

УДК: 616.12-008.331.1-08:615.225.2

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И СКОРОСТЬ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ, ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

Т.П. Пронько, к.м.н.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В обзоре представлена неинвазивная методика определения жесткости артерий с помощью измерения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Описаны клинические исследования, демонстрирующие прогностическую значимость увеличения СРПВ у больных артериальной гипертензией (АГ). Показано, что оценка СРПВ может служить не только диагностическим критерием, но и ориентиром динамики состояния органа-мишени при лечении больных АГ. Проведен анализ эффективности влияния различных групп антигипертензивных препаратов на жесткость артерий.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, скорость распространения пульсовой волны.

Noninvasive method of arterial stiffness assessment by means of pulse wave velocity (PWV) is presented in the review. Clinical studies demonstrating prognostic value of increased PWV in patients with arterial hypertension are described. Assessment of PWV can be used not only as a diagnostic criterion but as an index of dynamics of the target organs state during the treatment of patients with arterial hypertension. The review contains the data on different groups antihypertensive drugs analysis in relation to arterial stiffness.

Key words: arterial hypertension, pulse wave velocity.

В последние годы состояние сосудистой стенки и характеристика ее механических свойств: растяжимость, жесткость и податливость, — привлекает все большее внимание исследователей [2]. Увеличение артериальной жесткости считают возможным механизмом запуска и/или прогрессирования атеросклероза и его осложнений, а также некоторых других сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска. Увеличение жесткости артерий очень часто ассоциируется с высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [31].

До недавнего времени для изучения эластических свойств артерий использовались инвазивные методы исследования, связанные с катетеризацией сосудов. В последние годы все более широкое применение находят такие неинвазивные методы, как ультразвуковое исследование, плетизмография, сфигмография.

Наиболее простым и адекватным показателем, характеризующим упругоэластические свойства сосудов, является скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), переживающее сегодня второе рождение в связи с техническим усовершенствованием данной методики [2, 25]. Для определения этого параметра синхронно регистрируют реовазограммы (сфигмограммы) сонной, бедренной и лучевой артерий и определяют время запаздывания периферического пульса по отношению к центральному (Δt). Измеряя расстояние между точками регистрации сфигмограммы сонной и бедренной, сонной и лучевой артерий (L_1 , L_2), рассчитывают СРПВ по сосудам эластического типа (на участке сонная — бедренная артерия) и мышечного типа (на участке сонная — лучевая артерия) по формуле: $СРПВ = L/\Delta t$. Разработаны современные компьютеризированные устройства, позволяющие автоматически рассчитывать СРПВ. Доказано, что этот неинвазивный метод прост, точен и может быть использован как в крупномасштабных эпидемиологических, так и в клинических исследованиях [25].

Артериальная гипертензия и жесткость артерий

Артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время рассматривается как многофакторное заболевание с вовлечением в патологический процесс всех структурных компонентов сердечно-сосудистой системы.

Данные ряда исследований выявили повышение СРПВ у пациентов с АГ по сравнению с нормотониками [13,

14, 22]. Однако показатели СРПВ в разных исследованиях различались между собой в зависимости от сегмента артериального русла, на котором проводилось исследование, классификации АГ, используемой в исследовании, а также от возраста и особенностей гипотензивной терапии. В настоящее время установлено, что изменения сосудистой стенки регистрируются у пациентов с АГ уже на ранних стадиях заболевания. Эти изменения могут быть обусловлены как системным повышением АД, так и первичной патологией сосудистой стенки [22, 25]. Более того, обнаружено повышение СРПВ у молодых лиц (средний возраст $17,6 \pm 3,3$ лет) с нормальным повышенным АД по сравнению с нормотониками [32].

Клиническая значимость СРПВ убедительно доказана J. Blacher и соавт. в когортном исследовании пациентов с АГ [11]. Результаты этой работы продемонстрировали, что СРПВ на аорте является более значимым маркером развития сердечно-сосудистых осложнений, чем концентрация креатинина в плазме крови, гипертрофия левого желудочка, а также уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов высокой плотности. Оптимальным значением СРПВ является значение менее 13 м/с. Более высокое значение СРПВ на каротидно-фemorальном сегменте четко ассоциируется с атеросклеротическим поражением сосудов и является мощным предиктором кардиоваскулярного риска у пациентов с АГ. Превышение порогового значения СРПВ всего лишь на 27,6% сопряжено с 5-кратным увеличением риска смерти.

Аналогичные результаты были получены S. Laurent и соавт. при изучении прогностической ценности жесткости артерий в отношении общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с АГ [18]. СРПВ наиболее значительно коррелировала с относительным риском общей смертности и сердечно-сосудистым риском по сравнению с возрастом, уровнем АД, наличием ИБС в анамнезе.

P. Boutouyrie и соавт. в крупном продолжительном исследовании наблюдали 1045 пациентов с АГ (средний возраст 51 год) без клинических признаков ИБС в течение 5,7 лет. Было продемонстрировано, что СРПВ по аорте у лиц среднего возраста, страдающих АГ, является значимым и независимым предиктором возникновения пер-

вичных коронарных событий (инфаркта миокарда, стенокардии напряжения и коронарной реваскуляризации) [12].

В более поздних исследованиях было показано, что увеличение СРПВ у больных АГ ассоциируется с более высоким риском развития инсульта [16], является независимым фактором риска развития микроальбуминурии [23], связано с развитием когнитивных нарушений у не леченных больных АГ I и II степени [28], ассоциируется с наличием устойчивой к терапии гипертензии [13], может быть ранним маркером развития диастолической дисфункции левого желудочка [30].

Антигипертензивная терапия и жесткость артерий

Различная гипотензивная терапия неоднозначно влияет на жесткость артерий. В ряде исследований получено подтверждение способности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (АТ) II влиять на структуру сосудистой стенки.

COMPLIOR было первым крупномасштабным клиническим исследованием по оценке влияния иАПФ на показатели СРПВ при АГ, в котором участвовали 69 центров из 19 стран с включением 2187 пациентов. Курс лечения периндоприлом и при необходимости диуретиком (индапамид 2,5 мг) составил 6 месяцев. Было зарегистрировано снижение АД в среднем на 14 мм рт.ст. ($p < 0,001$) и снижение СРПВ на 9% ($p < 0,001$). Индивидуальный анализ показал, что улучшению показателей СРПВ не всегда сопутствовало уменьшение АД. Результаты этого исследования продемонстрировали, что выявляемые при АГ изменения эластических свойств артериальной стенки могут быть обратимыми под влиянием гипотензивной терапии, включающей иАПФ, и такое изменение лишь частично обусловлено гипотензивным эффектом препарата [9].

Российское многоцентровое исследование ПОЭМА проводилось в 8 центрах и включало 501 пациента с АГ. Всем включенным в исследование был назначен эналаприл (Энарел, Polpharma) и при необходимости индапамид 2,5 мг (Индапен, Polpharma), лечение продолжалось 6 месяцев. Проведенное лечение ассоциировалось не только со значительным снижением АД, но и с достоверным уменьшением исходно повышенной СРПВ, изучение которой велось параллельно двумя разными методами. У 42,6% больных к концу лечения была достигнута полная нормализация показателя СРПВ. Однако сопоставление динамики снижения АД и показателя СРПВ показало, что если снижение АД в основном происходило и почти полностью заканчивалось в первые 3 месяца лечения, то снижение СРПВ происходило «равномерно» на протяжении всех 6 месяцев лечения. Исследование показало, что уменьшение СРПВ на фоне терапии эналаприлом ± индапамидом может быть связано как со снижением АД, так и с уменьшением жесткости сосудистой стенки, обусловленной вазопротективным действием препаратов [1].

Преимущества гипотензивной и гемодинамической эффективности комбинации иАПФ и диуретиков проиллюстрированы также в рандомизированном двойном слепом исследовании REASON, в котором сравнивали фиксированную комбинацию малых доз иАПФ периндоприла (2 мг) и тиазидоподобного диуретика индапамида (0,625 мг) (Нолипрел, Servier) с бета-адреноблокатором (БАБ) атенололом (50 мг). Отмечалось более значительное снижение САД, пульсового давления и СРПВ сонных артерий в группе комбинированного лечения

периндоприлом/индапамидом по сравнению с атенололом [8].

Положительный эффект на СРПВ оказывала фиксированная комбинация лизиноприла 10 мг и амлодипина 5 мг (Экватор, Гедеон Рихтер) в проспективном многоцентровом исследовании, проведенном белорусскими учеными [3].

При сравнении монотерапии варсартаном и периндоприлом, выявлено, что оба препарата по отдельности оказывают сходное благоприятное влияние на жесткость артерий. Однако комбинированное лечение этими препаратами повышало податливость сосудистой стенки в значительно большей степени, чем при монотерапии. При этом не было обнаружено корреляции уменьшения СРПВ и снижения АД [5]. При исследовании возможностей монотерапии ирбесартаном у курящих и некурящих больных АГ было показано, что через 6 месяцев в обеих группах происходит снижение СРПВ как по артериям мышечного, так и по артериям эластического типа [29]. Оно Y. и соавт. изучали влияние термисартана на функцию эндотелия и СРПВ у больных АГ. В результате обнаружено, что термисартан улучшал функцию эндотелия, снижал СРПВ, и данные эффекты нельзя было объяснить только нормализацией АД [26].

Таким образом, проведенные исследования демонстрируют, что эффект иАПФ и блокаторов АТ II рецепторов в отношении жесткости артерий не связан напрямую с их влиянием на АД. Улучшение упругоэластических свойств сосудов на фоне терапии иАПФ и блокаторами АТ II рецепторов можно объяснить наличием у них дополнительных, плейотропных свойств. Структурные влияния связаны с сосудистым ремоделированием, т.е. изменением соотношения эластических и коллагеновых волокон [2]. Известно стимулирующее влияние ангиотензина II на развитие коллагеновых волокон. Этим объясняется положительное влияние иАПФ и блокаторов АТ II рецепторов на свойства сосудистой стенки.

Неоднозначные данные получены в отношении способности диуретиков влиять на жесткость сосудов у больных АГ. Во многих сравнительных исследованиях показано, что диуретики уступали другим антигипертензивным препаратам во влиянии на жесткость артерий. Так, например, индапамид 2,5 мг в течение 3 месяцев лечения не изменял СРПВ, измеренной на плечевой артерии, несмотря на адекватное снижение АД [27]. В этом отношении не эффективным оказался и гипотиазид в дозе 25-50 мг [7]. Однако рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование X-CELLENT показало другие результаты. В нем принимали участие 389 центров из трех стран Европы (Франция, Испания, Германия). Оценивалась эффективность диуретика индапамида ретард 1,5 мг, блокатора рецепторов ангиотензина II кандесартана и антагониста кальция амлодипина у 2418 больных АГ без поражения органов-мишеней, средний возраст которых составил 60 лет. Все препараты показали практически одинаковую способность снижать САД, вместе с тем индапамид ретард достоверно лучше влиял на эластичность крупных сосудов по сравнению с амлодипином и кандесартаном [19].

БАБ также оказывают неодинаковое влияние на жесткость артерий. Положительный эффект отмечен у бисопролола в дозе 10 мг/сутки [6]. Метопролол в дозе 50-100 мг/сутки, по данным одних авторов, уступал и-АПФ лизиноприлу [10], по данным других – оказывал положительный эффект на жесткость артерий эластического типа у больных АГ I-II степени, сравнимый по силе с эффектом валсартана [17]. Атенолол, по данным разных авто-

ров не оказывал влияния на СРПВ [4, 20, 21]. Недавние исследования продемонстрировали максимальный положительный эффект у БАБ 3 поколения – небиволола, который в дозе 5 мг/сутки снижал СРПВ и индекс аугментации артерий как эластического, так и мышечного типа [4, 21]. Положительное влияние небиволола на жесткость сосудов можно объяснить его способностью стимулировать синтез оксида азота и улучшать функцию эндотелия.

Различные исследования показали, что антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (нифедипин, амлодипин) снижают СРПВ у больных АГ [3, 15, 24].

Заключение

Таким образом, в настоящее время доказана важная прогностическая и клиническая значимость сосудистой эластичности и СРПВ. У большинства больных АГ выявляется увеличение СРПВ. Измерение СРПВ позволяет максимально рано выявить дополнительную группу риска среди больных АГ без использования дорогостоящих инвазивных методов. Оценка СРПВ может служить не только диагностическим критерием, но и ориентиром динамики состояния органа-мишени при лечении больных АГ. Антигипертензивные препараты обладают различной возможностью влиять на жесткость артерий. Способность современных средств снижения АД и их комбинаций улучшать упругоэластические свойства сосудов должна рассматриваться как одна из их важнейших характеристик.

Литература

- Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Орлова Я.А. Клинические и сосудистые эффекты комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла и тиазидоподобного диуретика индапамида у амбулаторных больных с артериальной гипертензией: результаты многоцентрового исследования ПОЭМА // Тер. архив. – 2007. – № 8. – С. 33–38.
- Кочкина М.С., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Измерение жесткости артерий и её клиническое значение // Кардиология. – 2005. – № 1. – С. 63–71.
- Нечесова Т.А., Ливенцева М.М., Коробко И.Ю., Калинин Т.В. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии препаратом «Экватор» на состояние органов-мишеней у больных артериальной гипертензией // Медицинские новости. – 2008. – №11. – С. 1-4.
- Agabiti-Rosei E., Porteri E., Rizzoni D. Arterial stiffness, hypertension, and rational use of nebivolol // Vasc Health Risk Manag. – 2009. – V. 5. – P. 353-360.
- Anan F., Takahashi N., Ooie T., et al. Effects of valsartan and perindopril combination therapy on left ventricular hypertrophy and aortic arterial stiffness in patients with essential hypertension // Eur J Clin Pharmacol. – 2005. – V. 61. – P. 353-359.
- Asmar R., Kerihuel J. Effect of bisoprolol on blood pressure and arterial hemodynamics in systemic hypertension // Am J Cardiol. – 1991. – V. 68. – P. 61-64.
- Asmar R., Benetos A. Comparison of effects of felodipine versus hydrochlorothiazide on arterial diameter and PWV in essential hypertension // Am J Cardiol. – 1993. – V. 72. – P. 794-798.
- Asmar R., London G., O'Rourke M., Safar M. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol // Hypertension. – 2001. – V. 38. – P. 922-926.
- Asmar R., Topouchian J., Pannier B. et al. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study // J Hypertens. – 2001. – V. 19. – P. 813-818.
- Barenbrock M. Effect of lisinopril and metoprolol on arterial distensibility // Hypertension. – 1994. – V. 24. – P. 161-163.
- Blacher J., Asmar R., Djane S. et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients // Hypertension. – 1999. – V. 33. – P. 1111-1117.
- Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. A longitudinal study // Hypertension. – 2002. – V. 39. – P. 10.
- Castelpoggi C., Pereira V., Fiszman R., et al. A blunted decrease in nocturnal blood pressure is independently associated with increased aortic stiffness in patients with resistant hypertension // Hypertens Res. – 2009. – May 15. – [Epub ahead of print].
- Du J., Ning G., Li Y., Zheng X. Arterial stiffness estimation in hypertension // Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. – 2005. – V.5. – P. 5507-5510.
- Fukuda M., Masuda T., Ogura M. Influence of nifedipine coat-core and amlodipine on systemic arterial stiffness modulated by sympathetic and parasympathetic activity in hypertensive patients // Hypertens Res. – 2009. – V. 32. – P. 392-398.
- Henskens L., Kroon A., van Oostenbrugge R. et al. Increased aortic pulse wave velocity is associated with silent cerebral small-vessel disease in hypertensive patients // Hypertension. – 2008. – V. 52. – P. 1120-1126.
- Kosch M., Levers A., Lang D., et al. A randomized, double-blind study of valsartan versus metoprolol on arterial distensibility and endothelial function in essential hypertension // Nephrol Dial Transplant. – 2008. – V. 23. – P. 2280-2285.
- Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients // Hypertension. – 2001. V. 37. – P. 1236–1241.
- London G., Schmieder R., Calvo C., Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study // Am J Hypertens. – 2006. – V. 19. – P. 113-121.
- Mackenzie I., McEniery C., Dhakam Z. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension // Hypertension. – 2009. – Jun 1. – [Epub ahead of print].
- Mahmud A., Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection // Am J Hypertens. – 2008. – V. 21. – P. 663-667.
- Mulvny M.J. Changes in resistance vessels in hypertension // High Blood Press. – 1993. – Suppl. 2. – P. 40-44.
- Munakata M., Miura Y., Yoshinaga K. Higher brachial-ankle pulse wave velocity as an independent risk factor for future microalbuminuria in patients with essential hypertension: the J-TOPP study // J Hypertens. – 2009. – Apr 30. – [Epub ahead of print].
- Munakata M., Nagasaki A., Nunokawa T. Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients // Am J Hypertens. – 2004. – V. 17. – P. 1050-1055.
- Nichols W.W. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms // Am J Hypertension. – 2005. – Vol. 18. – P. 3S-10S.
- Ono Y., Nakaya Y., Bando S. Telmisartan decreases plasma levels of asymmetrical dimethyl-L-arginine and improves lipid and glucose metabolism and vascular function // Int Heart J. – 2009. – V. 50. – P. 73-83.
- Safar M., Laurent S., Safavian A. Sodium and large arteries in hypertension: effect of indapamide // Am J Med. – 1998. – V. 84. – P. 15-19.
- Triantafyllidi H., Arvaniti C., Lekakis J. et al. Cognitive impairment is related to increased arterial stiffness and microvascular damage in patients with never-treated essential hypertension // Am J Hypertens. – 2009. – V. 22. – P. 525-530.
- Vyssoulis G., Karpanou E., Kyvelou S. Beneficial effect of angiotensin II type 1 receptor blocker antihypertensive treatment on arterial stiffness: the role of smoking // J Clin Hypertens (Greenwich). – 2008. – V. 10. – P. 201-207.
- Wang C., Hung W., Yu T., et al. Brachial-ankle pulse wave velocity as an early indicator of left ventricular diastolic function among hypertensive subjects // Clin Exp Hypertens. – 2009. – V.31. – P. 31-43.
- Wang X., Keith J.C., Struthers A.D. et al. Assessment of arterial stiffness, a translational medicine biomarker system for evaluation of vascular risk // Cardiovasc Ther. – 2008. – V. 26(3). – P. 214-223.
- Zhu H., Yan W., Ge D. et al. Cardiovascular characteristics in American youth with prehypertension // Am J Hypertens. – 2007. – V. 20. – P. 1051-1057.

Поступила 23.06.09