

Влияние нифедипина и лозартана на эндотелиальную функцию у больных артериальной гипертензией и с некоторыми факторами риска при острой фармакологической пробе

М.О. Аргунова, А.Г. Автандилов

ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава». Москва, Россия

Nifedipine and losartan effects on endothelial function during acute pharmacological test in arterial hypertension patients with various risk factors

M.O. Argunova, A.G. Avtandilov

Russian Medical Academy of Post-Diploma Education, State Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Изучить влияние на эндотелиальную функцию (ЭФ) нифедипина и лозартана у больных артериальной гипертензией (АГ) и с некоторыми факторами риска при проведении острой фармакологической пробы (ОФП).

Материал и методы. В исследование включены 94 пациента с АГ I степени, которые были разделены на три группы: I – 31 пациент с АГ и ожирением – индекс массы тела (ИМТ) в среднем $34,7 \pm 3,37$ кг/м²; II – 32 курящих пациента с АГ и ИМТ в среднем $23,5 \pm 2,19$ кг/м²; III группа – 31 пациент с АГ и сочетанием 2 ФР (ожирение и курение) с ИМТ в среднем $35,1 \pm 3,72$ кг/м². Средний возраст – $47,9 \pm 8,2$ года. Средняя продолжительность АГ в I группе – $12,4 \pm 2,0$ года, II – $11,0 \pm 1,8$ года, III – $11,8 \pm 1,7$ года. В качестве препарата сравнения использовали блокатор рецепторов ангиотензина II лозартан. Пациентам выполнены: общеклиническое обследование, исследование эндотелий-зависимой вазодилатации, измерение диаметра (Д) общей сонной артерии и плечевой артерии (ПА) методом дуплексного сканирования, определение линейных скоростей кровотока – пиковой систолической скорости, максимальной конечной диастолической скорости, усредненной по времени максимальной скорости, а также индекса периферического сопротивления. Включенные в исследование получали однократно антигипертензивные препараты: нифедипин в дозе 20 мг и лозартан в дозе 100 мг.

Результаты. Сравнительный анализ эффективности двух препаратов выявил улучшение среднего значения вазодилатирующей ФЭ при ОФП как с нифедипином, так и с лозартаном. После ОФП с нифедипином достоверное увеличение Д ПА наблюдалось у больных I и III групп; с лозартаном указанные изменения отмечались в III группе.

Заключение. Нифедипин улучшает ЭФ у больных АГ с различными ФР.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, факторы риска, нифедипин, эндотелиальная функция, острая фармакологическая проба.

Aim. To study nifedipine and losartan effects on endothelial function (EF) during acute pharmacological test (APT) in arterial hypertension (AH) patients with several risk factors (RF).

Material and methods. The study included 94 patients with Stage I AH. All participants were divided into three groups: Group I – 31 AH patients with obesity (mean body mass index (BMI) $34,7 \pm 3,37$ kg/m²); Group II – 32 smokers with AH and mean BMI $23,5 \pm 2,19$ kg/m²; Group III - 31 AH patients with two RF (smoking and obesity) and mean BMI $35,1 \pm 3,72$ kg/m². Mean age was $47,9 \pm 8,2$ years, mean AH duration - $12,4 \pm 2,0$ years in Group I, $11,0 \pm 1,8$ years in Group II, and $11,8 \pm 1,7$ years in Group III. Angiotensin II receptor antagonist losartan was used as a comparison agent. All participants underwent general clinical examination. Endothelium-dependent vasodilatation, diameters of common carotid artery and brachial artery, BA (Duplex method), linear blood flow

velocities (peak systolic, maximal end-diastolic, time-averaged maximal velocities), and peripheral resistance index were measured. The participants received nifedipine (20 mg/d) and losartan (100 mg/d) once.

Results. Comparative analysis of two medications' effectiveness demonstrated improved endothelium-dependent vasodilatation during APT with nifedipine and losartan. After nifedipine APT, BA diameter significantly increased in Groups I and III, after losartan APT – in Group III.

Conclusion. Nifedipine improved EF in AH patients with various RF.

Key words: Arterial hypertension, risk factors, nifedipine, endothelial function, acute pharmacological test.

Артериальная гипертония (АГ) и ее осложнения наряду с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) являются основными причинами инвалидизации и смертности населения в развитых странах [1].

Роль ожирения и курения, одних из самых распространенных факторов риска (ФР) развития и становления АГ давно обоснована и доказана. Избыточная масса тела (МТ) и повышение артериального давления (АД) патогенетически тесно связаны. В результате ожирения развивается АГ, а АГ в свою очередь способна снизить чувствительность периферических тканей к инсулину и в последующем привести к ожирению [2]. Другим распространенным ФР, усугубляющим течение АГ, является табакокурение. Курение сигарет способствует развитию ССЗ посредством нескольких механизмов, вызывая повышение уровня фибриногена, активности тромбоцитов и вязкости крови. Увеличивается сосудистый тонус и развивается эндотелиальная дисфункция (ЭД) [3].

В настоящее время проблема лечения АГ, несмотря на наличие большого арсенала антигипертензивных средств, по-прежнему актуальна. Одним из основных направлений клинических исследований в этой области служит совершенствование методов антигипертензивной терапии с учетом особенностей молекулярно-клеточных механизмов развития болезни и фармакодинамики препаратов [4]. Особое внимание привлечено к оценке функции эндотелия (ФЭ) сосудистой стенки, имеющей важное значение в регуляции сосудистого тонуса и местного кровотока [5]. Непосредственная роль принадлежит АГ в формировании ЭД [6], при которой происходит снижение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и нарушается образование сосудистых факторов гемостаза, генерация ряда вазоактивных веществ, в частности оксида азота (NO).

Одним из важных аспектов проблемы является поиск оптимальных путей медикаментозной коррекции АГ. Поскольку эмпирический подход рассматривают основным в назначении антигипертензивных препаратов, успешным является метод их индивидуального подбора – проведение острых фармакологических проб (ОФП) [7,8]. Метод основан на изучении фармакодинамического действия однократной дозы того или иного препарата и позволяет

оценить индивидуальную чувствительность к нему, его переносимость и степень снижения АД, а также ориентировочно прогнозировать эффективность длительной терапии выбранным средством [8]. Литературные данные свидетельствуют о разработке прогностических критериев эффективности курсовой терапии по результатам ОФП с антагонистами кальция (АК) и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [10].

Существующие сегодня методы, позволяют изучать степень изменения реакции сосудистого эндотелия при использовании препаратов различных фармакологических групп.

Материал и методы

В исследование включены 94 пациента с АГ I-II степеней (ст.) в возрасте 22-65 лет (средний возраст $47,9 \pm 8,2$), которые были разделены на три группы: I – 31 пациент с АГ и ожирением; II – 32 курящих пациента с АГ; III – 31 пациент с АГ и сочетанием 2 ФР (ожирение и курение). У больных АГ I и III групп индекс МТ (ИМТ) $> 25 \text{ кг/м}^2$, во II группе ИМТ в среднем составил $23,5 \pm 2,19 \text{ кг/м}^2$.

Диагноз АГ ставился на основании данных анамнеза, стабильного повышения систолического (САД) ≥ 140 -149 мм рт.ст. и/или диастолического (ДАД) ≥ 90 -109 мм рт.ст. по результатам трехкратного измерения АД (таблица 1).

В исходное обследование пациентов входило измерение диаметра (Д) общей сонной артерии (ОСА) и плечевой артерии (ПА) методом дуплексного сканирования на аппарате LOGIQ-7 (США) с использованием линейного датчика 7,5-13 МГц. У всех пациентов в спектральном доплеровском режиме определяли линейные скорости кровотока (ЛСК): пиковую систолическую скорость (V_{ps}), максимальную конечную диастолическую скорость (V_{ed}), усредненную по времени максимальную скорость (TAMX) а также индекс периферического сопротивления (RI).

Для определения ЭЗВД выполняли пробу с реактивной гиперемией (ПРГ) с помощью ультразвука высокого разрешения по определенной методике [9].

После проведения ОФП с лекарственными препаратами повторно фиксировались все вышеуказанные параметры. По окончании первичного обследования и при необходимости 10-дневного «отмывочного» периода назначали однократный прием антигипертензивных препаратов двух фармакологических групп: АК нифедипин (Кордафлекс®, ЭГИС, Венгрия) в дозе 20 мг, блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) лозартан в дозе 100 мг ЭЗВД

Таблица 1

Клиническая характеристика больных (M±m)			
Исходные данные	I группа (n=31)	II группа (n=32)	III группа (n=31)
Возраст, лет	47,3±7,9	48,3±10,3	48,4±9,1
Женщины, n (%)	13 (41,9%)	16 (50%)	12 (38,7%)
Мужчины, n (%)	18 (58,1%)	16 (50%)	19 (61,3%)
АГ I ст	23 (74,2%)	28 (87,5%)	15 (48,4%)
АГ II ст	8 (25,8%)	4 (12,5%)	16 (51,6%)
ИМТ, кг/м ²	34,7±3,37	23,5±2,19	35,1±3,72
САД мм рт.ст.	154,8±10,7	148,7±8,6	150,8±11,6
ДАД мм рт.ст.	95,3±4,3	92,8±3,4	97,6±2,8
ЧСС уд./мин.	86,5±5,5	76,7±10,3	76,3±11,1

Таблица 2

Показатель	ОСА			ПА		
	I (n=31)	II (n=32)	III (n=31)	I (n=31)	II (n=32)	III (n=31)
Vps, см/с	44,4±1,3	47,7±1,4	46,2±1,5	85,6±12,4	82,3±11,3	79,8±9,8
Ved, см/с	8,7±0,3	9,0±0,3	8,4±0,3	7,7±3,1	6,6±2,9	6,4±2,9
TAMX, см/с	21,1±0,7	21,6±0,6	20,0±0,6	19,6±9,2	18,5±8,7	17,4±8,2
RI	0,77±0,04	0,72±0,04	0,74±0,05	0,86±0,04	0,92±0,04	0,93±0,06

Таблица 3

Показатель	I группа (n=31)		II группа (n=32)		III группа (n=31)	
	до ОФП	после ОФП	до ОФП	после ОФП	до ОФП	после ОФП
Ved, см/с	7,8±3,1	8,9±3,8	6,1±2,6	7,6±2,9	6,5±2,9	7,7±3,2
Vps, см/с	85,7±12,4	78,5±11,8	79,1±9,7	71,0±9,1	82,1±11,3	74,4±10,2
TAMX, см/с	19,7±9,1	18,5±8,9	17,3±8,2	16,0±7,8	18,1±8,7	16,7±7,9
RI	0,94±0,04	0,90±0,03	0,92±0,03	0,82±0,02	0,94±0,03	0,86±0,02*
Д ПА, см	3,90±0,6	3,98±0,6	4,12±0,3	4,22±0,3	3,85±0,15	4,34±0,15*

Примечание: * - различия достоверны (p<0,05).

оценивали спустя 1,5 ч после приема нифедипина и 1,5 ч после приема лозартана, когда согласно литературным данным наступал их максимальный эффект [17,18]. Интервал между приемами препаратов различных фармакологических групп при ОФП составлял 1-2 суток.

Результаты были обработаны с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica. Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартной ошибки среднего (M±m). Достоверным рассматривался уровень значимости p<0,05.

Результаты

Все включенные больные закончили исследование. Каких-либо побочных эффектов не наблюдалось.

Результаты измерений ЛСК в группах пациентов представлены в таблице 2; различия достоверны в значениях ЛСК и RI в ОСА и ПА. При анализе ЛСК у пациентов исследуемых групп наблюдается тенденция к снижению значений ЛСК и росту RI в артериях крупного и среднего калибра (ОСА и ПА).

Анализ полученных данных показал, что в ОСА максимальное снижение ЛСК с повышением RI отмечалось у пациентов I и III групп. Аналогичная картина изменений была выявлена у пациентов при

регистрации ЛСК в ПА. Максимальные снижения ЛСК с соответствующим повышением RI наблюдались в III группе.

При выполнении ОФП с лозартаном достоверно увеличивался кровоток в ПА, сопровождаемая увеличением Д ПА при ПРГ в III группе пациентов, а в I и II группах наблюдалась лишь тенденция к увеличению значений ЭЗВД. Отмечалось достоверное снижение в группе курящих пациентов и пациентов с ожирением RI (p<0,05), характеризующее состояние периферического тонуса в исследуемом сосудистом бассейне (таблица 3). Вместе с тем у больных АГ с комбинацией ФР отмечена лишь тенденция к снижению RI.

При проведении ОФП с нифедипином наблюдали достоверное увеличение кровотока в ПА, сопровождающееся увеличением Д ПА при ПРГ в I и III группах. Достоверные изменения наблюдались во II и III группах по параметрам Vps (p<0,05) и в I и II группах по изменению RI (p<0,05) (таблица 4).

Обсуждение

При исследовании количественных параметров кровотока в ОСА у пациентов обследованных групп

Таблица 4

Динамика показателей кровотока в ПА при ОФП с нифедипином (M±m)

Показатель	I группа (n=31)		II группа (n=32)		III группа (n=31)	
	до ОФП	после ОФП	до ОФП	после ОФП	до ОФП	после ОФП
Ved, см/с	7,2±3,1	9,2±4,1	6,1±2,9	7,9±3,1	6,2±2,7	7,9±3,2
Vps, см/с	85,0±12,4	73,3±9,8	86,2±8,3	65,1±7,0*	84,5±7,6	70,1±8,4*
TAMX, см/с	19,8±8,9	17,4±8,2	17,5±8,3	15,3±7,4	18,1±6,7	16,0±7,1
RI	0,94±0,03	0,85±0,03*	0,92±0,03	0,83±0,03*	0,90±0,04	0,86±0,03
Д ПА, см	3,80±0,15	4,28±0,15*	4,08±0,3	4,21±0,4	3,81±0,2	4,21±0,1*

Примечание: * - различия достоверны (p<0,05).

наблюдалось снижение параметров ЛСК и увеличение RI. Максимальное снижение показателей ЛСК с повышением RI отмечалось у пациентов в I и III группах. Подобные изменения количественных показателей кровотока являются результатом того, что ожирение как ФР больше воздействует на нарушение регуляции сердечно-сосудистой системы с изменениями параметров центральной гемодинамики и реактивности сосудистой стенки [11,15,16].

Аналогичная картина изменений получена при исследовании фоновых параметров кровотока в ПА у пациентов обследованных групп. У всех больных снизились средние по группе скоростные параметры кровотока и одновременно увеличились RI. Максимальные снижения ЛСК с соответствующим повышением RI наблюдались в III группе, что свидетельствует о низком периферическом сопротивлении в исследуемом сосудистом бассейне и нарушенной нейрогенной регуляции сердечно-сосудистой системы [13], вероятно, за счет большей активации симпатического тонуса у курящих пациентов с ожирением.

В следующем разделе работы были проанализированы влияния нифедипина и лозартана на ЭД у больных АГ с указанными ФР. Не все антигипертензивные средства обладают способностью влиять на обратимость эндотелиального сосудистого повреждения. Ряд экспериментальных и клинических доказательств, свидетельствующих о потенциальной способности воздействия на ЭД, получен в отношении ИАПФ и АК дигидропиридинового ряда [12,14]. Однако окончательные выводы возможны после проведения достаточного количества многоцентровых, рандомизированных исследований в этой области.

При оценке в настоящем исследовании эффективности двух препаратов выявлено улучшение среднего значения вазодилатирующей ФЭ при ОФП как с нифедипином, так и с лозартаном. Прирост Д ПА после ОФП достоверно увеличился с лозартаном в III группе, а с нифедипином в I и III группах. Нифедипин оказывал достоверно лучшее действие на ЭЗВД, чем лозартан.

Таким образом, после ОФП достоверное увеличение Д ПА с нифедипином наблюдалось у больных в I и III группах; после ОФП с лозартаном указанные изменения имели место только в III группе.

Литература

- Guidelines Subcommittee of the World Health Organization. International Society of Hypertension Mild Hypertension Liaison Committee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-83.
- Hubert HB, Feinleib M, Mcnamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation 1983; 67(5): 968-77.
- Fuster V, Gotto AM, Libby P, et al. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 1. Pathogenesis of coronary disease: the biologic role of risk factors. JACC 1996; 27: 964-76.
- Арабидзе Г.Г. Симптоматические артериальные гипертензии. Болезни сердца и сосудов: Руководство для врачей: В 4-х т. Т.3. Под ред. Е.И.Чазова. Москва «Медицина» 1992; 196-226.
- Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. Кардиология 1998; 9: 68-80.
- Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. Hypertension 1995; 25(3): 305-13.
- Колесова М.А. Прогностическая оценка эффективности гипотензивной терапии по результатам однократных медикаментозных проб. Дисс канд мед наук. Москва 1989.
- Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е. Фармакотерапия гипертонической болезни 2002; 35 с.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, et al. Anging is the associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. JACC 1994; 24: 471-6.
- Абасова Л.И. Влияние однократного приема каптоприла и коринфара на результаты велоэргометрической пробой у больных со стенокардией напряжения. Кардиология 1985; 7: 85-9.
- Behringer K, Berta-Piccoli C, Wed man P, et al. Press or factors and cardiovascular press or responsiveness in lean and oemveight normal or hypertensive subjects. Hypertension 1992; 19: 615-20.

12. Schiffrin EL, Deng LY. Structure and function resistance arteries of hypertensive patients treated with a b-blocker or a calcium channel antagonist. *J Hypertens* 1996; 14: 1247-55.
13. O'Rourke MF, Kelly RP. Wave reflection in the systemic circulation and its implications in ventricular function. *J Hypertens* 1993; 11: 327-37.
14. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Nifedipine enhances endothelium-relaxation and inhibits contractions to endothelin-1 and phenylephrine in human hypertension (abstract). *Circulation* 1997; 66(Suppl.1.): 762-3.
15. Hubert H., Feinleib M, McNamara P, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A26 year follow up of participants in the Framingham Hear study. *Circulation* 1983; 73: 968-77.
16. Resnick L, Militianu D, Cunnings A, et al. Direct magnetic resonance determination of aortic distensibility in essential hypertension, relation to age, abdominal, visceral fat, and in situ intracellular free magnesium. *Hypertension* 1997; 30: 654-9.
17. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для практикующих врачей. Москва «Литтерра» 2006; 698-9.
18. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. Москва «Гэотар медицина» 1999; 129-30.

Поступила 10/01-2008