

ническое решение в отношении лечения некоторых из этих больных, но мы доказали, что можно было подобрать для большего числа включенных в исследование VALUE больных соответствующие дозы мочегонных средств. В клинических испытаниях подчеркивали необходимость проведения комбинированной терапии для достижения точных целевых уровней АД, и протоколом исследования VALUE предусматривалось дополнительное назначение в таких случаях диуретиков. Тем не менее врачи, участвовавшие в нашем исследовании, отнеслись более серьезно к данному указанию в отношении контроля ДАД, чем контроля САД. Наверняка в исследовании VALUE имеются некоторые лица, у которых повышенное САД не поддавалось лечению. Так, уровень АД оставался слишком высоким у 61,3% среди больных, получавших дополнительную терапию лекарственными средствами и диуретиками в наивысших дозах (5-й

этап). Тем не менее точный процент и клинические характеристики больных, у которых повышенное САД не поддаётся лечению, будут известны только после того, как будут использованы в полной мере все терапевтические методы контроля АД, предусмотренные протоколом исследования VALUE.

Представленные результаты демонстрируют, что организационные и образовательные мероприятия по улучшению контроля САД могут быть эффективными. Наша инициатива по снижению АД была хорошо воспринята участвовавшими в данном исследовании врачами, и уровень АД продолжает снижаться. Мы полагаем, что установка фиксированного поэтапного алгоритма применения лекарственных средств является важной составляющей улучшения контроля АД в исследовании VALUE.

Дисфункция эндотелия и возможности ее коррекции индапамидом-ретард у больных артериальной гипертензией пожилого возраста

Л.А. Некрутенко, А.В. Агафонов, Д.А. Лыкова
Государственная медицинская академия, Пермь

Резюме. Функциональное состояние эндотелия изучено у 51 больного артериальной гипертензией II–III стадии пожилого возраста в процессе 3-х месячного лечения индапамидом ретард. Оценивалась сосудодвигательная функция эндотелия и толщина комплекса интима-медиа с помощью ультразвукового дуплексного сканирования артерий. Выявлено снижение эндотелийзависимой вазодилатации и структурное ремоделирование периферических артерий. Индапамид ретард, наряду с высокой антигипертензивной активностью, положительно влиял на структурные и функциональные характеристики плечевых артерий.

Ключевые слова: артериальная гипертензия пожилых, дисфункция эндотелия, индапамид ретард.

Endothelial dysfunction and opportunities of its correction by indapamid retard in elder hypertensives.
Necrutenko L., Agafonov A., Likova D.

Summary. The functional condition of endothelium is investigated at 51 elderly patients with arterial hypertension II-III of a stage during 3 monthly treatments by indapamid retard. Endothelial vasodilatation function and thickness of a complex intima - media were evaluated with ultrasonic duplex scanning of arteries. It has been revealed reduced endothelium-dependent vasodilatation and structural remodeling of peripheral arteries in elderly hypertensives. Alongside with high antihypertensive activity, indapamid retard positively influenced on structural and functional characteristics of humeral arteries.

Key words: arterial hypertension in elderly, endothelial dysfunction, indapamid retard.

Конец XX века ознаменовался не только интенсивным развитием фундаментальных представлений об артериальной гипертензии (АГ), но и критическим пересмотром ряда положений о причинах, механизмах развития и лечении этого заболевания. Для теоретиков и клиницистов отчетливо сформировалось направление для изучения полипотентной эндотелиальной клетки как основного «дирижера» сердечно-сосудистой системы, гемостаза и органа-мишени при АГ. Эндотелиальный монослой регулирует также пролиферацию, иммунный ответ, миграцию клеток крови в сосудистую стенку, синтез факторов воспаления, их ингибиторов, сосудистый тонус, репаративные процессы.

Под дисфункцией эндотелия понимают нарушение паритета между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных продуцентов эндотелия – с другой. При АГ нарушается тонкий баланс между важнейшими функциями эндотелия, что в конечном итоге реализуется прогрессированием болезни с развитием сердечно-сосудистых осложнений [1–3].

В настоящее время наличие дисфункции эндотелия при эссенциальной АГ не вызывает сомнения [4]. В клинической практике оценить сосудодвигательную функцию эндотелия при различных состояниях позволяют неинвазивные методы, основанные на измерении диа-

метра сосуда с помощью ультразвуковых аппаратов высокого разрешения в доплерографическом режиме [5–8]. Для выявления изменений реактивности сосудов используют различные эндотелийзависимые и независимые стимулы. Большой интерес для клиницистов представляют также прогностические возможности эндотелиальной дисфункции [9–12].

Основой современной терапии АГ является постулат о необходимости коррекции дисфункции эндотелия как показателе адекватности антигипертензивного лечения. Фактически это означает, что снижение артериального давления (АД) без нормализации функции эндотелия не может считаться успешно решенной клинической задачей [2, 13, 14]. Много работ посвящено изучению влияния на функцию эндотелия различных групп препаратов первого ряда в терапии АГ: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), β-блокаторов, антагонистов ангиотензина II, антагонистов кальция и других. Интерес представляет также тиазидоподобный диуретик арифон-ретард, который кроме гипотензивного эффекта оказывает прямое вазодилатирующее действие за счет увеличения синтеза эндотелиального простаглицлина и обладает антиоксидантными свойствами, повышая биодоступность NO [15–18]. По результатам экспериментального исследования W. Bocker и соавт. [19], индапамид вызывал регрессию гипертрофии миокарда, обусловленную перегрузкой давлением за

счет снижения активности АПФ в плазме крови и миокарде с уменьшением активности mPNC АПФ в миокарде и уровня альдостерона в плазме крови. Экспериментальные данные свидетельствуют также о способностях индапамида блокировать потенциалозависимые кальциевые каналы, что сопровождается уменьшением входа в клетку ионов кальция и высвобождением его из эндоплазматической сети в ответ на введение ангиотензина II [20, 21].

Цель настоящего исследования: изучить функциональное состояние эндотелия у больных АГ пожилого возраста и определить возможности коррекции выявленных нарушений в процессе терапии арифном-ретард.

Материал и методы

Обследован 51 пациент пожилого и старшего возраста с АГ II–III степени, 2–3-й степени по АД, риск 3–4 до и после назначения монотерапии арифном-ретард в течение 3 мес. Критерии исключения: прогрессирующая стенокардия, острый инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, системные заболевания крови и соединительной ткани, требующие гормональной терапии, острые инфекционные заболевания, терапия непосредственными антикоагулянтами, застойная сердечная недостаточность IV функционального класса по NYHA.

Средний возраст больных составил $66,39 \pm 0,83$ года, продолжительность заболевания – $17,39 \pm 1,44$ года. Индекс массы тела в группе пациентов в среднем был $29,0 \pm 0,57$. У 26 (51%) человек ранее наблюдались сердечно-сосудистые осложнения в виде инфаркта и инсульта, из них у 10 (19% от всей группы) – инсульт, 18 (35% всех больных) перенесли инфаркт миокарда. У 2 больных выявлены оба осложнения. В обследуемой группе 5 человек курили, 9 страдали сахарным диабетом типа 2, 2 часто употребляли алкоголь. У 22 (44%) больных имелся очень высокий риск развития кардиоваскулярных осложнений, в 55% случаев высокий, в 2% констатировано наличие среднего риска.

Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвукового аппарата SONOS-4500 (фирма "Hewlett Packard", США) линейным датчиком 5,5–7,5 МГц по методике Селгмайер и соавт. [8]. Плечевую артерию визуализировали в продольном сечении на 2–5 см проксимальнее локтевого сгиба, диаметр артерии измеряли в систолу и диастолу. Диаметр оценивали в покое после 10 мин отдыха. Вариабельность измерения диаметра при использовании данной методики, по разным данным, составляет от 2 до 4%. Стимулом, вызывающим зависимость от эндотелия дилатацию периферических артерий, являлась реактивная гиперемия, создаваемая манжетой, наложенной проксимальнее места измерения. На 5-й минуте создавалось давление на 40–50 мм рт. ст. выше систолического. Диаметр оценивали после снятия манжеты через 60 с. После восстановления диаметра артерии через 15 мин больной принимал 0,5 мг нитроглицерина сублингвально. В данной методике нитроглицерин использовали в качестве эндотелийнезависимого стимула, вызывающего релаксацию периферических сосудов. Измерение повторяли через 2 мин после приема нитроглицерина. Реакцию на усиление кровотока рассчитывали как разницу диаметра на фоне реактивной гиперемии и исходного, реакцию на нитроглицерин – как разницу диаметра на 2-й минуте после приема нитроглицерина и исходного.

Нормальной реакцией плечевой артерии условно принято считать ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного диаметра. Меньшая степень вазодилатации или вазоконстрикция считается патологической реакцией. Дисфункция эндотелия верифицировалась при расширении сосуда на реактивную гиперемию достоверно меньше, чем на прием нитратов.

Больным проводили также исследование липидного спектра с определением концентрации общего холес-

Таблица 1. Результаты исследования липидного спектра у больных АГ пожилого возраста (n=51)

Показатель	Уровень, ммоль/л
ХС	$5,92 \pm 0,20$
ЛПВП	$1,53 \pm 0,05$
ЛПОНП	$1,94 \pm 0,17$
ЛПНП	$3,52 \pm 0,19$
ТГ	$0,89 \pm 0,08$
КА	$2,94 \pm 0,17$

терина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) после осаждения из плазмы крови ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) ферментативным методом на автоанализаторе. Фракции ХС ЛПНП и ЛПОНП определяли на основании расчетных формул в ммоль/л. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле: $КА = (ОХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$.

Все больные получали арифном-ретард (компания "Сервье") в дозе 1,5 мг в течение 12 нед.

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета программ "Statistica 6.0". Для протяженных переменных рассчитывали средние величины и их ошибки, для оценки достоверности их различий использовали критерий U Манна-Уитни. Для непараметрической корреляции использован критерий R Спирмена. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты

Результаты исследования липидного спектра представлены в табл. 1. На момент включения в исследование средние значения уровня общего холестерина составили $5,92 \pm 0,20$ ммоль/л, холестерина ЛПНП $3,52 \pm 0,19$ ммоль/л, триглицеридов – $0,89 \pm 0,08$ ммоль/л, холестерина ЛПВП – $1,53 \pm 0,05$ ммоль/л, холестерина ЛПОНП – $1,94 \pm 0,17$ ммоль/л.

При оценке взаимосвязей показателей липидного спектра с параметрами гемодинамики выявлена умеренная корреляция между систолическим артериальным давлением и уровнем ТГ ($r = 0,36$; $p = 0,041$) и ЛПОНП ($r = 0,37$; $p = 0,035$).

Проанализированы показатели сосудистой реактивности плечевой артерии. Исходный диаметр плечевой артерии в покое составил в среднем $0,41 \pm 0,0075$ см. После ишемии он увеличился на $0,035 \pm 0,0053$ см, а в ответ на нитроглицерин достоверно больше – на $0,056 \pm 0,0071$ ($p = 0,016$). У пациентов, включенных в исследование, показатель процента прироста диаметра артерии на эндотелийзависимый стимул был снижен и составлял $9,28 \pm 1,36\%$. Более того, у 18% больных при проведении пробы с реактивной гиперемией определялась парадоксальная вазоконстрикторная реакция, которая свидетельствует о более выраженной дисфункции эндотелия. У 25 (49% от всех обследуемых) больных диаметр во время реактивной гиперемии увеличился менее чем на 10%, т.е. выявлена сосудодвигательная дисфункция, зависящая от эндотелия. Причем из 25 больных с выявленной дисфункцией у 16 ранее наблюдались осложнения в виде инфарктов мозга и сердца. Таким образом, эндотелиальная дисфункция выявляется чаще у лиц с прогрессированием заболевания и наличием сердечно-сосудистых осложнений (см. рисунок).

Ультразвуковой метод позволяет выявлять морфологические изменения в артериях путем измерения комплекса интима-медия (КИМ). Величина КИМ до лечения составила $0,079 \pm 0,002$ см. Произведенный анализ взаимосвязей морфологических и функциональных показателей сосудистой реактивности с факторами риска представляет, что толщина КИМ высоко коррелирует с ранее перенесенными сердечно-сосудистыми осложнениями ($r = 0,55$; $p = 0,00032$). Особенно значимая связь

Зависимость между функциональным состоянием эндотелия и наличием сердечно-сосудистых осложнений.

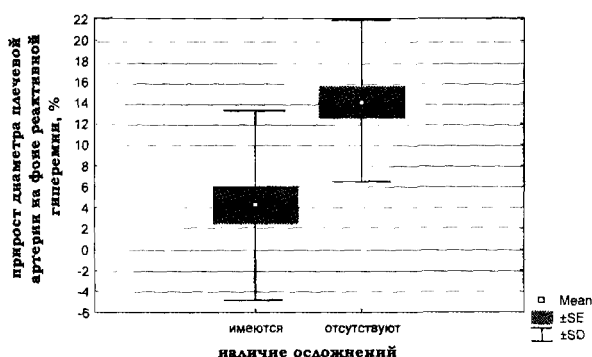


Таблица 2. ЭЗВД плечевой артерии до и после терапии арифоном-ретард в различных группах больных АГ

Группа больных с ЭЗВД плечевой артерии	ЭЗВД плечевой артерии, %		p*
	до терапии	после терапии	
Исходно 10% или более	15,70±1,13%	15,74±2,44%	0,05
Исходно менее 10%	1,47±1,53%	15,47±3,48%	0,00001

*p – достоверность различия показателей в исследуемых группах.

обнаружена между КИМ и наличием в анамнезе инсульта ($r=0,33$; $p=0,018$) и инфаркта миокарда ($r=0,40$; $p=0,0035$). Также найдена зависимость толщины сосудистого комплекса с возрастом пациентов ($r=0,4$; $p=0,0033$), продолжительностью гипертонии ($r=0,35$; $p=0,012$) и риском развития сердечно-сосудистых осложнений ($r=0,37$; $p=0,007$). Связи между основными показателями липидов крови (ХС, ЛПНП, КА, ТГ) и наличием нарушений в эндотелийзависимой релаксации артерий не выявлено ($r<0,3$; $p>0,05$).

Реакция артерии на фоне реактивной гиперемии обратно коррелировала с наличием осложнений ($r=-0,5$; $p=0,00021$), из которых наиболее высокая связь обнаружена между наличием в архиве инсультов и снижением реакции на эндотелийзависимый стимул ($r=-0,39$; $p=0,004$). Обратная корреляция установлена между риском развития сердечно-сосудистых осложнений и приростом диаметра артерии на гиперемии ($r=-0,38$; $p=0,007$).

Мы проанализировали динамику показателей, отражающих функциональное состояние эндотелия сосудов в 2 группах больных: с эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД) плечевой артерии менее 10% и более или равной 10% до и после 12-недельного лечения арифоном-ретард.

В процессе лечения арифоном-ретард в течение 12 нед наряду с улучшением общего состояния достоверно снижился уровень АД: систолического с $173,90 \pm 2,49$ до $131,50 \pm 2,49$ мм рт. ст. ($p=0,0008$), диастолического АД с $92,16 \pm 1,55$ до $85,22 \pm 1,64$ мм рт. ст. ($p=0,0156$).

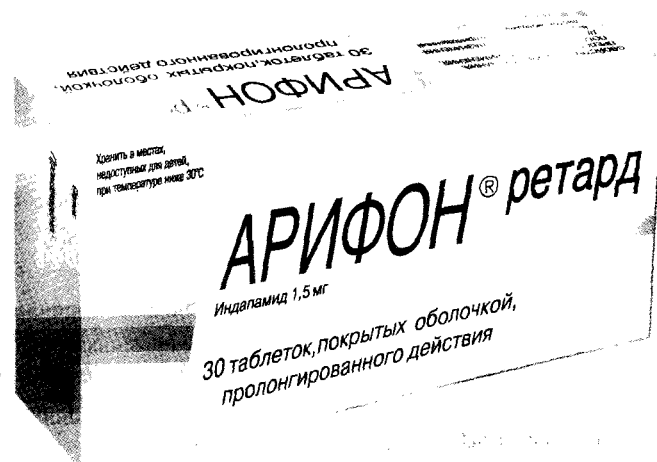
Терапия арифоном-ретард сопровождалась также значительным улучшением функционального состояния эндотелия сосудов. Возросла ЭЗВД плечевой артерии в общей группе больных АГ с $9,28 \pm 1,36$ до $15,61 \pm 2,05\%$ ($p=0,009$). Через 12 нед приема препарата ЭЗВД в значительно большей степени возросла в группе больных, у которых до начала терапии ЭЗВД плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией была менее 10%, т.е. дисфункция эндотелия была выражена в большей степени (табл. 2).

Также исследована структурная характеристика сосудов – КИМ до и после лечения индапамидом-ретард. Через 12 нед этот показатель, отражающий степень ремоделирования сосудистой стенки, значимо уменьшился и составил $0,054 \pm 0,002$ см ($p=0,0001$). Причем тенденция к уменьшению показателя КИМ определялась как в группе с выявленной дисфункцией эндотелия, так и в

АРИФОН® РЕТАРД 15_{мг}

**Единственный диуретик
обладающий
всеми преимуществами
современного
антигипертензивного
препарата**

- Оптимальный 24-часовой контроль артериального давления
- Оптимальное соотношение эффективность/переносимость
- Оптимальная кардиопротекция



15_{мг} - 1 таблетка в день



группе, в которой до лечения сосудодвигательная функция была сохранена.

Выводы

1. У больных АГ пожилого возраста имеет место дисфункция эндотелия и структурная перестройка плечевых артерий.

2. Имеющаяся дисфункция эндотелия у больных АГ пожилого возраста коррелирует с наличием сосудистых осложнений, возрастом и продолжительностью болезни, что позволяет эндотелиальную дисфункцию обозначить в качестве фактора очень высокого сердечно-сосудистого риска.

3. Терапия пролонгированной формой арифона у больных АГ пожилого возраста приводит к значимому улучшению как функционального состояния эндотелия, так и оптимизации структурного компонента.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента. *Consilium medicum. Сердечная недостаточность*. 2001; 3 (2).
2. Туев А.В., Некрутенко Л.А. Артериальная гипертензия: проблемы тромбофилии, эндотелиальная дисфункция, метаболическое обеспечение, оптимизация лечения. Пермь, 2001; с. 156–61.
3. Шекстакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? *Рус. мед. журн.* 2001; 9 (2).
4. Некрутенко Л.А., Агафонов А.В., Лыкова Д.А. Дисфункция эндотелия – фактор риска при артериальной гипертензии у пожилых. Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов "Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения" октябрь 2001.
5. Джурич Д., Стефанович Е., Тасич Н. Применение тестов реактивности плечевой артерии при оценке дисфункции эндотелия в процессе старения. *Кардиология* 2000; 11: 24–7.
6. Затеищikov Д.А., Мингушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2000; 6.
7. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30 (3): 325–33.

8. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340 (8828): 1111–5.
9. Necrutenko L, Agafonov A, Lykova D. Well-known factor of serious vascular events in hypertensives and added value of endothelium-dependent arterial relaxation. Abstract of 72nd European Atherosclerosis Society Congress. Glasgow 2001.
10. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (suppl. 4): S1–S14.
11. Takase H, Moreau P, Küng CF et al. Antihypertensive therapy prevents endothelial dysfunction in chronic nitric oxide deficiency: Effect of verapamil and trandolapril. *Hypertension* 1996; 27: 25–31.
12. Yoshida M, Imaizumi T, Ando S et al. Impaired forearm vasodilatation by acetylcholine in patients with hypertension. *Heart Vessels* 1991; 6: 218–23.
13. Агафонов А.В., Некрутенко Л.А., Лыкова Д.А. Влияние арифона на структуру и функцию артерий у пожилых больных артериальной гипертензией. Материалы Российского национального конгресса кардиологов. СПб, 2002.
14. Задонченко В.С., Адашев Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. *Рус. мед. журн.* 2002; 2.
15. Juaquero DC, Schini VB, Vanhoutte PM. Indapamide potentiates the endothelium-dependent production of cyclic guanosine monophosphate by bradykinine in the canine femoral artery. *Am Heart J* 1991; 122 (2): 1204–9.
16. Necrutenko L, Agafonov A, Lykova D. Effect of Indapamide on intima-media thickness and arterial dilatation in elderly hypertensives. 12th European Meeting on Hypertension. Prague 2002.
17. Richard V, Joannides R, Henry JP et al. Fixed-dose combination of perindopril with indapamide in spontaneously hypertensive rats: haemodynamic, biological and structural effects. *J Hypertens* 1996; 14 (12): 1447–54.
18. Schini VB, Dewey J, Vanhoutte PM. Indapamide potentiates the endothelium-dependent relaxation in isolated canine femoral arteries. *Am J Cardiol* 1990; 65 (17): 6H–10H.
19. Bocker W, Hupf H et al. Effects of indapamid in Rats with Pressure overload Left ventricular Hypertrophy. *J of Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 481–6.
20. Del Rio M, Chulia T, Merchan-Perez A et al. Effects of indapamide on atherosclerosis development in cholesterol fed rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25: 973–8.
21. Mironeau J, Savineau JP, Mironeau C. Effects of indapamid on the electromechanical properties of rat miometrium and rat portal vein. *J Pharmacol Exp Theor* 1986; 236: 519–25.