

ОСОБЕННОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ — ИНГИБИТОРОВ РЕНИН — АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ*Т.Д. Залевская*

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина
Киевская клиническая больница на железнодорожном транспорте № 2, филиала Центра здравоохранения
ПАО «Украинская железная дорога», г. Киев, Украина

Ключевые слова:

артериальная гипертензия, кардиогемодинамика, сосудистое ремоделирование, лечение, атерогенный потенциал крови.

Буковинский медицинский вестник. Т.22, № 4 (88). С. 35-42.

DOI:

10.24061/2413-0737.

XXII.4.88.2018.84

E-mail: dr.zallevskaya@meta.ua

Цель работы — определение наличия и характера действия препаратов, подавляющих активность ренин-ангиотензиновой системы, их способности оказывать не только антигипертензивный эффект, но и влиять на атерогенный потенциал крови и сосудистое ремоделирование у пациентов с артериальной гипертензией.

Материал и методы. В исследование включены 97 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) I–II стадии. Пациенты распределены на три группы: 1) — лица, получавшие лечение блокаторами рецепторов ангиотензина-II (27 больных), 2) — лица получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (50 больных), 3) — (контроль, 20 пациентов) — больные, находившиеся на терапии блокаторами Ca²⁺ каналов. Все пациенты дополнительно получали гидрохлортиазид. Длительность наблюдения составила 1+0,1 год. Измеряли уровни систолического артериального давления, диастолического артериального давления и пульсового давления. Определяли содержание в крови глюкозы, холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности на анализаторе BioSystems A-25 (Испания). Уровень холестерина липопротеинов низкой и очень низкой плотности рассчитывали по формуле Фридвальда. Эхокардиографическое исследование больных проводили по общепринятому протоколу в M- и B-режимах. Рассчитывали работу сердца, двойное произведение, общее периферическое сопротивление. Полученные данные обработаны статистически с использованием пакета анализа программы Excel 2003. Изменения рассматривались, как достоверные при $p < 0,05$.

Результаты. Развитие артериальной гипертензии явилось следствием функционального и структурного ремоделирования стенки артериальных сосудов с повышением общего периферического сопротивления на фоне неизменной центральной гемодинамики в сочетании с возрастанием работы сердца, потребности его в кровоснабжении, что означало снижение экономичности сердечной деятельности. Параллельно возрастал атерогенный потенциал крови с увеличением содержания холестерина, холестерина липопротеинов низкой и очень низкой плотности, уменьшением содержания холестерина липопротеинов высокой плотности и возрастанием индекса атерогенности. Применение блокаторов медленных кальциевых каналов и мочегонных сочеталось с выраженным антигипертензивным эффектом, но систолическое артериальное давление, пульсовое давление и уровень общего периферического сопротивления оставались выше нормальных значений, что свидетельствовало о неполном устранении сосудистого ремоделирования. Не отмечено также влияния на повышенный атерогенный потенциал крови. В отличие от этого, применение ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы приводило к достижению целевого уровня артериального давления с преимущественным снижением систолического артериального дав-

Оригінальні дослідження

ления и пульсового давления в сочетании с почти полной нормализацией сопротивления сосудов, что свидетельствовало о выраженной регрессии сосудистого ремоделирования. В результате уменьшалась работа сердца и потребность в кровоснабжении, указывая на оптимизацию сердечной деятельности. Отмечено также существенное снижение атерогенного потенциала крови.

Выводы. Данные свидетельствуют о выраженных преимуществах антигипертензивной терапии с применением ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы, что проявлялось более полной нормализацией артериального давления, более выраженной регрессией сосудистого ремоделирования, значительным снижением атерогенного потенциала крови и уменьшением в результате риска развития ишемической болезни сердца.

Ключові слова:
артеріальна
гіпертензія,
кардіогемодинаміка,
судинне ремоделювання,
лікування,
проатерогенний
потенціал крові

Буковинський медичний
вісник. Т.22, № 4 (88).
С. 35-42.

**ОСОБЛИВОСТІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ДІЇ ПРЕПАРАТІВ —
ІНГІБІТОРІВ РЕНІН — АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ**

Т.Д. Залєвська

Мета роботи — визначення наявності та характеру дії препаратів, що пригнічують активність ренин-ангіотензинової системи, їх здатності здійснювати не тільки антигіпертензивну дію, але і впливати на атерогенний потенціал крові та судинне ремоделювання у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Метеріал і методи. У дослідження включені 97 пацієнтів із гіпертонічною хворобою 1–2-ї стадії. Пацієнти були розподілені на три групи: 1) — особи, що отримували лікування блокаторами рецепторів ангіотензину-II (27 хворих), 2) — особи, що отримували інгібітори АПФ (50 хворих), 3) - (контроль, 20 осіб) — хворі, що перебували на терапії блокаторами Ca²⁺ каналів. Всі пацієнти додатково отримували гідрохлортіазид. Тривалість спостереження становила 1+0,1 рік. Вимірювали рівні систолічного артеріального тиску, діастолічного артеріального тиску та пульсового тиску. Визначали вміст у крові глюкози, холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності на аналізаторі BioSystems A-25 (Іспанія). Рівень холестерину ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності розраховували за формулою Фрідвальда. Ехокардіографічне дослідження хворих проводили згідно з загальноприйнятим протоколом у М- та В-режимах. Розраховували роботу серця, подвійну похідну, загальний периферичний опір. Отримані дані оброблені статистично з використанням пакета аналізу програми Excel 2003. Зміни розглядалися як вірогідні при $p < 0,05$.

Результати. Розвиток артеріальної гіпертензії був наслідком структурного та функціонального ремоделювання стінки артеріальних судин і підвищенням загального опору на фоні незмінної центральної гемодинаміки у поєднанні зі зростанням роботи серця, його потреби в кровопостачанні, що означало зниження економічності серцевої діяльності. Паралельно зростав атерогенний потенціал крові зі збільшенням вмісту холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності, зменшенням вмісту холестерину високої щільності та зростанням індексу атерогенності. Застосування блокаторів Ca²⁺ каналів та сечогінних супроводжувалось значним антигіпертензивним ефектом, проте систолічний артеріальний тиск, пульсовий тиск та рівень загального судинного опору залишались вище нормальних значень, що свідчило про неповне усунення судинного ремоделювання. Не від-

значено також впливу на підвищений атерогенний потенціал крові. На відміну від цього, застосування інгібіторів ренін-ангіотензинової системи призводило до досягнення цільового рівня артеріального тиску з переважним зниженням систолічного артеріального тиску та пульсового тиску в поєднанні з майже повною нормалізацією судинного опору, що свідчило про виражену регресію судинного ремоделювання. У результаті зменшилась робота серця та його потреба в кровообігу, що свідчило про оптимізацію серцевої діяльності. Відзначено також істотне зниження атерогенного потенціалу крові.

Висновки. Отримані дані свідчать про виразні переваги антигіпертензивної терапії із застосуванням інгібіторів ренін-ангіотензинової системи, що проявлялося більш повною нормалізацією артеріального тиску, більш вираженою регресією судинного ремоделювання, значним зниженням атерогенного потенціалу крові і зменшенням у результаті ризику розвитку ішемічної хвороби серця.

Keywords: arterial hypertension, cardiohemodynamics, vascular remodelling, treatment, atherogenic blood potential.

Bukovinian Medical Herald. V.22, № 4 (88). P. 35-42.

THE SPECIFICITY OF THE ANTIHYPERTENSIVE ACTION OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS

T.D. Zalievska

Objective: the determination of the presence and character of action of the agents suppressing the renin-angiotensin system activity, their ability not only induce antihypertensive effect but also influence on the atherogenic blood potential and vascular remodeling in patients with arterial hypertension.

Material and methods. 97 patients with stage 1 and 2 arterial hypertension were enrolled in the investigation. All patients were divided into 3 groups: 1) persons who were treated with receptor angiotensin II blockers 2) patients who were treated with ACE inhibitors (50 persons) 3) (control, 20 persons) patients who were treated with calcium channel blockers. All patients additionally received hydrochlorothiazide. The duration of the investigation was 1+0,1 year.

There were measured the levels of SAP, DAP and pulse pressure. There was also determined the blood content of glucose, cholesterol, triglyceride, cholesterol of high-density lipoproteins with the use of analyzer BioSystems A-25 (Spain). Level of low and very low density lipoprotein cholesterol was calculated according to the Freedwald formula.

The echocardiographic investigation was carried out in M and B regimes according to the standard protocol. The cardiac activity, double product, total peripheral vascular resistance were calculated. The obtained data were analyzed statistically with the application of the program Excel 2003. The changes were considered as significant in $p < 0,05$.

Results. The development of arterial hypertension was the result of functional and structural remodeling of the arterial vessels wall with an increase of total vascular resistance on the background of unchanged central hemodynamics in conjunction with the increase of cardiac activity and its demand in blood supply, which meant the decrease of the economy of heart activity. In parallel rose the blood atherogenic potential with increasing of the blood content of low and very low-density lipoprotein cholesterol, decreasing of high-density lipoprotein cholesterol and growth of atherogenic index. Application of calcium channel blockers with diuretics had pronounced antihypertensive effect but nevertheless, SAP pulse pressure and the level of total vascular resistance remained higher in comparison with normal values. That pointed only to the partial elimination of vascular remodelling. There

Оригінальні дослідження

was not also marked the influence on increased atherogenic potential. On the contrary, the application of renin-angiotensin system inhibitors led to the achievement of the target level of AP with a primary decrease of SAP and pulse pressure in conjunction with almost complete normalization of vascular resistance that witnessed about the pronounced regression of vascular remodeling. As a result, there was marked the significant decrease of the heart work and his blood supply demand, which pointed to the optimization of heart activity. There was also marked the significant decrease in blood atherogenic potential.

Conclusions. *The data proves the significant priority of the antihypertensive therapy with application of renin-angiotensin system inhibitors. That was proved by more pronounced AP normalization, more pronounced regression of the vascular remodelling, significant decrease of blood atherogenic potential and lowering as a result the risk of ischemic heart disease development.*

Введение. В соответствии с данными статистики, в настоящее время в мире насчитывается более 1 млрд. лиц с артериальной гипертензией (АГ), и предполагают, что эта цифра возрастет до 1,5 млрд. в 2025 г. Только в США число лиц, страдающих от АГ, достигает 7 млн. [1]. АГ достоверно сочетается с возрастанием распространенности кардиоваскулярных явлений и кардиальной смертности, так как она является одной из важнейших причин развития инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности и сосудистых аневризм, а также хронической почечной недостаточности. Установлено, что если артериальное давление (АД) превышает нормальное значение на 50%, то в отсутствие лечения продолжительность жизни сокращается на нескольких лет. Однако и традиционная антигипертензивная терапия остается в настоящее время недостаточно эффективной, в связи с чем АГ сохраняет лидирующее место в перечне причин ранней инвалидизации и смертности населения всего мира.

Поэтому проблема патогенеза АГ всегда была приоритетной в терапии и кардиологии и сохраняет свою приоритетность в настоящее время.

Данные современных исследований свидетельствуют о сохранении значимости АГ как одного из его ведущих факторов ИБС, несмотря на то, что современные технологии антигипертензивной терапии способствует в большинстве случаев достижению целевого уровня артериального давления (АД). В ряде исследований показано, что зависимость между выраженностью гипертензии и возрастанием кардиоваскулярного риска не имеет достоверного характера [2,3]. В эпидемиологических про- и ретроспективных исследованиях, в частности — в исследовании САФЕ, установлено, что кардиоваскулярный риск определяется не столько наличием АГ, как возрастанием пульсового давления, прежде всего — центрального, и этот показатель четко коррелирует с риском кардиоваскулярной патологии и кардиальной смерти, тогда как подобная зависимость отсутствует в отношении периферического АД [4,5]. Эти данные свидетель-

ствуют о наличии в генезе АГ факторов, которые остаются пока еще неидентифицированными или недостаточно доказанными, и на которые традиционные принципы лечения не оказывают достаточно выраженного влияния [6].

Остаются также неясными и механизмы ускоренного развития коронарного атеросклероза и характера зависимости между уровнем АД и обменом липопротеинов (ЛП) крови [7].

В связи с этим в современной кардиологии выработался новый подход к терапии АГ, основанный на применении препаратов, обладающих так называемым прейотропным действием — то есть независимым многогранным влиянием на отдельные факторы патогенеза. Выраженной плеiotропностью обладают препараты, основное действие которых направлено на снижение активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС). В результате возникает не только антигипертензивный эффект, но и снижается активность воспаления, которое в значительной степени лежит в основе функционального и структурного ремоделирования сердца и сосудистой стенки, а также метаболических нарушений, сопровождающихся развитием дислипидемии, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа) и ИБС.

Изложенные данные послужили основанием для проведения настоящего исследования, целью которого явилось определение наличия и характера действия препаратов, подавляющих активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС): ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина-II 1-го типа (АТ1-R), их способности оказывать не только антигипертензивный эффект, но влиять на проатерогенный потенциал крови и сосудистое ремоделирование у пациентов с АГ.

Материал и методы. В исследование были включены 97 пациентов в возрасте у женщин 48,50±1,08 лет, у мужчин- 46,30±0,99 лет (в среднем 47,40±1,04 лет) с гипертонической болезнью (ГБ) 1-й, 2-й ст. Среди обследованных было 52 (54%) мужчин и 45 (46%) женщин.

Критериями включения пациентов в исследование было: 1) ГБ 1-й, 2-й ст., установленная в соответствии с рекомендациями Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов (2013); 2) отсутствие предварительной постоянной антигипертензивной терапии. В исследование включали пациентов с впервые установленным диагнозом гипертоническая болезнь (ГБ), или с неэффективной антигипертензивной терапией на протяжении не более 2 лет.

В качестве критериев невключения рассматривали: 1) ГБ III степени и симптоматическую АГ; 2) верифицированную ИБС; 3) клинически значимые коморбидные состояния (хронические обструктивные заболевания легких, СД, заболевания щитовидной железы, печени и почек с нарушением их функции, анемии) и злоупотребление алкоголем.

После завершения первичного комплексного обследования всем больным назначали антигипертензивную терапию. Пациенты были распределены на три группы: в первую вошли лица, получавшие лечением блокаторами АТ1-Р (27 больных) (85% получали лозартан 50–100 мг/сутки, остальные — другие блокаторы АТ1-Р в эквивалентных дозах; пациенты 2-й группы (50 больных) получали ингибиторы АПФ (80% — лизиноприл 10–20 мг/сутки, остальные другие ингибиторы в эквивалентных дозах; третью, контрольную группу (20 пациентов) составили больные, находившиеся на антигипертензивной терапии, которая включала блокаторы Са²⁺ каналов (амлодипин 5–10 мг в сутки). Все пациенты дополнительно получали мочегонные препараты (тиазидовые диуретики — гидрохлортиазид 12,5–25 мг в сутки). Все группы были сопоставимы по полу, возрасту, выраженности АГ. Длительность наблюдения составила 1+0,1 год, больные исследовались в исходном состоянии и через 1 год от начала лечения. Повторно лабораторные и инструментальные исследования проводили после завершения лечебного периода.

Все больные были обследованы в условиях Киевской клинической больницы на железнодорожном транспорте № 2, филиала Центра здравоохранения ПАО «Украинская железная дорога».

Уровни систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) измеряли аппаратом Omron M-10 (Omron, Япония) в положении сидя после 10 мин. покоя трижды с интервалом 1–2 мин. Определяли и вносили в протокол среднее значение из трех последовательных измерений. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) регистрировали после второго измерения.

Содержание глюкозы в крови, холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) проводили на биохимическом полуавтоматическом анализаторе BioSystems A-25 (Испания). Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липо-

протеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) рассчитывали по формуле Фридляльда.

Эхокардиографическое исследование больных проводили по методике, рекомендованной в рекомендациях Американского общества специалистов по эхокардиографии, Европейского общества специалистов по эхокардиографии, Канадского общества специалистов по эхокардиографии и Европейского общества кардиологов на УЗД аппарате Vivid P3. По общепринятому протоколу в М- и В-режимах оценивали размеры и структурно-функциональное состояние предсердий и желудочков, наличие региональных нарушений сократимости миокарда, функцию клапанов сердца. Определяли показатели морфофункционального состояния стенки артериальных сосудов, суммарную толщину комплекса интима-медиа (КИМ) сонной артерии. Работа сердца (РС) рассчитывалась по формуле: $РС = УОК \times АД \text{ среднее} \times 13,6/1000$ Дж, двойное произведение (ДП) определяли по формуле $ЧСС \times АД \text{ среднее}/100$, для расчета общего периферического сопротивления (ОПС) использовали формулу Франка-Пуазейля: $ОПС = АД \text{ среднее}/МОК$ 1332 дин.с/см⁵. Полученные данные обработаны статистически с использованием пакета анализа программы Excel 2003. Изменения рассматривались как достоверные при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

1. Характер изменений исследованных показателей у больных с АГ, которые находились на лечении блокаторами АТ1-Р и мочегонными.

У пациентов 1-й группы в исходе отмечена выраженная АГ с повышением САД до $164,3 \pm 1,67$ мм рт.ст., ДАД — до $103,8 \pm 0,90$ мм рт.ст., ПД — до $60,9 \pm 2,10$ мм рт.ст. Основной причиной гипертензии было возрастание ОПС, величина которого превысила нормальное значение на 51% ($p < 0,001$).

Показатели гемодинамической производительности сердца практически не изменились, и величины минутный объем крови (МОК), ударный объем крови (УОК), ЧСС и ФВ оставались в пределах нормальных значений. Однако это сочеталось с возрастанием РС на 28% ($p < 0,02$) и возрастанием ДП в среднем на 20% ($p < 0,01$). Оставались в пределах нормы систолический и диастолический объемы сердца, отсутствовали признаки гипертрофии миокарда.

В то же время, отмечено наличие достоверных проатерогенных изменений спектра ЛП крови. Уровень ХС в плазме был повышен на 14% ($p < 0,02$), ХС ЛПНП на 30% ($p < 0,01$), ХС ЛПОНП — на 29% ($p < 0,01$) на фоне снижения уровня ХС ЛПВП на 30% ($p < 0,02$). В результате ИА был увеличен на 60% ($p < 0,001$). При этом уровни в крови креатинина, глюкозы и белка достоверно не отличались от нормальных значений.

Применение блокаторов АТ1-Р сопровождалось выраженным антигипертензивным действием; САД снизилось от исходного уровня в среднем почти на 20% ($p < 0,01$) и практически достигло целевого

Оригінальні дослідження

уровня, на 13% снизилось ДАД ($p<0,01$). В абсолютных величинах снижение САД было значительно более выражено, чем ДАД (соответственно на 31,2 и 12,7 мм рт.ст.), тогда как ПД снизилось более чем на 30% и достигло нормального уровня ($p<0,001$).

Основной антигипертензивного эффекта было уменьшение ОПС, уровень которого снизился на 23% ($p<0,001$), хотя и оставался повышенным в сравнении с нормой на 15% ($p<0,02$), свидетельствуя о сохранении остаточного ремоделирования сосудистой стенки.

Показатели системной кардиогемодинамики оставались без изменений и не отличались от нормальных значений. Несмотря на это, уровень РС и ДП был снижен в сравнении с исходным, соответственно, на 18% ($p<0,01$) и 17% ($p<0,02$) и не отличался от нормальных значений. Эти данные указывали на существенную оптимизацию работы сердца и устранение его перегрузки, что предупреждало развитие гипертрофии сердца. В результате толщина стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки оставалась в пределах нормы.

В исследуемых больных отмечалось снижение проатерогенного потенциала крови: на 47% возросло содержание в ней ХС ЛПВП ($p<0,001$), на 18% уменьшилось содержание ХС ЛПНП ($p<0,02$), на 15% – ХС ЛПНП ($p<0,02$), на 33% уменьшилось значение ИА ($p<0,02$). Оставались в пределах нормальных значений показатели крови, интегрально свидетельствующие о характере обмена глюкозы и функции почек.

2. Характер изменений исследованных показателей у больных с АГ, которые находились на лечении ингибиторами АПФ и мочегонными.

В результате проведенной терапии отмечено снижение САД на 21% ($p<0,01$), ДАД — на 20% ($p<0,02$), ПД — на 22% ($p<0,02$), и эти показатели находились на уровне верхней границы нормы.

Антигипертензивный эффект определялся уменьшением ОПС, уровень которого снизился на 27% ($p<0,001$), но оставался на 10% выше нормального. В то же время, показатели кардиогемодинамики, объемов и структуры сердца оставались в пределах нормальных значений, однако в сочетании с уменьшением РС на 20% ($p<0,01$) и ДП — на 17% ($p<0,02$).

Отмечено также снижение проатерогенного потенциала крови, и содержание в ней ХС уменьшилось на 22% ($p<0,02$), ХС ЛПНП — на 15% ($p<0,05$), ТГ — на 20% ($p<0,02$), тогда как содержание ХС ЛПВП возросло на 30%. В результате сочетания этих изменений ИА уменьшился в среднем на 33% ($p<0,02$). Показатели крови, интегрально свидетельствующие о характере обмена глюкозы и функции почек, оставались в пределах нормальных значений.

3. Характер изменений исследованных показателей у больных контрольной группы.

Отмечен также выраженный антигипертензивный эффект у больных контрольной группы, однако его характер существенно отличался от того, который наблюдался при применении ингибиторов РАС. От-

мечено снижение на 15% САД ($p<0,02$), уровень ДАД снизился на 24% ($p<0,01$). В результате сохранялось несколько повышенным ПД, которое превышало нормальное значение на 10%.

Существенно отличались и механизмы снижения АД, и антигипертензивный эффект был связан как с сосудистым компонентом и уменьшением ОПС на 17,5% ($p<0,05$), так и с уменьшением гемодинамической производительности сердца, и значение МОК было достоверно уменьшено на 18% ($p<0,02$). Несмотря на отмеченное уменьшение РС и ДП, параллельное ухудшением системной гемодинамики отражало отсутствие оптимизирующего эффекта данной антигипертензивной терапии на функциональную активность сердца.

Характерным для этой терапии было отсутствие закономерного положительного влияния на липидный обмен, и проатерогенный потенциал крови оставался существенно повышенным. Не отмечено также влияния этой терапии на показатели крови, свидетельствующие о характере обмена глюкозы и функции почек.

Таким образом, полученные данные полностью соответствуют современным представлениям о патогенезе АГ и показывают, что повышение АД в данных условиях связано главным образом с ремоделированием сосудистой стенки и возрастанием ее жесткости. На это указывало как возрастание ОПС, так и более выраженное увеличение САД и ПД и пульсового давления в сравнении с ДАД.

В фундаментальных исследованиях последних лет показано, что повышение жесткости сосудистой стенки сопряжено с возрастанием скорости распространения пульсовой волны. В результате этого возвратная пульсовая волна, возникающая при достижении потоком крови сосудов микроциркуляции с высоким уровнем сопротивления, накладывается на последующую пульсовую волну не в диастолу, как в нормальных условиях, а в систолу. Это приводит к преимущественному возрастанию САД и ПД при менее измененном ДАД, в результате чего увеличивается нагрузка на сердце, его работа, потребность в кровоснабжении, что отмечено и в настоящем исследовании. Однако при этом возможность для адекватной перфузии миокарда, которая имеет преимущественно диастолический характер, возрастает менее выражено, что создает условия для развития относительной коронарной недостаточности.

Применение у исследованного контингента больных ингибиторов РАС сопровождалось значительным уменьшением выраженности АГ с преимущественным снижением САД и ПД при менее выраженном снижении ДАД. Эти изменения можно трактовать как следствие уменьшения степени ремоделирования сосудистой стенки и ее жесткости, в результате чего интерференция возвратной пульсовой волны с последующей антеградной происходит на этапе диастолы. В результате, как свидетельствуют полученные дан-

ные, происходит оптимизация деятельности сердца, когда адекватная его гемодинамическая производительность сочетается с уменьшением работы, потребности в кровоснабжении. Помимо этого, в результате менее выраженного снижения диастолического давления сохраняются возможности для поддержания адекватной перфузии миокарда.

Результаты ряда клинических наблюдений свидетельствуют о том, что ПД в условиях АГ является основным независимым предиктором и фактором риска атеросклероза и кардиоваскулярной патологии, и только его величина, а не величина среднего АД коррелирует с тяжестью течения ИБС и частотой летальных исходов [8, 9, 10]. Поэтому способность ингибиторов РАС уменьшать ПД имеет особое значение в механизме их антигипертензивного действия, что подтверждается и результатами проведенного исследования.

Этот эффект в значительной степени определяется тем, что высокая амплитуда пульсовых колебаний кровотока сопровождается интенсивным растяжением сосудистой стенки и активацией в ней локальной РАС. В результате развивается сосудистое ремоделирование с повышением жесткости стенки и возрастанием ее сопротивления потоку крови.

Помимо этого, даже для раннего этапа развития АГ было характерным возрастание проатерогенного потенциала крови в виде умеренно выраженного увеличения содержания β -ЛП, уменьшения содержания ХС ЛПВП и возрастания ИА. Это объясняет неоднократно отмеченное в клинических исследованиях возрастание риска развития ИБС у больных с АГ. Предполагают, что одним из основных патофизиологических факторов, определяющим взаимосвязь между АГ и риском развития атеросклероза, является высокое ПД, так как оно приводит к нарушению функции эндотелия и увеличению его проницаемости для проатерогенных ЛП [11, 12]. Помимо этого, в длительных проспективных исследованиях также показано, что увеличенное содержание в крови ХС ЛПНП, действуя по принципу положительной обратной связи, способствует повышению жесткости стенки аорты и сонной артерии [13,14], что подтверждается и полученными данными. Значимость АГ как проатерогенного фактора и фактора риска ИБС определяется также способностью увеличенного ПД способствовать усиленному отложению кальция в стенке коронарных артерий. Поэтому применение ингибиторов РАГ оказывало антигипертензивное действие не только в результате устранения сосудистого ремоделирования, но и уменьшения выраженности липидного компонента патогенеза атеросклероза.

В то же время, проведение терапии в контрольной группе с использованием блокаторов медленных СА каналов и мочегонных характеризовалось менее выраженным антигипертензивным действием. У ряда больных не было достигнуто целевых значений

САД и ДАД, примерно у 50% пациентов оставалось повышенным ПД. Это свидетельствовало о менее выраженной регрессии функционального и структурного ремоделирования сосудистой стенки, чем при применении препаратов, угнетающих РАС. Помимо этого, умеренное уменьшение работы сердца и его потребности в кислородном обеспечении при проведении этой терапии явилось следствием не только уменьшения постнагрузки на сердце, но и уменьшения сердечного выброса, что свидетельствовало о сохранении в этих условиях сниженной экономичности работы сердца. Не отмечено в этих условиях и снижения проатерогенного потенциала крови, что объясняет отмеченный в ряде исследований высокий риск развития ИБС и острых форм ее течения даже при достижении целевых уровней АД с помощью традиционных методов лечения. Эти данные свидетельствуют о существенных преимуществах антигипертензивной терапии, основанной на применении препаратов — ингибиторов РАС над терапией с применением мочегонных и блокаторов медленных кальциевых каналов.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности препаратов — блокаторов АТ-1R и ингибиторов АПФ, в лечении АГ на ранних этапах и устранении ее действия как фактора риска развития ИБС. В основе этого эффекта лежит плеiotропность препаратов — ингибиторов РАС, их способность оказывать влияние одновременно на ряд факторов патогенеза АГ, прежде всего — ремоделирования сосудистой стенки и проатерогенный потенциал крови. Однако даже при длительном применении этих препаратов не устраняется полностью признаки сосудистого ремоделирования и возможность его дальнейшего прогрессирования при прекращении лечения.

Выводы

1. Блокаторы рецепторов ангиотензина II 1-го типа и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента у исследованных больных оказывало выраженное антигипертензивное действие в сочетании с работой сердца при сохранении его гемодинамической производительности. В основе этого эффекта лежит уменьшение выраженности ремоделирования сосудов и их сопротивления, что проявляется преимущественным снижением пульсового давления.

2. Применение блокаторов рецепторов ангиотензина II 1-го типа и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента приводило к значительному снижению проатерогенного потенциала крови с нормализацией баланса про- и антиатерогенных липопротеинов и уменьшению в результате риска развития ишемической болезни сердца.

3. В отличие от этого антигипертензивный эффект терапии в контрольной группе возникал на фоне менее выраженного действия на сосудистое сопротивление и в значительной мере определялся уменьшением ге-

Оригінальні дослідження

динамической производительности сердца на фоне сохраняющегося увеличения его работы. Кроме того, эта терапия не оказывала также атеропротекторного влияния.

Список литературы

- Ruilope LM. Aldosterone, hypertension, and cardiovascular disease. An endless Story. *Hypertension*. 2008; 52: 207.
- Chow WS, Cheung BM, Tso AW. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study. *Hypertension*. 2007; 49:1455–61.
- Jordan J, Engeli S, Redon J. European Society of Hypertension Working Group on Obesity: background, aims and perspectives. *J. Hypertens*. 2007; 25: 897–900.
- Ohyama Y, Ambale-Venkatesh B, Noda C, et al. Aortic Arch Pulse Wave Velocity Assessed by Magnetic Resonance Imaging as a Predictor of Incident Cardiovascular Events. The MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Hypertension*. 2017; 70 (3): 524–30.
- Papaioannou TG, Vrachatis DA, Tousoulis D. Ambulatory Pulse Wave Velocity Monitoring. A Step Forward. *Hypertension*. 2017; 70 (1): 27–29.
- Nakanishi R, Baskaran L, Gransar H, et al. Relationship of Hypertension to Coronary Atherosclerosis and Cardiac Events in Patients With Coronary Computed Tomographic Angiography. *Hypertension*. 2017; 70 (2): 293–99.
- Meijboom WB, Meijjs MF, Schuijff JD. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008; 52: 2135–44.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 125: e216–e20.
- Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005; 111: 3384–90.
- Tada T, Nawata J, Wang H. Enhanced pulsatile pressure accelerates vascular smooth muscle migration: implications for atherogenesis of hypertension. *Cardiovasc. Res*. 2008; 80: 346–53.
- Salvi P. *Pulse Waves: How Vascular Hemodynamics Affects Blood Pressure*. 2nd ed. Heidelberg, Germany: Springer; 2017.-344 p.
- Sarafidis PA, Loutradis C, Karpetas A, Tzanas G, Piperidou A, Koutroumpas G, Raptis V, Syrgkanis C, Liakopoulos V, Efstratiadis G, London G, Zoccali C. Ambulatory Pulse Wave Velocity Is a Stronger Predictor of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality Than Office and Ambulatory Blood Pressure in Hemodialysis Patients. *Hypertension*. 2017; 70 (1): 148–57.
- Mikola H, Pahkala K, Niinikoski H, et al. Cardiometabolic Determinants of Carotid and Aortic Distensibility From Childhood to Early Adulthood. *Hypertension*. 2017; 70 (2): 452–60.
- McEnery CM, Yasmin J, Hall IR, et al. Aortic stiffness and myocardial ischemia. *J. Hypertens*. 2015; 33 (4):1767–71.

Сведения об авторе:

Залевская Татьяна Дмитриевна — соискатель кафедры пропедевтики внутренней медицины № 1 НМУ им. А. А. Богомольца, врач-кардиолог, заведующая дневным стационаром Киевской клинической больницы на железнодорожном транспорте № 2 филиала Центра здравоохранения ПАО «Украинская железная дорога», г. Киев, Украина тел. 097– 941-83-64, e-mail: dr.zalevskaya@meta.ua

Відомості про автора:

Залевська Тетяна Дмитрівна — здобувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 НМУ ім. О. О. Богомольця, лікар-кардіолог, завідувач денного стаціонару Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 2 філії Центру охорони здоров'я ПАТ «Українська залізниця», м.Київ, Україна.

Information about the author:

Zalievskaya T. D. — aspirant of the Department of Propedeutics of Internal Medicine № 1, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, cardiologist, head of the inpatient department of Kyiv city clinical № 2 Railway Hospital of the Center Health service affiliate of the PAT “The Ukrainian Railway”, Kyiv, Ukraine

Надійшла до редакції 18.09.2018

Рецензент — проф. Ташук В.К.

© Т.Д. Залевська, 2018