

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ

На правах рукопису

ГЕРАСЬКО Марина Петрівна

ДИНАМІКА ПРОСТАНОЇДІВ І ПОКАЗНИКІВ
СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТОНІЇ
В ПРОЦЕСІ ТЕРАПІЇ ІНГІБІТОРАМИ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО
ФЕРМЕНТУ ТА БЛОКАТОРАМИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ

(14.00.06 - кардіологія)

А в т о р е ф е р а т

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Запоріжжя - 1994

Дисертація в рукописі

Робота виконана на кафедрі внутрішніх хвороб - 2
Запорізького інституту удосконалення лікарів

Науковий керівник - кандидат медичних наук,
доцент ВІЗІР ВАДИМ АНАТОЛЬОВИЧ

Науковий консультант - доктор медичних наук,
професор ПОЛІВОДА СЕРГІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

Офіційні опоненти:

1. доктор медичних наук, професор СЕЛИВОНЕНКО ВАСИЛЬ ГУРИНОВИЧ
2. кандидат медичних наук, доцент КАЛЕНСЬКИЙ ВОЛОДИМИР ХАРИТОНОВИЧ

Провідна організація - Український науково-дослідний інститут
кардіології імені акад. М.Д. Стражеска МОЗ України, м. Київ

Захист дисертації відбудеться 12 травня 1994р. 1430
на засіданні спеціалізованої ради Д 08.01.01 при Запо-
різькому медичному інституті (330074, м. Запоріжжя, просп.
Маяковського, 26)

Дисертацію можна ознайомитися у бібліотеці
медичного інституту (330074, м. Запоріжжя,
просп. Маяковського, 26)

___1994р.

н М.А.

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ

Важливим напрямком досліджень сучасної кардіології є вивчення патогенетичних аспектів артеріальної гіпертонії і пошук раціональних методів корекції підвищених цифр артеріального тиску. Це обумовлено досить широкою розповсюдженістю цього захворювання, частими, часом смертельними ускладненнями та високим відсотком інвалідності і смертності хворих (Кушakovський М.С., 1983; Оганов Г.Г., Глазунов І.С., 1985; Константинов Є.Н., Бритов А.Н., Аданьєв В.І., 1989). Основною причиною летальності у 44% випадків є серцева недостатність та інфаркт міокарда, а у 41,4% - мозкові інсульти різної етіології (Бойко Ю.Г., Силаєва Н.Ф., Прокопчик Н.Н., 1986).

За даними експертів ВООЗ, АГ реєструється у 15-20% дорослого населення економічно розвинутих країн (Шхвацабая І.К., 1986; Волков В.С., Цикулін А.Є., 1989) і в останній час набуває характеру соціальної епідемії (Леві Р.І., 1988). В Україні середні показники захворювання гіпертонічною хворобою складають 8130,9 випадків на 100000 населення (Кардон В.Е., 1991).

Лікування артеріальної гіпертонії - це далеко не вирішена проблема, в наш час ним охоплено лише 30-40% хворих, із них адекватну, індивідуалізовану терапію одержують тільки 15%, а 35% пацієнтів практикують непостійний прийом антигіпертензивних препаратів (Глазунов Н.С., 1989).

Нашу увагу привернуло вивчення стану простагліндін-тромбоксанової та симпатико-адреналової системи при артеріальній гіпертонії. Небагаточислені літературні дані, що висвітлюють вказану проблему, досить суперечливі і не дають цілісного

2

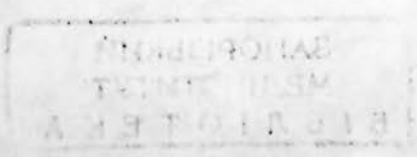
ЗАПОРІЗЬКИЙ
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ
БІБЛІОТЕКА

уявлення про метаболізм і взаємодію протаноїдів та катехоламінів при гіпертонічній хворобі II стадії (Iimura O., Abe O., Moriguchi K., 1978; Окина Н., 1979; Корчан Г.К., 1982; Uehara V., Ishii M., Ikeda T., 1983).

При лікуванні АГ широко використовуються препарати з груп інгібіторів ангіотензінперетворюючого ферменту та блокторів кальцієвих каналів (Андрушенко Є.В., Миланчук Т.А., Чир В.П., 1990; Тареева Є.И., Кутьерина І.М., Гастян Г.М., 1990; Morgan T.O., Anderson A., Jones E., 1992). Але, незважаючи на значну кількість робіт, присвячених впливу цих лікарських засобів на деякі функціональні показники стану серцево-судинної системи та нейрогуморального статусу організму, до цього часу немає єдиної точки зору, що характеризує зміни компонентів простаглінін-тромбоксанової та симпатико-адреналової систем в процесі лікування даними препаратами. Немає достатньо обґрунтованих клінічних рекомендацій по застосуванню німотолу, ломіпру та каптоприлу як ліків монотерапії гіпертонічної хвороби II стадії з урахуванням статі і віку, тривалості та ступеня тяжкості хвороби.

МЕТА І ЗАДАЧІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою даної роботи є вивчення стану простаглінін-тромбоксанової та симпатико-адреналової систем, параметрів центральної, периферійної і легеневої гемодинаміки у хворих гіпертонічною хворобою II стадії, визначення можливої ролі цих систем в патогенезі артеріальної гіпертонії, а також виявлення закономірностей зміни вказаних показників в процесі антигіпертензивної терапії інгібіторами ангіотензінперетворюючо-



го ферменту і антагоністами кальцієвих каналів.

Відповідно до поставленої мети визначені такі задачі:

1. Вивчити вміст в плазмі крові метаболітів простагліна і тромбоксана, визначити концентрацію дофаміну, адреналіну, норадреналіну, дослідити показники центральної і периферійної гемодинаміки у хворих ГХ II стадії і виявити особливості стану даних показників в залежності від статі, віку, тривалості і ступеня тяжкості захворювання.

2. Провести комплексну клініко-біохімічну оцінку ефективності антигіпертензивної терапії інгібітором ангіотензінперетворюючого ферменту - каптоприлом, і блокаторами кальцієвих каналів - ломіром і німотопом, у хворих гіпертонічною хворобою II стадії.

3. Виявити закономірності впливу каптоприлу, ломіру і німотопу на метаболізм простаглінів, катехоламінів і гемодинамічні показники при ГХ II стадії, визначити особливості змін даних показників в залежності від статі і віку обстежених осіб, тривалості і ступеня тяжкості захворювання.

НАУКОВА НОВИЗНА

Вперше вивчена взаємодія широкого спектру катехоламінів (адреналін, норадреналін, дофамін) і компонентів простаглілін-тромбоксанової системи при гіпертонічній хворобі II стадії.

Отримані нові дані, згідно з якими антигіпертензивна дія інгібіторів ангіотензінперетворюючого ферменту і блокаторів кальцієвих каналів оцінювалася по їх впливу на простаглілін-тромбоксановий баланс і вміст катехоламінів в плазмі кро-

ві у хворих артеріальною гіпертонією.

Встановлені особливості впливу каптоприлу, лозіру і німотолу на показники функціонального стану серцево-судинної системи шляхом вивчення максимально широкого діапазону параметрів центральної, периферійної та легеневої гемодинаміки.

Показана висока терапевтична ефективність представників антигіпертензивних препаратів неселективної (капотен, лозір) і цереброселективної (німотол) дії при лікуванні АГ.

ПРАКТИЧНА ЦІННІСТЬ РОБОТИ

полягає в можливості використання показників гемодинаміки, стану простаглінін-тромбоксанової і симпатико-адреналової систем у виборі препаратів для лікування хворих гіпертонічною хворобою II стадії, що відносяться до груп інгібіторів ангіотензінперетворюючого ферменту і блокаторів повільних кальцієвих каналів, з урахуванням генезу АГ, ступеня тяжкості та тривалості захворювання.

Показана висока антигіпертензивна активність каптоприлу, німодипіну і лозіру, як засобів монотерапії хворих ГХ. Встановлений тісний функціональний зв'язок між показниками, які характеризують активність простаглінін-тромбоксанової і симпатико-адреналової систем, що може бути використано як допоміжний критерій при діагностиці артеріальної гіпертонії, в контролі і оцінці ефективності лікування.

Обґрунтоване призначення цереброселективного блокатору кальцієвих каналів - німодипіну, як засобу монотерапії АГ не тільки цереброішемічного генезу.

ПОЛОЖЕННЯ, ЩО ВІНОСЯТЬСЯ НА ЗАХИСТ

1. При гіпертонічній хворобі II стадії має місце підвищення всіх показників центральної, периферичної та легеневої гемодинаміки.

2. Простациклін-тромбоксанова і симпатико-адреналова системи знаходяться в тісному функціональному зв'язку і займають важливе місце в становленні і розвитку артеріальної гіпертонії.

3. В міру прогресування гіпертонічної хвороби відбувається поступова зміна патогенетичних ланок, що проявляється в планомірному зниженні активності пресорних простаноїдів і прогресуючому підвищенні вмісту катехоламінів в плазмі венозної крові.

4. Каптоприл, німотоп і ломір можуть з успіхом використовуватися як антигіпертензивні препарати для лікування артеріальної гіпертонії.

5. Цереброселективний блокатор кальцієвих каналів німотсп, крім значного поліпшення мозкового кровообігу, має виражену системну вазодилатуючу активність.

6. Інгібітори ангіотензінперетворюючого ферменту і блокатори кальцієвих каналів, що вивчаються, мають певні особливості впливу на компоненти простациклін-тромбоксанової та симпатико-адреналової систем, а також гемодинамічний статус, що може обумовлювати їх антигіпертензивну дію.

7. Вивчення змін простаноїдів, катехоламінів, показників гемодинаміки під впливом каптоприлу, німотопу і ломіру в залежності від статі та віку хворих, тривалості і ступеня тяжкості ГХ II стадії дозволяє найбільш повно визначити пока-

вання до їх призначення.

ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ

Фрагменти праці увійшли в методичні рекомендації: "Діагностичні критерії виявлення доклінічних стадій недостатності кровообігу у хворих гіпертонічною хворобою", які впроваджені в практику роботи кардіологічного і терапевтичного відділень 6-ї і 10-ї міських клінічних лікарень, медико-санітарної частини заводу "Радіоприлад", госпітального відділення обласної клінічної лікарні.

Матеріали дисертації використовуються в учбовому процесі Запорізького медичного інституту і Запорізького інституту удосконалення лікарів.

АПРОВАЦІЯ ДИСЕРТАЦІЇ

проведена на об'єднаному засіданні кафедр внутрішніх хвороб II і кардіології Запорізького інституту удосконалення лікарів. Основні положення праці викладені на IV з'їзді кардіологів України (Дніпропетровськ, 1993); V Міжвузівській конференції молодих вчених і спеціалістів-медиків по найважливішим питанням наукової і практичної медицини (Запоріжжя, 1993), VI Підсумковій науковій конференції Запорізького інституту удосконалення лікарів (Запоріжжя, 1993).

ПУБЛІКАЦІЇ

За матеріалами дослідження опубліковано 6 друкованих робіт і методичні рекомендації.

СТРУКТУРА І ОБСЯГ РОБОТИ.

Дисертація викладена на 285 сторінках машинописного тексту. Складається із вступу, огляду літератури (I розділ), клінічної характеристики обстежених осіб і методів дослідження (2 розділ), результатів дослідження (3 розділ), обмірковування результатів (4 розділ), висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, що включає 377 літературних джерел, із них 162 роботи вітчизняних і 215 робіт іноземних авторів. Робота ілюстрована 12 рисунками і 73 таблицями.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ І МЕТОДИ

ДОСЛІДЖЕНЬ

Під наглядом знаходилося 124 хворих гіпертонічною хворобою II стадії, із них 60 чоловіків (48,4%) і 64 жінки (51,6%), у віковому діапазоні від 23 до 65 років (середній вік в цілому по групі - 49,4 року). Середня тривалість захворювання складала 8,9 року.

Діагностика артеріальної гіпертонії і її стадій виконувалася відповідно до рекомендацій ВСОЗ (1980), симптоматичні артеріальні гіпертензії виключались згідно з рекомендаціями ВКНЦ АМН СРСР (1985), пацієнтів із супутньою патологією в групах не було.

В контрольній групі було 30 практично здорових осіб, які по віковому і статевому складу відповідали основній групі спостереження.

Хворі були розділені на 3 групи, рівноцінні за віком, тривалістю захворювання, початковими цифрами АТ, показниками гемодинаміки та вмістом в плазмі крові біологічно активних

ретовині.

I групі - (40 хворих ГХ II стадії) - проводилася монотерапія інгібітором ангіотензінперетворюючого ферменту каптолрилом в середній дозі 25 мг 3 рази на добу.

II група (41 хворий ГХ II стадії), отримувала блокатор кальцієвих каналів ломір по 2,5 мг 2 рази на добу.

III група хворих (43 чоловіки) одержувала цереброселективний блокатор кальцієвих каналів німотоп в дозі 60 мг 6 разів на добу.

Тривалість курсу монотерапії складала в середньому 3 тижні.

Як в процесі лікування, так і після його закінчення нами не було відмічено побічних дій лікарських засобів, що вивчалися.

Метаболіти простацикліну і тромбоксану визначались в плазмі венозної крові за допомогою радіоімунологічного методу набором реактивів для радіоімунологічних досліджень фірми "Amersham" (Великобританія), (Auletta T.J., 1974; Lranstrom E., 1978; Помойнецький В.Д. та ін., 1979). Рахунок радіоактивності проводився на установках "Бета-2".

Для визначення концентрації в плазмі дофаміну, адреналіну і норадреналіну використовувався метод вискоєфективної рідинної хроматографії (дослідження вели згідно з "Інструкцією по визначенню катохамінів в плазмі крові на ВЗЖХ (МП "Діалаб"))).

Показники центральної, периферійної і легеневої гемодинаміки досліджувалися при допомозі радіокардіографічного методу (Сиваченко Т.Ш., Белоус А.К., Зозуля А.А., 1974), як

радіоактивний фармпрепарат використовувався альбумін людської сироватки мічений технецієм 99Т, визначення велось на радіоциркулографі "Відіотон" НШ - 110 (Угорщина).

З такою ж метою використовувалися ехокардіографія на апаратах "Слайд" (Україна) і "Алока 55D - 630" (Японія) (Мухарлямов Н.М. та ін., 1987).

Визначення наявності біологічно активних речовин і показників гемодинаміки проводилося перед початком курсу монотерапії одним із препаратів, що вивчалися, і після його завершення.

Одержані результати статистично оброблялися на ПЕОМ РС/АТ: і складалися із загальної статистики, дисперсійного, регресійного і кореляційного аналізів. Всі програми були розроблені на алгоритмічній мові "Фортран-77".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ І ІХ

ОБМІРКУВАННЯ

При аналізі стану функціональних параметрів системи кровообігу у хворих гіпертонічною хворобою II стадії встановлено достовірне підвищення практично всіх показників, які характеризують скорочувальну здатність міокарду, стан кровообігу на периферії, дають уявлення про кількість крові, що знаходиться в судинному руслі, і швидкість її циркуляції як по малому, так і по великому колу кровообігу, порівняно з контрольною групою, яка складалась із практично здорових осіб, що відповідає літературним даним (Бобров В.А., 1987; Темиров А.А., Катюхін В.Н., 1987). Зокрема, значення МОК і УО у хворих гіпертонічною хворобою II стадії були достовірно підвище-

ні порівняно з одноіменними показниками контрольної групи на 18% і 24% відповідно ($p < 0,01$), ($p < 0,001$). Щодо таких показників, як CI, UI, VI, які застосовуються з метою зменшення залежності МО від індивідуальних параметрів людського тіла (Сиваченко Т.П., Белоус А.К., Зозуля А.А., 1974), то вони також достовірно вище контрольних величин відповідно на 17%, 14% і 14,8% ($p < 0,05$ для всіх порівнюваних величин). Як відомо, при стабільній ємкості судин, особливо венозних, і при постійній кількості еритроцитів МОК практично повністю залежить від обсягу циркулюючої крові, коливання ОЦК негайно відбиваються на величині МОК, тому що мінливе наповнення судинної системи впливає на приток крові до серця (Купаковський М.С., 1983). Ця точка зору підтверджується і нашими спостереженнями, згідно з якими ОЦК, ОЦКуд. і відношення ОЦК до ДОЦК у хворих ГХ II стадією були збільшені порівняно з відповідними показниками здорових осіб відповідно на 28% ($p < 0,001$); 14,8% ($p < 0,01$) і 19,3% ($p < 0,01$). Певні зміни при артеріальній гіпертонії зазнає і легенева гемодинаміка, що проявлялося в збільшенні ОЦК легень на 16,4% ($p < 0,01$), відношенні ОЦК легень до ОЦК на 28,7% ($p < 0,01$) і подовженні легеневого часу на 28% ($p < 0,05$), що може бути наслідком наявності латентної серцево-судинної недостатності, яка виникає в результаті відставання росту капілярів від зростаючої м'язової маси стінки серця, що гіпертрофується (Гургенян С.В., 1991). Це погоджується з даними літератури (Некрутенко Л.А., 1986; Темиров А.А., Катюхін В.Н., 1987), що підтверджують збільшення часу кровообігу в малому колі в міру прогресування ГХ.

Необхідно підкреслити підвищення одного із самих головних факторів, що допомагає становленню і стабілізації артеріальної гіпертонії - ОПСС і його похідного ОПССуд., які вище контрольних цифр на 28% і 29% відповідно ($p < 0,001$) і ($p < 0,001$), (Шестаков В.Н., Кисельова Н.Н., 1988).

Поряд із вищевикладеними особливостями змін гемодинамічних показників, характерних для артеріальної гіпертонії в цілому, нами була виявлена загальна закономірність, відповідно до якої у хворих гіпертонічною хворобою II стадії в міру збільшення віку, тривалості і ступеня тяжкості захворювання спостерігалось зниження значень UO , MO , UI , CI , VI , разом із прогресивним підвищенням ОПСС і ОПССуд (Туев А.В., Шекотов В.В., Конєва Н.В., 1990), тобто відбувалося поступове формування гіпокінетичного типу гемодинаміки (Гургенян С.В., Григорян Т.З., Мікаелян Є.С., 1989).

Після характеристики гемодинамічного статусу гіпертонічної хвороби II стадії, показники якого виконують роль "робочих гемодинамічних систем" (Кушаковський М.С., 1983), при дії на які різні нейрогуморальні фактори реалізують свій вплив на рівень системного артеріального тиску, необхідно розглянути можливу роль простагліклін-тромбоксанової та симпатико-адреналової систем в патогенезі артеріальної гіпертонії, враховуючи ту обставину, що вони здатні брати участь як в локальній, короткочасній, так і в системній, тривалій дії на судинний тонус.

При артеріальній гіпертонії поряд із пригніченням депресорних субстанцій відбувається виражена активація пазопресорів (Uehara Y, Ishii M., Ikeda T. et al., 1989). Даний висно-

лок в повній мірі відноситься і до простациклін-тромбоксанової системи. Нами було відмічено значне пригнічення простациклінсинтезної активності у обстежених хворих, наслідком чого стало достовірне (в 2,7 рази, $p < 0,001$) зниження вмісту в плазмі венозної крові метаболіту одного з самих активних вазодилататорів і дезагрегантів - простацикліну. Разом з цим спостерігалось виражене збільшення концентрації метаболіту вазопресора і проагреганта-тромбоксана (на 113,5%, $p < 0,001$) порівняно з контрольними величинами. В результаті цих змін показник відношення ТхВ2/6-кето - ПГF12 в групі спостереження більше як у 15 разів перевищив аналогічний показник у здорових осіб ($p < 0,001$), що є свідченням різкого зниження метаболізму арахідонової кислоти в бік переваги вазоконстриктора і проагреганта ТхА2 (Chen L.S., Ogawa H., Shikano M. et al., 1984).

При аналізі вмісту катехоламінів у плазмі крові обстежених хворих було встановлено значне підвищення рівня дофаміну, адреналіну і норадреналіну порівняно з контрольними значеннями відповідно на 47% ($p < 0,001$), 59,8% ($p < 0,001$) і 68,7% ($p < 0,001$), що може свідчити про виражену активацію гуморальної ланки симпатико-адреналової системи при гіпертонічній хворобі II стадії (Баль Л.В., 1975).

Простациклін-тромбоксанова і симпатико-адреналова системи знаходяться в тісному функціональному зв'язку. Підтвердженням цьому служать результати досліджень кореляційних взаємовідносин, згідно з якими між вмістом метаболіту простацикліна і показником суми катехоламінів є сильний негативний зв'язок ($r - 0,68$), а між концентрацією ТхВ2 і рівнем норад-

реналіну - сильна позитивна кореляційна залежність ($r = 0,70$). Отримані дані підтверджують думку авторів про те, що простациклін є активним інгібитором пресорної дії катехоламінів (Бароян Р.Г., 1978; Michibayashi T., 1980), а тромбоксан викликає підвищення чутливості рецепторів судинної стінки до норадреналіну (Шерстнев В.В., Громов А.І., 1978).

Певний інтерес мають дані, отримані при аналізі біологічно активних речовин, що вивчаються, у хворих АГ різних вікових груп. В міру збільшення віку спостерігалася виражене зниження простациклінсинтезної активності, підвищення концентрації ТхВ2 і катехоламінів (Мандровна Н.В., Марков Х.Н., Смирнов І.С. та ін., 1983). Але динаміка протаноїдів спостерігалася тільки у відносно молодих пацієнтів і стабілізувалася в старших вікових групах, а зміни компонентів симпатико-адреналової системи мали місце лише у осіб похилого віку. Вказана особливість може бути наслідком того, що патогенез АГ достатньо динамічний і з віком, можливо, відбувається зміна його домінуючих факторів. Напевно, на зміну "виснаження" пресорним протаноїдам приходять активні катехоламіни. Причиною цього явища може бути гальмування синтезу катехоламінів в результаті зменшення стримуючого впливу простацикліну (Бароян Р.Г., 1978; Michibayashi T., 1980).

Після детального вивчення гемодинамічних параметрів і аналізу змін компонентів простациклін-тромбоксанової і симпатико-адреналової систем при гіпертонічній хворобі II стадії, необхідно роздивитися клінічний ефект сучасних інгібіторів ангіотензінперетворюючого ферменту і блокаторів повільних кальцієвих каналів, враховуючи їх можливий вплив на показни-

ки гемодинаміки, прогестероїди і катехоламіни.

Після курсу терапії каптоприлом середній артеріальний тиск знизився на $24,51 \pm 0,62\%$ ($p < 0,001$), відсоток добрих і задовільних результатів лікування був відповідно $62,5\%$ і $37,5\%$. Німотоп має здатність знижувати Сер.АТ на $26,54 \pm 0,59\%$ ($p < 0,001$), що дало можливість оцінити ефективність монотерапії як добру у $72,1\%$ хворих і як задовільну у $27,9\%$ пацієнтів. Антигіпертензивна активність лозіру була також достатньо високою, він знижував показники Сер. АТ на $27,8 \pm 0,61\%$ ($p < 0,001$). Таким чином, добрі результати лікування були відмічені у 73% , а задовільні - у 27% пацієнтів.

Аналізуючи ступінь зниження систолічного артеріального тиску під впливом каптоприлу, німотопу і лозіру, з'ясувалось, що вказані препарати зменшують даний показник відповідно на $23,0\%$, 28% і $27,9\%$; а зниження діастолічного артеріального тиску складає $23,4\%$; 24% і $22,3\%$ відповідно ($p < 0,001$ для всіх порівнюваних величин).

При аналізі зміни частоти серцевих скорочень з'ясувалось, що вона залишилась незмінною після курсового лікування каптоприлом (Tobe T.J.M., Delangen C.D.J., Weersink E.Y.L et al., 1992), мала тенденцію до підвищення в результаті монотерапії нимодипіном (Сидоренко Б.А., 1991) і статистично достовірно знизилася на $9,7\%$ ($p < 0,001$) під впливом лозіру (Clroux J., Yardley C., Marshall A. et al., 1992).

Незважаючи на те, що лікарські засоби, що вивчалися, викликали приблизно однакове зниження показників артеріального тиску, їх вплив на гемодинамічні параметри був різним.

Після курсового лікування каптоприлом з усієї різнома-

нітності показників центральної, периферійної і легеневої гемодинаміки, що вивчалися, достовірно змінилися тільки величини СПСС, ОПССуд. і легеневого часу, значення яких зменшилися відповідно на 30% ($p < 0,01$); 28,2% ($p < 0,001$) і 20,2% ($p < 0,01$) і не відрізнялися від відповідних значень осіб контрольної групи. Всі останні параметри, що характеризують скорочувальну здатність міокарду і зв'язані з обсягом циркулюючої крові, в процесі лікування не змінилися (Schmidt J.F., Waldemar Z, Paulson I., 1990; Murray N.H., 1991). Вказані закономірності дозволяють віднести каптоприл до розряду "чистих" вазодилататорів, враховуючи, що його дія направлена тільки на нормалізацію підвищеного тонуусу артеріол. Подібна особливість впливу препарату на гемодинамічний статус, ймовірно, обумовлена його механізмом дії - блокуванням переходу неактивного ангіотензину - I в один з самих сильних із відомих в теперішній час вазопресорів - ангіотензін - II. Збільшення швидкості кровообігу в малому колі, напевно, є наслідком зменшення опору легеневих судин.

Особливість дії каптоприлу у хворих різного віку є підвидення під його впливом показників МОК, УО, СІ лише в II віковій групі, відповідно на 43,9% ($p < 0,05$); 26% ($p < 0,05$) і 47,8% ($p < 0,05$). В останніх групах мало місце тільки достовірне зниження ОПСС.

В процесі лікування цереброселективним блокатором кальцієвих каналів - німотопом, мало місце значне збільшення значень показників, характеризуючих скорочувальну здатність міокарду: МОК - на 39,9% ($p < 0,001$); УО - на 26,4% ($p < 0,01$) і зв'язаних з ними індексів СІ, ВІ і УІ відповідно на 42,6%

($p < 0,001$), 45,2% ($p < 0,001$) і 27,8% ($p < 0,01$). Як прояв основної антигіпертензивної дії препарату спостерігалось значне зниження ОПСС і ОПССуд; відповідно на 34,2% ($p < 0,001$) і 34,1% ($p < 0,001$) порівняно з контрольним рівнем (Сидоренко В.А., 1991). Таке істотне зниження показників судинного тонусу відхиляє точку зору деяких авторів, які приписують німотолу виключно цереброселективну дію (Шубін А.Л., 1991). Крім вказаних змін, виникала нормалізація початково підвищених показників легеневого часу, що зв'язано як з підвищенням насосної функції серця, так і зі зниженням після постнавантаження.

Ломір викликав нормалізацію початково підвищених значень показників загального і питомого периферійного судинного опору, зменшуючи їх відповідно на 28,6% ($p < 0,001$) і 27,2% ($p < 0,01$). Разом із цим, спостерігалось збільшення ударного об'єму на 31,7% ($p < 0,01$) і ударного індексу на 28,2% ($p < 0,01$). Ці зміни проходили на фоні статистично достовірного зменшення ЧСС. Ця обставина, напевно, сприяла збереженню значень МОК. Отримані результати підтверджуються небагаточисленими літературними даними (Ольбінская Л.І., Морозова Г.Є., Вартанова О.А., 1992; Cloux J., Yardley C., Matschall A., 1992).

Зміни центральної, периферійної і легеневої гемодинаміки під впливом лікарських засобів, що вивчалися, здається доцільним зв'язати з динамікою компонентів простагліцинів-тромбоксанової і симпатико-адреналової системи в процесі лікування каптоприлом і німотолом.

В процесі монотерапії каптоприлом спостерігалися певні

зміни в співвідношенні пресорних і депресорних протансїдів, що полягали в значному підвищенні вмісту метаболіту простацикліна (на 62% ($p < 0,01$)) в плазмі венозної крові обстежених хворих. Це узгоджується з даними літератури, за якими інгібітори АПФ можуть чинити стимулюючий вплив на синтез гіпотензивних протансїдів (Johnston I.D., Banks D.C., Davies S. et al., 1991). Що стосується ТxB₂, то ми не знайшли достовірних змін рівня даної вазопресорної речовини під впливом лікування. Значення відношення тромбоксану до простацикліну зменшилися в 2,8 рази, однак достовірно перевищували контрольний рівень. Дана обставина свідчить про збереження зрушення в простациклін-тромбоксановій системі в бік переваги гіпертензивних субстанцій.

Необхідно відмітити, що під впливом каптоприлу відбувалася нормалізація концентрацій дофаміну, норадреналіну і адреналіну, вміст яких знизився відповідно на 34,6% ($p < 0,001$), 29,3% ($p < 0,001$) і 20% ($p < 0,05$). Це, напевно, можна пояснити зменшенням в процесі лікування рівня ангіотензину - II, стимулюючого синтез катехоламінів, і через зміну іонного складу судинної стінки підвищувючого її чутливості до дії цих біологічно активних речовин (Zimmerman B.L., Lomer S.K., Chia Liao J.I., 1972; Roth K.H., 1972). Крім цього, є ще один механізм, згідно з яким простациклін має властивість блокувати вироблення норадреналіну (Michibaishi T., 1980), а, як вказувалося вище, каптоприл значно збільшував простациклінсинтезазну активність.

Блокатор кальцієвих каналів-німотол, справляє суттєвий вплив на біологічно активні речовини, що вивчаються, цикліка-

ЗАПОРІЗЬКИЙ
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ
БІБЛІОТЕКА

вчи значне підвищення концентрації метаболіту локального вазодилататора і дезагреганта - простацикліна (в 2,4 рази, $p < 0,001$) і водночас достовірно зменшуючи на 66,6% ($p < 0,001$) вміст в плазмі венозної крові його функціонального антагоніста-тромбоксана. Необхідно відмітити, що рівні вказаних речовин не відрізнялися від контрольних величин, що може вказувати на можливу роль зміни системи простаноїдів в здійсненні антигіпертензивного ефекту препарату (Волос Б.С., 1988).

В процесі лікування була відмічена нормалізація концентрацій дофаміну і адреналіну, вміст яких знизився відповідно на 40,5% ($p < 0,001$), 38,8% ($p < 0,001$), і значне зменшення вмісту норадреналіну (на 26,9%, $p < 0,01$), який все ж перевищував контрольні величини. Це зв'язано з тим, що антагоністи кальцію можуть не тільки інгібувати дію катехоламінів за рахунок блокування альфа- і бета - адренорецепторів, а й здатні зменшувати їх синтез. Існують й інші точки зору: деякі автори відмічають активацію медіаторної ланки симпатико-адреналової системи у відповідь на зниження ОПСС (Бобров В.О., 1988), інші показують різну дію представників даної групи лікарських речовин на вміст норадреналіну. Так, ніфедипін збільшує його концентрацію, а верапамід зменшує (Мазур Н.А., Назаров Е.А., Титов В.Н., 1992).

В цілому каптоприл, німотоп і лозір мають достатньо високу антигіпертензивну активність, а особливості змін під їх впливом гемодинамічного і гуморального статусу обстежених хворих в залежності від статі і віку, тривалості і ступеня тяжкості гіпертонічної хвороби II стадії дозволять найбільш раціонально визначити показання для призначення даних лі-

карських засобів.

Таким чином, в процесі виконання роботи одержані дані, що розширюють традиційні уявлення про патогенез артеріальної гіпертонії і запропоновані нові підходи до призначення препаратів, які відносяться до групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту і блокаторів кальцієвих каналів.

В И С Н О В К И

1. Зміни параметрів центральної, периферійної і легеневої гемодинаміки у хворих гіпертонічною хворобою II стадії характеризувалися підвищенням показників скорочувальної здатності міокарда, судинного тонусу, об'єму крові, що знаходиться в судинному руслі, і швидкості її циркуляції, істотно не відрізняючись від загальних закономірностей, властивих даній нозологічній формі.

2. Простациклін-тромбоксанова і симпатико-адреналова системи знаходяться в тісному функціональному зв'язку і займають важливе місце в патогенезі артеріальної гіпертонії, що підтверджується підвищенням вмісту пресорних субстанцій (тромбоксан, дофамін, норадреналін, адреналін) і пригніченням біосинтезу активного вазодилататора-простацикліну.

3. В міру збільшення тривалості гіпертонічної хвороби II стадії і прогресування її тяжкості відбувається зміна домінуючих факторів патогенезу артеріальної гіпертонії (розглянутих в рамках систем, що вивчали): Це проявляється в повільному виснаженні активності пресорних простаноїдів і різкому пригніченні біосинтезу простацикліна поряд з наростаючою активізацією гуморальної ланки симпатико-адреналової

системі.

4. Інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту - каптоприл, блокатори кальцієвих каналів - німотоп і ломір, є високоефективними антигіпертензивними лікарськими засобами, що викликають стійке зниження всіх показників системного артеріального тиску у хворих гіпертонічною хворобою II стадії.

5. Каптоприл, є "чистим" вазодилататором, зменшує загальний периферійний опір судин і збільшує швидкість кровотоку в легенях, не впливаючи при цьому на скорочувальну здатність міокарда і частоту серцевих скорочень. Під його впливом відбувається збільшення плазменного вмісту простагліну і пригнічення біосинтезу катехоламінів.

6. Монотерапія цереброселективним блокатором повільних кальцієвих каналів - німотопом збільшує показники скорочувальної функції серцевого м'язу і знижує значення ОПСС, що визначає доцільність його використання при гіпертонічній хворобі не тільки цереброішемічного генезу. Препарат має нормалізуючу дію на вміст компонентів простагліну-гормоксанової і симпатико-адреналової систем.

7. Лігдроперидіновий антагоніст кальцієвих каналів пролонгованої дії - ломір, викликає зниження до рівня норми початково підвищених показників ОПСС і ОПССул., разом з тим спостерігається збільшення ударного об'єму. Вказані зміни відбуваються на фоні достовірного зменшення ЧСС, що сприяє збереженню хвилинового об'єму кровотоку.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту - каптоприл, блокатор повільних кальцієвих каналів - ломір і цереброселективний антагоніст кальцію - німодипін, доцільно використовувати як монотерапію для лікування хворих гіпертонічною хворобою II стадії.

2. Приймаючи до уваги, що каптоприл, ломір і німодипін мають значний антигіпертензивний ефект і справляють різну дію на функціональні показники системи кровообігу і частоту серцевих скорочень, при виборі препарату для монотерапії слід визначати початковий стан гемодинаміки.

3. При призначенні каптоприлу необхідно враховувати його здатність збільшувати ударний об'єм тільки у молодих пацієнтів. Підвищення під його впливом швидкості кровотоку в малому колі кровообігу може служити підставою для призначення препарату хворим з ознаками серцевої недостатності.

4. Проводячи монотерапію німодипіном, слід враховувати його цереброселективну дію, значний системний вазодилатативний ефект, підвищення МОК, УО і деяке збільшення ЧСС. Вказані особливості фармакодинаміки препарату дають можливість з успіхом застосовувати німодипін для лікування АГ будь-якого генезу, віддаючи перевагу цереброішемічній формі захворювання.

5. Ломір має виражений негативний хронотропний ефект, що дозволяє рекомендувати його пацієнтам з початково підвищеним або нормальним ЧСС. Значне збільшення під його впливом УО дає можливість використовувати препарат у випадках з пониженою скорочувальною здатністю міокарду.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ПО ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Изменение содержания прогестероидов при различных видах гипертонических кризов // Современные методы диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний: Сб. науч. тр. Запорожского мед. ин-та, - Запорожье, 1992. - С. 38-43 (соавт. Визир В.А.).

2. Роль некоторых прессорных и депрессорных факторов в патогенезе начальных стадий гипертонической болезни // Современные методы диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний: Сб. науч. тр. Запорожского мед. ин-та, - Запорожье, 1992. - С. 17-20 (соавт. Григорьева З.Е., Корабейник Ф.Г., Сулима Т.А., Визир В.А.).

3. Антигипертензивна дія німетопа у хворих з ішемією мозку // IV з'їзд кардіологів України (Дніпропетровськ, 15-17 вересня 1993 р.): Тез. доп. - К., 1993. - С. 44 (співавт. Візір В.А.).

4. Динаміка рівня прогестероїдів, катехоламінів та показників гемодинаміки при лідуванні хворих артеріальною гіпертензією каптоприлом. // IV з'їзд кардіологів України (Дніпропетровськ, 15-17 вересня 1993 р.): Тез. доп. - К., 1993. - С. 46 (співавт. Візір В.А.).

5. Диагностические критерии выявления доклинических стадий недостаточности кровообращения у больных гипертонической болезнью: Метод. рекомендации. - Запорожье, 1993. - 23 с. (соавт. Поливода С.Н., Визир В.А., Порада Л.В. и др.).

6. Изучение влияния каптоприла на показатели центральной

и периферической гемодинамики, простаглицлин-тромбоксановую систему и метаболизм катехоламинов при артериальной гипертонии // V Межинститутская конф. молодых ученых и специалистов-медиков по актуальным вопросам теоретической и практической медицины: Тез. докл.- Запорожье, 1993.- с. 25-27. (соавт. Визир В.А.)

7. Гипотензивное действие селективного антагониста кальция нимотопа у больных артериальной гипертонией с различной степенью окклюзии экстракраниальных артерий // V Межинститутская конф. молодых ученых и специалистов-медиков по актуальным вопросам теоретической и практической медицины: Тез. докл.- Запорожье, 1993.- с 38-40. (соавт. Визир В.А.)

М. Г. Ш.