

ВЗАИМОСВЯЗЬ ХАРАКТЕРА НАРУШЕНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ СОСУДИСТОЙ РЕАКТИВНОСТИ К ВАЗОАКТИВНЫМ ВЕЩЕСТВАМ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Лифшиц Г.И., Николаева А.А., Николаев К.Ю.

Новосибирский государственный университет, медицинский факультет; НИИ терапии СО РАМН

Резюме

В работе изучалось влияние изменения параметров периферической сосудистой реактивности на антигипертензивную эффективность β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов кальция у пациентов с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фармакотерапия, периферическая сосудистая реактивность.

Выбор варианта фармакологической антигипертензивной терапии больных артериальной гипертензией (АГ) в настоящее время определяется, как правило, рекомендациями ВОЗ (1999) и эмпирическим путем. Это в ряде случаев приводит к неудачным назначениям, а следовательно к неадекватному снижению АД и увеличению сроков госпитализации или числа посещений пациентом врача, снижая таким образом экономическую эффективность медицинского обслуживания [1]. Исходя из этого, быстрый, а главное, осознанный, подбор оптимального медикаментозного средства остается актуальной задачей клинической кардиологии. Использование показателей сосудистой реактивности (СР) к вазоактивным веществам (ВАВ) — норадреналину и гистамину — в качестве критериев выбора рационального антигипертензивного препарата являлось нашей попыткой патогенетически обоснованной терапии АГ.

Цель данной работы — изучить эффективность применения β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов Са у больных АГ при различных нарушениях периферической сосудистой реактивности к прессорным и депрессорным агентам.

Материалы и методы

Участники фармакологического исследования

В простое открытое фармакологическое исследование включены данные 49-ти последовательных госпитальных, а затем амбулаторных пациентов Фонда «МСЧ № 168» и ЦКБ СО РАН, г. Новосибирск, в возрасте 40-55 лет с артериальной гипертензией, установленной по стандарту ВОЗ/МОАГ 1999 г. [2]. Отбор больных проводился в порядке их поступления на лечение. Схема исследования обсуждена на этическом комитете МСЧ № 168. Все пациенты дали информированное согласие на участие в обследовании.

Критерии включения:

- мужской пол;
- возраст 30 — 60 лет;
- АГ 1–2 градации по стандарту ВОЗ/МОАГ 1999г.;

Критерии исключения:

- АГ 3 градации по стандарту ВОЗ/МОАГ 1999 г.;
- среднее АД 180/110 и более при 2-х двукратных измерениях, проведенных во время исследования;
- наличие анамнестических, клинических, электрокардиографических, эхокардиографических и биохимических доказательств: стенокардии; перенесенного инфаркта миокарда; хронической сердечной недостаточности выше II функционального класса по NYHA; мозгового инсульта; транзиторных ишемических мозговых атак; нефропатии; болезней периферических артерий; сахарного диабета; других заболеваний внутренних органов в тяжелой стадии или фазе обострения;
- прием антигипертензивных препаратов в ближайшие 72 часа перед исследованием;
- противопоказания к назначению ингибиторов АПФ, β -адреноблокаторов и антагонистов Са.

Определение сосудистой реактивности к БАБ

Каждому участнику фармакологического тестирования определялись параметры периферической сосудистой реактивности к вазоактивным веществам. Был использован метод фотоплетизмографии, при котором кожный кровоток оценивался по амплитуде светового сигнала, отраженного от кожи [3]. СР реактивность определялась к БАБ вазопрессорного действия — норадреналину в концентрации 2×10^{-5} г/мл и к БАБ вазодилаторного действия — гистамину в концентрации 2×10^{-7} г/мл, введенных внутривенно. Расчет амплитуды сосудистой реакции для каждого БАБ проводился по формуле:

$$(A_{\text{контроль}} - A_{\text{БАБ}}) / A_{\text{БАБ}} \times 100 (\text{у.е.})$$

Где $A_{\text{контроль}}$ — амплитуда светового сигнала, отраженного от интактной кожи, $A_{\text{БАБ}}$ — амплитуда светового сигнала, отраженного от кожи в месте введения БАБ. Полученный результат выражался в условных единицах, отражающих степень изменения местного кровотока под влиянием определенной концентрации БАБ. Воспроизводимость метода фотоплетизмографии составила $95 \pm 1,5\%$. В зависимости от изменения показателей СР все участники исследования были разделены на три группы:

– группа из 20 мужчин (средний возраст – $49 \pm 6,1$ лет) с артериальной гипертензией 2 степени 2-3 категории риска (ВОЗ/МОАГ 1999г.) с повышенной СР к норадреналину (> 40 у.е.) и нормальной СР к гистамину ($20-40$ у.е.)

– группа из 17 мужчин (средний возраст – $53 \pm 6,2$ лет) с артериальной гипертензией 2 степени 2 – 3 категории риска (ВОЗ/МОАГ 1999г.) с повышенной СР к норадреналину (> 40 у.е.) и сниженной СР к гистамину (< 20 у.е.)

– группа из 12 мужчин (средний возраст – $51 \pm 7,1$ лет) с артериальной гипертензией 2 степени 2-3 категории риска (ВОЗ/МОАГ 1999 г.) с нормальной СР к норадреналину ($20-40$ у.е.) и сниженной СР к гистамину (< 20 у.е.)

Протокол фармакологического исследования

Фармакологическое исследование проводилось по следующей схеме:

– определение сосудистой реактивности к БАБ для формирования клинических групп, а также допустимое измерение АД перед назначением любого из трех антигипертензивных препаратов проводили после отмены любой предшествующей фармакологической терапии в течение 72 часов отмывочного периода (данный срок превышал 5 периодов полувыведения всех назначаемых нами и использованных пациентами до вовлечения в исследование препаратов)

– во всех трех группах после 72 часов отмывочного периода последовательно, в одном и том же порядке, назначали 2-недельные курсы гипотензивной монотерапии 20 мг/сут эналаприла (Enap, «KRKA»), 40 мг/сут нифедипина-ретарда (Cordipin-retard, «KRKA») и 50 мг/сут метопролола (Egilock, «Egis»)

– после-тестовое измерение АД осуществляли на 14-й день каждого цикла терапии

– все исследования проводили натощак в первой половине дня

– за 30 минут до начала исследования исключались физические и психологические нагрузки, курение и употребление тонизирующих напитков (кофе, чай)

– после не менее чем 5-минутного отдыха в положении сидя с интервалом в 2 минуты проводили из-

мерение АД на правой руке пациента осциллометрическим полуавтоматическим прибором фирмы «Omron» (автоматическое измерение использовали для исключения субъективности исследования). При расхождении результатов двух измерений на 5 мм рт. ст. и более производили третье дополнительное измерение АД. При анализе использовали средние показатели АД.

Анализ данных

Анализ и графическую визуализацию данных осуществляли на персональном компьютере посредством пакетов программ SPSS (версия 10.0) и STATISTICA (версия 5.5). Использовали методы описательной статистики и мультивариативный линейный регрессионный анализ. Межгрупповые сравнения средних проводили при помощи t-теста. Критерием статистической достоверности считали уровень $p < 0,05$. Используемые нами в работе количественные параметры были тестированы на соответствие функции нормального распределения с помощью критерия нормальности Колмогорова – Смирнова. В тексте и таблицах количественные данные представлены как среднее значение с мерой вариации в виде стандартного отклонения ($M \pm \sigma$).

Результаты и обсуждение

Группа лиц с повышенной СР к норадреналину и нормальной СР к гистамину состояла из наиболее молодых участников в сравнении с двумя другими группами (табл. 1). Антропометрические параметры в трех обследованных группах существенно не отличались. Систолическая и диастолическая АД были более выражены во второй группе больных. Первая и третья группы достоверно отличались уровнем диастолического АД. Среднее АД – интегральный показатель, на который мы опирались при проведении фармакологического исследования, в второй группе пациентов достоверно превышал величины, зафиксированные в остальных группах. Межгрупповые различия в исходных показателях АД не могли оказать существенного влияния на конечные результаты исследования, так как в каждой из клинических

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика трех групп больных с различной сосудистой реактивностью к норадреналину и гистамину перед тестированием антигипертензионных препаратов ($M \pm \sigma$)

Параметры	Группа 1 ↑СРН (n=20)	Группа 2 ↑СРН и ↓СРГ (n=17)	Группа 3 ↓СРГ (n=12)	p1-2	p1-3	p2-3
Возраст	$49 \pm 6,1$	$53 \pm 6,2$	$51 \pm 7,1$	нз	нз	нз
ИМТ	$26 \pm 3,2$	$27 \pm 4,1$	$28 \pm 4,2$	нз	нз	нз
АДС	$162 \pm 5,1$	$170 \pm 5,3$	$160 \pm 6,1$	$< 0,0001$	нз	$< 0,0001$
АДД	$98 \pm 4,1$	$106 \pm 4,2$	$104 \pm 5,1$	$< 0,0001$	$< 0,0008$	нз
АД ср	$130 \pm 4,2$	$138 \pm 5,1$	$132 \pm 5,2$	$< 0,0001$	нз	$< 0,0037$

Таблица 2

Динамика АД в группе больных с повышенной СР к норадреналину и нормальной СР к гистамину при последовательном 2-недельном воздействии тремя антигипертензивными препаратами (M±σ)

Воздействие:	До лечения			После лечения			Δ Адср (%)
	АДС	АДД	Адср	АДС	АДД	Адср	
Эналаприл	162± 5,1	98± 4,1	130± 4,2	139± 5,1	89± 3,1	114± 4,2	12±3,1
Нифедипин-ретард	159± 5,2	96± 4,1	128± 4,2	149± 5,3	90± 4,1	120± 4,2	6±3,1
Метопролол	156± 5,3	94± 4,2	125± 4,1	134± 4,1	84± 4,2	109± 4,1	13±3,2

Примечание: p1-2<0,0001; p1-3<0,3070; p2-3<0,0001.

групп последовательно тестировались все три антигипертензивных препарата, а их эффективность оценивалась по относительному снижению артериального давления. Тем не менее, мы контролировали до-тестовые параметры АД, используя мультивариативную линейную регрессионную модель.

В 1-й группе абсолютные до-тестовые показатели систолического, диастолического и среднего АД в течение фармакологического исследования последовательно снижались (табл. 2), что может быть объяснено адаптацией пациентов к проводимым процедурам, а также положительным психологическим эффектом от пребывания в стационаре и последующего наблюдения на амбулаторном этапе. Минимальные значения АД систолического, АД диастолического и среднего АД (Адср) отмечены после лечения метопрололом, промежуточные – после лечения эналаприлом и максимальные – нифедипином-ретардом. При назначении двух первых указанных препаратов достигалось целевое АД (<140/90 мм рт. ст.). Для корректного анализа эффективности терапии мы использовали показатели среднего АД. Метопролол, незначимо опережая эналаприл (13% и 12% снижения Адср соответственно), в группе больных АГ с изолировано высокой СР к норадреналину показал себя как наиболее действенный антигипертензивный агент. Следует подчеркнуть, что данный результат не зависел от до-тестовых уровней АД.

Во 2-й группе до-тестовые показатели систолического, диастолического и среднего АД в течение фармакологического исследования последовательно снижались (табл. 3). Целевое АД (<140/90 мм рт. ст.) не было достигнуто ни на одной из трех терапевтических ступеней. Максимальное относительное снижение Адср (12%) зарегистрировано после лече-

ния эналаприлом. Эффективность нифедипина-ретарда и метопролола достоверно уступала действию эналаприла (8% снижения Адср в том и другом случае). Таким образом, можно утверждать, что в группе больных АГ с одновременно высокой СРН и низкой СРГ ингибитор ангиотензинпревращающего фермента – эналаприл является наиболее предпочтительным препаратом для контроля АД. Преимущественная антигипертензивная эффективность эналаприла не была связана с различиями в величинах АД перед началом каждой новой фазы лечения.

В 3-й группе тенденция постепенного снижения до-тестовых показателей систолического, диастолического и среднего АД по мере приближения к третьей фазе фармакотерапии, характерная для двух первых групп сохранялась (табл. 4). Однако в отличие от первых двух клинических групп наименьшие абсолютные послетестовые величины АДС, АДД и Адср отмечены не на последней, а на второй стадии подбора антигипертензивного средства – т.е. после 2-недельного лечения нифедипином-ретардом. Терапия нифедипином-ретардом и метопрололом достигала целевого АДС (<140 мм рт. ст.) и позволила приблизиться к целевому АДД (<90 мм рт. ст.). Максимальное снижение Адср от исходного значения (11%) отмечено в результате воздействия нифедипина-ретарда, промежуточное снижение (9%) – после лечения эналаприлом, а минимальное (7%) – после лечения метопрололом. Представленные данные продемонстрировали, что в группе больных АГ с изолированно низкой СР к гистамину дигидропиридиновый антагонист кальция нифедипин-ретард проявляет себя как наиболее эффективный препарат, снижающий АД. Как и в двух первых клинических группах различия в антигипертензивном

Таблица 3

Динамика АД в группе больных с повышенной СР к норадреналину и пониженной СР к гистамину при последовательном 2-недельном воздействии тремя антигипертензивными препаратами (M±σ)

Воздействие:	До лечения			После лечения			Δ Адср (%)
	АДС	АДД	Адср	АДС	АДД	Адср	
Эналаприл	170± 5,3	106± 4,2	138± 5,1	147± 5,1	95± 4,1	121± 4,2	12±3,2
Нифедипин-ретард	166± 5,2	100±4,1	133± 4,1	149± 5,2	96± 4,1	122± 4,1	8±3,1
Метопролол	162± 5,1	98± 4,3	130± 4,2	146± 5,2	94± 4,2	120± 4,1	8±3,1

Примечание: p1-2<0,0031; p1-3<0,0028; p2-3<1,0.

Таблица 4

Динамика АД в группе больных с пониженной СР к гистамину и нормальной СР к норадреналину при последовательном 2-недельном воздействии тремя антигипертензивными препаратами ($M \pm \sigma$)

Воздействие:	До лечения			После лечения			Δ Адср (%)
	АДС	АДД	Адср	АДС	АДД	Адср	
1 Эналаприл	160± 6,1	104± 5,1	132± 5,2	146± 5,2	94± 4,1	120± 4,3	9±4,1
2 Нифедипин-ретард	154± 5,3	102± 4,2	128± 4,2	138± 5,1	90± 4,1	114± 4,1	11±4,2
3 Метопролол	150± 5,3	98± 4,1	124± 4,1	139± 5,2	91± 4,2	115± 4,1	7±4,1

Примечание: p1-2<0,2505; p1-3<0,2450;p2-3<0,0243

действию примененных медикаментов не определялись исходным АД.

В результате проведенного исследования нами выявлены различные варианты изменения периферических сосудистых реакций у пациентов с АГ.

Детекция подобных нарушений возможна и на более раннем уровне – при обследовании здоровых мужчин с наличием наследственной отягощенности по АГ. У этих пациентов отмечено в среднем по группе повышение сосудистой реактивности к норадреналину, снижение – к гистамину, выявлены нарушения экскреции натрия, адреналина, норадреналина, что показано в работах [4, 5]. У больных с начальной степенью АГ зафиксирована гиперреактивность сосудов к норадреналину, ассоциированная с высоким содержанием кортизола и инсулина в сыворотке крови.

Значительные изменения СР к вазопрессорам и вазодилататорам отмечены и при различных вариантах течения острого коронарного синдрома (прогрессирующей стенокардии и ОИМ), когда на фоне высокого психоэмоционального и болевого стресса, дислипотеинемии и гипоксии резко меняются показатели сосудистых, гормональных и метаболических реакций [6].

При сочетании АГ и ИБС усугубляются процессы тканевой гипоксии, значительно увеличивается скорость декарбоксилирования аминокислот, что ведет к максимальному образованию гистамина из гистидина, и, чем выше степень гипоксии, тем активнее эти процессы. Было показано, что реакция здоровых людей на стресс характеризовалась повышением содержания гистамина крови на фоне неизменной СР к гистамину [7]. Можно предположить, что у данных пациентов сосудистый ответ к вазодилататорам удерживается на исходном уровне посредством быстрой инактивации эндогенного гистамина гистаминметилтрансферазой и диаминооксидазой.

Таким образом, комплексные подходы к изучению состояния микроциркуляторного русла, сосудистого и гормонального баланса создали предпосылки для дифференцированного лечения пациентов с сердечно-сосудистой патологией, что и продемонстрировано в данной работе.

Как видно из полученных результатов, степень антигипертензивного эффекта стандартных терапевтических доз трех различных по фармакологическому действию препаратов ассоциирована с характером нарушения сосудистой реактивности. В группе больных АГ с преимущественным увеличением вазопрессорной активности (повышение СР к норадреналину при нормальной СР к гистамину) максимально действенным является β -адреноблокатор – метопролол [8, 9]. В группе больных с одновременным нарушением прессорной и депрессорной функции сосудов наивысшую антигипертензивную эффективность демонстрирует ингибитор ангиотензинпревращающего фермента – эналаприл [10-13]. В группе пациентов с изолированно сниженной вазодепрессорной функцией (пониженная СР к гистамину) предпочтительнее других проявил себя пролонгированный антагонист кальция дигидропиридинового ряда – нифедипин-ретард [14-16].

Таким образом, выявленная нами эффективность того или иного из вышеперечисленных препаратов у больных с разным типом сосудистой реактивности к ВАВ, возможно, позволит увеличить точность уже первого назначения при необходимости фармакологической терапии АГ.

Выводы

1. У пациентов с АГ нарушения параметров периферических сосудистых реакций выявляются на ранних стадиях заболевания.

2. Эффективность антигипертензивной фармакотерапии зависит от характера сосудистой реактивности к вазоактивным веществам. В группе больных АГ с повышением СР к норадреналину максимально действенным является β -блокатор – метопролол, в группе больных с одновременным изменением прессорного и депрессорного звена – ингибитор АПФ эналаприл и в группе пациентов с изолированно сниженной СР к гистамину – дигидропиридиновый антагонист кальция нифедипин-ретард.

3. Для обеспечения оптимизации терапии АГ рекомендуется определение показателей сосудистой реактивности к норадреналину и гистамину в качестве критериев выбора рационального антигипертензивного препарата.

Литература

1. Мартынов А.И., Пиляревский С.Р., Остроумова О.Д., Нестерова М.В., Мамаев В.И. Фармако-экономические аспекты лечения эссенциальной гипертензии // Тер. архив: Обзоры. -2001. -№9. -С. 82.
2. Guidelines for the Management of Hypertension. 1999 World Health Organization -International Society of Hypertension. // J. Hypertens -1999. -№17. -Р. 151 -185.
3. Штеренталь И.Ш., Мержиевская В.М. Исследование реактивности сосудов кожи к вазоактивным факторам методом фотоплетизмографии. Естественные науки на службе здравоохранения. -Новосибирск: Наука. -1980. -С. 130 -131.
4. Штеренталь И.Ш., Николаев К.Ю., Скворцова Ю.Н. и др. Особенности прессорных механизмов регуляции сосудистого тонуса у здоровых людей с наследственной отягощенностью по гипертонической болезни / Генетика человека и патологии. -Материалы 2-й итоговой конф. -Томск. -1992. -С. 143 -144.
5. Пиковская Н.Б., Подколотная О.А., Николаев К.Ю. и др. Межэндокринные взаимодействия у больных НАГ с синдромом ВСД и без него // Физиология человека. -1995. -Т. 21, №2. -С. 110 -115.
6. Якобсон Г.С., Куимов А.Д., Антонов А.Р., Николаева А.А. Стресс, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда. -Новосибирск, 1996. -130 с.
7. Николаев К.Ю., Скворцова Ю.Н., Николаева А.А. Сосудистая реактивность и липидо-гормональные взаимоотношения у больных с ранними стадиями гипертонической болезни // Тер. архив. -1996. -№12. -Деп во ВНИИМИ №3735В-96.11
8. Леонова М.В., Демонова А.В., Белоусов Ю.Б. Гипотензивная эффективность метопролола по данным суточного мониторинга артериального давления // Кардиология: Артериальная гипертензия. -2000. -№3. -С. 22.
9. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Бета-адреноблокаторы. -М.: 1996. - 96 с.
10. Богачев Р.С., Базина И.Б., Долгинцева С.А. и др. Влияние эналаприла на состояние миокарда левого желудочка и механизмы атерогенеза у больных артериальной гипертензией // Кардиология: Артериальная гипертензия. -2000. -№12.
11. Задионченко В.С., Хруленко С.Б., Адашева Т.В. и др. Применение аналаприла у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями // Кардиология: Артериальная гипертензия. -2000. -№10. -С. 38.
12. Тепляков А.Т., Гарганеева А.А., Браславская Т.Г. и др. Влияние ингибитора АПФ аналаприла на состояние гемодинамики и тканевого транскапиллярного обмена кислорода у больных ИБС, отягощенной артериальной гипертензией // Кардиология. -1998. -№10. -С. 37 -40.
13. Berkenboom G., Brekine D., Unger P. et al. Chronic angiotensin-converting enzyme inhibition and endothelial function of rat aorta // Hypertension (Dallas). -1995. -V.26, №5. -Р. 738 -743.
14. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Сравнительная безопасность применения антагонистов кальция у больных артериальной гипертензией: проблема доказательств // Тер. архив: Оригинальные статьи. -2001. -№10. -С. 73.
15. Карпов Ю.А. Применение антагонистов кальция у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: современное состояние вопроса // Кардиология: Обзоры. -2000. -№10. -С. 52.
16. Becker R.C., Gore J.M. Adjunctive use of beta-adrenergic blockers, calcium antagonists and other therapies in coronary thrombolysis // Amer. J. Cardiol. -1991. -Vol. 67(3). -С. 25A -31A.

Abstract

The authors studied the influence of peripheral vascular reactivity dynamics on antihypertensive efficacy of beta-adrenoblockers, ACE inhibitors, and calcium antagonists, in hypertensive patients.

Keywords: Arterial hypertension, pharmacotherapy, peripheral vascular reactivity.

Поступила 16/04-2004