

Субклінічні пошкодження: жорсткість аорти, високий пульсовий тиск та інші фактори ризику в оцінці ефективності лікування стенокардії з артеріальною гіпертензією

Н.М. Середюк, Абу Одех Фараж

Івано-Франківський національний медичний університет

КЛЮЧОВІ СЛОВА: жорсткість аорти, пульсовий артеріальний тиск, швидкість поширення пульсової хвилі, товщина комплексу інтима – медіа, ендотелін, стенокардія, лікування

Високий пульсовий артеріальний тиск (ПАТ) уперше був визнаний незалежним фактором ризику виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС) у Фремінгемському дослідженні (1981).

За результатами дослідження понад 19 000 чоловіків-мешканців Парижа віком 40–69 років [8] високий ПАТ визнано незалежним фактором ризику загальної, серцево-судинної та коронарної смертності. У дослідженні SAVE (1997) підкреслюється, що високий ПАТ є сильним незалежним предиктором несприятливих подій після інфаркту міокарда у пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка [3].

У подальшому цей фактор було підтверджено у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства гіпертензії (ЄТК/ЄТГ) (2003, 2008).

Підвищення ПАТ зумовлене, в першу чергу, підвищенням жорсткості великих артерій і поверненням пульсової хвилі не в ранню діастолу (як у нормі), а в період пізньої систоли, що призводить до підвищення систолічного артеріального тиску (САТ) і зниження діастолічного артеріального тиску (ДАТ). Підвищення жорсткості аорти суттєво погіршує коронарний кровотік і призводить до зростання швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ).

У рекомендаціях ЄТК/ЄТГ (2008) підкреслено, що підвищення ШППХ доповнило перелік прогностично значущих ранніх маркерів жорсткості великих артерій.

Жорсткість аорти обумовлює зростання так званого центрального аортального тиску (ЦАТ), який більш об'єктивно, ніж брахіальний артеріальний тиск, відображає стан перфузії життєво

важливих органів-мішеней (серця, мозку, нирок тощо). У багатьох країнах Європи та США визначення ЦАТ є методом повсякденного контролю ефективності антигіпертензивної терапії [11, 14]. Підтвердженням значення ЦАТ є також дослідження Y. Ping та співавторів [13].

Очевидним є також зв'язок між жорсткістю аорти і товщиною комплексу інтима – медіа (КІМ), оскільки підвищення останньої ≥ 9 мм звужує просвіт і порушує кровотік.

Цікавим є дослідження кореляційного зв'язку між індексом жорсткості аорти і зазначеними факторами серцево-судинного ризику (ПАТ, частотою скорочень серця (ЧСС), ШППХ, товщиною КІМ), а також рівнем ендотеліну-1 як критерієм дестабілізації ІХС та артеріального тиску.

В огляді Ж.К. Тардифа [6] підкреслюється, що підвищення жорсткості артерій асоціюється не лише з підвищенням ШППХ, а й з тахікардією. Це підтверджується і в дослідженнях R. Ferrari та співавт. (2003), A. Diaz та співавт. (2005).

Доведено, що зниження ЧСС здатне гальмувати прогресування коронарного атеросклерозу (I. Kaplan та співавт., 1987). Ці спостереження підтвержені результатом рандомізованого дослідження BCAPS (2001). З іншого боку, висока ЧСС є маркером симпатичної гіперактивності [9], що підтверджує доцільність застосування антитахікардичних засобів, зокрема івабрадину та β -адреноблокаторів.

Разом з тим, зазначені маркери, особливо ПАТ та індекс жорсткості аорти, в практичній кардіології ще не знайшли належного застосування. На нашу думку, вони матимуть не лише важливе діагностичне значення, а й можуть

слугувати критеріями антигіпертензивної та антиішемічної терапії у хворих на стабільну та нестабільну стенокардію на тлі артеріальної гіпертензії.

Мета роботи – встановити можливість застосування в практичній кардіології визначення пульсового артеріального тиску, а також індексу жорсткості аорти та інших факторів глобального серцево-судинного ризику (частоти скорочень серця, швидкості поширення пульсової хвилі, товщини комплексу інтима – медіа, рівня ендотеліну) як діагностичних маркерів субклінічного ураження органів-мішеней та критеріїв ефективності лікування хворих на стабільну і нестабільну стенокардію на тлі гіпертонічної хвороби II стадії.

Матеріал і методи

Під спостереженням було 158 хворих, у тому числі 93 хворих на стабільну стенокардію і 65 – на нестабільну стенокардію у поєднанні з гіпертонічною хворобою II стадії. Хворих на нестабільну стенокардію обстежували і спостерігали у відділенні анестезіології з палатами інтенсивної терапії та інфарктному, а на стабільну стенокардію – у відділенні хронічної ішемічної хвороби серця обласного клінічного кардіологічного диспансеру (м. Івано-Франківськ).

Хворі були рандомізовані на групи. Пацієнти 1-ї групи (n=40) отримували базову терапію (БТ): нітрати – внутрішньовенно при нестабільній стенокардії, перорально при стабільній стенокардії; ацетилсаліцилову кислоту, клопідогрель, еноксапарин, еналаприл, аторвастатин. Хворі 2-ї групи (n=38) отримували БТ у поєднанні з івабрадином у дозі 5–7,5 мг двічі на добу. Пацієнти 3-ї групи (n=42) отримували БТ у поєднанні з бісопрололом у дозі 2,5–5 мг/добу. Хворі 4-ї групи (n=38) отримували БТ у поєднанні з івабрадином (5–7,5 мг/добу) і бісопрололом (2,5–5 мг/добу).

Визначали САТ, ДАТ, ПАТ та проводили електрокардіографічне і ехокардіографічне дослідження за загальноприйнятими методами.

Індекс жорсткості аорти визначали як відношення ПАТ до ударного об'єму. Доцільність дослідження індексу жорсткості аорти зазначеним способом обґрунтовано в літературі [4, 12].

ШППХ визначали методом дуплекс-доплерографії плечової артерії натщесерце (в спокої) і в тестах з реактивною гіперемією (через 90 с після припинення компресії артерії) та

нітрогліцерином (через 5 хв після прийому 1 таблетки нітрогліцерину) – тест D.S. Celermajer, K.E. Sorensen (1992).

Товщину КІМ визначали методом дуплекс-доплерографії не менше ніж у трьох місцях у дистальному відділі загальної сонної артерії (норма ≤ 8 мм). При значеннях товщини КІМ ≥ 9 мм верифікували потовщення артерії. Рівень ендотеліну сироватки крові визначали імуноферментним методом за допомогою тест-системи Peninsula Laboratories (США).

Математичну обробку результатів дослідження проведено з використанням комп'ютерних прикладних програм Statistica, версія 6. Достовірність різниці визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Кореляційний аналіз проводили за методом Пірсона.

Результати та їх обговорення

При аналізі результатів виходили з того, що критерії субклінічних пошкоджень органів-мішеней, які тепер використовують у клінічній практиці (гіпертрофія лівого шлуночка, діастолічна дисфункція, підвищення рівня креатиніну крові, зниження швидкості клубочкової фільтрації, мікроальбумінурія тощо), недостатньо об'єктивно відображають суть змін, що передують і обтяжують перебіг гіпертонічної хвороби та на її тлі – стенокардії.

На рис. 1 представлено кореляційні зв'язки (метод рангової кореляції) за ступенем сили. Коефіцієнт кореляції між індексом жорсткості аорти і ПАТ становив 0,87 ($P \leq 0,01$), що підтверджує наявність прямого сильного (тісного) кореляційного зв'язку між ними. При цьому можна припустити наявність кореляційного зв'язку між індексом жорсткості аорти та САТ. Отримані дані зіставні з результатами дослідження D.L. Izzo [11]. Наявний також достовірний кореляційний зв'язок між індексом жорсткості аорти та ЧСС ($P \leq 0,05$), рівнем ендотеліну ($P \leq 0,05$), а також ШППХ та товщиною КІМ ($P \leq 0,05$).

Ці зв'язки майже однакової сили у хворих на стабільну та нестабільну стенокардію. В процесі лікування вони слабнуть: зв'язок між індексом жорсткості аорти і ПАТ при нестабільній стенокардії зменшується з 0,87 до лікування до 0,40 після лікування ($P \leq 0,10$), а при стабільній стенокардії – відповідно з 0,64 до 0,30 ($P \leq 0,10$). Зв'язок індексу жорсткості аорти з рівнем ендотеліну при нестабільній стенокардії зменшився в

Таблиця

Динаміка показників пульсового тиску, жорсткості аорти та пов'язаних з ними факторів серцево-судинного ризику під впливом лікування у хворих зі стенокардією та гіпертонічною хворобою II стадії

Показник	Величина показника (M±m)				
	у здорових	у хворих зі стабільною стенокардією		у хворих з нестабільною стенокардією	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Індекс жорсткості аорти, мм рт. ст./мл	1,05±0,07	1,90±0,05	1,54±0,03*	2,08±0,07	1,53±0,03*
ПАТ, мм рт. ст.	63,00±2,04	84,57±1,40	74,58±1,19*	88,69±1,50	74,83±1,21*
ЧСС за 1 хв	64,40±0,95	81,88±0,91	72,30±0,63*	77,09±1,31	68,37±0,67*
ШППХ, м/с	23,80±0,73	31,19±0,47	27,68±0,36*	30,03±0,51	27,20±0,39*
Товщина КІМ, мм	0,80±0,02	0,91±0,01	0,84±0,01*	0,91±0,01	0,83±0,01*
Ендотелін-1, пг/мл	5,08±0,38	7,20±0,29	5,96±0,34°	8,08±0,35	6,10±0,27*

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування: * – $P < 0,001$; ° – $P < 0,05$.

процесі лікування з 0,51 до 0,24 ($P > 0,10$), а при стабільній стенокардії – з 0,54 до 0,31 ($P \leq 0,10$). Зменшується в процесі лікування також зв'язок між індексом жорсткості аорти і ШППХ та товщиною КІМ ($P \leq 0,10$).

З наведеного випливає висновок, що індекс жорсткості аорти та пов'язані з ним фактори глобального серцево-судинного ризику можуть слугувати критеріями ефективності антигіпертензивної та антиішемічної терапії.

Встановлено, що індекс жорсткості аорти в нормі становить (1,05±0,07) мм рт. ст./мл, при стабільній стенокардії він збільшується до (1,90±0,05) мм рт. ст./мл ($P < 0,001$), а при нестабільній стенокардії – до (2,08±0,07) мм рт. ст./мл ($P < 0,001$). Г.Д. Радченко,

Ю.М. Сіренко [4] зазначають, що при величині індексу жорсткості аорти $\geq 1,5$ мм рт. ст./мл ризик виникнення кінцевих точок зростає в 1,54 разу. З цього випливає, що індекс жорсткості аорти є дуже точним прогностичним критерієм дестабілізації артеріального тиску та ІХС.

ПАТ також є досить інформативним показником дестабілізації ІХС: він зростає при стабільній стенокардії до (84,57±1,40) мм рт. ст., $P < 0,01$, при нестабільній стенокардії – до (88,69±1,5) мм рт. ст., $P < 0,01$ (норма (63,00±2,04) мм рт. ст.).

Товщина КІМ (у нормі (0,80±0,02) мм) збільшується при стабільній і нестабільній стенокардії до (0,91±0,01) мм ($P < 0,01$).

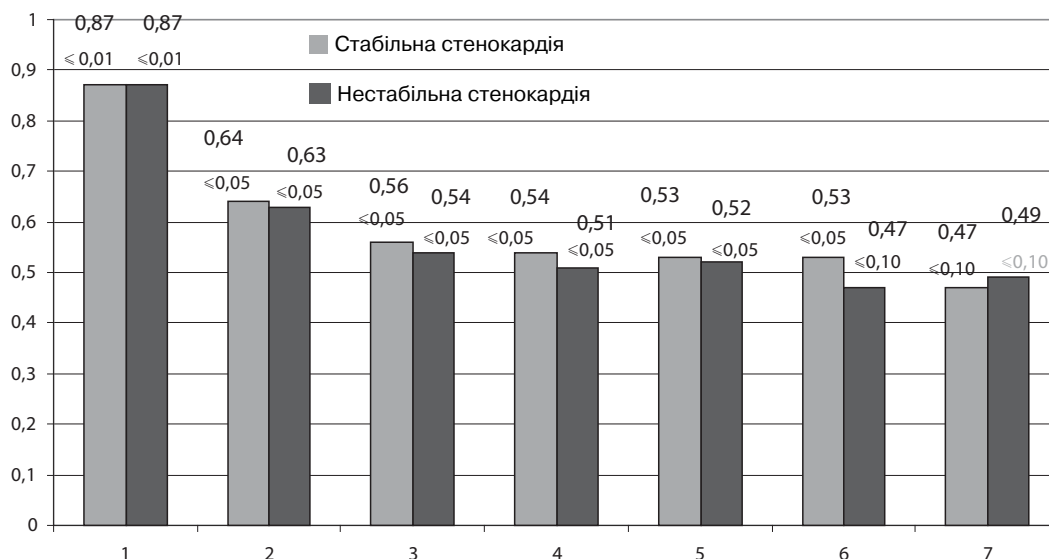


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між індексом жорсткості аорти та іншими факторами серцево-судинного ризику у хворих на нестабільну стенокардію на тлі гіпертонічної хвороби II стадії. 1 – ПАТ; 2 – ЧСС; 3 – САТ; 4 – E; 5 – ШППХ; 6 – товщина КІМ; 7 – ДАТ.

ШППХ збільшилася з $(23,80 \pm 73)$ м/с у нормі до $(31,19 \pm 0,47)$ м/с при стабільній стенокардії ($P < 0,01$) і до $(30,03 \pm 0,51)$ м/с при нестабільній стенокардії ($P < 0,01$).

Зростання зазначених гемодинамічних показників добре корелювало з посиленням ендотеліемії – з $(5,08 \pm 0,38)$ мг/мл до $(7,29 \pm 0,16)$ пг/мл при стабільній стенокардії ($P < 0,01$) і до $(8,08 \pm 0,20)$ мг/мл при нестабільній стенокардії ($P < 0,01$).

В таблиці представлено динаміку індексу жорсткості аорти, ПАТ та інших пов'язаних з ними факторів глобального серцево-судинного ризику в процесі лікування.

У пацієнтів як зі стабільною, так і з нестабільною стенокардією спостерігається позитивна динаміка індексу жорсткості аорти, ПАТ, ЧСС, ШППХ, товщини КІМ ($P < 0,001$), а також ендотеліну-1 ($P < 0,05$ при стабільній стенокардії і $P < 0,001$ при нестабільній стенокардії) (див. таблицю).

У тесті з реактивною гіперемією та нітрогліцерином (рис. 2) підтверджено високу ефективність БТ у поєднанні з івабрадином та бісопрололом щодо впливу на ШППХ у хворих на нестабільну стенокардію на тлі гіпертонічної хвороби II стадії.

Встановлено, що індекс жорсткості аорти при нестабільній стенокардії на тлі гіпертоніч-

ної хвороби II стадії суттєво залежить від характеру терапії. Під впливом БТ індекс жорсткості аорти зменшувався незначно (-16% , $P < 0,05$), більш вираженою була динаміка у хворих, яким додавали до БТ бісопролол (-21% , $P < 0,001$). Проте найбільш виражену тенденцію до нормалізації індексу жорсткості аорти спостерігали в групах застосування комбінації БТ та івабрадину ($-35,0\%$, $P < 0,001$) і БТ у поєднанні з івабрадином та бісопрололом ($-31,6\%$, $P < 0,001$). Аналогічною була динаміка ЧСС, ПАТ, товщини КІМ та рівня ендотеліну-1 ($P < 0,001$).

Менш виражену динаміку спостерігали у хворих на стабільну стенокардію на тлі гіпертонічної хвороби II стадії.

Таким чином, високий ПАТ та пов'язані з ним фактори (ЧСС, жорсткість аорти, ШППХ, товщина КІМ, рівень ендотеліну) є не лише важливими прогностичними критеріями глобального серцево-судинного ризику, а й об'єктивними критеріями ефективності антигіпертензивної та антиішемічної терапії.

На рис. 2. представлено динаміку ШППХ у тестах з реактивною гіперемією та нітрогліцерином у хворих на нестабільну стенокардію залежно від характеру фармакотерапії.

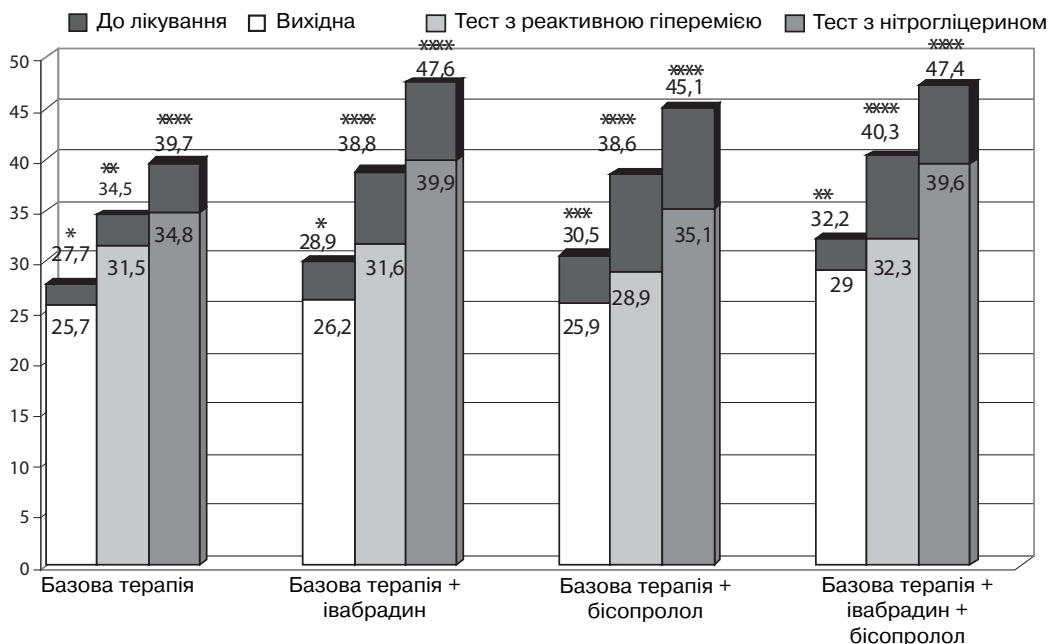


Рис. 2. Динаміка швидкості поширення пульсової хвилі в тесті з реактивною гіперемією та нітрогліцерином у хворих на нестабільну стенокардію на тлі гіпертонічної хвороби II стадії. * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,02$; *** – $P < 0,01$; **** – $P < 0,001$.

Висновки

1. Пульсовий артеріальний тиск та жорсткість аорти є важливими факторами ураження органів-мішеней. Індекс жорсткості аорти суттєво збільшується при стабільній (до $(1,90 \pm 0,05)$ мм рт. ст./мл) і, особливо, при нестабільній (до $(2,08 \pm 0,07)$ мм рт. ст./мл) стенокардії ($P < 0,001$), що є свідченням високого ризику виникнення кінцевих точок серцево-судинних подій.

2. Індекс жорсткості аорти тісно пов'язаний з іншими показниками субклінічного пошкодження – частотою скорочень серця, швидкістю поширення пульсової хвилі, систолічним артеріальним тиском, товщиною комплексу інтима – медіа та рівнем ендотеліну. Досліджувані параметри субклінічного пошкодження органів-мішеней є високооб'єктивними критеріями ефективності лікування хворих на стабільну та нестабільну стенокардію на тлі гіпертонічної хвороби II стадії.

3. Дослідження індексу жорсткості аорти і пульсового артеріального тиску в динаміці дають підстави вважати, що інгібітор Іf-каналів івабрадин не лише знижує частоту скорочень серця, а й зменшує пульсовий артеріальний тиск, жорсткість аорти, швидкість поширення пульсової хвилі, товщину комплексу інтима – медіа, рівень ендотеліну, тобто є патогенетично обґрунтованим засобом терапії стабільної і нестабільної стенокардії на тлі гіпертонічної хвороби.

4. Івабрадин може застосовуватися у хворих зі стабільною стенокардією, а також, у поєднанні з базовою терапією, у пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

Література

1. Корнелецький О.С. Клінічні аспекти доплерографії // Внутрішня медицина. – 2009. – № 1-2. – С. 27-32.
2. Медикаментозне лікування стабільної стенокардії // Методичні рекомендації робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС / М.І. Лутай та ін. – К.: Видавництво «ННЦ Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України». – 2009. – 61 с.
3. Нетяженко В.З., Пузанова О.Т. Артеріальна гіпертензія як фактор кардіоваскулярного ризику // Внутрішня медицина. – 2009. – № 1-2. – С. 9-26.
4. Радченко Г.Д., Сіренко Ю.М. Пульсовий артеріальний тиск та індекс жорсткості аорти: вплив на прогноз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які пройшли лікування у спеціалізованому відділенні // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – № 2 (4). – С. 37-43.
5. Рекомендації Європейського товариства кардіологів щодо ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевачії сегмента ST // II Національний Конгрес лікарів внутрішньої медицини. – К.: Видавництво «Асоціація лікарів-інтернів», 2008. – С. 86-95.
6. Тордиф Ж.К. Прогностическое значение частоты сер-дечных сокращений при кардиоваскулярных заболеваниях // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 3 (59). – С. 3-8.
7. Шиличко О. Сонні та хребтові артерії: техніка та підходи до ультразвукового дослідження // DVD навчальний фільм. Вимірювання товщини інтима-медіа. – 2007.
8. Benetos A., Rudnichi A., Thomas F. et al. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure // Hypertension. – 1999. – Vol. 33 (1). – P. 44-52.
9. Festa A., D'Agostino R., Hales C.N. et al. Heart rate in relation insulin sensitivity and insulin secretion in nondiabetic subjects // Diabetes care. – 2000. – Vol. 23 (5). – P. 624-628.
10. Hiramoto K., Oiwa A., Shigematsu S et al. A novel arterial stiffness index (ASI) as a marker of atherosclerosis // Amer. J. Hypertension. – 2004. – Vol. 17. – P. 131.
11. Izzo D.L. Evaluation of arterial stiffness and central systolic pressure // Hypertension Primes. The essentials of high blood pressure basic science, population science and clinical management. From the Council on High Blood Pressure Research. American Heart Association. – 2008. – P. 370-373.
12. Narajanon A., Chinali M., Aurigemm P. et al. Increased left ventricular mass in hypertensive men is more strongly related to control // J. Clin. Hypertension. – 2009. – Vol. 11 (Suppl A). – № 4. – P. 53.
13. Paini A., Lorenza M., Salvetti M. et al. Central blood pressure are increased in patients with isolated ambulatory hypertension, the vobarno study // J. Clin. Hypertension. – 2009. – Vol. 11, № 4 (Suppl. A). – P. 51.
14. Ping Y.L., Rafael M.A., Allans A. et al. Blood pressure goals and stiffness in chronic kidney disease // J. Clin. Hypertension. – 2009. – Vol. 11.
15. Valera B., Dewailly D., Poirier P. Environmental mercury exposure and blood pressure among nunavik inuit adults (Northern Quebec, Canada) – of clinical // Hypertension. – 2009. – Vol. 11, № 7. – P. 400.

Надійшла 16.10.2009 р.

Subclinical injuries: rigidity of aorta, high pulse rate and other risk factors in the evaluation of the treatment efficacy in patients with angina and arterial hypertension

N.M. Seredyuk, Abu Oudeh Faraj

Hundred and fifty eight patients were monitored, among them 93 diagnosed with stable angina (SA), and 65 with unstable angina (UA) and AH of II stage. Among the subclinical injuries of organs-targets the principal place belongs to pulse arterial pressure and rigidity of aorta. The index of rigidity of aorta (normal (1.05 ± 0.07) mm/ml) significantly increases with SA ((1.90 ± 0.05) mm/ml) and especially UA ((2.08 ± 0.07) mm/ml) ($P < 0,001$), which is the evidence of high cardiovascular risk. The index of rigidity of aorta correlates well with other markers of subclinical injuries: pulse wave velocity, intima-media thickness and endothelinemia. Inhibitor of If-channels ivabradin not only reduces the frequency of heart rate, but also reduces the pulse arterial pressure, rigidity of aorta, pulse wave velocity.