

## Оценка влияния рамиприла на мозговой кровоток и микроциркуляцию у больных гипертонической болезнью

Л.И. Маркова, А.Э. Радзевич, И.В. Самсонова\*, Е.В. Васильева

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия; \*Видновская центральная районная больница. Московская область, г. Видное, Россия

## Ramipril effects on cerebral blood flow and microcirculation in patients with essential arterial hypertension

L.I. Markova, A.E. Radzevich, I.V. Samsonova\*, E.V. Vasilyeva

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia; \*Vidnoye Central District Hospital. Moscow Region, Vidnoye, Russia

---

**Цель.** Оценить влияние рамиприла на микроциркуляцию (МЦ) и мозговой кровоток (МК) у больных артериальной гипертонией (АГ) II-III степеней (ст.).

**Материал и методы.** Обследованы 37 больных АГ II-III ст.; завершили исследование 30 больных, которые в течение 6 месяцев принимали рамиприл в дозе 2,5–20 мг/сут. в сочетании с гидрохлортиазидом 12,5 мг. Исходно, через 1 и 6 месяцев проводили клиническое обследование, ультразвуковую доплерографию экстракраниальных сосудов, исследовали МЦ методом конъюнктивальной биомикроскопии.

**Результаты.** К концу исследования целевой уровень АД был достигнут у 86 % больных. Выявлены корреляционные связи между основными показателями МЦ и МК. Установлено корригирующее действие рамиприла на нарушенный МК, МЦ с преимущественным влиянием на ее капиллярное и внутрисосудистое звено.

**Заключение.** Корреляционные связи между показателями МЦ и МК подтверждают взаимозависимость патологических процессов, развивающихся при поражении органов-мишеней у больных АГ, и позволяют оценивать протективное действие препарата на кровоснабжение головного мозга. Длительная терапия рамиприлом в сочетании с гипотиазидом у больных АГ II-III ст. улучшает МК и МЦ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, микроциркуляция, мозговой кровоток, рамиприл.

**Aim.** To assess ramipril effects on microcirculation (MC) and cerebral blood flow (CBF) in patients with Stage II-III arterial hypertension (AH).

**Material and methods.** In total, 37 patients with Stage II-III AH were examined. Thirty patients completed the study, receiving ramipril (2,5-20 mg/d) and hydrochlorothiazide (12,5 mg/d) for 6 months. At baseline, after one and six months, clinical examination, Doppler ultrasound of extracranial vessels, and MC assessment by conjunctival biomicroscopy were performed.

**Results.** By the end of the study, target blood pressure level was achieved in 86% of the participants. Main parameters of MC and CBF correlated with each other. Ramipril therapy was associated with normalization of CBF and MC, primary due to the beneficial effects on capillary and intravascular MC.

**Conclusion.** Inter-correlation between MC and CBF parameters support the interrelation between pathological processes in patients with AH and target organ damage, and also facilitate the assessment of ramipril protective effects on CBF. Long-term ramipril and hypothiazide therapy improved both MC and CBF in patients with Stage II-III AH.

**Key words:** Arterial hypertension, microcirculation, cerebral blood flow, ramipril.

---

Головной мозг (ГМ) — один из главных органов-мишеней при артериальной гипертензии (АГ). У больных АГ вероятность развития мозгового инсульта повышена в 3–4 раза. В России заболеваемость и смертность от инсульта остаются одними из самых высоких в мире [3]. АГ вызывает выраженные и разнообразные изменения в сосудах ГМ: гипертрофию и ремоделирование, характеризующиеся увеличением мышечного слоя, уменьшением внутреннего диаметра сосудов; снижение количества сосудов; появление извитости и запустевания с формированием расширенных периваскулярных пространств. В патологический процесс вовлекаются как крупные экстра- и интракраниальные сосуды, так и мелкие, деструктивные процессы в которых вызывают нарушения в системе микроциркуляции (МЦ). Многочисленными исследованиями установлена определяющая роль микрососудов в регуляции мозгового кровотока (МК) [11]. Известно, что основным причинным фактором цереброваскулярных нарушений является повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Блокада РААС с помощью ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), имеющих к ним повышенную аффинность, позволяет воздействовать на прогрессирующее патологическое процесса [1,4].

Не так давно в России появился липофильный ИАПФ — рамиприл, обладающий повышенным сродством к тканевой РААС. Препарат был использован в таких крупномасштабных исследованиях как HUSCAR (Hypertrophic Cardiac et Ramipril), RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation), CARE (Cholesterol And Recurrent Events), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study), HEART (Healing and Early Afterload Reducing Therapy) [9–12], где была доказана его способность значительно снижать смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Результаты этих исследований показали, что спектр действия у препарата велик и требует дальнейшего изучения его органопротективных свойств.

Целью исследования явилась оценка влияния рамиприла (Хартил®, ЭГИС, Венгрия) на МЦ и МК у больных АГ II-III степеней (ст.) по классификации ВОЗ/МОАГ 1999.

## Материал и методы

В исследование исходно были включены 37 больных АГ II-III ст. У 19 больных была диагностирована ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения II функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов (n=8), постинфарктный кардиосклероз (n=5), нарушения ритма сердца — гемодинамически незначимая суправентрикулярная экстрасистолия по результатам суточного мониторирования по Холтеру (n=6). Завершили исследование 30 больных, т. к. 7 были исключены: 3 больным понадобился прием нестероидных противовоспалительных препаратов на фоне обостре-

рения остеохондроза, 2 больных нарушали протокол исследования, у 2 пациентов упорный кашель продолжался более двух недель.

В исследовании не участвовали больные с вероятностью симптоматической АГ, заболеваниями почек, печени, эндокринной патологией, перенесшие в последние 6 месяцев нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, кардиохирургическое вмешательство, больные с наличием противопоказаний к приему ИАПФ.

Средний возраст больных —  $57,25 \pm 0,64$  года; среди обследованных — 42 % мужчин и 58 % женщин. Средняя длительность АГ составила  $15,3 \pm 2,5$  года. Уровень систолического артериального давления (САД) исходно —  $196,50 \pm 9,85$  мм рт.ст., диастолического (ДАД) —  $120,65 \pm 10,38$  мм рт.ст.

Рамиприл был назначен после 7-дневной отмены всех ранее принимаемых препаратов, кроме гидрохлортиазида (Гх) в дозе 12,5 мг/сут. Начальная доза препарата составила 2,5 мг/сут. per os 1 раз в день утром. Удовлетворительным антигипертензивным эффектом считали снижение САД на 20–25 мм рт.ст., ДАД на 10–15 мм рт.ст. через две недели лечения препаратом. Все больные вели дневник оценки самочувствия. При недостаточном антигипертензивном эффекте дозу препарата постепенно увеличивали до 20 мг/сут. Количество больных, которым потребовалось увеличение дозы до 20 мг/сут., составило 13 человек, до 10 мг/сут. — 14 пациентов, остальные продолжали прием в дозе 5 мг/сут. Курс лечения длился 6 месяцев. Всем больным проводилось динамическое (базовое — при поступлении, контрольное через 1 и 6 месяцев), общее, клинико-функциональное обследование с анализом жалоб, объективных данных клинического осмотра. Ежемесячно во время клинического осмотра контролировали АД, переносимость лечения, выявляли побочные эффекты. АД регистрировали в положении сидя после 3-минутного отдыха. Учитывали среднее арифметическое двух последних измерений из 3 с интервалом в минуту.

После клинического осмотра больные продолжали принимать рамиприл в дозах, позволивших достигнуть целевых значений АД.

Состояние МК оценивали с помощью доплерографии в экстракраниальном отделе внутренних сонных артерий (ВСА), позвоночных артерий (ПА), общих сонных артерий (ОСА), непосредственно участвующих в кровоснабжении ГМ. У включенных в исследование больных отсутствовали гемодинамически значимые окклюзионные поражения сосудов. Определялись следующие показатели: Vps — пиковая систолическая скорость кровотока; Ved — максимальная диастолическая скорость; TAMX — усредненная по времени максимальная скорость кровотока за 5 сердечных циклов; RI — индекс периферического сопротивления; PI — индекс пульсации [5].

МЦ кровотока исследовали методом конъюнктивальной биомикроскопии на фотошелевой лампе фирмы «Opton» (Германия). При изучении изменений МЦ русла использовалась количественно-качественная оценка периферического кровотока. В баллах оценивались: периваскулярные (индекс периваскулярных изменений — ИПИ), сосудистые (индекс сосудистых изменений — ИСИ), внутрисосудистые (индекс внутрисосудистых изменений — ИВИ), капиллярные (индекс капиллярных изменений — ИКИ), а также общий конъюнктивальный индекс (ОКИ) [8].

Таблица 1

МК у больных АГ II-III ст. на фоне терапии рамиприлом в сочетании с Гх (M±m)

Показатели	Исходные данные n=37	Через 1 месяц n=34	Через 6 месяцев n=30	D%1 через 1 месяц	D%2 через 6 месяцев
Vps см/с					
ОСА	40,17±1,70	41,18±1,70	42,10±1,60	2,45	4,58
ВСА	42,55±1,45	43,95±1,45	44,70±1,35	3,18	4,81
ПА	30,00±5,04	30,70±5,00	30,80±4,90	3,38	3,85
Ved см/с					
ОСА	9,10±2,15	9,45±2,14	9,84±2,11	3,70	7,52*
ВСА	11,41±1,65	11,81±1,65	12,21±1,62	3,39	6,55*
ПА	8,15±2,10	8,45±2,10	8,75 ±2,00	3,55	6,86*
PI					
ОСА	1,60±0,04	1,66±0,04	1,75±0,03	3,61	8,57*
ВСА	1,69±0,07	1,75±0,05	1,81±0,04	3,43	6,68*
ПА	1,26±0,05	1,28±0,05	1,40±0,04	1,56	7,14*
RI					
ОСА	0,77±0,08	0,74±0,08	0,72±0,07	-3,89	-6,49*
ВСА	0,73±0,06	0,70±0,06	0,68±0,08	-4,11	-6,85*
ПА	0,73±0,09	0,76±0,08	0,78±0,08	-3,95	-6,41*
TAMXсм/с					
ОСА	19,40±1,04	19,95±1,03	20,45±1,02	2,76	5,13*
ВСА	18,37±1,02	18,87±1,02	19,45±1,01	2,64	5,54*
ПА	17,40±5,20	17,88±5,00	18,50±5,00	2,68	5,95*

Примечание: \*p<0,05 относительно исходного уровня, Δ% – изменение показателя в % относительно исходного значения.

Результаты исследования оценивались с помощью стандартных методов вариационной статистики с использованием пакета программ «STATISTICA 6,0». Применялись методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок) и критерии значимости. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

## Результаты и обсуждение

На фоне терапии рамиприлом (Хартиллом®) в комбинации с Гх у больных через месяц исчезли жалобы на головную боль, головокружение, повышенную утомляемость. Отмечена хорошая переносимость препарата. Побочные эффекты развились у 5 пациентов, но отмена препарата потребовалась только у 2 из-за продолжавшегося более 2 недель кашля. У оставшихся 3 больных головокружение, резкая слабость прошли самостоятельно через неделю приема рамиприла, не потребовав коррекции лечения. Через месяц лечения целевой уровень клинического АД наблюдался у 60 % больных. В течение 6 месяцев лечения уровни САД и ДАД снизились достоверно на 28,8 % и 24,4 % соответственно (p<0,05), что сопровождалось достижением целевых значений АД у 86 % больных.

Исходно у всех больных, по сравнению с нормативными показателями, диагностировано нарушение кровотока в экстракраниальных сосудах, о чем свидетельствовало снижение показателя Vps в среднем на 40–45 %, повышение сосудистого сопротивления в ОСА в среднем на 37 %, в ВСА на 35 %, в ПА на 33 %, снижение PI на 40 %, 36 %, 45 % соответственно (таблица 1). Индекс сосудистого сопротивления исходно был ниже в ВСА и ПА по сравнению с таковым в ОСА, что законо-

мерно, т. к. ВСА и ПА – сосуды с более низким сопротивлением [5].

Выявленное нарушение показателей МК связано с падением перфузионного давления и нарушением ауторегуляции сосудистого тонуса в сторону его повышения на фоне хронической АГ [3]. Структурную основу этих нарушений составляет сосудистое ремоделирование и развитие гипертонической ангиопатии [2].

Через месяц лечения рамиприлом с Гх в целом отмечена тенденция к улучшению скоростных показателей МК и снижению сосудистого сопротивления во всех исследуемых экстракраниальных сосудах; более выраженные изменения обнаружены в ВСА.

Длительная терапия способствовала значимым позитивным изменениям показателей МК, что обусловлено снижением сосудистого сопротивления в экстракраниальных сосудах: RI достоверно уменьшился в ОСА, ВСА, ПА. Наметилась тенденция к повышению Vps, отражающего органические изменения в церебральных сосудах и достоверное увеличение конечной диастолической скорости в ОСА, ВСА, ПА; последнее связано с уменьшением сопротивления кровотоку. Этот показатель имеет обратно пропорциональную зависимость от RI. Улучшение показателей МК на фоне лечения рамиприлом можно объяснить не только нивелированием вазоконстрикторного эффекта ангиотензина II (АТ II), но и улучшением эндотелиальной функции сосудов, что способствует уменьшению гипертрофии сосудистой стенки, обратному развитию процессов ремоделирования церебральных сосудов [7].

В исходном состоянии у 90 % больных были отмечены изменения в периваскулярном простран-

Таблица 2

Динамика показателей МЦ у больных АГ II-III ст. на фоне терапии рамиприлом в сочетании с Гх (М±м)

Конъюнктивный индекс	Исходно (n=37)	через 1 месяц (n=34)	Через 6 месяцев (n=30)	$\Delta_1, \%$ через 1 месяц	$\Delta_2, \%$ через 6 месяцев
ИПИ	4,75±0,45	4,30±0,30	2,80±0,45	-9,50*	-40,20***
ИСИ	14,40±1,03	13,50±0,90	10,10±1,40	-6,25	-29,90**
ИКИ	2,88±0,34	2,60±0,50	1,20±0,40	-9,70*	-58,30***
ИВИ	15,31±1,01	13,80±0,90	8,00±1,36	-9,90*	-47,70***
ОКИ	37,34±5,40	34,46±1,70	22,57±2,10	-7,70*	-39,56***

Примечание: \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001;  $\Delta, \%$  – изменение показателя в % относительно исходного значения.

ве, характерные для синдрома хронической гипертензии – от умеренного до выраженного распространенного периваскулярного отека, единичные геморрагии, очаговый липоидоз.

Нарушения сосудистого и внутрисосудистого звеньев МЦ констатированы практически у всех исследуемых больных, но с разной степенью выраженности. Прослеживались неравномерность калибра сосудов, артериолоспазм, извитость венул, соотношение артериол к венулам – на уровне 1:4 (у 75 % больных); микроаневризмы отмечены не только в венулах, но и в артериолах, имелись участки «разрежения». Скорость кровотока во всех отделах МЦ русла была замедленной, ретроградный кровоток отмечен у 45 % больных, необратимая блокада кровотока – у 30 %, наблюдался «сладж синдром» у 55 %, при этом регистрировались «микроглыбки» агрегатов во всех отделах русла у 60 %. У 19 больных зафиксировано расширение лимбальных капилляров с начальными проявлениями дилатационной капилляропатии лимба. У 13 пациентов выявлены стазы и маятникообразное движение крови в прекапиллярах.

Таким образом, у больных АГ II-III ст. имели место выраженные нарушения МЦ, затрагивающие все звенья микрососудистого русла.

Анализируя исходные данные, можно сделать вывод о наличии у обследованных больных структурных изменений в системе МЦ, закономерных для АГ II-III ст., т. к. прогрессирование морфологических изменений в микрососудах напрямую связано с длительностью и уровнем повышения АД [14]. Обнаруженные нарушения МЦ подтверждают наличие у больных сосудистого ремоделирования, его трансформацию из адаптивного в патологическое [6].

При корреляционном анализе исходно были выявлены прямые взаимосвязи между ОКИ и RI в ВСА, ПА ( $r=0,35$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ), между ИСИ и RI в ВСА и ПА ( $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,33$ ,  $p<0,05$ ), обратная взаимосвязь между ИСИ и Vps в ОСА ( $r=-0,33$ ,  $p<0,05$ ), ВСА ( $r=-0,31$ ,  $p<0,05$ ), ПА ( $r=-0,29$ ,  $p<0,05$ ), что подтверждает зависимость МК от МЦ изменений.

Через месяц лечения отмечена положительная динамика в виде уменьшения периваскулярного отека и исчезновения геморрагий, ускорения кровотока в венулах и капиллярах (таблица 2).

Уменьшились конъюнктивные индексы, что было обусловлено снижением сопротивления в мик-

рососудах и улучшением реологических свойств крови. Динамика показателей МЦ достигла большей достоверности к 6 месяцу лечения: исчез ретроградный кровоток в венулах, артериолах, капиллярах, увеличился калибр микрососудов, улучшилось соотношение артериол к венулам, составив 1:2, уменьшилось количество участков «разрежения», появились новые функционирующие капилляры.

Качественные изменения МЦ сопровождались положительной динамикой количественных параметров, что проявилось в большей степени улучшением ИКИ и ИВИ.

Результаты исследования позволяют констатировать, что рамиприл в сочетании с Гх корригировал все звенья МЦ нарушений. Превалирующее влияние препарат оказывал на капиллярный и внутрисосудистый микроревотоки, что способствовало обратному ремоделированию сосудов и свидетельствовало в пользу органопротективного действия препарата.

Прямые взаимосвязи к 6 месяцу исследования отмечены между ОКИ и RI в ВСА, ПА ( $r=0,46$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,45$ ,  $p<0,05$ ), между ИСИ и RI в ВСА и ПА ( $r=0,47$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ), обратная взаимосвязь – между ИСИ и Vps в ОСА ( $r=-0,44$ ,  $p<0,05$ ), ВСА ( $r=-0,48$ ,  $p<0,05$ ), ПА ( $r=-0,42$ ,  $p<0,05$ ).

Действие рамиприла на структуру и плотность микрососудов, видимо, не связано с влиянием на РААС, т. к. блокада синтеза АП II может вызывать снижение плотности микрососудистой сети (АП II стимулирует ангиогенез) [7]. Протективный эффект рамиприла скорее связан с ингибированием цинк-зависимых металлопротеаз и стимуляцией брадикининовых рецепторов [9,13].

## Выводы

Полученные корреляционные связи между показателями МЦ и МК подтверждают взаимозависимость патологических процессов, развивающихся при поражении органов-мишеней у больных АГ, и позволяют оценивать протективное действие рамиприла на кровоснабжение ГМ.

На фоне длительной терапии рамиприлом в сочетании с Гх у больных АГ II-III ст. улучшается МК.

Рамиприл в сочетании с Гх в течение 6 месяцев корригирует нарушенную у больных АГ II-III ст. МЦ, воздействуя преимущественно на внутрисосудистое и капиллярное звенья МЦ русла.

## Литература

1. Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Москва 2001; 32–43.
2. В. И. Бувальцев, Ф. Е. Горбачева, Г. М. Натяжкина и др. Состояние мозгового кровотока у больных с тяжелым поражением сосудов головного мозга на фоне артериальной гипертензии. РКЖ 2002; 3: 46–50.
3. Н. В. Верещагин, З. А. Сулина, М. Ю. Максимова Артериальная гипертензия и цереброваскулярная патология: современный взгляд на проблему. Кардиология 2004; 3: 4–8.
4. О. Д. Остроумова, Е. А. Смолярчук, Л. И. Фролова и др. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента: что нового? Справочник поликлинического врача 2006; 2: 49–52.
5. В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк Ультразвуковая ангиопатия. Москва «Реальное время» 1999; 189 с.
6. В. И. Маколкин, В. И. Подколзов, В. И. Павлов и др. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. Кардиология 2003; 5: 60–7.
7. Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко, Е. М. Носенко и др. Головной мозг как орган-мишень у больных гипертонической болезнью и антигипертензивная терапия. Кардиология 2000; 1: 83–8.
8. А. М. Чернух, П. Н. Александров, О. В. Алексеев Микроциркуляция. Москва «Медицина» 1984; 110 с.
9. Agabiti-Rosei A, Ambrosioni E, Dal Palu C, et al. ACE inhibitor ramipril is more effective than the b-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Result of the RASE (ramipril cardioprotective evaluation) study. J Hypertension 1995; 3: 1325–34.
10. Arnold JMO, Young S, Mathew J, et al. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. Circulation 2003; 107: 1284–90.
11. Kaplan N. Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE). The CARE Study: A postmarketing evaluation of ramipril in 11000 patients. Clin Ther 1996; 18(4): 658–70.
12. Lievre M, Gueret P, Gayet C, et al. on behalf of the HYCAR Study Group: Ramipril – induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individuals. Hypertension 1995; 25: 92–6.
13. Mahmud A, Felly J. Cardiovasc. Ther. Antihypertensive drugs and arterial stiffness. Exp Rev 2003; 1(1): 65–78.
14. Schmid-Schonbein GW. What is relevance of microcirculation in cardiovascular disease? In: microcirculation and cardiovascular disease. Lippincot Williams&Wilkins 2000; 1–13, 308.

Поступила 05/10–2007