

Сравнительная оценка влияния основных классов антигипертензивных препаратов на жесткость аорты у больных артериальной гипертензией

Шупенина Е. Ю., Васюк Ю. А., Хадзегова А. Б., Иванова С. В., Надина Е. В., Хучинаева А. М.

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова. Москва, Россия

Многочисленные исследования подтверждают важность оценки жесткости стенок аорты в определении риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимость поиска препаратов для ее медикаментозной коррекции. Большинство антигипертензивных препаратов в разной степени оказывают прямое и опосредованное влияние на артериальную жесткость. В связи с этим использование комбинированной терапии может оказаться более эффективным. Недостаточное влияние β -адреноблокаторов на центральное артериальное давление связано

с периферической вазоконстрикцией, однако препараты этого класса с вазодилатирующими свойствами достоверно снижают давление в аорте.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, жесткость аорты, центральное артериальное давление, скорость пульсовой волны.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13 (2): 76-79

Поступила 02/10-2013

Принята к публикации 23/01-2014

A comparison of the main antihypertensive drugs from the viewpoint of aortic stiffness modification in arterial hypertension

Shupenina E. Yu., Vasyuk Yu. A., Khadzegova A. B., Ivanova S. V., Nadina E. V., Khuchinaeva A. M.

Moscow State Medical and Stomatology University n.a. Evdokimov; Moscow, Russia

A plenty of trials confirm the importance of aortic wall stiffness evaluation during estimation of the cardiovascular risk and the need for novel drugs influencing this parameter. Most of hypotensive medications modify arterial wall stiffness by one or another way. So the usage of drug combination might be more effective. Insufficient impact of beta-adrenoblockers on central arterial pressure is linked to peripheral

vasoconstriction. The drugs within this class having vasodilatory properties significantly reduce central aortic pressure.

Key words: arterial hypertension, aortic stiffness, central arterial pressure, pulse wave velocity

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (2): 76-79

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивный препарат, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина, ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, кфСПВ — каротидно-феморальная скорость пульсовой волны, ПАД — пульсовое артериальное давление, СА — сонная артерия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, тд — тиазидный диуретик, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЦПВ — центральная пульсовая волна, АИх — индекс аугментации, β -АБ — β -адреноблокатор.

Многочисленные, эпидемиологические и клинические исследования показали, что жесткость аорты является важным инструментом для оценки прогноза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным исследований скорость пульсовой волны (СПВ), центральное артериальное давление (АД), а также параметры отраженной волны являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у разных групп пациентов. В исследовании Guerin AP, et al., 2001, участвовали 150 больных с тяжелой хронической почечной недостаточностью в возрасте 52 ± 16 лет. Всем пациентам дважды определял каротидно-феморальную СПВ

(кфСПВ) и назначали антигипертензивные препараты (АГП) ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистами кальция (АК) и/или β -адреноблокаторами (β -АБ). За время наблюдения (51 ± 38 мес.) умерли 59 пациентов, из них 40 — от ССЗ. Анализ полученных результатов показал, что, несмотря на сопоставимое снижение АД, в группе умерших пациентов отмечалось повышение СПВ. Таким образом, значение СПВ стало независимым фактором риска смерти от ССЗ [1].

В исследовании CAFÉ (Conduit Artery Function Evaluation study) были включены 2199 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в возрасте 40–79

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел. моб.: 8 (916) 190-61-22,

e-mail: eshupenina@mail.ru

[Шупенина Е. Ю.* — ассистент кафедры клинической функциональной диагностики ФПДО, Васюк Ю. А. — заведующий кафедрой, Хадзегова А. Б. — профессор кафедры, Иванова С. В. — доцент кафедры, Надина Е. В. — аспирант кафедры, Хучинаева А. М. — аспирант кафедры].

лет. За время наблюдения (в среднем 4,5 года) всем пациентам проводился анализ центральной пульсовой волны (ЦПВ), определялась СПВ. Для определения предикторов ССО были выполнены несколько вариантов многофакторного, регрессионного анализа: СПВ, центральное АД и характеристики отраженной волны оценивались отдельно или в совокупности с возрастом и основными факторами риска, изучались данные всех включенных в исследование пациентов или больных, не имеющих в анамнезе ССЗ. Во всех моделях центральное пульсовое АД (ПАД), также как и периферическое, оказалось достоверным предиктором ССО у этой категории пациентов. При повышении центрального ПАД на 10 мм рт.ст. риск развития ССО в среднем, увеличивался в 1,2 раза [2].

Результаты исследования SAFE были подтверждены в работе Strong Heart Study, в которой участвовали 3520 человек. По данным многофакторного регрессионного анализа центральное ПАД являлось независимым предиктором ССО и превышало по значимости периферическое ПАД у лиц >62 лет. Также было отмечено, что повышение центрального ПАД >50 мм рт.ст. сопровождается высоким риском развития ССО независимо от пола и возраста участников [3].

В работе Wang KL 2009 были проанализированы данные 1272 пациентов в возрасте 30–79 лет. За время наблюдения ($10,8 \pm 1,7$ лет) умерли 130 пациентов, из них 37 от ССЗ. По результатам многофакторного, регрессионного анализа центральное систолическое АД (САД) оказалось наиболее значимым прогностическим параметром жесткости аорты. При повышении центрального САД на 10 мм рт.ст. риск развития ССО увеличивался в 1,3 раза [4].

Данные о прогностической значимости параметров отраженной волны противоречивы. В некоторых исследованиях с участием небольших групп пациентов было показано, что индекс аугментации (AIx) является независимым предиктором ССО, не уступая, а по некоторым данным, превосходя прогностическое значение центрального ПАД [5–6]. Однако при проведении крупных, многоцентровых исследований эти данные не подтвердились.

Таким образом, большинство исследователей отмечают важность оценки жесткости аорты в определении риска развития ССО, а также необходимость поиска препаратов для ее медикаментозной коррекции. Лекарственное воздействие на жесткость аорты может быть прямым, обусловленным непосредственным влиянием препарата на артериальную стенку, и опосредованным, связанным со снижением АД, периферической вазодилатацией, изменением параметров отраженной волны, уменьшением частоты сердечных сокращений (ЧСС). Предполагается, что наиболее выраженным прямым воздействием на жесткость аорты обладают

ИАПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА), в меньшей степени АК и антагонисты альдостерона. К препаратам, оказывающим не прямое воздействие, относятся АК, диуретики, в меньшей степени ИАПФ и АРА. В настоящее время особенное внимание уделяется изучению влияния ИАПФ и АРА на процессы ремоделирования стенки аорты. Выполненные работы показывают, что длительное назначение препаратов этой группы сопровождается улучшением эластических свойств крупных артерий, независимо от антигипертензивного эффекта. В исследовании DAPHNET (Diabetes Artery Perindopril Hypertension Normalization Excess Tiffness) участвовали 57 пациентов с АГ и сахарным диабетом 2 типа в возрасте 56–70 лет. В течение 6 мес. после нормализации периферического АД пациенты принимали периндоприл в дозе 4 или 8 мг/сут. Всем пациентам проводилась аппланационная тонометрия, ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий (СА). На фоне терапии в обеих группах отмечалось снижение центрального АД, улучшение эластических свойств СА, например, уменьшение толщины комплекса интимамедиа, более выраженное у пациентов, принимавших периндоприл в дозе 8 мг/сут. Таким образом, было показано прямое дозозависимое влияние препарата на жесткость крупных артерий [7].

В исследовании Mackenzie IS, et al. 2009 принимали участие 59 пациентов с изолированной систолической АГ в возрасте 62–74 лет. Пациенты в течение 10 нед. принимали периндоприл. Всем больным проводилась аппланационная тонометрия, определялась СПВ. На фоне достоверного снижения периферического и центрального АД изменения СПВ отсутствовали. Авторы исследования предполагают, что отсутствие динамики кфСПВ связано с непродолжительным периодом лечения [8].

В исследовании Tomiyama H, et al. 2011 приняли участие 134 пациента с АГ 1–2 степеней. Всем пациентам назначался кандесартан в течение 2–3 лет. На фоне длительного приема препарата отмечалось достоверное снижение СПВ, в среднем на $2,0 \pm 0,18$ м/с [9].

Работы по оценке влияния антагонистов альдостерона на жесткость аорты немногочисленны. В публикации Kithas PA, et al. 2010 описаны результаты исследования, в котором участвовали 45 больных АГ старшей возрастной категории (средний возраст 69 лет). Всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД, аппланационная тонометрия, определялась СПВ. На фоне 6-месячной терапии спиронолактоном отмечалось достоверное снижение СПВ, в среднем на 1 м/с. Авторы предполагают, что снижение СПВ связано с подавлением процессов ремоделирования артериальной стенки, активируемых альдостероном, повышением эластичности аорты [10].

Среди препаратов, оказывающих не прямое воздействие на жесткость аорты, особенное место занимают АК. За счет периферической вазодилатации препараты этого класса увеличивают время распространения отраженной волны от точек отражения до восходящей аорты, снижают амплитуду отраженной волны, и в конечном итоге, уменьшают центральное САД и ПАД. В исследовании [11] участвовал 41 пациент с АГ 1–2 степеней в возрасте 50–64 лет. За время наблюдения (6 мес.) всем больным проводилось УЗИ СА, анализ ЦПВ, локальной артериальной жесткости. На фоне терапии АК длительного действия было выявлено достоверное снижение периферического и центрального АД, а также АІх за счет уменьшения амплитуды отраженной волны. При этом показатели локальной жесткости СА не изменились. В ряде других работ показано, что при сравнении с ИАПФ или АРА, АК оказывают менее выраженное влияние на СПВ, тогда как периферическое и центральное АД снижается у всех больных одинаково [9].

Данные о влиянии тиазидных диуретиков (ТД) на жесткость аорты немногочисленны и противоречивы. В большинстве исследований, сравнивающих эффективность АПП разных классов, отмечалось недостаточное влияние ТД на центральное АД, параметры отраженной волны, СПВ. Однако в работе Dart AM, et al. 2007 — ANB2 (Second Australian National Blood Pressure Trial) показано, что длительное применение гидрохлортиазида у 199 пациентов с АГ в возрасте 65–84 лет сопровождалось достоверным снижением центрального АД, сопоставимым с влиянием ИАПФ эналаприла [12].

В последнее время особое внимание уделяется изучению эффективности комбинированной терапии, состоящей из АПП разных классов.

В исследовании REASON (Preterax in regression of Arterial Stiffness in a controlled double-blind study) оценивалось влияние комбинации низких доз периндоприла и индапамида на периферическое и центральное АД, параметры отраженной волны и СПВ, в сравнении с атенололом. В исследование были включены 354 пациента с АГ в возрасте 18–84 лет. За время наблюдения (12 мес.) всем больным проводилась аппланационная тонометрия, анализ ЦПВ, определялась СПВ. На фоне комбинированной терапии отмечалось достоверное снижение центрального САД и ПАД, АІх, СПВ. В группе атенолола было выявлено достоверное снижение СПВ, более выраженное, чем в группе периндоприла/индапамида, однако центральное АД изменилось незначительно, при этом АІх несколько увеличился. Авторы исследования предполагают, что положительное влияние периндоприла/индапамида на центральное АД и СПВ объясняется сочетанием прямого и непрямого воздействия препаратов на жест-

кость аорты. Незначительное влияние атенолола на центральное АД и параметры отраженной волны, по мнению авторов, связано с урежением ЧСС, удлинением периода изгнания и, как следствие, увеличением центрального САД и ПАД [13].

В исследовании SAFÉ оценивали влияние комбинации амлодипина и периндоприла на периферическое и центральное АД, параметры отраженной волны и СПВ у больных АГ в сравнении с комбинацией атенолола и ТД. На фоне длительной комбинированной терапии в обеих группах отмечалось достоверное снижение периферического АД. В группе амлодипина/периндоприла было выявлено более выраженное снижение центрального АД, а также таких характеристик отраженной волны, как давление аугментации, АІх. Кф СПВ в обеих группах снизилась незначительно, в среднем на 0,5 м/с. По мнению авторов, недостаточное снижение центрального АД в группе атенолола связано не только с урежением ЧСС, но и с периферической вазоконстрикцией, которая привела к укорочению расстояния от точек отражения до восходящей аорты, увеличению амплитуды отраженной волны, центрального САД [2].

Аналогичные данные были получены в исследовании EXPLOR, в котором участвовали 393 пациента с АГ в возрасте 47–67 лет. На фоне комбинированной терапии амлодипином и валсартаном в течение 6 мес. было выявлено достоверное снижение центрального АД и АІх, тогда как в группе амлодипина/атенолола центральное САД снизилось незначительно, а АІх увеличился. СПВ достоверно уменьшилась в обеих группах, в среднем на 0,97 м/с. Авторы исследования предполагают, что такой эффект атенолола связан не только с ЧСС, влиянием на периферические сосуды, но и отсутствием у препарата прямого воздействия на жесткость аорты, в отличие от комбинации ИАПФ и АК [14].

Многие авторы считают, что основной причиной недостаточного влияния β-АБ на центральное АД является снижение ЧСС, однако по данным некоторых исследований достоверное снижение ЧСС, вызванное препаратами других классов, не всегда сопровождается повышением АІх и центрального САД. Так, в работе Torouchian J, et al. 1999 оценивалось влияние верапамила, трандолаприла и их комбинации на жесткость крупных артерий у 69 пациентов с АГ в возрасте 29–76 лет. За время наблюдения (7 мес.) всем больным проводилась аппланационная тонометрия, УЗИ СА, определялась кфСПВ. Несмотря на уменьшение ЧСС, во всех группах было выявлено достоверное снижение центрального САД и ПАД, СПВ (в среднем на 2 м/с), а также улучшение эластических свойств СА, более выраженное на фоне комбинированной терапии [15].

В исследовании Matzui Y, et al. 2009 J-CORE (Japan-Combined Treatment With Olmesartan and a Calcium Channel Blocker Versus Olmesartan and Diuretics Randomized Efficacy) сравнивалось влияние АК длительного действия и тД в комбинации с АРА на центральное АД и СПВ у 207 пациентов с АГ. Выбранный исследователями АК обладал отрицательным хронотропным действием, обусловленным подавлением активности симпатической нервной системы. На фоне комбинированной терапии АК и АРА в течение 6 мес. было выявлено достоверное снижение центрального САД и ПАД, АІх и СПВ. Комбинация АРА и тД оказалась менее эффективна. По мнению авторов исследования, снижение центрального АД в большей степени зависело не от ЧСС, а от периферической вазодилатации [16].

В последнее время было выполнено несколько сравнительных исследований β-АБ, при этом особенное внимание уделялось препаратам с вазодилатирующими свойствами. В работе Mahmud J, et al. 2008 оценивалось влияние небиволола и атенолола на центральное АД, параметры отраженной волны и СПВ у 40 пациентов с АГ в возрасте 48–50 лет. В обеих группах отмечалось достоверное снижение периферического АД и ЧСС, однако только в группе небиволола было выявлено снижение АІх, что привело к существенному уменьшению центрального ПАД. СПВ в обеих группах снизилась одинаково, в среднем на 2 м/с [17].

Аналогичные результаты были получены и в работе Shah NK, et al. 2011 CENTRAL (Carvedilol Reduces Aortic Wave Reflection and Improves Left Ventricular/Vascular Coupling: A Comparison With Atenolol) с участием 41 пациента с АГ 1–2 степени. В ходе исследования оценивалось влияние карведилола и атенолола на центральное АД и параметры отраженной волны. Несмотря на сопоставимое снижение периферического АД и ЧСС, в группе карведилола было выявлено существенное снижение АІх и давления аугментации, тогда как на фоне приема атенолола эти показатели увеличились [18].

Таким образом, многочисленные исследования свидетельствуют, что АГП разных классов по-разному влияют на такие характеристики жесткости арты, как центральное АД и СПВ.

В настоящее время выделяют два основных варианта воздействия на жесткость крупных артерий: прямое (независимое от уровня АД) и опосредованное (связанное с АД, ЧСС, состоянием периферических сосудов). Большинство АГП в разной степени оказывают прямое и опосредованное влияние на сосуды, однако комбинированная терапия может оказаться более эффективной. β-АБ, наряду с другими препаратами, достоверно снижают СПВ. Некоторые препараты этого класса, например, атенолол оказывают слабое влияние на давление в аорте. β-АБ, обладающие вазодилатирующими свойствами, достоверно снижают центральное АД.

Литература

1. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103 p. 987–92.
2. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113 (9): 1213–25.
3. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007; 50: 197–203.
4. Wang KL, Cheng HM, Chuang HM, et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which one best relates to target organs future mortality? *J Hypertens* 2009; 27: 461–7.
5. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C, et al. Prediction of cardiovascular events and all cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31: 1865–71.
6. London GM, Blacher J, Pannier B, et al. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001; 38: 434–8.
7. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension* 2006; 48: 80–6.
8. Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2009; 54 p. 409–13.
9. Tomiyama H, Yoshida M, Yamada J. Arterial-cardiac destiffening following long-term antihypertensive treatment. *Am J Hypertens* 2011; 24: 1080–6.
10. Kithas PH, Supiano MA. Spironolactone and hydrochlorothiazide decrease vascular stiffness and blood pressure in geriatric hypertension. *J Am Geriatric Soc* 2010; 58: 1327–32.
11. Palombo C, Malshi E, Morizzo C. Arterial wave reflection during antihypertensive therapy with barnidipine: a 6-month open label study using an integrated cardiovascular ultrasound approach in patients with newly diagnosed hypertension. *Clin Ther* 2009; 31 (12): 2873–85.
12. Dart AM, Cameron JD, Gatzka CD. Similar effects of treatment on central and brachial blood pressures in older hypertensive subjects in the Second Australian National Blood Pressure Trial. *Hypertension* 2007; 49: 1242–7.
13. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, et al. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patients: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38 (4): 922–6.
14. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, et al. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010; 55 (6): 1314–22.
15. Topouchian J, Asmar R, Sayegh F. Changes in arterial structure and function under trandolapril-verapamil combination in hypertension. *Stroke* 1999; 30 (5): 1056–64.
16. Matzui Y, Eguchi K, O'Rourke M. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2009; 54: 716–23.
17. Mahmud A, Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *Am J Hypertens* 2008; 21: 663–7.
18. Shah NK, Smith SM, Nichols WW. Carvedilol reduces aortic wave reflection and improves left ventricular/vascular coupling: a comparison with atenolol (CENTRAL study). *J Clin Hypertens* 2011; 13 (12): 917–24.