

Жесткость сосудов как универсальный фактор риска у пациентов с артериальной гипертензией

Сегодня особенное значение для клинической практики приобретают простые, неинвазивные и информативные методы обследования, позволяющие выявить факторы риска развития кардиоваскулярных событий и смертности. Одним из таких факторов является повышение жесткости сосудистой стенки, которая рассматривается в настоящее время как независимый предиктор развития сердечно-сосудистых заболеваний и кардиоваскулярной смертности в общей популяции и у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в частности [1].

Состояние стенки артерий эластического типа имеет важное значение в отношении адекватности функционирования сердечно-сосудистой системы и гемодинамического обеспечения органов и тканей. Крупные магистральные артерии обеспечивают за счет своей растяжимости демпфирование гемодинамического удара в систолу, преобразовывая пульсирующий поток крови (артериальную пульсовую волну, формирующуюся в условиях циклической деятельности сердца), в непрерывный кровоток на уровне капилляров. Кроме того, за счет упруго-эластических свойств артерий поддерживается артериальное давление (АД) и достаточный уровень коронарного кровотока в фазу диастолы.

Прогрессивное увеличение жесткости аорты, коррелирующее с выраженностью атеросклеротического поражения других сосудистых бассейнов и являющееся важнейшим маркером сосудистого старения, приводит к ухудшению их буферных свойств и, как следствие, к увеличению скорости распространения пульсовых волн, повышению амплитуды и продолжительности отраженной волны, а также ее более раннему возвращению и смещению в систолу. Это, в свою очередь, обуславливает нарастание систолического и пульсового АД, снижение диастолического АД и нарушение функционирования системы микроциркуляции. Повышение систолического АД в аорте напрямую связано не только с возрастанием постнагрузки на сердце, развитием гипертрофии левого желудочка и диастолической сердечной недостаточности, но и с увеличением давления в сосудах головного мозга и, следовательно, риска инсульта. Наряду с этим снижение диастолического АД и повышение пульсового АД обуславливают уменьшение коронарного кровотока и перфузии миокарда, что увеличивает риск развития ишемических событий. Таким образом, поражение органов-мишеней на фоне повышения центрального систолического, пульсового АД и снижения диастолического АД обуславливает значимое увеличение риска серьезных кардиоваскулярных осложнений.

В связи с этим особое внимание уделяется способам оценки жесткости сосудистой стенки и методам эффективного воздействия на него.

К наиболее значимым факторам, влияющим на жесткость артерий, относятся возраст и повышенное АД. Концепция раннего старения эластических сосудов (Early Vascular Aging — EVA-синдром), предложенная несколько лет назад, подразумевает, кроме того, влияние на эластические свойства артерий таких факторов, как сахарный диабет (СД) 1 и 2 типа, тяжелая хроническая болезнь почек,

гиперхолестеринемия и гипергомоцистеинемия, хроническое воспаление [2]. Прогрессивное нарастание жесткости центральных артерий, в частности аорты, являющееся важнейшим маркером сосудистого старения, приводит к ухудшению их буферных свойств и, как следствие — к увеличению скорости распространения пульсовых волн, повышению амплитуды и продолжительности отраженной волны, а также ее более раннему возвращению и смещению в систолу. Это, в свою очередь, обуславливает нарастание систолического и пульсового АД, уменьшение диастолического АД и нарушение функционирования системы микроциркуляции. Повышение систолического давления в аорте напрямую связано не только с возрастанием постнагрузки на сердце, развитием гипертрофии левого желудочка и диастолической сердечной недостаточности, но и с увеличением давления в сосудах головного мозга и, следовательно — с увеличением риска инсульта. В то же время снижение диастолического АД и увеличение пульсового АД обуславливает уменьшение коронарного кровотока и снижение перфузии миокарда, что увеличивает риск развития ишемических событий. Таким образом, поражение органов-мишеней на фоне повышения центрального систолического АД, пульсового АД и уменьшения диастолического АД, обуславливает значимое увеличение риска серьезных кардиоваскулярных осложнений.

Это подтверждают и данные нескольких ретроспективных анализов результатов клинических рандомизированных исследований. В частности, в исследовании INVEST у пациентов с ишемической болезнью сердца и АГ снижение диастолического давления в аорте приводило к увеличению частоты инфаркта миокарда. На сегодня также имеются данные о влиянии увеличения пульсового АД на риск смерти от инфаркта миокарда и инсульта у лиц пожилого возраста (исследование CASTEL [4]), а также о том, что пульсовое давление в аорте является более значимым предиктором кардиоваскулярного риска по сравнению с брахиальным пульсовым АД [5].

Повышение центрального систолического аортального давления, которое является показателем, косвенно отражающим состояние всего сосудистого русла — важный фактор, не только способствующий развитию диастолической сердечной недостаточности, но и позволяющий многое объяснить в ее патогенезе. Наличием этого механизма можно отчасти объяснить несоответствие выраженности гипертрофии левого желудочка степени повышения АД, измеряемого на брахиальной артерии методом Короткова, часто наблюдающееся в клинической практике. В связи с этим в последнее время

о жесткости аорты говорят применительно к оценке центрального аортального давления (ЦАД), значения которого являются более низкими по сравнению с АД в периферических артериях.

Одним из наиболее обоснованных и надежных показателей жесткости сосудов является скорость пульсовой волны в магистральных артериях (СПВ). Определение СПВ как показателя жесткости артерий впервые было предложено еще в 1922 г., но только недавно появились технические возможности для простого и неинвазивного определения этого показателя. Определение СПВ с помощью ультразвука высокого разрешения — хорошо воспроизводимая неинвазивная методика. В настоящее время признается, что увеличение СПВ тесно связано с сосудистым ремоделированием в процессе старения, при АГ, почечной недостаточности и других состояниях.

СПВ у человека составляет от 4 до 10 м/с и зависит главным образом от эластических свойств артериальной стенки, на которую влияют многие факторы. В многочисленных популяционных исследованиях продемонстрировано, что значения СПВ (на каротидно-фemorальном сегменте или в стволе аорты) увеличиваются с возрастом вне зависимости от пола пациента. При анализе детерминант каротидно-фemorальной СПВ у 2000 нелеченных пациентов с АГ из 19 стран установлено, что возраст и систолическое АД (САД) являются главными детерминантами, оказывающими влияние на СПВ [14]. С возрастом СПВ увеличивается как у мужчин, так и у женщин, причем это увеличение более выражено в центральных артериях эластического типа, чем в периферических артериях мышечного типа.

Многие гемодинамические факторы, такие как физиологические колебания АД, сосудистое сопротивление, сердечный выброс, объем и вязкость крови, взаимосвязаны с СПВ. Кроме того, в клинических исследованиях показано влияние частоты сердечных сокращений (ЧСС), пульсового давления, фаз дыхательного цикла, приема поваренной соли, курения и приема пищи на СПВ. Психологические стрессовые тесты, видеоигры, решение трудных задач также приводят к повышению СПВ одновременно с увеличением АД и ЧСС, в основе этого лежит активация симпатической нервной системы и вазоконстрикция.

В одной из работ, посвященных изучению прогностического значения СПВ (The Reference Value for Arterial Stiffness Collaboration), была продемонстрирована связь этого показателя не только с возрастом, но и другими факторами кардиоваскулярного риска, при этом прямая зависимость величины

СПВ от количества этих факторов (а также от наличия СД) наблюдалась во всех возрастных подгруппах пациентов [6]. В связи с этим, СПВ, являясь достойной альтернативой целой группы факторов риска, играет особую роль в оценке риска и рассматривается как один из наиболее перспективных параметров в отношении диагностирования доклинического поражения артерий и выявления пациентов высокого кардиоваскулярного риска. В этом же исследовании были получены данные, свидетельствующие о том, что СПВ следует рассматривать как независимый предиктор развития сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности у больных АГ, а результаты метарегиессионного анализа исследований в общей популяции больных АГ, хронической болезнью почек и СД, продемонстрировали, что увеличение СПВ на 1 м/с независимо от пола, возраста и суммы классических факторов риска ассоциируется с повышением риска кардиоваскулярных событий на 14%, общей и кардиоваскулярной смертности на 16% [7].

У больных с АГ СПВ коррелирует с индексом массы тела, причем тесная связь СПВ и ожирения не зависит от пола, возраста, уровня АД, ассоциированных метаболических расстройств. Снижение массы тела приводит к улучшению артериальной растяжимости и податливости. Жесткость артерий зависит от типа распределения жировой ткани: она выше при абдоминальном висцеральном ожирении [15].

При нарушениях углеводного обмена артериальная растяжимость уменьшается, что более выражено на уровне аорты и нижних конечностей. Она достоверно коррелирует с длительностью заболевания при СД 2 типа. Высокая СПВ регистрируется у больных СД 2 типа и у лиц без СД, но имеющих отягощенную наследственность по СД 2 типа. Имеется взаимосвязь между СПВ и уровнем глюкозы натощак, уровнем инсулина и инсулинорезистентностью. При сочетании АГ и СД СПВ достоверно выше, чем при наличии одного из них. Выявлено, что сильной независимой детерминантой СПВ является уровень глюкозы натощак, что может использоваться для оценки влияния факторов кардиоваскулярного риска на артериальную жесткость у пациентов из группы высокого риска [15].

В последние годы активно изучается эффективность антигипертензивных препаратов различных классов в отношении снижения центрального систолического и пульсового давления, и накопленные на сегодня данные свидетельствуют о существовании значимых отличий между классами антигипертензивных препаратов в отношении их способности влиять на эти параметры, и следовательно — на структуру и функцию артерий.

В исследовании, проведенном Т. Morgan и соавт. (2004), было показано, что ингибиторы АПФ и антагонисты кальция обладают более выраженным

влиянием на ЦАД по сравнению с бета-блокаторами и диуретиками [8]. Более того, было установлено, что бета-блокаторы в меньшей степени по сравнению с другими антигипертензивными препаратами снижают брахиальное АД, а влияние на ЦАД у этих препаратов является менее выраженным по сравнению с влиянием на брахиальное АД.

Наиболее крупным исследованием, которое привлекло внимание к важности снижения ЦАД, является исследование ASCOT, в котором было продемонстрировано статистически достоверное снижение количества событий по всем вторичным конечным точкам (кроме фатальной и нефатальной сердечной недостаточности) в группе больных, которые получали комбинацию амлодипина и периндоприла, включая кардиоваскулярную и общую смертность [9].

Столь впечатляющие результаты явились поводом для поиска причин, обеспечивших выраженное влияние на прогноз пациентов высокого риска. В числе этих причин, безусловно, следует назвать более выраженное снижение брахиального АД в группе терапии, основанной на амлодипине. Разница в этом показателе между группами составила 3 мм рт. ст., что, как показывают результаты метаанализа, обеспечивает дополнительное снижение частоты кардиоваскулярных событий (в большей степени – инсультов). Однако преимущество в снижении АД не может являться единственной причиной достижения разницы в общей смертности в 11%, и для получения информации о других возможных причинах выраженного снижения этого показателя

было организовано субисследование ASCOT-CAFE [10]. В этом исследовании проверяли гипотезу о том, что различные антигипертензивные препараты при сопоставимом снижении брахиального АД могут обеспечивать разное снижение ЦАД, которое модулируется эластическими характеристиками крупных артерий, а также структурно-функциональным состоянием артерий среднего калибра и микроциркуляторного русла и, таким образом, является показателем, косвенно отражающим состояние всего сосудистого русла.

Результаты ASCOT-CAFE, в которое была включена часть пациентов из исследования ASCOT, показали, что, несмотря на отсутствие отличий в значениях систолического и диастолического АД на плечевой артерии в группах амлодипина и атенолола, уровень ЦАД был достоверно более низким (в среднем – на 4 мм рт. ст.) в группе пациентов, получавших лечение на основе амлодипина, и эта разница сохранялась до конца исследования.

Интересно, что СПВ – главная характеристика жесткости сосудистой стенки – в исследовании ASCOT-CAFE была одинаковой при обоих режимах терапии, однако структура пульсовых волн в аорте и плечевой артерии все же отличалась (более широкая волна в периферической артерии и более выраженный поздний систолический пик на кривой центрального давления в аорте на фоне лечения атенололом), что, возможно, повлияло на прирост систолического АД и, соответственно – увеличение индекса аугментации (на 6,5%) в группе пациентов, принимавших атенолол (рис.).

Отвечая на вопрос о причинах преимуществ комбинации амлодипина и периндоприла перед лечением атенололом и диуретиком в исследовании ASCOT следует обратить внимание на данные, свидетельствующие о способности бета-блокаторов, в частности атенолола и пропранолола, повышать электрическое сопротивление мелких артерий, ремоделирование которых приводит к увеличению периферического сопротивления микрососудистого русла и повышению АД. Поскольку ЦАД и состояние микроциркуляторного русла сегодня рассматривают как взаимосвязанные звенья одной цепи, то негативное влияние бета-блокаторов на микроциркуляцию может являться одним из объяснений сниженного влияния препаратов этой группы, в частности, атенолола в исследовании ASCOT-CAFE на ЦАД. С другой стороны, выраженный вазодилатирующий эффект амлодипина и периндоприла, способствующий снижению общего периферического сосудистого сопротивления и уменьшению выраженности ремоделирования мелких артерий, по-видимому, явился одним из факторов, обусловивших дистальное смещение точки отражения пульсовой волны и более выраженное снижение ЦАД в этом исследовании.

Кроме того, хорошо известен факт, что бета-блокаторы в наименьшей степени по сравнению с антигипертензивными препаратами других классов влияют на соотношение медиа/просвет сосуда при гипертрофическом ремоделировании мелких артерий, тогда как наиболее эффективно этот показатель снижают блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (ингибиторы АПФ и сартаны) и антагонисты кальция [11].

Еще одним интересным моментом, достойным внимания и обсуждения, является влияние ЧСС на эластические свойства артерий, в частности доказан факт, что уменьшение ЧСС способствует увеличению амплификации систолического АД, что, в свою очередь, увеличивает жесткость артерий. Говоря о ЧСС, следует привести данные ретроспективного анализа в подгруппах пациентов в исследовании ASCOT, согласно которым преимущества в отношении достижения конечных точек в группе приема амлодипина и периндоприла по сравнению с атенололом и диуретиком наблюдались независимо от значений ЧСС [12]. Кроме того, в метаанализе, включившем несколько крупных рандомизированных исследований было показано, что бета-блокаторы не имеют преимуществ перед плацебо в отношении снижения кардиоваскулярной смертности, частоты инфаркта миокарда, инсульта у пациентов с АГ, и уступают другим антигипертензивным препаратам в отношении снижения риска инсульта [13].

Исходя из вышесказанного, следует отметить, что накопленные на сегодня данные свидетельствуют о том, что эластические свойства магистральных сосудов, а также взаимодействие между микроциркуляторным руслом и крупными сосудами играют важную роль в обеспечении эффективной работы сердечно-сосудистой системы. На сегодня доказано наличие тесной взаимосвязи между состоянием стенки мелких сосудов и эластическими свойствами магистральных артерий, служащей

основой порочного круга, важнейшими элементами которого являются ремоделирование и снижение количества мелких артерий, повышение периферического и центрального АД, увеличение жесткости эластических артерий, приводящие в итоге к поражению органов-мишеней и увеличению кардиоваскулярного риска.

В связи с этим, современная стратегия лечения АГ заключается в предотвращении раннего старения сосудов и агрессивном уменьшении модификаторов атеросклероза на ранних стадиях его развития. Эффективность медикаментозной и немедикаментозной терапии АГ, направленная на уменьшение выраженности факторов риска во многом определяется ее своевременностью. Выбор препаратов для лечения АГ следует осуществлять с учетом наличия данных в отношении их влияния на важнейшие звенья патогенетической цепи АГ и параметры, от которых напрямую зависит риск сердечно-сосудистых осложнений. Важным преимуществом при выборе препаратов является доказанная способность обеспечивать протекторные эффекты в дополнение к эффективному снижению брахиального АД.

Литература

- O'Rourke M.F., Hashimoto J. Arterial stiffness: a modifiable cardiovascular risk factor? *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2008; 28 (4): 225-237.
- Nilsson P.M. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. *Vasc Health Risk Manag.* 2008; 4 (3): 547-552.
- Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 290 (21): 2805-2816
- Chetochisakd P. The CASTLE study: atazanavir/r versus lopinavir/r in antiretroviral-naïve patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009; 7 (7): 801-805.
- Roman M.J., Devereux R.B., Kizer J.R. et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure. *The Strong Heart Study.* *Hypertension* 2007; Available at: <http://hyper.ahajournals.org>.
- Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J.* 2010; 31 (19): 2338-2350.
- Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C.J. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Am Coll Cardiol.* 2010; 55 (13): 1318-1327.
- Morgan T., Lauri J., Bertram D., Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens.* 2004; 17 (2): 118-123.
- Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., et al., for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366: 895-906.
- Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al., CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. 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): 1213-1225. Epub 2006 Feb 13.
- Agabiti-Rosei E., Porteri E., Rizzoni D. Arterial stiffness, hypertension, and rational use of nebivolol. Published online 2009 May 21. *Vasc Health Risk Manag.* 2009; 5: 353-360.
- Poulter N.R., Dobson J.E., Sever P.S. et al.; ASCOT Investigators. Baseline heart rate, antihypertensive treatment, and prevention of cardiovascular outcomes in ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (13): 1154-1161.
- Bangalore S., Parkar S., Grossman E., Messerli F.H. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2007; 100 (8): 1254-1262.
- Cardiovascular Trials Review. Tenth Edition. Editors: R.A. Kloner, Y. Birnbaum. Le Jacq, 2005.
- Кисляк О.А., Стародубова А.В. Артериальная гипертензия и метаболический синдром. Значение определения артериальной жесткости и центрального давления для оценки сердечно-сосудистого риска и результатов лечения пациентов с артериальной гипертензией. *Consilium Medicum.* 2009; 11 (10).

Подготовил Максим Маликов

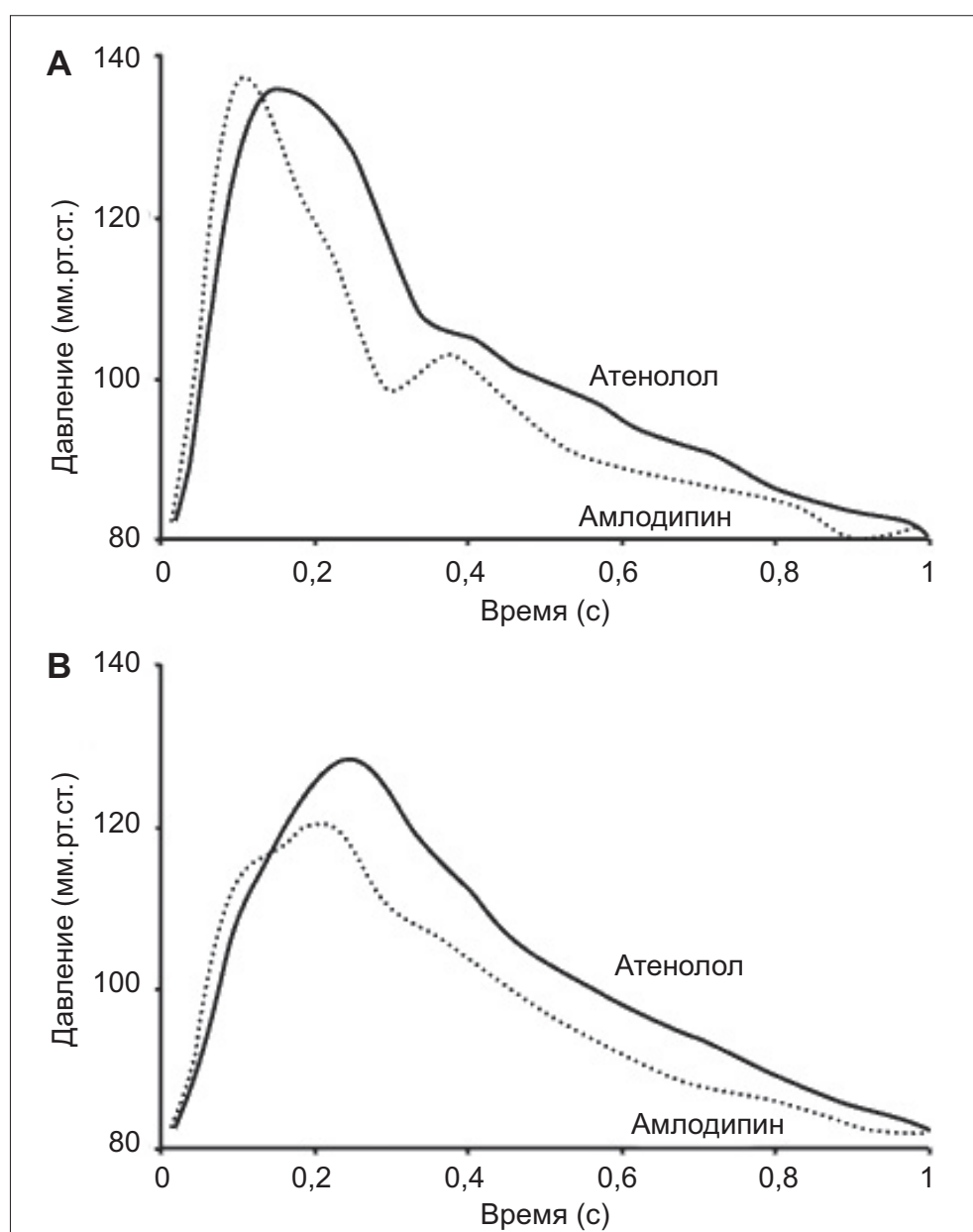


Рис. Примеры периферических (А) и соответствующих полученных кривых центрального давления в аорте (В) от пациентов одинакового возраста, лечившихся атенололом (сплошная линия) или амлодипином (пунктирная линия) в качестве монотерапии и достигших эквивалентных показателей АД на плечевой артерии