипіна (препарата Екватор). Изучали вплив Екватора на офісное, периферическое и центральное АД, а также показателі жорсткості артерій в течение 3 місяців лічення у пацієнтів с АГ I-II степені.

В дослідженні були включені пацієнти с АГ I-II степені в віці від 18 до 65 років с впервые виявленої АГ или не приймали антигіпертензивні препарати в течение останніх 4 тижнів до першого візиту.

Пацієнти, включенні в дослідження, підписали інформоване згоду. Не включалися в дослідження особи молодше 18 і старше 65 років; пацієнти с симптоматическими артеріальними гіпертензіями; с тяжкої ниркової или печеночної недостаточністю; с хроническою серцевою недостаточністю вище IIIA; с гіперчутливістю к лізиноприлу или амлодипіну в анамнезі; вагітні или годуючі жінки; жінки репродуктивного віку, плануючі вагітність; а также пацієнти, проявляючі небажання к співпраці.

У всіх пацієнтів, включених в дослідження, методом апланаційної тонометрії с использованием приладу SphygmoCor (AtCorMedical, Австралія) були визначені показателі центральної гемодинаміки и жорсткості судинної стінки: ЦПД, A_{ix} и СРПВ. Система SphygmoCor являється «золотим стандартом» измерень СРПВ, має найбільшу доказательну базу в качестве предиктора серцево-судинних подій, представляє повну систему оцінки артеріальної жорсткості, відраженної хвилі и впливу цих параметрів на серцево-судинну систему. Механізм роботи апланаційного приладу SphygmoCor оснований на використанні датчиків тиску для визначення СРПВ. Пульсова хвиля реєструється єдиним високоточним апланаційним тонометром (Millar®) послідовно с коротким часовим проміжком на сонній и бедренній артеріях. Одночасно здійснюється запис електрокардіограми (ЕКГ).

Принцип апланаційної тонометрії заключається в прижатиї артерії сенсором к твердій структурі (наприклад, костній). СРПВ визначається при допомозі оцінки часу, затраченого хвилею на проходження між точками реєстрації, и складає час між зубцем R на ЕКГ и виникненні пульсації в тій или іншій точці реєстрації. Для оцінки стану вимірюється відстань від точки пульсації на сонній артерії до яремної вирізки и від яремної вирізки до точки пульсації на бедренній артерії. Зatem визначається різниця між другою и першою відстанями – таким образом реєструється більш точний показателі СРПВ. Програмне забезпечення SphygmoCor CvMS обробляє отриману інформацію.

Дослідження проводилось в початковому стані, через 1 и 3 місяці терапії Екватором. Екватор призначався в дозі 5 мг амлодипіна и 10 мг лізиноприла. При недостиженні цільового рівня АД через 1 місяць доза Екватора збільшувалась до 10 мг амлодипіна и

20 мг лізиноприла. Статистическую обробку отриманих результатів проводили стандартними методами параметрической статистики с использованием Stat Soft Statistica 6.0 и расчетом критерію Стьюдента.

В дослідженні приймало участь 40 пацієнтів с АГ (14 жінок и 26 чоловіків), середній вік – $51,4 \pm 1,9$ років. Довготривалість АГ складала $6,4 \pm 1,1$ років. Рівень офісного САД/ДАД був $160,6 \pm 2,8/94,0 \pm 3,7$ мм рт.ст. У 13 (32,5%) пацієнтів була визначена АГ I степені, у 27 (67,5%) – АГ II степені. Наряду с підвищеним брахіальним САД и ДАД у пацієнтів було відзначено підвищення центрального САД и ДАД: $151,5 \pm 1,2/100,3 \pm 1,2$ мм рт.ст.

Через 3 місяці терапії Екватором в дозі 5 мг амлодипіна и 10 мг лізиноприла в сутки отримували 32 пацієнти, 10 мг амлодипіна и 20 мг лізиноприла – 8 пацієнтів. Середня по групі доза складала 6 мг амлодипіна и 12 мг лізиноприла в сутки.

Серед факторів ризику у пацієнтів – учасників дослідження частіше всего зустрічалась гіперхолестеринемія (54,1%). Гіпертрофія лівого шлунка була виявлена у 51,2% пацієнтів, мікросальбумінемія – у 12,2%, сімейний анамнез серцево-судинних захворювань – у 8,7%, куріння – у 7%.

Цільовий рівень периферического САД и ДАД через 3 місяці терапії Екватором був досягнутий у 85% и 82,5% пацієнтів відповідно. Аналогічна ситуація спостерігалась и с показателями центрального (Ц) САД, ДАД и ПД. Показателі ЦСАД, ЦДАД и ЦПД достовірно знизались уже через місяць терапії паралельно с рівнем периферического АД, тем самым впливаючи на основний модифіцируемый фактор ризику розвитку гострих порушень мозгового кровообігу.

Позитивну динаміку претерпевали показателі, характеризуючі судинну жорсткість у пацієнтів с АГ. Через місяць лічення Екватором у пацієнтів с АГ відзначалась тенденція к зменшенню індексу A_{ix} , котра через 3 місяці перетворилась в достовірні зміни. Аналогічні зміни спостерігались в отношении СРПВ (таблиця). Підвищена артеріальна жорсткість зв'язана с дисфункцією ендотелію, а препарати, входячі в склад Екватора, особливо амлодипін, реалізують своє антигіпертензивне діє, прежде всего, через вплив на ендотелію, что и дозволяє поліпшити ендотеліальну функцію.

Таким образом, проведенне дослідження антигіпертензивної ефективності Екватора у пацієнтів с АГ I-II степені дозволяє говорити о достаточном гипотензивном ефекті препарату в течение 3 місяців, супроводжується позитивним впливом на стан еласто-тонічних свойств артерій, оцінюваних методом апланаційної тонометрії.

Артеріальна жорсткість повинна розглядатись як один из недостающих факторів в стратифікації серцево-судинного ризику, як ранній субклінічний маркер ураження артерій. Зменшення артеріальної жорсткості веде к зменшенню ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, и его необходимо рассматривать как важную мішень для терапевтичних впливів. Визначення жорсткості судинної стінки в Республіці Беларусь в настоящее время проводиться крайне редко и только в отдельных лечебных учреждениях. Учиывая, что данный вид дослідження для оцінки ремоделювання судинної стінки рекомендован Європейським обществом кардіологів и Європейським обществом по артеріальній гіпертензії (ESC/ESH) [9] еще в 2007 році, необходимо

Таблиця. Динаміка показателів жорсткості судинної стінки у пацієнтів с АГ I–II ступеня в процесі терапії Екватором в течение 3 місяців (M±m)

Сроки обстеження	ЦСАД, мм рт.ст.	ЦДАД, мм рт.ст.	ЦПД, мм рт.ст.	Aix, %	СРПВ, м/с
Исходно	151,5±1,2	100,3±1,2	51,2±1,2	26,4±2,8	10,1±0,3
1 місяць терапії Екватором	130,6±2,2	89,0±1,7	41,6±1,1	20,4±3,6	8,9±0,3
p ₁	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05
3 місяці терапії Екватором	127,9±1,1	88,3±1,2	39,6±1,2	19,5±1,6	8,1±0,2
p ₂	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001

Примечание: p₁ – достовірність різниць між початковим станом і терапією Екватором в течение 1 місяця; p₂ – достовірність різниць між початковим станом і терапією Екватором в течение 3 місяців; ЦСАД – центральне систолічне артеріальне тиск, ЦДАД – центральне діастолічне артеріальне тиск, ЦПД – центральне пульсове тиск, СРПВ – швидкість поширення пульсової хвилі.

більше широко внедряють цей метод в практику лікарів-кардіологів і терапевтів в нашій країні. Комбінований препарат Екватор з фіксованою комбінацією амлодипіна і лізиноприла дозволяє модифікувати основні порушення податливості судинної стінки у пацієнтів с АГ, знижуючи показники центрального артеріального тиску і жорсткості артерій.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список использованной литературы

1. Гафонов А.В., Туев А.В., Некрутенко Л.А., Бочкова Ю.В. // Рос. кардиол. журн. – 2005. – №3. – С. 25–28.
2. Бойцов С.А. // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2009. – Т. 95, №5. – С. 516–531.
3. Орлова Я.А. // Терапевт. архив. – 2010. – Т. 82, №1. – С. 68–73.
4. Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. // Сердце. – 2006. – Т. 5, №2. – С. 65–69.
5. Ребров А.П. // Терапевт. архив. – 2009. – Т. 81, №3. – С. 54–57.
6. Blacher J., Asmar R., Djane S. // Hypertension. – 2001. – Vol. 33. – P. 1111–1117.
7. Blacher J., Guerin A., Pannier B. et al. // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 24342–24439.
8. Mathiassen O.N., Buus N.H., Sihm I. // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1021–1026.
9. ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertension. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.
10. Roman M.J., Devereux R.B., Kizer J.R. et al. // Hypertension. – 2007. – Vol. 50. – P. 197–203.
11. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. // Circulation. – 2006. – Vol. 113 (9). – P. 1213–1225.

Резюме

Характеристика властивостей судинної стінки при артеріальній гіпертензії та корекція виявлених порушень за допомогою препарату Екватор

М.М. Лівенцева, С.В. Черняк, Т.А. Нечесова

Республіканський науково-практичний центр «Кардіологія», Мінськ, Білорусь

Жорсткість судинної стінки визначено як новий маркер ураження органів-мішеней при артеріальній гіпертензії. Описано механізми формування ригідності судинної стінки, нові показники її жорсткості та їх залежність від рівня артеріального тиску і вікової інволюції структурних змін. У 40 пацієнтів з артеріальною гіпертензією I–II ступеня проведено вивчення впливу комбінованого антигіпертензивного препарату Екватор на офісний, периферичний і центральний артеріальний тиск, а також показники жорсткості артерій, що визначаються методом аплаційної тонометрії, протягом 3 місяців лікування. Виявлено позитивний вплив фіксованої комбінації амлодипіну та лізиноприлу (Екватор) на жорсткість судинної стінки, що виражається у високовірогідному зниженні центрального систолічного, діастолічного та пульсового артеріального тиску, швидкості поширення пульсової хвилі.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, жорсткість судинної стінки, аплаційна тонометрія, швидкість поширення пульсової хвилі, Екватор

Summary

Vascular wall features in arterial hypertension and correction of identified disorders with Ekvator

M. Liventseva, S. Cherniak, T. Nechesova

Republican Scientific Practical Centre «Cardiology», Minsk, Belarus

Vascular wall stiffness has been defined as a novel marker of target organ impairment in arterial hypertension. Mechanisms of vascular wall stiffness formation, new indices of its stiffness and their association with the level of blood pressure, and age-related structural changes involution have been described. A total of 40 subjects with stage I–II arterial hypertension were studied concerning the effects produced by the combined antihypertensive Ekvator drug on office, peripheral and central blood pressure, and arterial stiffness indices defined using applanation tonometry method during a 3-month treatment period. A positive effect of amlodipine/lisinopril (Ekvator) fixed combination on vascular wall stiffness has been defined which associated with significantly reduced central systolic, diastolic and pulse pressure, and pulse wave velocity.

Key words: arterial hypertension, vascular wall stiffness, applanation tonometry, pulse wave velocity, Ekvator

Статья впервые опубликована в журнале «Медицинские новости» №8/2015