

УДК: 615 : 616. 611 – 002 – 611. 1

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НА ПАРАМЕТРЫ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА И РИГИДНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ПРИ НЕФРОГЕННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Л.И. КНЯЗЕВА Н.А. МИХАЛЕВСКАЯ С.В. СВИДОВСКАЯ Л.А. КНЯЗЕВА

Курский государственный медицинский университет

e-mail: kafedra_n1@bk.ru

Изучены показатели вариабельности ритма сердна (ВРС) и структурно-функциональные свойства сосудистой стенки у 56 больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита (ХГН). Установлено повышение жесткости (увеличение скорости распространения пульсовой волны) и снижение эластичности (увеличение индексов аугментации и ригидности), более выраженные у больных гипертоническим вариантом ХГН по сравнению с группой контроля (n=24). Показано, что у всех обследованных больных имеет место вегетативная дисфункция с преобладанием симпатической активации. Установлены достоверные корреляционные связи между показателями вегетативной регуляции сердечного ритма и упругоэластических свойств сосудистого русла у больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита. Установлено корригирующее влияние зофеноприла на нарушения ВРС и упругоэластических свойств сосудистой стенки при нефрогенной артериальной гипертензии.

Ключевые слова: вариабельность ритма сердца, жесткость и эластичность сосудистой стенки, гипертонический вариант хронического гломерулонефрита, нефрогенная гипертензия, зофеноприл.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из ведущих синдромов при поражении почек. При этом распространенность АГ у больных с заболеванием почек зависит от нозологической формы, выраженности почечной недостаточности, а также от таких факторов риска, как возраст, пол, индекс массы тела и др. [13]. Ренопаренхиматозная артериальная гипертензия составляет более 90% среди симптоматических артериальных гипертензий [3]. При хроническом гломерулонефрите артериальная гипертензия является одним из ведущих факторов прогрессирования почечной недостаточности, увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений, значительно отягощающих течение и прогноз заболевания [1]. Известно, что АГ вносит существенформирование кардиоренального континуума, изменяя структурно-В функциональные свойства артериального русла [11]. В последние годы выявлена тесная взаимосвязь патологических изменений, связанных с нарушением механических свойств стенок артерий и частотой возникновения сердечно-сосудистых осложнений [6, 7]. Жесткость артериальной стенки названа независимым фактором кардиоваскулярного риска при АГ и важным маркером эффективности терапии [9, 10]. Следует при этом отметить сложность и многокомпонентность механизмов, обусловливающих прогрессирование патологического ремоделирования сердечно-сосудистого русла при ХГН. Изучение у больных нефрогенной артериальной гипертензией упруго-эластических свойств артерий и механизмов их определяющих, раскрывает дополнительные возможности для оптимизации терапии.

Результаты эпидемиологических исследований доказали, что дисбаланс вегетативной нервной системы (ВНС), проявляющийся повышением активности симпатической ВНС (СВНС), приводит к росту сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. На фоне гиперактивности СВНС развиваются функциональные и морфологические нарушения в различных органах (сердце, кровеносные сосуды, почки), прогрессирует АГ. Поэтому представляется существенным изучение связи между активностью ВНС и жесткостью артериального русла у больных гипертоническим вариантом ХГН.

Целью работы явилось изучение связей между показателями вегетативной регуляции сердечного ритма и упруго-эластических свойств артериального русла и их динамики на фоне терапии у больных нефрогенной артериальной гипертензией.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 56 больных артериальной гипертензией (АГ) II ст. на фоне хронического гломерулонефрита с длительностью заболевания от 1 года до 50 лет без нарушения функции почек (СКФ>60 мл/мин.), средний возраст больных составил 44,3±5,8 года. АГ диагностировали на основании рекомендаций ВНОК (2010).

Диагноз хронического гломерулонефрита устанавливался на основании анамнеза и клинико-лабораторных исследований. У обследованных больных гипертоническим вариантом хро-



нического гломерулонефрита суточная протеинурия в среднем не превышала 1,04 \pm 0,4 г/сут. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) равнялась 87,5 \pm 2,2 мл/мин. СКФ рассчитывали по формуле MDRD (Modification Dietin Renal Disease Stady). Средний уровень систолического АД у обследованных больных составлял 164,9 \pm 4,9 мм рт. ст., диастолического АД – 101,2 \pm 9,8 мм рт. ст.

Критерии включения в исследование: информированное согласие пациента о включении в исследование, гипертонический вариант ХГН, наличие показаний и отсутствие противопоказаний к применению ИАПФ.

Критерии исключения пациентов из исследования: все виды артериальных гипертензий, не обусловленные гипертоническим вариантом ХГН (СКФ<60 мл/мин.), инфаркт миокарда, стенокардия и наличие указаний на них в анамнезе; хроническая сердечная недостаточность более ІІ ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA, 1998), воспалительные процессы любой локализации, в том числе мочевыводящих путей, сахарный диабет, подагра.

Группу контроля составили 24 здоровых донора: 10 мужчин и 14 женщин в возрасте от 35 до 50 лет, их средний возраст $-40.2 \pm 6.3 \text{ лет}$.

Исследования параметров жесткости артериального русла и показателей ВРС проводилось дважды: до начала лечения и после 12 месяцев терапии.

Исследование параметров состояния сосудистой стенки оценивали с помощью монитора АД компании «Петр Телегин» (г. Нижний Новгород) и программного комплекса BPLab. Определялись: PTT – время распространения пульсовой волны (мс); ASI – индекс ригидности стенки артерий; AIх – индекс аугментации (%); SSys – систолический индекс площади (%); СРПВ (см/с) – скорость распространения пульсовой волны. Последняя вычислялась по формуле

$$CP\Pi B = \frac{l_{Ao} + l_{cp} (ASc + AA + 1/3AB)}{PTT}$$

где l_{Ao} – расстояние между устьем аорты и подключичной артерией, измеренное сонографически; $l_{cp}(ASc+AA+1/3AB)$ – сумма длин подключичной подмышечной и 1/3 плечевой артерий.

Исследование параметров ВРС проводилось с использованием аппаратно-программного комплекса «Рео-Спектр» программой «Полиспектр».

Для оценки ВРС использовались следующие параметры:

1. Временные:

SDNN (мс) – стандартное отклонение от средних длительностей синусовых R-R интервалов. Норма – 40-80 мс в 5-минутных записях днем, снижается при усилении симпатических влияний; RMSSD (мс) – среднеквадратичное различие между продолжительностью последовательных синусовых интервалов R-R. Норма 20-50 мс, показатель активности парасимпатического звена регуляции; pNN 50 (%) – доля соседних синусовых R-R интервалов, которые различаются более чем на 50 мс среди выбранных для анализа. Отражает преимущественно парасимпатические влияния; CV (%) – «коэффициент вариации». По смыслу не отличается от SDNN, но позволяет учитывать влияния ЧСС.

2. Спектральные:

ТotalPower (ТР) – общая мощность спектра (диапазон частот менее 0,40 Гц) – интегральный показатель, отражающий воздействие обоих отделов вегетативной нервной системы, Highfrequency (HF) – мощность колебаний ЧСС в высокочастотном диапазоне – 0,15-0,4 Гц, Lowfrequency (LF) – мощность колебаний ЧСС в низкочастотном диапазоне – 0,04-0,15 Гц, VeryLowFrequency (VLF) – мощность очень низкочастотных колебаний – 0,003-0,04 Гц, НF (п.u.) – мощность высокочастотных колебаний, выраженная в нормализованных единицах, LF (п.u.) – мощность низкочастотных колебаний, выраженная в нормализованных единицах, LF/HF – отношение низкочастотной к высокочастотной составляющей (симпато-вагальный индекс).

Интерпретация результатов временного и спектрального анализа основывалась на рекомендациях Европейского общества кардиологов и Северо-Американского общества по кардиостимуляции и электрофизиологии (ESC / NASPE).

Лечение больных включало: диету – диетотерапию с ограничением поваренной соли до 5 г/сут. Пациенты с нефрогенной артериальной гипертензией в качестве гипотензивной терапии получали зофеноприл в дозе 30 мг/сут. В соответствии с рекомендациями ВОЗ целью гипотензивной терапии было достижение целевого уровня артериального давления (САД<140 мм рт.ст., ДАД<90 мм рт.ст.).

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием парного и непарного критерия Стьюдента, коэффициента корреляции Пирсона с применением программного комплекса Statistica 6,0 for Windows.



Результаты и их обсуждение. Исследование жесткости артериального русла показало наличие у всех обследованных больных гипертоническим вариантом ХГН изменений показателей, определяющих эластичность сосудистой стенки (табл. 1). Определено достоверное снижение в сравнении с контролем величины РТТ в 1,2 раза (p<0,05). Индекс ригидности (ASI) у пациентов с гипертоническим вариантом XГН составил 47,2±2,8, что превышало контрольные значения в 1,2 раза (p<0,05). Индекс аугментации (AIx) был в 1,6 раза выше по сравнению с контролем. Минимальная скорость нарастания артериального давления (dPdt)max, косвенно отражающая нагрузку на стенку сосудов во время прохождения пульсовой волны, у больных гипертоническим вариантом ХГН была меньше контроля в среднем в 1,3 раза (р<0,05). У больных ХГН систолический индекс площади Ssys в 1,14 (p<0,05) превышал контрольный.

Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), являющейся показателем жесткости сосудистой стенки и маркером кардиоваскулярного риска, выявило ее повышение на 13,9% (p<0,05) у больных НАГ в сравнении с контролем (119,8±4,1 см/с).

Таблица 1 Показатели жесткости сосудистой стенки у больных нефрогенной артериальной гипертензией (M±m)

Параметры	Контроль (n=24)	Больные гипертоническим вариантом ХГН (n=56)
PTT (MC)	163,8±1,6	136,9±2,9*1
(dPdt)max	1206,3±10,6	$903,6\pm5,7^{*_1}$
ASI	38,1±1,2	$47,2\pm2,8^{*_1}$
AIx (%)	-30,9±2,1	-19,9±1,6*1
Ssys (%)	54,2±1,4	61,8±1,8*1

Примечание: в этой и следующей таблицах * отмечены достоверные отличия средних арифметических (p<0,05), ** - p<0,01, цифры рядом со звездочкой указывают, по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

Известно, что активация симпатической нервной системы вызывает выброс ренина в почках и, соответственно, образование ангиотензина II, который в свою очередь усиливает симпатическую иннервацию почек, способствует поддержанию повышенного артериального давления и вносит свой вклад в формирование патологического ремоделирования сердечнососудистой системы [4, 12], вызывая прогрессирование сердечной недостаточности, электрическую нестабильность миокарда и аритмии, кроме того, повышает риск внезапной смерти, инфаркта миокарда, способствует развитию структурно-функциональных изменений органовмишеней, характерных для артериальной гипертензии.

Таблипа 2 Временные показатели вегетативного статуса у больных НАГ

	Группы обследованных больных	
Временные показатели	Контрольная группа (n=24)	Больные НАГ (n=56)
	1	2
ЧСС, уд. в мин.	69,9±1,4	77,2±3,4*1
R-R min, мс	791,1±11,3	756,1±14,4*1
R-R max, мс	1151,3±77,2	1119,1±92,4*1
RRNN, MC	610,2±36,4	776,6±37,1*1
SDNN, MC	81,5±7,2	33,9±3,8*1
RMSSD, MC	29,4±2,6	13,8±1,6*1
pNN 50,%	21,1±0,8	2,8±0,1** ₁
CV, %	4,2±0,4	3,8±0,6*1

Проведенное исследование ВРС показало наличие исходно достоверно более высокую частоту сердечных сокращений у больных гипертоническим вариантом ХГН по сравнению с контролем (табл. 2). Анализ показателей ВРС выявил достоверное снижение временных показателей ВРС у больных гипертоническим вариантом ХГН. По сравнению с контролем у больных этой группы выявлены более низкие значения показателей кратковременной вариабельности сердечного ритма (RMSSD, pNN50), обусловленных в основном влиянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; также установлено уменьшение в 2,4 (p<0,05) раза величины SDNN, отражающей долговременную вариабельность сердечного ритма и зависящей от вагальной и симпатической активности. Отмечено снижение показателя RMSSD в 2,1 (p<0,05) раза при ХГН в сравнении с контролем. Полученные данные свидетельствуют о наличии у



больных ХГН нарушений вегетативного статуса, характеризующихся достоверным снижением вариабельности сердечного ритма в сравнении с контролем.

Анализ спектральных показателей ВРС (табл. 3) показал достоверно более низкое значение общей мощности (ТР) спектра у больных гипертоническим вариантом ХГН по сравнению с контрольной группой.

Спектральные параметры вегетативного статуса у больных гипертоническим вариантом ХГН

Таблица 3

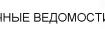
	Группы обследованных	
Спектральные показатели	Контрольная группа (n=24)	Больные ХГН(п=56)
	1	2
ТР, мсІ	2339±93,5	1524,6±43,4*1
VLF, mcI	676,6±85,8	635±63,1*1
LF, мсI	977±77,3	582,6±63,9*1
НҒ, мсІ	702,3±54,6	352,4±34,9*1
LF n.u.	38,8±1,2	53,3±1,3*1
HF, n.u.	60,4±2,8	44,8±1,3*1
LF/HF	0,65±0,04	1,3±0,1*1

Выявлено также снижение низкочастотного показателя LF (имеющего смешанное происхождение – симпатическое и парасимпатическое). При анализе соотношения мощности волн различной частоты в спектре BPC установлено, что у больных НАГ имеет место выраженный дисбаланс вегетативной регуляции ритма сердца, характеризовавшийся снижением мощности волн высокой частоты (HF), преобладанием волн очень низкой частоты (VLF). Установлено повышение симпатовагального индекса (LF/HF) в 2,1 (р<0,05) раза по сравнению с контрольной группой. Данные изменения свидетельствуют, что у обследованных больных ХГН параметры вариабельности сердечного ритма не имели значений, определяемых рекомендациями Европейского общества кардиологов как нормальные. Регуляция ритма осуществлялась преимущественно на гуморально-метаболическом уровне, установлено снижение активности парасимпатической отдела вегетативной регуляции [2]. У больных гипертоническим вариантом ХГН выявлены изменения, характеризующие усиление симпатического контроля за работой сердца: уменьшение SDNN, RMSSD, pNN 50, мощности высокочастотных колебаний (HF) и увеличение отношения LF/HF.

При проведении корреляционного анализа выявлены достоверные обратные корреляционные связи между временными параметрами BPC (SDNN, RMSSD) и СРПВ (r=-0.47; r=-0.58 соответственно, при p<0.05), между СРПВ и общей мощностью спектра (r=-0.51, p<0.01). Прямая корреляционная зависимость определена между СРПВ и индексом LF/HF (r=0.47, p<0.05). Обратная зависимость установлена между индексом аугментации и SDNN (r=-0.43, p<0.05), индексом аугментации и HF (r=-0.39, p<0.05).

Полученные данные подтверждают патогенетическую значимость нарушений ВРС в прогрессировании жесткости и снижении эластичности сосудистой стенки у больных НАГ.

Наиболее важным в оценке эффективности терапии больных с АГ является степень ее влияния на уровень АД. Именно адекватный контроль АД в значительной мере позволяет предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений и в конечном итоге увеличить продолжительность жизни пациентов. Анализ результатов амбулаторных измерений АД выявил достаточно высокую гипотензивную активность зофеноприла. В целом по группе уровень САД достоверно снизился на 18,6%, ДАД – на 16,6%. Все пациенты, закончившие исследование, либо достигли целевого уровня по САД, либо снизили его на 10 мм рт. ст. и более. Только 3 пациента из группы имели снижение ДАД менее чем на 10 мм рт. ст и не перешли планку 90 мм рт. ст. В современной ситуации контроль АД не может быть единственным критерием оценки результатов терапии. Большее значение начинают приобретать терапевтические технологии, обладающие органопротективным действием. В связи с этим в последние годы прослеживается тенденция к увеличению способов оценки состояния органов-мишеней. В частности, жесткость артерий, определяемая по скорости пульсовой волны, показала себя независимым предиктором смертности гипертензивных пациентов [8, 10]. Под влиянием ИАПФ (зофеноприла) параметры жесткости сосудистого русла при ХГН изменились в сторонуувеличенияРТГ на 9,1%, увеличения максимальной скорости нарастания артериального давления (dP/dt)_{max} (мм рт.ст./сек.) на 23,2% (p<0,001). Индекс ригидности (ASI) снизился на 9,9±0,2% (p<0,05). Индекс аугментации (Alx), определяющий эластичность сосудистой стенки, уменьшился в среднем в 1,7 раза



(р<0,001). После проведенного лечения у больных ХГН установлено достоверное снижение СРПВ на 9.1% (р<0.005).

Анализ показателей вегетативного статуса после лечения установил положительную динамику временных параметров ВСР. После 12 месяцев лечения зофеноприлом выявлено значимое снижение ЧСС у обследованных больных. Также определено достоверное увеличение показателя SDNN на 17,2% по сравнению с исходными цифрами до лечения.

После 12 месяцев терапии зофеноприлом величина показателя среднеквадратичного различия между продолжительностью последовательных синусовых интервалов R-R (RMSSD) повысилась более чем в 1,8 (р<0,05) раза, что свидетельствует о повышении вегетативной активности. Коэффициент вариации CV при этом существенно не изменился, величина pNN50 возросла в сравнении с исходными значениями. При анализе спектральных характеристик на фоне лечения зофеноприлом у пациентов НАГ через 12 месяцев лечения выявлено достоверное повышение общей мощности спектра (ТР) на – 17,5% (р<0,05), достигнуто увеличение показателя HF в 1,4 раза (p<0,05), также отмечена тенденция к увеличению показателя LF, имеющего смешанное происхождение (симпатическое и парасимпатическое). Следует отметить увеличение активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, проявившееся достоверным снижением симпатовагального индекса (LF/HF) после лечения на 15,7% (p<0,05). Полученные данные свидетельствуют об уменьшении вегетативного дисбаланса у обследованных больных ХГН на фоне терапии.

Таким образом, на фоне терапии достигнуто достоверное повышение значений параметров, характеризующих активность вагусной эфферентной импульсации, при снижении параметров, отражающих активность симпатической системы (достоверное уменьшение отношения LF/HF; повышение доли высокочастотных колебаний спектра и показателей, характеризующих кратковременную – RMSSD, pNN 50 и долговременную – SDNN вариабельность сердечного ритма).

Полученные результаты свидетельствуют о корригирующем влиянии зофеноприла на вегетативный дисбаланс, являющийся важным звеном повышения жесткости сосудистого русла при ХГН, что потенциально связано с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных.

Выводы.

- y больных гипертоническим вариантом ХГН изменения структурнофункциональных свойств артериального русла характеризуются увеличением индексов аугментации и ригидности, скорости пульсовой волны.
- 2. При гипертоническом варианте ХГН имеет место вегетативная дисрегуляция сердечного ритма с преобладанием симпатической активации.
- 3. Повышение артериальной жесткости у больных гипертоническим вариантом ХГН коррелирует с углублением вегетативной дисрегуляции ритма сердца.
- 4. Зофеноприл обладает корригирующим влиянием на вегетативную дисфункцию и жесткость артериального русла при гипертоническом варианте хронического гломерулонефрита.

Литература

- 1. Артериальная гипертония при хроническом гломерулонефрите: частота выявления и эффективность лечения / И.М. Куприна, С.А. Мартынов, М.Ю. Швецов и др. // Тер. архив. – 2004. – №9. C. 10-15.
- 2. Баевский, Р.М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. -2001. – №3. – C. 106-127.
- 3. Боровков, а Н.Ю. Суточная динамика артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом с артериальной гипертензией и сохраненной функцией почек / Н.Ю. Боровкова // Клин. мед. – 2009. – №6. – С. 19-22.
- 4. Болдуева, С.А. Оценка вегетативной регуляции ритма сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда / С.А. Болдуева, В.С. Жук, И.А. Леонова и др. // Российский кардиологический журнал. – 2002. - № 5 (37). - C. 13-18.
- 5. Вегетативный дисбаланс у больных с метаболическим синдромом: роль в развитии гиперфильтрации – раннего маркера поражения почек / Горностаева Е.Ю., Новикова М.С., Белобородова А.В. с соавт. // Тер. архив. – 2010. – №6. – С. 49-53.
- 6. Иваненко, В.В. Взаимосвязь показателей жесткости сосудистой стенки с различными сердечно-сосудистыми фаторами риска / В.В. Иваненко, О.П. Ротарь, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т15, №3. – С. 15-18.
- 7. Динамика показателей упругости сосудистой стенки у больных сердечной недостаточностью, перенесших острый инфаркт миокарда / С.В. Недогода, О.В. Илюхин, В.В. Иваненко и др. // Сердечная недостаточность. – Т. 4., №2. – 2009. – С.95-98.



- 8. Информативность показателей вариабельности сердечного ритма в выявлении диагностически значимых нарушений сердечно-сосудистой системы на этапе скрининга / Н.А. Рудникова, П.В. Стручков, О.С. Цепа и др. // Функц. диагностика – 2010. – №3. – С. 10-21.
- 9. Кобалава, Ж.Д. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Б.А. Баркова, С.В. Виллеваяце // Кардиоваск. терапия и профилакт. – 2006. - №5. - C.10-16.
- 10. Князева, Л.И. Динамика показателей цитокинового статуса, факторов роста и эластичности сосудистого русла у больных ревматоидным артритом на фоне лечения ритуксимабом / Л.И. Князева, Н.С. Мещерина, И.И. Горяйнов // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2012. - Nº2. - C.60-66.
- 11. Мартынов, С.А. Синдром артериальной гипертензии у больных хроническим гломерулонефритом: дис. канд. мед. наук / С.А. Мартынов: 14.00.48 – нефрология. – М., 2004. – 172 с.
- 12. Шляхто, Е.В. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2003. – Т. 9, № 3. – C. 81-88.
- 13. Preoelence of hypertension in real disease / N. Ridno, J. Luno, Garsia de Vinuesa et al. // Nephrol. Dial. Transplant. - 2001. - 16 (suppl. 1). - P. 70-73.

IMPACT OF TREATMENT ON HEART RATE VARIABILITY AND VESSEL WALL RIGIDITY PARAMETERS IN PATIENTS WITH RENAL HYPERTENSION

L.I. KNYAZEVA N.A. MIKHALEVSKAYA S.V. SVIDOVSKAYA L.A. KNYAZEVA

Kursk State Medical University

e-mail: kafedra_n1@bk.ru

We evaluated parameters of heart rate variability (HRV), parameters of structural-functional properties of vessel wall in 56 patients with the hypertonic variant of chronic glomerulonephritis (CG). Rigidity increase (increase of pulse wave transmission velocity) and elasticity decrease (increase of augmentation and rigidity indices) were determined, they were more prominent in patients with the hypertonic variant of CΠ compared with the control group (n=24). We found out that all examined patients had autonomic dysfunction with the prevalence of sympathetic activation. Significant correlation relationships were determined between parameters of heart rhythm autonomic regulation and rigid-elastic properties of vessels in patients with the hypertonic variant of CG. It was determined that zofenopril had corrective impact on disturbances of HRV and rigid-elastic properties of the vessel wall in patients with renal hypertension.

Keywords: heart rate variability, vessel wall rigidity and elasticity, hypertonic variant of chronic glomerulonephritis, renal hypertension, zofenopril.