

Клиническое значение признака кинетики кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией

А.В. Барсуков, А.А. Горячева*

Военно-медицинская академия. Санкт-Петербург; *Смоленская государственная медицинская академия. Смоленск, Россия

Clinical value of circulation type in hypertensive patients

A.V. Barsukov, A.A. Goryacheva

Military Medical Academy. St. Petersburg; * Smolensk State Medical Academy. Smolensk, Russia

Цель. Исследовать особенности стресс-индуцированных гемодинамических и нейрогуморальных реакций, клиническую эффективность различных вариантов антигипертензивной монотерапии у больных артериальной гипертензией (АГ) с условно полярными типами гемодинамики (ТГ).

Материал и методы. У 60 больных с пограничной АГ (ПАГ) с гипер- и гипокинетическим ТГ (ГиперКТГ и ГипоКТГ) изучали влияние дозированной интеллектуально-эмоциональной нагрузки (ИЭН) на показатели центральной и периферической гемодинамики, вариационной пульсометрии, секрецию ряда основных стресс-адаптивных гормонов. С учетом принадлежности к тому или иному ТГ у 173 больных АГ I-II степеней среднего возраста сравнивалась клиническая эффективность монотерапии нифедипином, дилтиаземом и пропранололом, и у 44 пациентов молодого возраста с АГ I степени исследовано влияние терапии моксонидином на показатели суточного профиля артериального давления (АД).

Результаты. В ответ на ИЭН больные ПАГ с ГиперКТГ реагировали значимым приростом показателей сердечного выброса и секреции адреналина, а лица с ГипоКТГ — увеличением периферического сосудистого сопротивления и уровня норадреналина в крови. Пропранолол наиболее отчетливо корректировал уровень АД и признаки симпатикотонии у больных АГ с ГиперКТГ, нифедипин и дилтиазем оказались наиболее эффективны у лиц с ГипоКТГ. Моксонидин достоверно улучшил суточный профиль АД (показатели нагрузки давлением, вариабельность АД и степень его ночного снижения) у пациентов с АГ и ГиперКТГ.

Заключение. Характер эмоциогенных сердечно-сосудистых и нейрогуморальных реакций у пациентов с АГ в определенной степени зависит от принадлежности к ТГ. Больные АГ с ГиперКТГ — кандидаты для применения антигипертензивных препаратов с симпатоингибирующим механизмом действия (β-адреноблокаторы, агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов). Наличие ГипоКТГ у больных АГ служит основанием для назначения средств с вазодилатирующими свойствами, в частности антагонистов кальция.

Ключевые слова: Артериальная гипертензия, тип гемодинамики, ментальный стресс, эмоциогенные сердечно-сосудистые и нейрогуморальные реакции, антигипертензивная терапия.

Aim. To investigate stress-induced hemodynamic and neuro-humoral reactions, as well as clinical efficacy of various antihypertensive monotherapies in patients with arterial hypertension (AH) and different hemodynamics types (HT).

Material and methods. Effects of dosed intellectual and emotional stress (IES) on central and peripheral hemodynamics parameters, variation pulsometry, stress-adaptive hormones' levels, were studied in 60 patients with borderline AH (BAH) and hyper- or hypokinetic HT (HyperHT and HypoHT). In 173 middle-aged patients with Stage I-II AH, clinical efficacy of nifedipine, diltiazem, propranolol monotherapy was assessed, according to HT. In 44 young patients with Stage I AH, moxonidine therapy influence on circadian blood pressure (BP) profile was studied.

Results. During IES, BAH patients with HyperHT demonstrated a significant increase in cardiac output and adrenaline secretion, patients with HypoHT — an increase in peripheral vascular resistance and noradrenalin concentration. In AH patients with HyperHT, BP level and sympathetic hypertonus were effectively corrected by propranolol; in patients with HypoHT, nifedipine and diltiazem were more effective. Moxonidine significantly improved circadian BP profile (pressure load, BP variability, BP nocturnal decline) in individuals with AH and HyperHT.

Conclusion. Emotion-induced cardiovascular and neuro-humoral reactions in AH patients are partially explained by their HT. AH patients with HyperHT should be administered sympathico-inhibiting antihypertensives (beta blockers, I₁ imidazoline receptor agonists). HypoHT AH patients require vasodilator therapy, in particular, calcium antagonists.

Key words: Arterial hypertension, hemodynamics type, mental stress, emotion-induced cardiovascular and neuro-humoral reactions, antihypertensive therapy.

© Коллектив авторов, 2004
e-mail: avbarsukov@yandex.ru
Тел.: (812) 259 52 37

Общая характеристика типов гемодинамики

При обследовании пациента с артериальной гипертензией (АГ) и подборе антигипертензивной терапии важными являются оценка показателей центральной гемодинамики и определение типа кровообращения. Существует несколько способов оценки и расчета гемодинамических параметров. Наиболее распространены среди них — эхокардиографические (ЭхоКГ) и реографические методы исследования. Среди последних на практике чаще используется тетраполярная грудная реография по Kubicek W. в модификации М.И. Тищенко (1973) или Ю.Т. Пушкаря (1978). Используются также методы определения гемодинамических показателей, основанные на результатах суточного мониторингирования артериального давления (СМАД).

К гемодинамическим факторам, определяющим величину АД, относятся: сердечный выброс (СВ) или минутный объем кровообращения (МОК); общее периферическое сопротивление (ОПС) или проходимость резистивных сосудов, от которой зависит интенсивность кровотока по артериальному руслу; упругое напряжение стенок аорты и ее крупных ветвей, создающее общее эластическое сопротивление; вязкость крови.

Важным элементом в оценке состояния системы кровообращения служит определение гемодинамического варианта. Выделяют три основных типа гемодинамики (ТГ): эукинетический или нормокинетический тип гемодинамики (ЭуКТГ), гиперкинетический (ГиперКТГ) и гипокинетический (ГипоКТГ). ГиперКТГ характеризуется значительным увеличением ударного объема (УО), МОК при соответствующем возрастании ударного (УИ) и сердечного (СИ) индексов и нормальной величине ОПС и удельного периферического сопротивления (УПС). При ГипоКТГ происходит существенное снижение МОК, УО при резком возрастании ОПС. ЭуКТГ занимает промежуточное положение между гипо- и гиперкинетическими вариантами.

В последние годы стали выделять еще два типа гемодинамики: застойный — с более низким значением ударного выброса по отношению к гипокинетическому типу и резко возросшим ОПС, типичным для больных с застойной сердечной недостаточностью при дилатацион-

ной кардиомиопатии, истинном кардиогенном шоке и т. п.; гиповолемический — у лиц с коллапсом, массивной кровопотерей, анафилактическим или токсическим шоками. Разница между ними заключается в параметрах давления в малом круге кровообращения, а также давления наполнения левого желудочка (ЛЖ). Наиболее часто в клинической практике используются первые три типа гемодинамики. Для их определения имеет значение отношение фактическое МОК/должное МОК (ДМО), обозначаемое как коэффициент резерва: гиперкинетический тип — $\text{МОК/ДМО} > 1,1$; эукинетический тип — $\text{МОК/ДМО} < 0,9$ и $> 1,1$; гипокинетический тип — $\text{МОК/ДМО} < 0,9$.

У ряда лиц полученные результаты не укладываются ни в один из ТГ. У некоторых индивидуумов с высоким УИ значительно повышено УПС, а у некоторых с низким УИ резко снижено УПС. Этих лиц следует отнести к «неопределенному» ТГ. Данный гемодинамический вариант встречается на практике довольно часто у здоровых и больных. Повышение величин периферического сосудистого тонуса на фоне высоких значений параметров центральной гемодинамики сравнительно часто имеет место у пациентов с АГ.

Представления 20–25-летней давности, что начальная степень (ст) АГ, как правило, характеризуется гиперкинетической настройкой кровообращения, в настоящее время были уточнены рядом исследователей. Показано, что среди больных мягкой АГ (МАГ), лица, имеющие ГиперКТГ, составляют 13%, а пациенты с ГипоКТГ — 28% [1]. ГиперКТГ наблюдается у 35%, а ГипоКТГ — у 18% больных пограничной АГ (ПАГ) [2]. Получен приблизительно одинаковый процент распространенности Гипер- и ГипоКТГ при ПАГ — 20% и 23% соответственно [3]. Частота ЭуКТГ в популяции больных АГ I ст согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999, по данным большинства авторов составляет 55–60%. Представленную вариабельность соотношения указанных вариантов кровообращения среди лиц с АГ можно объяснить различными количественными гемодинамическими критериями, применяемыми авторами для определения того или иного типа, а также различием методик, используемых исследователями для изучения параметров центральной и периферической гемодинамики.

В механизме повышения СИ, УО, частоты

сердечных сокращений (ЧСС), характерного для гиперкинетического синдрома, большое значение имеют повышение сократимости миокарда, возрастание объема циркулирующей крови, объемной скорости выброса. Эти изменения связаны с усилением симпатических влияний и с уменьшением парасимпатического контроля сердечной деятельности [4]. У больных с ГиперКТГ увеличение ЧСС ведет к гиперфункции желудочков, повышая сократимость миокарда и вызывая увеличение венозного возврата (лестничный феномен Боудича). В результате возрастает минутный объем сердца без увеличения внутрисосудистого объема крови. При стойкой гипертонии СВ может возвращаться к норме, но в результате констрикции артериол и венул растет сосудистое сопротивление и, следовательно, уменьшается емкость сосудов.

Определенную роль в формировании гиперкинетического синдрома играет активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая имеет значимую прямую корреляционную связь с величинами УО и ЧСС [5]. Некоторые авторы [6-8] считают, что у данной части лиц с АГ имеет место нарушение соотношений СИ и ОПС, при этом характерная для здоровых людей четкая взаимосвязь указанных параметров, позволяющая сохранять АД в пределах нормальных значений, отсутствует, а снижение ОПС при психо-эмоциональном напряжении является недостаточным в ответ на возросший СИ.

ГиперКТГ характерен для, так называемой, гиперадренергической формы АГ, которая обусловлена гиперфункцией симпатoadrenalовой системы (САС). При обследовании у таких больных определяются: гиперемия лица, гипергидроз, тахикардия, высокое пульсовое давление в основном за счет повышения систолического АД (САД), увеличения УО и МОК. Этот вариант АГ встречается преимущественно на ранних стадиях заболевания. Полагают, что гиперадренергия — характерный признак больных молодого возраста; с течением времени гиперфункция САС снижается.

Явно неблагоприятным в физиологическом отношении является ГипоКТГ, при котором выражен резистивный синдром: повышение ОПС при сниженных УО, СИ. Основными факторами стойкого увеличения ОПС у этой категории больных являются: большая чув-

ствительность сосудов к действию эндогенных вазопрессоров [9], наличие ранних структурных изменений стенок артериол — начальные проявления гипертрофии и пролиферации гладкомышечных клеток [10]. По мнению ряда авторов [11], для пациентов с ПАГ и ГипоКТГ характерны стабильность повышения АД, относительно слабая реакция на антигипертензивные препараты, высокая частота (до 70%) трансформации в гипертоническую болезнь (ГБ). Таким образом, литературные данные свидетельствуют о том, что поддержание повышенного уровня АД у больных АГ с условно полярными типами гемодинамики обеспечивается различным соотношением СВ и ОПС.

Практика показывает, что АГ чаще дебютирует с гиперкинетической направленности кровообращения, однако в некоторых случаях заболевание характеризуется гипокинетическим вариантом гемодинамики уже на начальных стадиях. Наиболее типичным сценарием развития событий является тот, при котором по мере прогрессирования АГ, т. е. перехода ее в более развернутые стадии, у большинства больных происходит закономерная перестройка кровообращения с постепенным развитием ГипоКТГ. В случае дебюта АГ с ГипоКТГ, последний, как правило, закрепляется на весь дальнейший период заболевания.

Особенности нейрогуморальных и гемодинамических реакций у больных АГ молодого возраста с учетом исходного типа кровообращения

Оценка гемодинамических и нейрогуморальных показателей у больных АГ с условно полярными ТГ в конечном итоге позволяет разработать адекватную схему лечебно-профилактических мероприятий. Однако, наиболее рациональным подходом у любых категорий лиц, страдающих повышенным АД, является изучение кардиоваскулярных и нейрогуморальных реакций в условиях той или иной нагрузочной пробы (психоэмоциональный, физический виды стресса и т.д.), моделирующей ситуацию, с которой может столкнуться пациент в реальной жизни [12,13].

Материал и методы

Представлены результаты исследований авторов, посвященных изучению влияния ментального стресса на гемодинамику, вегетативную нервную и эндокринную системы у больных ПАГ с Гипер- и ГипоКТГ в утренние и вечерние часы суток (07-08 ч — 19-20 ч). У 60 мужчин

молодого возраста (средний возраст — $24,8 \pm 2,25$ лет) с ПАГ и 25 лиц контрольной группы (средний возраст — $21,7 \pm 2,11$ лет), исходно разделенных в зависимости от ТГ на основании результатов модифицированной тетраполярной реографии тела [14], изучили особенности гемодинамических, вегетативных и нейрогуморальных реакций в ответ на дозированную интеллектуально-эмоциональную нагрузку (ИЭН), представлявшую собой необходимость последовательного решения четырех арифметических задач с постепенным усложнением содержания в условиях дефицита времени в модификации [15]. У всех обследованных до и сразу после ИЭН оценивали гемодинамические и регуляторные показатели: САД, диастолическое АД (ДАД), ЧСС, УО, СИ, МОК, ОПС, УПС. Методом вариационной пульсометрии исследовали функциональное состояние вегетативной нервной системы (ВНС) [16], рассчитывали амплитуду моды (Амо), вариационный размах (DX), индекс напряжения (ИН) вегетативных центров. В плазме крови радиоиммунологическим методом определяли уровни адренокортикотропного гормона (АКТГ), тиреотропного гормона (ТТГ), кортизола (Корт), трийодтиронина (Т-3), тироксина (Т-4), инсулина (Инс). Методом высокоскоростной хроматографии исследовали плазменные концентрации адреналина (А), норадреналина (НА), дофамина (ДА).

Результаты и обсуждение

У здоровых лиц молодого возраста, а также пациентов с ПАГ независимо от ТГ наблюдалась отчетливая тенденция в преобладании ИЭН-индуцированных реакций гемодинамики и регуляторной системы в утренние часы, по сравнению с результатами аналогичного теста в вечернее время (таблица 1). Для выделения наиболее важных гемодинамических и гуморальных признаков, отличающих пациентов с ГиперКТГ и с ГипоКТГ в плане специфичности реагирования на ИЭН, был выполнен дискриминантный анализ. Установлено, что в период

ИЭН, предъявляемой в утренние часы, у 100% больных ПАГ с ГиперКТГ существенно изменялись плазменные концентрации А, Инс, а также такие показатели вариационной пульсометрии, как АМо и ИН (критерий Фишера $>4,0$; $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о высокой степени активации гормонального звена САС на фоне напряженности регуляторных вегетативных центров. Выраженная эмоциогенная депрессия секреции Инс, по-видимому, происходила вследствие значительного прироста активности адренергических систем. Признаком, выделяющим больных ПАГ с ГипоКТГ во время утреннего исследования, оказался прирост концентрации АКТГ, что было обнаружено почти у 90% лиц этой группы (критерий Фишера $>4,0$; $p < 0,05$). Возможность объяснения установленного факта, вероятно, заключается в полученных результатах относительно существенной активации медиаторного звена САС, проявляющейся наиболее выраженным ростом секреции НА у этой группы лиц в утренние часы. Катехоламины, особенно НА, действуя на центральном уровне, являются прямыми стимуляторами секреции АКТГ.

В ходе исследования установлено, что у лиц с ГиперКТГ наиболее динамичным гемоциркуляторным показателем является УО, а не ЧСС. Причинами слабого прироста ЧСС могут быть: гипокинезии, при которых практически отсутствует возможность включения рефлекса Бейнбриджа, который имеет большое значение при физических нагрузках [17]; одновременное увеличение активности парасимпатического звена

Таблица 1

Изменение гемодинамических и нейрогуморальных показателей (в % по отношению к исходным значениям) у больных ПАГ и здоровых лиц при воздействии ИЭН в утренние и вечерние часы

Время суток	ПАГ ГиперКТГ	ПАГ ГипоКТГ	Здоровые ГиперКТГ	Здоровые ГипоКТГ
Утро	УО (15,5%*)	ДАД (10,0%*)	АМо (16,7%*)	ΔX (15,8%*)
	МОК (19,6%*)	ОПС (13,8%*)	ΔX (16,6%*)	А (17,6%*)
	СИ (18,6 % *)	АМо (16,7%*)	А (19,2%*)	НА (16,0%*)
	АМо (19,2%*)	ИН (20,0%*)	НА (15,5%*)	ДА (18,4%*)
	ИН (27,7%*)	НА (21,2%*)	ДА (15,6%*)	
	А (31,2%**)	ДА (20,7%*)		
	АКТГ (17,5%*)	АКТГ (19,6%*)		
	Корт. (16,0%*)	Корт. (17,3%*)		
	Инс. (-16,7%*)	Инс. (-17,9%*)		
Вечер	АМо (15,3%*)	НА (14,9%*)	ΔX (14,6%*)	ΔX (13,0%*)
	ИН (13,9%*)	ДА (14,8%*)	А (14,9%*)	НА (14,4%*)
	А (16,7%*)			ДА (15,0%*)

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — динамика показателей статистически значима. Значения со знаком “Δ” отражают уменьшения показателя на фоне ИЭН.

ВНС; доминирующая реализация повышенной симпатической активности в изменении инотропной, а не хронотропной функции миокарда применительно к лицам с ГиперКТГ. У больных ПАГ с таким вариантом кровообращения сопутствующее уменьшение периферического сосудистого тонуса незначительно, в связи с чем возникает определенное несоответствие между СВ и ОПС. Противоположные по своей направленности изменения показателей центральной и периферической гемодинамик у лиц с АГ при ГипоКТГ являются вариантом наиболее неблагоприятного гемодинамического ответа на ИЭН, отражающим важные элементы патогенеза закрепления АГ [6].

Согласно полученным данным, важнейшим кардиальным механизмом оптимизации кровообращения при ИЭН у лиц с ГиперКТГ служит увеличение инотропизма миокарда. Важной компенсаторной реакцией также является уменьшение ОПС, однако, уже в условиях начальной патологии, в частности при ПАГ, возникает определенное несоответствие между величиной СВ и ОПС. Наблюдаемое у больных ПАГ с ГипоКТГ незначительное снижение СВ на фоне существенного роста тонуса резистивных сосудов в ответ на ИЭН можно отнести на счет демпфирующей роли гомеометрического механизма, действующего по принципу отрицательной обратной связи, предотвращая «катастрофический удар по артериям». Неполная адекватность взаимоотношений СВ и ОПС имеет место у больных с обоими ТГ. Однако реакцию по типу значимого увеличения периферической вазоконстрикции у пациентов с ГипоКТГ трудно объяснить лишь активным участием САС. Вполне вероятно вовлеченность и других регуляторных систем, что указывает на прогностическую невыгодность этого ТГ с точки зрения трансформации ПАГ в ГБ. Наибольшая выраженность психогенных реакций кровообращения в утренние часы у здоровых и больных ПАГ, по-видимому, связана с тем, что пик реагирования основных стресс-адаптивных структур организма, САС, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), совпадает с начальной фазой периода бодрствования [18].

Математический анализ результатов вариационной пульсометрии, меняющихся в процессе ИЭН, указывает на значимое снижение вариабельности кардиоинтервалов у больных

ПАГ, свидетельствуя о возрастающей роли симпатической регуляции сердечного ритма на фоне ослабления парасимпатического тонуса. Рост активности гормонального звена САС (уровень А) у здоровых и, особенно, больных ПАГ с ГиперКТГ, вносит важный вклад в стимуляцию сократительной функции миокарда. Увеличение активности медиаторного звена САС (уровень НА) у лиц с ГипоКТГ в большой степени вызывает усиление резистивных изменений периферического кровообращения. Значительный прирост секреции ДА у лиц с ГипоКТГ, по мнению некоторых авторов [19], служит компенсаторной реакцией на гипернорадреналинемию, приводящей к дилатации почечных и мезентериальных сосудов. Можно предположить, что усиление биосинтеза НА является одним из механизмов поддержания повышенного АД у пациентов с ПАГ, имеющих ГипоКТГ. Реактивные изменения САС у больных ПАГ, а также здоровых людей, характеризуются преобладанием секреции катехоламинов во время ИЭН, предъявленной в утренние часы. Различия в реакции здоровых и больных при сравнении их в пределах того или иного ТГ носят, в основном, только количественный характер.

Установленный факт преобладания утренней эмоциогенной динамики АКТГ и Корт, вероятно, обусловлен наибольшей реактивностью ГГНС в акрофазе циркадной ритмики, что, возможно, связано с наиболее высокой активностью адренергических структур в утренние часы и их способностью стимулировать синтез АКТГ [20], а, следовательно, способностью достаточно адекватно реагировать на ментальный стресс. Увеличение секреции гормонов щитовидной железы также отражает целесообразность приспособительной реакции организма на психогенное воздействие. Возникающие в ответ на дозированный ментальный стресс процессы со стороны этого звена эндокринной системы являются вторичными и обусловленными изменениями в других стресс-адаптивных гуморальных системах, в частности САС. Это положение подтверждается доказанными фактами стимуляции катехоламинами секреции тиреоидных гормонов, которые, в свою очередь, оказывают существенное влияние на хронотропную и инотропную функции миокарда [21,22].

Циркадные изменения в состоянии инкреторной функции поджелудочной железы под влиянием ИЭН, вероятно, связаны с кон-

тринсулярным действием ряда гормонов, в т.ч., катехоламинов, эндогенных кортикостероидов, тиреоидных гормонов, эмоциогенная реакция которых оказалась максимальной в период нагрузки, предъявленной утром. Отмеченные циркадные особенности реагирования на дозированную ИЭН в целом соответствуют традиционным представлениям о патогенезе стресс-обусловленных инсулярных реакций. В ответ на эмоциональный стресс возбуждаются центры симпатического отдела ВНС, увеличивается секреция катехоламинов, возбуждаются области гипоталамуса, участвующие в образовании кортиколиберина и соматолиберина, усиливается выделение АКТГ и соматотропного гормона, увеличивается секреция корой надпочечников кортикостероидов [23,24]. По-видимому, уменьшение содержания Инс в плазме крови — вторичный эмоциогенный эффект, обусловленный резким увеличением секреции ряда контринсулярных гормонов, для которых весьма характерны суточные ритмы.

Таким образом, реакция со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), ВНС и некоторых звеньев эндокринной системы в условиях дозированного ментального стресса у лиц с АД в пограничном диапазоне характеризуется избыточной несбалансированной, но качественно сходной со здоровыми людьми, активацией регуляторных механизмов. Это является одним из доказательств преимущественно функционального уровня нарушений физиологических процессов при ПАГ. Изменения гемодинамических параметров, а также показателей функционального состояния САС, ГГНС, гипофиз-тиреоидной систем, секреции Инс у лиц молодого возраста с АГ в условиях дозированного ментального стресса, оказались более выраженными в утренние часы, чем в вечерние. Эмоциогенные реакции ССС и САС у больных ПАГ существенно зависят от исходного ТГ. Больным с ГиперКТГ свойственен рост показателей СВ, секреции А, а больным с ГипоКТГ — значительное увеличение ОПС, содержания НА в крови.

Были получены несколько иные результаты влияния дозированной, идентичной по исполнению, ИЭН на показатели гемодинамики у больных ГБ II стадии среднего возраста [25]. При ИЭН дважды в сутки (утром и вечером), убедительно продемонстрирована наибольшая выраженность гемодинамических реакций в вечерние часы у лиц с Гипер- и ГипоКТГ. Характер

стрессогенных реакций кровообращения в обеих группах лиц зависел от исходного типа гемодинамики. В период ИЭН-теста пациенты с ГиперКТГ отмечались дальнейшим повышением показателей центральной гемодинамики — УО, МОК, а больные с ГипоКТГ реагировали увеличением резистивных параметров — ОПС, УПС. При исследовании функционального состояния ГГНС у обследованных лиц было отмечено, что исходные уровни АКТГ и Корт в крови у пациентов с ГБ II стадии (независимо от типа гемодинамики) превосходили подобные значения в различное время суток; при этом в вечерние часы — статистически достоверно. Примечательно, что выраженность стрессогенного увеличения секреции АКТГ и Корт у больных ГБ утром и вечером уступала таковой у здоровых лиц независимо от ТГ.

Особенности терапевтической тактики у пациентов с АГ в зависимости от ТГ

Выбор антигипертензивной терапии при лечении больных АГ должен учитывать многие факторы: возраст пациента, длительность заболевания, наличие сопутствующей патологии, ГТ, особенности гемодинамического и нейрогуморального реагирования на различные нагрузочные тесты и др. [26,27]. С учетом полученных клинко-экспериментальных результатов, которые в определенной степени дополняют известные данные о патогенезе АГ, вполне справедливо предположить, что наиболее рациональными антигипертензивными средствами у лиц с ГиперКТГ будут препараты с симпатингибирующим механизмом действия — β -адреноблокаторы (БАБ) и, возможно, агонисты имидазолиновых рецепторов, а у пациентов с ГипоКТГ — периферические вазодилататоры: антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов. Хронобиологический подход к назначению антигипертензивных препаратов у больных АГ различного возраста позволит рационализировать лечение.

На базе кафедры терапии факультета повышения квалификации Смоленской ГМА было проведено исследование антигипертензивной активности АК — нифедипина и дилтиазема, в сравнении с БАБ — пропранололом, с учетом ТГ [28].

Эффективность нифедипина изучена у 85 больных ГБ I-II стадий в первоначальной дозе

30 мг/сут; в дальнейшем у части больных доза препарата была снижена до 15 мг. Терапию дилтиаземом получали 38 пациентов в дозе 180 мг/сут, при недостаточном эффекте дозу увеличивали через 8-12 дней до 360 мг/сут. Пропранолол назначали 50 пациентам с ГБ I-II стадий в дозе 80 мг/сут, при недостаточном антигипертензивном эффекте суточную дозу увеличивали до 120-160 мг/сут. Средняя продолжительность курса лечения в виде монотерапии составила 15 дней. Клиническую эффективность препаратов оценивали при однократном приеме и при курсовом лечении.

Полученные результаты свидетельствуют, что клиническая эффективность нифедипина зависела от исходного ТГ. Снижение АД до нормальных значений с адекватной реакцией ЧСС наблюдали у всех больных с ГипоКТГ и у 65% пациентов с ЭуКТГ.

У большинства пациентов с ГиперКТГ и у части больных с ЭуКТГ прием нифедипина не давал стабильного антигипертензивного эффекта. У этих пациентов снижалось ДАД до 74-62 мм рт.ст., парадоксально повышалось САД до 155-162 мм рт.ст. и увеличивалась ЧСС до 117-126 ударов в мин. Полученные данные о различной эффективности нифедипина, зависящей от исходного ТГ, подтверждают и другие авторы. Гиперсимпатикотонию в виде повышения САД наблюдали у 56% больных с ГиперКТГ и у 15% лиц с ЭуКТГ. Для больных с ГипоКТГ подобная реакция ЧСС и АД нехарактерна.

Чрезмерная активность САС у этой группы пациентов свидетельствует о нецелесообразности назначения им нифедипина в дозе 30 мг/сут, в связи с чем у 7 пациентов с Эу- и ГиперКТГ доза нифедипина была снижена до 15 мг/сут (по 5 мг 3 раза в день). Выраженность антигипертензивного эффекта нифедипина в этой группе больных составила: уменьшение САД на 9 % ($p < 0,05$), ДАД на 14 % ($p < 0,05$); рост ЧСС был незначительным ($p > 0,05$), следовательно, такая доза нифедипина при достаточном антигипертензивном действии не вызывала чрезмерной стимуляции САС.

Антигипертензивная активность дилтиазема также зависела от ТГ. У больных с ГипоКТГ препарат вызывал более выраженное снижение ДАД, а у больных с ГиперКТГ, наоборот, недостаточное падение САД. Дилтиазем не вызывал значительной активации САС, в отличие от нифедипина. У больных с Эу- Гипер- и ГипоКТГ

препарат практически не изменял ЧСС. Назначение дилтиазема в дозе 180 мг/сут оказывало недостаточный антигипертензивный эффект у 29% больных ГБ I и II стадии. У 69% из них стабилизация АД в нормотензивном диапазоне произошла при увеличении дозы препарата до 360 мг/сут, а 4 пациентам (9%) потребовалось назначение комбинированной антигипертензивной терапии.

Таким образом, АК у пациентов с АГ должны назначаться дифференцировано с учетом исходного ТГ. Нифедипин предпочтительнее использовать у больных АГ с ГипоКТГ. У всех больных с Гипер- и у части пациентов с ЭуКТГ нифедипин в суточной дозе 30 мг вызвал гиперсимпатикотонию. Парадоксальная реакция АД и ЧСС на прием нифедипина у больных с ГиперКТГ свидетельствует о нецелесообразности назначения им этого препарата. Терапия нифедипином у больных АГ с ЭуКТГ должна проводиться с учетом реакции ЧСС и АД при однократном его приеме. Доза нифедипина 15 мг/сут не вызывала гиперсимпатикотонию и одновременно оказывала у больных АГ с ГиперКТГ достаточный антигипертензивный эффект, в связи с чем может быть рекомендована для лечения данной категории больных. Антигипертензивная эффективность дилтиазема также зависит от исходного ТГ и была наибольшей у больных с Эу- и ГипоКТГ. В отношении применения пропранолола наилучшие результаты были получены у больных АГ с ГиперКТГ. Вместе с тем, поскольку пропранолол в отличие от нифедипина не вызывает парадоксальной реакции ЧСС и АД, он может быть назначен больным с любым ТГ.

Достаточно важными представляются результаты, полученные при СМАД, и рассчитанные по ним параметры центральной гемодинамики [29]. Изучилось влияние различных вариантов антигипертензивной монотерапии: ретардные формы препаратов-представителей БАБ, α -адреноблокаторов, блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, дигидропиридиновых АК и агонистов имидазолиновых рецепторов на величины среднесуточных показателей МОК и ОПС у пациентов с мягкой и умеренной АГ. Оказалось, что атенолол превосходит другие сравниваемые препараты по способности уменьшать УО, МОК ($p < 0,05$), но приводит к незначительному росту ОПС ($p > 0,05$). Моксонидин эффективно уменьшает МОК ($p < 0,05$),

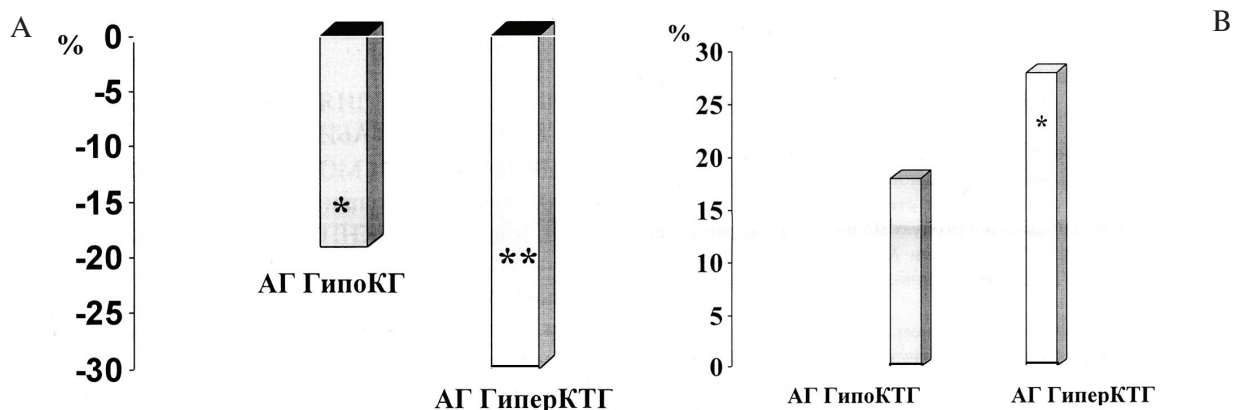
но несколько увеличивает ОПС. Эпросартан и лозартан обладают наилучшим корригирующим действием на ОПС ($p < 0,05$), не влияя на МОК. Нитрендипин, эффективно уменьшая ОПС ($p > 0,05$), увеличивал МОК ($p < 0,05$). Доксазозин недостоверно уменьшал ОПС ($p > 0,05$), но одновременно несущественно увеличивал МОК ($p > 0,05$). Из полученных данных следует, что предварительная оценка основных параметров гемодинамики, путем расчета среднесуточных величин АД, ориентировочно позволит спрогнозировать эффект от планируемой антигипертензивной терапии в отношении исходных значений СВ и периферического сосудистого тонуса.

Была дана оценка клинической эффективности агониста I_1 -имидазолоновых рецепторов моксонидина (Физиотенз®, «Солвей Фарма», Германия) у 44 больных АГ I ст (средний возраст — $26,8 \pm 2,35$ лет) со стабильным повышением АД на протяжении суток (стабильный гипертензионный синдром — ГС) в зависимости от принадлежности к тому или иному ТГ: ГиперКТГ — 28 и ГипоКТГ — 16 пациентов [30]. Стабильность ГС подтверждали результатами амбулаторного СМАД, ориентируясь на среднесуточный индекс времени (ИВ) — процент измерений, превышающих 140/90 мм рт.ст. днем и 120/80 мм рт.ст. ночью, составлял $< 50\%$.

Лечение моксонидином больных АГ проводили в течение 4 недель в суточной дозе 0,2 мг на один прием. Клиническая эффективность оценивалась путем изучения влияния препарата на суточный профиль АД. СМАД выполняли дважды: за 1-2 дня до начала приема препарата и на фоне последнего дня медикаментозной терапии. Наряду со среднесуточ-

ными, дневными, ночными величинами САД и ДАД, определяли ИВ САД, ИВ ДАД, вариабельность АД (ВСАД и ВДАД) и суточный индекс (СИ САД и СИ ДАД), анализируемый по степени ночного снижения АД (СтНС АД).

Для терапии моксонидином характерны хорошая переносимость и отсутствие каких-либо побочных эффектов у каждого, из включенных в исследование пациентов. Препарат достоверно снижал среднесуточные и дневные величины АД у пациентов каждой из изучаемых групп: среднесуточное САД — АГ с ГиперКТГ — на 16%, АГ с ГипоКТГ — на 12% ($p < 0,05$); среднесуточное ДАД — АГ с ГиперКТГ — на 17%, АГ с ГипоКТГ — на 14% ($p < 0,05$); дневное САД — АГ с ГиперКТГ — на 19%, АГ с ГипоКТГ — на 14% ($p < 0,05$); дневное ДАД — АГ с ГиперКТГ — на 15%, АГ с ГипоКТГ — на 11% ($p < 0,05$). Ночные величины САД за время приема препарата значительно уменьшились у больных АГ I ст. с ГиперКТГ на 14% ($p < 0,05$) и несущественно у лиц с ГипоКТГ ($p > 0,05$). Ночные величины ДАД достоверно снижались лишь у больных АГ I ст. с ГиперКТГ на 13% ($p < 0,05$); при этом у больных АГ I ст. с ГипоКТГ этот показатель уменьшился недостоверно ($p > 0,05$) (рисунок 1, А). Существенные изменения среднесуточных и дневных величин ИВ АД наблюдались в период терапии моксонидином у обследованных лиц каждой группы: среднесуточный ИВ САД — АГ с ГиперКТГ — на 30% ($p < 0,01$), АГ с ГипоКТГ — на 19% ($p < 0,05$); среднесуточный ИВ ДАД — АГ с ГиперКТГ — на 22%, АГ с ГипоКТГ — на 18% ($p < 0,05$); дневной ИВ САД — АГ с ГиперКТГ — на 36% ($p < 0,01$), АГ с ГипоКТГ — на 24% ($p < 0,05$); дневной ИВ ДАД — АГ с ГиперКТГ — на 26% ($p < 0,01$), АГ с



Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Рис. 1 Динамика среднесуточного показателя ИВ САД (рис. А) и СИ САД (рис. В) в % по отношению к исходным значениям у больных АГ I ст со стабильным ГС в зависимости от принадлежности к ТГ на фоне терапии моксонидином.

ГипоКТГ — на 20% ($p < 0,05$). Ночные значения ИВ САД и ИВ ДАД у больных АГ с ГипоКТГ существенно не изменялись. Ночной ИВ САД у больных АГ с ГиперКТГ на фоне терапии моксонидином отчетливо снизился на 24% ($p < 0,05$). Ночной ИВ ДАД у лиц с АГ при ГиперКТГ под воздействием препарата значимо не изменился. Динамика ВАД, отмеченная на фоне терапии моксонидином, в определенной мере оказалась связанной с принадлежностью к ТГ. Среднесуточная, дневная, ночная величины ВСАД, ВДАД у больных АГ с ГипоКТГ существенных изменений не претерпели, в то время как у лиц с АГ при ГиперКТГ — среднесуточные и дневные величины ВСАД уменьшились заметно на 32% и 26% соответственно, ($p < 0,05$) при неизменности ночной ВСАД и ВДАД за все периоды мониторинга ($p > 0,05$). Ст.НС АД, оцениваемая по СИ АД, на фоне приема моксонидина претерпела определенные изменения. У пациентов с АГ I ст. при ГипоКТГ прирост СИ САД и СИ ДАД оказался статистически незначимым ($p > 0,05$), а у лиц с ГиперКТГ — значимым: СИ САД — на 28% и СИ ДАД — на 22% ($p < 0,05$) (рисунок 1,В).

При достаточной антигипертензивной эффективности монотерапии моксонидином у лиц молодого возраста с АГ и исходно стабильным повышением АД на протяжении суток наблюдается определенная селектив-

ность действия препарата у больных с условно полярными ТГ. Установлено, что у пациентов с АГ I ст. при ГиперКТГ отмечена большая восприимчивость к такой терапии по сравнению с лицами с ГипоКТГ по признаку влияния на показатель нагрузки давлением (длительность пребывания АД в гипертензивном диапазоне), ВАД и Ст.НС АД.

Таким образом, анализ ряда, оригинальных, исследований свидетельствует о многообразии факторов патогенеза формирования того или иного ТГ. Для пациентов с гипер- и гипокинетическим типами кровообращения характерна неодинаковая направленность гемодинамических и нейрогуморальных реакций в период различных дозированных нагрузочных тестов. Прогностический аспект этой проблемы остается неизученным. ТГ следует, безусловно, учитывать в процессе подбора рациональной антигипертензивной терапии. Больным АГ с отчетливым ГиперКТГ предпочтительно назначать антигипертензивные препараты с симпатингибирующим механизмом действия: БАБ, агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов. ГипоКТГ у пациента с АГ служит основанием для выбора препарата с отчетливо выраженным вазодилатирующим действием: АК, иАПФ, блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, α -адреноблокаторы, возможно, тиазидовые и тиазидоподобные диуретики.

Литература

1. Linb G, Eisenberg BM. Noninvasive techniques for differentiation of hemodynamic regulation types in arterial hypertension. Acta Cardiol 1988; 43(3): 259-62.
2. Соколова Л.А. Пограничная артериальная гипертензия (клинико-патогенетические варианты, течение, исходы, прогноз). Дисс докт мед наук в форме научного доклада. Санкт-Петербург 1993.
3. Уткина М.Н. Взаимосвязь показателей центральной гемодинамики, физической работоспособности и адаптации у больных нейроциркуляторной дистонией, гипертонической болезнью и стабильной стенокардией. Автореф дисс канд мед наук. Тверь 1994.
4. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Соколова Л.А. Пограничная артериальная гипертензия. Санкт-Петербург «Гиппократ» 1992; 192 с.
5. Яковлев Г.М., Шустов С.Б., Карлов В.А., Пугачев А.И. 10. Folkow B. "Structural factor" in primary hypertension. Circulation 1990; 16(1): 89-101.
6. Шхвацабая И.К., Устинова С.Е., De Quattro E.E. и др. Реактивность сердечно-сосудистой системы и некоторых пресервных нейрогуморальных систем у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1986; 26(1): 44-8.
7. Mancia G. Blood pressure variability: mechanisms and clinical significance. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16(Suppl. 6): S1-S6.
8. Galderisi M, Celentano A, Tammaro P, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in offspring of hypertensive patients. Relation to left ventricular structure and function. Am J Hypertens 1993; 6(2): 114-20.
9. Kennedy B, Shannahoff-Khalsa D, Ziegler MG. Plasma norepinephrine variations correlate with peripheral vascular resistance in resting humans. Am J Physiol 1994; 266(2, Pt 2): H435-9.
10. Folkow B. «Structural factor» in primary hypertension Circulation 1990; 16(1): 89-101
11. Цикулин А.Е. Внутренняя картина заболевания у лиц с пограничной артериальной гипертензией и гипертонической болезнью. Кардиология 1987; 28(8): 27-8.
12. Губачев Ю.М., Дорничев В.М., Ковалев О.А. Психогенные расстройства кровообращения. Санкт-Петербург «Политехника» 1993; 248 с.
13. Барсуков А.В. Состояние сердечно-сосудистой и нейроэндокринной систем у пациентов с пограничной артериальной гипертензией при воздействии психоэмоционального напряжения. Автореф дисс канд мед наук. Санкт-Петербург 1997.
14. Тищенко М.И., Смирнов А.Д., Данилов Л.Н. и др. Характеристика и клиническое применение интегральной реографии — нового метода измерения ударного объема. Кардиология 1973; 13(11): 54-8.
15. Кан Г.С., Куприянов В.А., Денисов А.Ф. Показатели психического состояния, экскреции катехоламинов, липидного обмена и гомеостаза у авиадиспетчеров автоматизированных пунктов в день отдыха. Гиг и сан 1989; 3: 35-7.

16. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.Э. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. Москва «Наука» 1984; 211 с.
17. Карпман В.Л., Белоцерковский З.Б., Любина Б.Г. Динамика кровообращения при минимальных физических нагрузках. Физиол чел 1994; 20(1): 84-9.
18. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хронотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы. Москва «Медицина» 1991; 320 с.
19. Stone RA, Gunnels JC, Robinson RR, et al. Dopamine beta-hydroxylase in primary and secondary hypertension. Circul Res 1974; 34(Suppl. 1): 47-52.
20. Дыгало Н.Н., Шишкина Т.Т. Генетическая и онтогенетическая изменчивость норадренергической регуляции адренокортикальной функции. Физиол ж 1996; 82(3): 15-20.
21. Божко А.П., Сухорукова Т.А. Нарушения сократительной функции сердца и адренореактивность миокарда при стрессе в зависимости от уровня тиреоидных гормонов. Пробл эндокринологии 1989; 35(6): 71-5.
22. Mannelli M, Pupilli C, Lanzillotti R. Catecholamines and blood pressure regulation. Hormone Res 1990; 34(3/4): 156-60.
23. McGarvey ST, Levinson PD. Insulin and blood pressure in Samoans. Am J Physiol Endocrinol 1993; 16(Suppl.): 142.
24. Shimamoto K, Nakagawa M, Masuda A, et al. Role of impaired insulin sensitivity in the pathogenesis of essential hypertension. Hypertension 1993; 4: 597.
25. Никитин А.Э. Влияние дозированного интеллектуально-эмоционального напряжения на гемодинамику и некоторые показатели регуляторной системы у лиц с гипертонической болезнью. Автореф дисс канд мед наук. Санкт-Петербург 1997.
26. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия). Санкт-Петербург «СОТИС» 1995; 311 с.
27. Шустов С.Б., Барсуков А.В. Артериальная гипертензия в таблицах и схемах. Диагностика и лечение. Санкт-Петербург «ЭЛБИ-СПб» 2002; 96 с.
28. Горячева А.А. Клинические особенности периода отрицательного последствия антагонистов кальция. Автореф дисс канд мед наук. Смоленск 1999.
29. Куликов А.Н. Возможности оптимизации диагностики и лечения гипертонической болезни на основе суточного мониторирования и аутометрии артериального давления. Автореф дисс докт мед наук. Санкт-Петербург 2004.
30. Барсуков А.В. Состояние сердечно-сосудистой и нейрогуморальной регуляторной систем у лиц молодого возраста с различной степенью стабильности гипертонического синдрома. Автореф дисс докт мед наук 2001.

Поступила 10/12-2003