

ОСОБЕННОСТИ МИКРОГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ЭНАЛАПРИЛА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Елисеєва Л.Н., Басте З.А., Оранский С.П., Бледнова А.Ю., Авакимян З.А.

Кубанская государственная медицинская академия, Краснодар

Резюме

Обследовано 38 больных артериальной гипертонией (АГ) I-II степени. Контрольную группу составили 10 здоровых лиц. Изучалось состояние микроциркуляции методом лазерной доплерофлуометрии и концентрация эндотелина-1 с использованием иммуноферментного метода. У обследуемого контингента больных выявлена гетерогенность типов микроциркуляции с увеличением доли патологического стазического типа. Эналаприл является эффективным и безопасным гипотензивным препаратом, оказывающим благоприятное воздействие на систему микроциркуляции. Установлены корреляционные взаимоотношения показателя сывороточной концентрации эндотелина-1 с уровнем систолического АД и показателями эндотелиальной активности ЛДФ-граммы.

Ключевые слова: гипертония, эналаприл, индапамид, эндотелин-1, микроциркуляция.

Гипертоническая болезнь (ГБ) рассматривается в качестве одного из ведущих компонентов сердечно-сосудистого континуума, детерминирующего развитие тяжелых кардио- и цереброваскулярных осложнений, раннюю инвалидизацию и смертность трудоспособного населения [1, 2, 3]. Арсенал современных гипотензивных препаратов позволяет в большинстве случаев контролировать уровень артериального давления, улучшая прогноз и продолжительность жизни больных гипертонической болезнью. К наиболее часто используемым в амбулаторных условиях в России гипотензивным препаратам относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — в частности, эналаприл, эффективность и безопасность которого не вызывает сомнений [4]. Однако, с одной стороны, в литературе постоянно возникают дискуссии о равноценности эффектов препаратов различных фирм, с другой — остаются недостаточно изученными особенности действия гипотензивных препаратов на уровне микроциркуляторного русла, включая функцию эндотелия [5, 6]. Между тем, системе микроциркуляции придается важное значение в реализации повреждающих гуморальных и гемодинамических воздействий, что предполагает ценность их коррекции гипотензивными препаратами. Несмотря на довольно длительный срок существования эналаприла в арсенале кардиологов и терапевтов, вопрос о его влиянии на микроциркуляторное звено изучен недостаточно [10, 11]. Требуют дальнейшего уточнения и особенности изменения сывороточного уровня эндотелина-1 под воздействием различных групп гипотензивных препаратов. Проблема эта изучена недостаточно, а представленные в доступной литературе данные противоречивы [10, 11, 12]. В связи с этим, целью настоящей работы явилось исследова-

ние особенностей влияния эналаприла (Nemofarm, Югославия) на систему микроциркуляции у больных гипертонической болезнью (ГБ).

Материалы и методы

В исследование были включены 38 больных (21 мужчина и 17 женщин) с 1-2 степенью I и II стадией ГБ при индивидуальном риске 2-3, в возрасте $52,1 \pm 8,8$ года, без клинически выраженной СН, не получавших систематической гипотензивной терапии. Группу контроля, рандомизированную по полу и возрасту с обследуемыми больными, составили 10 практически здоровых лиц с нормальным уровнем артериального давления.

Измеряли офисное систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) давление при первичном и повторных (через 1 и 3 мес.) осмотрах, ежедневное домашнее давление анализировалось по дневникам самоконтроля больных. У 20 пациентов выполнено суточное мониторирование АД.

Система микроциркуляции исследовалась с помощью лазерной доплерофлуометрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-01, НПО "ЛАЗМА". Датчик располагали в области наружной поверхности левого предплечья на 2 см выше запястья. Оценивались следующие параметры: показатель микроциркуляции (ПМ), амплитуда низкочастотных колебаний (ALF), амплитуда пульсовых колебаний кожного кровотока (ACF), амплитуда быстрых волн флуксуций (АНФ); индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ), нейрогенный тонус стенки микрососудов (НТ), их миогенная активность (МА), внутрисосудистое сопротивление (СС), коэффициент вариации (Kv), среднее квадратическое отклонение (СКО). Проводилась окклюзионная проба, во время которой рассчитывался резерв капиллярного кровотока (РКК). На основе соот-

Таблица 1

Микрогемодинамические эффекты эналаприла

Показатели	Контроль (n=10)	Эналаприл (n=38)		
		Исходно	1 мес.	3 мес.
САД, мм рт.ст.	121±6	161±8*	148±10,6	136±6,6†
ДАД, мм рт.ст.	82±2	95±6*	90±8	85±3†
АЛФ, перф. ед.	1,1±0,27	1,41±0,2*	1,27±0,1	1,0±0,12†
АСФ, перф. ед.	0,47±0,18	0,29±0,17*	0,38±0,1	0,42±0,12
АНФ, перф. ед.	0,31±0,1	0,2±0,09*	0,23±0,08	0,28±0,07†
МА, %	25,2±15,7	14,2±7,3*	15,4±8,3	19,8±6,7†
НТ, %	49,3±17,9	59,3±13,9	55,2±12,4	48,1±10,4†
СС, %	1,3±0,22	2,7±0,3	2,1±0,8	1,1±0,15†
СРФК, отн.ед.	0,22±0,07	0,3±0,1*	0,36±0,1	0,21±0,09†
РРФК, отн.ед.	0,54±0,18	0,48±0,14	0,51±0,12	0,5±0,12
ИЭМ, отн.ед.	1,9±0,09	1,2±0,1*	1,5±0,1	1,6±0,12†
Эндотелиальная активность, перф. ед.	0,21±0,08	0,55±0,09*	0,51±0,05	0,28±0,1
Концентрация эндотелина-1, фмоль/мл	0,1±0,05	0,57±0,2*	0,48±0,18	0,38±0,15

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; † - $p < 0,05$ по сравнению с соответствующей группой до лечения.

Список сокращений: ПМ – показатель микроциркуляции; АЛФ – амплитуда медленных волн флуксуций; АСФ – амплитуда пульсовых волн флуксуций; АНФ – амплитуда быстрых волн флуксуций; ИЭМ = АЛФ/АНФ+АСФ (индекс эффективности микроциркуляции); МА = АЛФ/ПМ (показатель миогенной активности вазомоторов); НТ = у/АЛФ (показатель нейрогенного тонуса стенки микрососудов); СС = АСФ/ПМ (показатель внутрисосудистого сопротивления); СРФК = АСФ/у (сердечный ритм флуксуций кровотока); РРФК = АНФ/у (респираторный ритм флуксуций кровотока).

ношения показателя микроциркуляции (ПМ) в покое и резерва капиллярного кровотока (РКК) при окклюзионной пробе выделялся преобладающий тип микроциркуляции (ТМ): гиперемический (ГТМ), нормоциркуляторный (НТМ), спастический (СТМ), застоно-стазический (ЗСТМ) [7, 8, 9].

Об эндотелиальной дисфункции судили по амплитуде медленных волн и их относительным величинам к ПМ и СКО, а также уровню эндотелина-1 в крови. Сыворотка крови пациентов для определения уровня эндотелина-1 хранилась при температуре – 70°C до проведения исследования. Концентрацию биологически активной формы эндотелина-1 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на планшетном ридере Anthos 2010 с использованием набора производства компании Biomedica (чувствительность 0,05 фмоль/мл).

Статистический анализ проведен с использованием параметрических методов, данные представлены в виде $M \pm SD$, для оценки статистически значимых различий между независимыми группами использовался критерий Стьюдента с поправкой Бонферонни, для оценки различий между показателями на фоне лечения использовался парный критерий Стьюдента. Данные обрабатывались с применением пакета статистических программ Biostat 4.03.

Эналаприл (Немофарм, Югославия) назначали в суточной дозе 10–20 мг под контролем АД. Повторные исследования проводили через 1 и 3 месяца амбулаторного приема препарата.

Результаты и обсуждение

Установлена хорошая переносимость препарата и приверженность пациентов к лечению эналаприлом. Гипотензивная реакция развивалась в течение первых суток его приема и в дальнейшем поддерживалась приемом первоначальной дозы препарата. У 4-х больных к третьему месяцу удалось уменьшить дозировку препарата. Все больные отмечали улучшение общего самочувствия с нормализацией клинических проявлений ГБ в течение первого месяца. Отмечено снижение САД в первый месяц на 8,1% ДАД – на 5,2% и усиление гипотензивного действия до конца трехмесячного периода с дополнительным снижением САД на 15,5% и ДАД – на 10,5%. Нарастание гипотензивного эффекта эналаприла можно объяснить периферическим влиянием на уровне микроциркуляции (табл. 1). В большинстве случаев нормализовался и суточный профиль АД.

При исследовании системы микроциркуляции у наблюдаемых пациентов с ГБ установлено преобладание вазоконстрикторных влияний как на уровне капилляров, так и прекапиллярных сфинктеров. В частности, вазомоторная активность прекапиллярных сфинктеров была повышена на 28%, сосудистое сопротивление – в два раза, эффективность микроциркуляции снижена на 36,8%. Под влиянием длительной терапии эналаприлом отмечена нормализация основных показателей вазомоторной активности периферического звена, что сопровождалось снижением сосудистого сопротивления и восстановлением эффективности микроциркуляции. Обращает на себя

Таблица 2

Динамические изменения показателей ЛДФ и концентрации эндотелина-1 на фоне трехмесячной терапии эналаприлом в зависимости от типа микроциркуляции

Показатель	Нормоциркуляторный тип (n = 19)		Спастический тип (n=4)		Стазический тип n=10		Застойный тип (n=4)	
	Исходно	3 мес.	Исходно	3 мес.	Исходно	3 мес.	Исходно	3 мес.
ALF, п. ед.	1,78±0,12	0,56±0,08*	0,98±0,14	0,61±0,1*	1,05±0,08	0,4±0,06*	0,07±0,02	0,18±0,08*
ACF, п. ед.	0,34±0,18	0,26±0,1	0,06±0,01	0,25±0,05*	0,31±0,08	0,25±0,1	0,6±0,07	0,24±0,08*
MA, %	22,6±3,7	14,1±4,3*	16,76±4,8	8,1±2,0	7,4±3,9	13,9±8,9	2,3±0,9	9,8±1,3
HT, %	52±8,3	51±9,4	68±8,7	45±4,3*	57±8,3	53±4,9	37±9,3	35±7,4
CC, %	2,8±0,09	2,73±0,07	1,37±0,1	2,6±0,07*	3,8±0,07	2,0±0,1	0,97±0,08	1,76±0,09*
СРФК, от.ед.	0,41±0,05	0,36±0,09	0,32±0,06	0,45±0,1	0,73±0,12	0,6±0,15	0,26±0,08	0,4±0,1*
РРФК,от.ед.	1,2±0,08	0,77±0,09*	0,8±0,13	1,2±0,19*	1,3±0,08	0,6±0,06*	0,36±0,06	0,27±0,08
ИЭМ, от.ед.	1,33±0,09	1,21±0,08	1,39±0,08	1,82±0,09*	1,12±0,09	1,47±0,07	0,87±0,06	1,22±0,04*
Aa, перф.ед.	0,173±0,09	0,106±0,08*	0,341±0,09	0,146±0,05*	0,08±0,03	0,06±0,04	0,08±0,04	0,06±0,03
ЭТ-1 фмоль/мл	0,31±0,1	0,2±0,08	0,58±0,07	0,26±0,06*	0,41±0,09	0,31±0,2	0,37±0,1	0,31±0,12

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

внимание тот факт, что изменения параметров микроциркуляции отстают от динамики артериального давления и достигают нормальных значений только к концу третьего месяца наблюдения.

Особый интерес вызывают параметры ЛДФ-граммы, которые рассматриваются как косвенные показатели, характеризующие активность эндотелия на уровне капилляров — такие, как амплитуда сверхмедленного ритма (Aa). Этот показатель был значительно повышен у пациентов с ГБ при первичном осмотре и приближался к значениям контрольной группы только через 3 месяца приема препарата. В литературе показаны преимущественно артериолярные эффекты эндотелина-1 [11], что в целом совпадает с полученными нами данными.

В клинической практике доказанная возможность использования этого показателя для оценки степени активности эндотелия имеет большое значение, так как повышенная активность эндотелия рассматривается в качестве предиктора атеросклеротических нарушений. Вместе с тем, мы не встретили работ с контролируемым анализом изменений амплитуды сверхмедленного ритма ЛДФ-граммы и количественных значений сывороточного эндотелина-1.

Проведенные нами исследования показали, что показатель эндотелиальной активности, оцениваемой по данным лазерной доплерофлуометрии изменяется однонаправленно с уровнем эндотелина-1, который также значимо уменьшался на фоне терапии эналаприлом (табл.1 и 2). Особенно выражено оба показателя изменялись у пациентов со спастическим типом микроциркуляторного русла. Так, амплитуда сверхмедленного ритма ЛДФ снижалась через 3 месяца терапии на 57,2%, а уровень эндотелина-1 уменьшался на 55,1%.

Нами был проведен корреляционный анализ с определением рангового коэффициента корреляции

Спирмена для концентрации эндотелина-1 по отношению к уровню САД и амплитуде сверхмедленного ритма. Установлена умеренная положительная корреляционная связь концентрации эндотелина-1 с уровнем САД ($r = 0,48$, $p = 0,02$) и более сильная корреляция с параметром эндотелиальной активности ЛДФ-граммы ($r = 0,57$, $p = 0,03$).

Полученные нами данные позволяют подтвердить однонаправленность изменений уровня эндотелина-1 в сыворотке крови и амплитуды сверхмедленного ритма доплерофлуограммы, что открывает широкие возможности для применения лазерной доплерофлуометрии в практической кардиологии, значительно снижая стоимость обследований.

Установлены некоторые особенности действия эналаприла в зависимости от исходного типа микроциркуляции. В частности, нормоциркуляторный тип, встречался у 50% больных ГБ, однако он отличался от аналогичного типа здоровых наличием выраженной вазоспастической реакции, которая компенсировалась напряжением всех регуляторных систем. Стазический тип встречался у 25% больных, а спастический и застойный типы регистрировались с одинаковой частотой (12,5%). Гиперемический тип микроциркуляции в исследуемой группе не выявлен.

На фоне терапии эналаприлом отмечено увеличение числа пациентов с нормоциркуляторным типом (до 58%) с одновременным снижением частоты стазического (21%) и спастического (8,5%) типов. Изменения показателей микроциркуляции при различных типах МЦ, по данным лазерной доплерофлуометрии, в сопоставлении с данными по концентрации эндотелина-1 представлены в табл. 2.

Нами определено выраженное статистически значимое уменьшение показателя ALF, отражающего влияние эналаприла на прекапиллярное звено микроциркуляции при нормоциркуляторном и стазичес-

ком типах (соответственно, на 68 и 62%). Показатель миогенной активности резистивных сосудов достоверно уменьшался при нормоциркуляторном и спастическом типах — соответственно, на 38 и 52%. Определено также значимое уменьшение показателей нейрогенного тонуса микрососудов и внутрисосудистого сопротивления при спастическом и застойном типах микроциркуляции МЦ (табл. 2).

Таким образом, у обследованного контингента больных гипертонической болезнью I-II стадий выявлена неоднородность типов микроциркуляции с увеличением доли патологического статического типа.

Сывороточная концентрация эндотелина-1, определенная иммуноферментным методом, имеет по-

ложительную прямую корреляцию средней силы с показателями ЛДФ, характеризующими и эндотелиальную активность, что позволяет подтвердить возможность использования лазерной доплерофлюометрии для контроля за активностью эндотелия в клинических условиях.

Эналаприл (Nemofarm, Югославия) является эффективным и безопасным препаратом для монотерапии I и II стадий гипертонической болезни, реализация действия которого осуществляется с участием системы микроциркуляции.

По данным исследования системы микроциркуляции более оправдано применение эналаприла при спастическом и нормоциркуляторном типах МЦ.

Литература

1. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии Всероссийского научного общества кардиологов // Артериальная гипертония 2002; 2: С.2-20.
2. Chobanian A.V, Bakris G.L., Black H.R. and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. - The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // The JNC 7 Report . JAMA 2003; 289: 2560 — 2571
3. Flack J.M., Neaton J., Grimm R.Jr. et al. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group // Circulation 1995; 92: 2437—2445.
4. Cook J.R., Glick H.A. et al. The cost and cardioprotective effects of enalapril in hypertensive patients with left ventricular dysfunction // Am. J. Hypertens. 1998; 11: 1433-1441.
5. Abdel-Sayed S., Nussberger J., Aubert J.F. et al. Measurement of plasma endothelin-1 in experimental hypertension and in healthy subjects. Am. J. Hypertens. 2003; 16(7): 515-521.
6. Hlubocka Z., Umnerova V., Heller S. et al. Circulating intercellular cell adhesion molecule-1, endothelin-1 and von Willebrand factor-markers of endothelial dysfunction in uncomplicated essential hypertension: the effect of treatment with ACE inhibitors // J. Hum. Hypertens. 2002; 16(8): 557-562.
7. Селезнев С.А., Назаренко Г.И., Зайцев В.С. Клинические аспекты микроциркуляции. Ленинград. — 1995. — 208 с.
8. Zygocki K., Skrobowski A., Wasak-Szulkowska E. et al. Examination of skin microcirculation with laser-Doppler flowmetry in patients with essential hypertension. — Pol. Merkuriusz. Lek. — 1999. — vol. 6(32). — P.73-75.
9. Маколкин В.И. и соавт. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии/ Пособие для врачей. — М. — 1999. — 48 с.
10. Hayakawa H., Coffee K., Raji L. Endothelial dysfunction and cardiorenal injury in experimental salt-sensitive hypertension: effects of antihypertensive therapy // Circulation 1997; 7; 96(7):2407-2413.
11. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L., Sudano I., Notari M., Salvetti A. Vasoconstriction to endogenous endothelin-1 is increased in the peripheral circulation of patients with essential hypertension // Circulation 1999; 19; 100(16): 1680-1683.
12. Lind H, Adner M, Erlinge D, Brunkwall J, Edvinsson L. Selective increase of the contractile response to endothelin-1 in subcutaneous arteries from patients with essential hypertension // Blood Press. 1999; 8(1): 9-15.

Abstract

The study included 38 patients with essential arterial hypertension (EAH), Stage I-II, and 10 healthy individuals (control group). Microcirculation was assessed by laser Doppler flowmetry (LDF), endothelin-1 concentration — by immunoenzyme assay. In EAH patients, microcirculation was heterogeneous, with the prevalence of pathological static type. Enalapril was an effective and safe antihypertensive medication, beneficial for microcirculation system. Serum endothelin-1 concentration correlated with systolic blood pressure (BP), as well as with LDF endothelial activity.

Keywords: Hypertension, enalapril, indapamide, endothelin-1, microcirculation.

Поступила 23/03-2005