

Эффективность гипотензивных препаратов и монооксигеназная функция печени у больных артериальной гипертензией после коррекции гиперфункции надпочечников

А.С. Коган*, В.В. Ломиворотов**, М.Н. Дерягин**, М.А. Новиков**, В.А. Непомнящих**

*Центр реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН, Иркутск.

**ФГУ НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н.Мешалкина ФА по здравоохранению и социальному развитию, Новосибирск

Резюме

Чувствительность к гипотензивным препаратам и активность печеночных монооксигеназ изучены у 24 пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией до и после хирургического подавления гиперфункции надпочечников. Активность микросомальных ферментов печени исследована с помощью антипиринового теста. Установлено, что эффективность антигипертензивной терапии существенно повышалась через 3 месяца – 3 года после устранения гиперфункции одного и двух надпочечников. При этом период полувыведения антипирина увеличивался на 88,5%. На основании полученных данных сделан вывод, что снижение толерантности к гипотензивной терапии обусловлено снижением активности монооксигеназной функции печени, ответственной за метаболизм большинства антигипертензивных препаратов.

Ключевые слова: надпочечники, печень, монооксигеназа, артериальная гипертензия, толерантность.

Hypotensive drugs effect and liver monooxygenase function in arterial hypertension patients after adrenal hyperfunction correction

A.S. Kogan*, V.V. Lomivorotov**, M.N. Deryagin**, M.A. Novikov, V.A. Nepomnyashchikh**

*Scientific Center of Reconstructive Surgery SB RAMS, Irkutsk.

**Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk

Resume

Hypotensive drug tolerance and liver monooxygenase activity were investigated in 24 refractory arterial hypertension patients before and after surgical suppression of adrenal hyperfunction. Liver monooxygenase activity was studied using antipyrine test. It was found that hypotensive drug tolerance was decreased after one and two side operations on adrenal glands. In parallels halftime of antipyrine elimination was shown to be prolonged by 88.5% in 3 months – 3 years after suppression of adrenal hyperfunction. Our findings suggest that the hypotensive drug tolerance diminution may be the consequence of liver monooxygenase activity reduction. This assumption is in accordance with well known the hypotensive drug metabolism by microsomal liver monooxygenases.

Key words: adrenal glands, liver, monooxygenase, arterial hypertension, tolerance.

Статья поступила в редакцию: 20.08.07. и принята к печати: 24.08.07.

В патогенезе тяжелых и злокачественных форм артериальной гипертензии ведущее место занимает повышенная секреция кортикостероидов с необратимыми морфологическими изменениями в надпочечниках [1]. Гиперальдостеронизм оказывает ренальные и экстраренальные эффекты, приводит к интенсивной ретенции натрия и задержке воды в организме [4]. Доказано, что эффективное устранение вторичного гиперальдостеронизма возможно лишь хирургическим путем. Однако известно, что эндогенные глюкокортикоиды играют ведущую роль в поддержании физиологического уровня цитохром Р-450-зависимой микросомальной монооксигеназной системы печени, ответственной за окисление многих лекарственных препаратов, в том числе гипотензивных [6, 13]. Доказано, что цитохромы Р-4503А4 и Р-4502D6 окисляют нифедипин, бета-блокаторы и большинство ингибиторов ангиотензин-превращающего

фермента [7, 8, 9]. В условиях гиперкортицизма и хирургического подавления гиперфункции надпочечников уровень кортикостероидов крови меняется, что в свою очередь может приводить к увеличению или уменьшению индуцирующего влияния глюкокортикоидов на активность системы микросомальных монооксигеназ печени [2]. Изменения печеночного микросомального окисления и особенно его замедление может сопровождаться сложными нарушениями процессов метаболизма и детоксикации, приводить к кумуляции в организме лекарственных препаратов с усилением или ослаблением их фармакологического эффекта [7, 10].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния хирургического устранения гиперкортицизма на скорость микросомального окисления в печени и лекарственную толерантность у больных рефрактерной артериальной гипертензией.

Материал и методы

Чувствительность к антигипертензивным препаратам изучена у 24 больных тяжелыми и злокачественными формами артериальной гипертензии (АГ), резистентной к гипотензивной терапии, до и после хирургического устранения вторичного гиперальдостеронизма. У 12 больных выполнена билатеральная операция на надпочечниках (НП), 12 пациентам подавление гиперфункции одного НП. У большинства больных АГ применяли неэкстрипационные органосохраняющие технологии, включающие эндоваскулярную «конгестию» или криодеструкцию правого НП, а также «портализацию» кровооттока от левого НП.

Моноксигеназную функцию печени (МФП) оценивали по показателям фармакокинетики антипирина (АР), отражающим суммарную активность цитохром Р-450-зависимой микросомальной моноксигеназной системы печени [5, 11, 12]. Обследуемые принимали АР внутрь, из расчета 10 мг на кг массы тела. Забор слюны или крови производили через 3, 6, 9, 12 и 24 часа после приема АР. После определения концентраций АР спектрофотометрическим методом рассчитывали его период полувыведения ($T_{1/2} \text{ AP}$), клиренс ($Cl \text{ AP}$) и объем распределения ($Vd \text{ AP}$).

Центральную гемодинамику исследовали методом тетраполярной трансторакальной реографии [3]. Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 5.1, используя парный тест Уилкоксона и t – тест для двух зависимых выборок. Для анализа зависимости количественных признаков применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s).

Результаты и обсуждение

Учитывая, рефрактерный характер артериальной гипертензии, 18 больным до операции на НП была назначена комбинированная терапия, включающая как минимум три гипотензивных препарата с различным механизмом их действия (Табл.1). При исследовании

гемодинамических показателей через 3–4 недели от начала курсового лечения установлено незначительное снижение систолического и диастолического АД (3,6% и 4,1%). Общее периферическое сосудистое сопротивление и сердечный индекс не изменялись (Табл.2).

Низкий эффект комбинированной терапии или его отсутствие послужили одним из основных показаний к хирургическому подавлению гиперкортицизма (Табл.3). У 7 больных АГ выполнена билатеральная операция на НП, 11 пациентам подавление гиперфункции одного НП. При обследовании через 3 месяца – 3 года после операции на НП было проведено повторное изучение толерантности к гипотензивным препаратам. Однако, учитывая выраженный клинический эффект хирургического вмешательства, всем больным был назначен один антигипертензивный препарат, входивший ранее в комбинированное лечение (Табл.1). Контрольное исследование гемодинамических показателей, проведенное через 3–4 недели от начала курсовой монотерапии, позволило установить существенное снижение систолического и диастолического АД (17,7% и 15,9%), вследствие уменьшения периферического сосудистого сопротивления (Табл.2). Важно отметить, что помимо более высокой эффективности антигипертензивной монотерапии (Табл.3), в полтора – два раза уменьшились суточная, разовая доза и кратность приема гипотензивного препарата по сравнению с исходным периодом (Табл.1).

Исследование показателей фармакокинетики АР позволило установить, что у больных АГ, получавших гипотензивную комбинированную терапию до операции, период полувыведения АР составлял $10,4 \pm 4,1$ ч, клиренс АР – $47 \pm 8,6$ мл/кг·ч. Обследование этих же пациентов через 3 мес – 3 года после устранения вторичного гиперкортицизма свидетельствовало о выраженном замедлении печеночного метаболизма (Табл.4). Период полувыведения АР увеличился на 88,5% ($19,6 \pm 4,8$ ч), а клиренс АР уменьшался на 43,2% ($26,7 \pm 9,2$ мл/кг·ч).

Таблица 1

СУТОЧНЫЕ И РАЗОВЫЕ ДОЗЫ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДО И ПОСЛЕ ПОДАВЛЕНИЯ ГИПЕРФУНКЦИИ НП (МЕДИАНА, 25 И 75-Й ПРОЦЕНТИЛИ)

Препарат	Комбинированная терапия до операции			Монотерапия после операции		
	СД	РД	КП	СД	РД	КП
Нифедипин, мг	60 (60; 80) n = 17	20 (20; 20) n = 17	3–4	20* (20; 30) n = 7	10* (10; 10) n = 7	2–3
Пропранолол, мг	80 (60; 100) n = 16	20 (15; 25) n = 16	4	35* (30; 40) n = 6	15 (10; 20) n = 6	2–3
Гидрохлортиазид, мг	25 (12,5; 25) n = 18	25 (12,5; 25) n = 18	1	-	-	-
Капотен, мг	100 (100; 150) n = 6	50 (50; 50) n = 6	2–3	50* (25; 50) n = 5	25* (25; 25) n = 5	1–2
Клонидин, мг	0,45 (0,225; 0,45) n = 13	0,15 (0,075; 0,15) n = 13	3	-	-	-

Достоверность различий: * – $P < 0,05$ по сравнению с данными до операции. СД – суточная доза, РД – разовая доза, КП – кратность приема.

ВЛИЯНИЕ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ГЕМОДИНАМИКУ ДО И ПОСЛЕ ПОДАВЛЕНИЯ ГИПЕРФУНКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ (M ± σ)

Показатели	Комбинированная терапия до операции n = 18		Монотерапия после операции n = 18	
	При поступлении	3–4 недели	При поступлении	3–4 недели
САД, мм рт.ст. Δ% САД	220,6 ± 11,6	212,8 ± 12,7* - 3,6	193,3 ± 10,8	158,9 ± 9,6* - 17,7
ДАД, мм рт.ст. Δ% ДАД	123,3 ± 9,1	118,3 ± 8,4* - 4,1	112,8 ± 8,3	94,7 ± 7,8* - 15,9
ОПСС, дин·с ⁻¹ ·см ⁻⁵ Δ% ОПСС	3313 ± 823	3125 ± 790 - 5,7	2432 ± 500	2047 ± 447* - 15,8
СИ, л/мин·м ² Δ% СИ	2,09 ± 0,42	2,08 ± 0,46 - 0,5	2,50 ± 0,55	2,54 ± 0,48 + 1,0
ЧСС в минуту	71,5 ± 6,7	66,4 ± 6,0*	70,7 ± 4,5	70,1 ± 7,0

Достоверность различий: * – P < 0,05 по сравнению с данными при поступлении.

Таблица 3

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДО И ПОСЛЕ ПОДАВЛЕНИЯ ГИПЕРФУНКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Эффект лечения	Комбинированная терапия до операции (n = 18)	Монотерапия после операции (n = 18)
	Абсолютное количество	Абсолютное количество
Отличный*	-	10
Хороший**	3	7
Удовлетворительный ^	10	1
Неудовлетворительный ^^	5	-

- * – достижение уровня ДАД 90 мм рт.ст. и ниже;
- ** – снижение ДАД на 10 мм рт.ст. и более, но не до 90 мм рт.ст.;
- ^ – снижение ДАД на 5–9 мм рт.ст.;
- ^^ – снижение ДАД менее чем на 5 мм рт.ст.

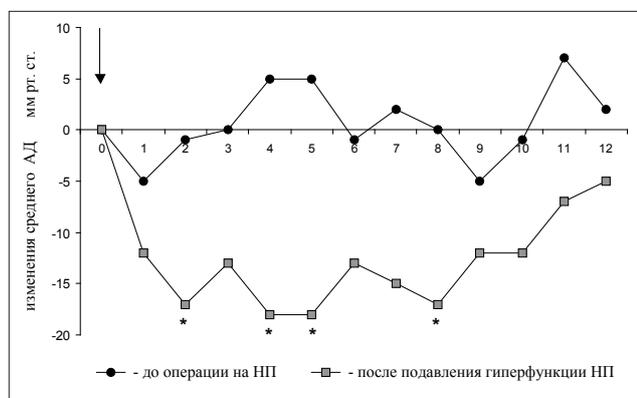


Рис. 1. Динамика изменений среднего АД под влиянием коринфара до и после подавления гиперфункции НП. Стрелкой указан прием коринфара. По абсциссе – время в часовых интервалах. Достоверность различий: * – P < 0,05 по сравнению с данными до операции на НП.

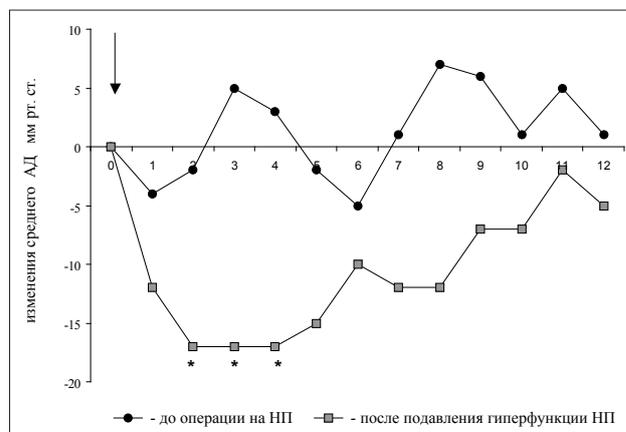


Рис. 2. Динамика изменений среднего АД под влиянием капотена до и после подавления гиперфункции НП. Стрелкой указан прием капотена. По абсциссе – время в часовых интервалах. Достоверность различий: * – P < 0,05 по сравнению с данными до операции на НП.

Таблица 4

МОНООКСИГЕНАЗНАЯ ФУНКЦИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ АГ ДО И ПОСЛЕ УСТРАНЕНИЯ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА (M ± σ)

Показатели	Комбинированная терапия (n = 18)		Фармапробы с коринфаром и капотеном (n = 6)	
	При поступлении	3 мес – 3 года	При поступлении	3 мес – 3 года
T 1/2 AP ч Δ% T 1/2 AP	10,4 ± 4,1	19,6 ± 4,8* + 88,5%	11,9 ± 4,6	20,7 ± 5,9* + 74%
Cl AP мл/кг·ч Δ% Cl AP	47 ± 8,6	26,7 ± 9,2* - 43,2%	38,9 ± 10,7	20,1 ± 6,4* - 48,4%
Vd AP л/кг Δ% Vd AP	0,6 ± 0,053	0,57 ± 0,071 - 5%	0,64 ± 0,093	0,6 ± 0,12 - 6%

Достоверность различий: * – P < 0,05 по сравнению с исходными данными.

При проведении корреляционного анализа установлена достоверная прямая зависимость клиренса АР с суточной, разовой дозами ($r_s = + 0,43$; $r_s = + 0,39$; $P < 0,05$), а также кратностью приема гипотензивных препаратов ($r_s = + 0,34$; $P < 0,05$).

Повышение чувствительности к гипотензивной терапии после подавления гиперфункции НП подтверждали и острые фармакологические пробы с коринфаром и капотеном, проведенные у 6 больных АГ. Из них у одной больной была выполнена операция на одном НП, у 5 пациентов – билатеральное устранение гиперфункции НП. Коринфар (драже) и капотен назначали однократно в дозах 10 и 25 мг. Период между исследованиями их действия составлял не менее 24 часов. Для оценки фармакодинамических эффектов препаратов каждый час (в течение полусуток) после их приема измеряли систолическое и диастолическое АД.

В результате установлено, что коринфар, как и капотен до операции на НП существенным гипотензивным эффектом не обладали (Рис.1, 2). При этом характерно, что показатели печеночного метаболизма у обследуемых больных были на достаточно высоком уровне (Табл. 4). Период полувыведения АР составлял $11,9 \pm 4,6$ ч, а клиренс АР – $38,9 \pm 10,7$ мл/кг·ч. Аналогичные исследования этих же больных с коринфаром и капотеном через 3 мес – 3 года после подавления гиперфункции НП свидетельствовали о достоверном уменьшении среднего АД (Рис. 1,2). При этом показатели МФП снижались почти в два раза по сравнению с исходными ($T \frac{1}{2}$ АР – $20,7 \pm 5,9$ ч; Cl АР – $20,1 \pm 6,4$ мл/кг·ч).

Таким образом, у больных, прошедших как курсовое медикаментозное лечение, так и острые фармакологические тесты, подавление вторичного гиперкортицизма сопровождалось существенным повышением чувствительности к гипотензивным препаратам. Безусловно, что снижение толерантности к гипотензивным препаратам связано не только с замедлением их биотрансформации в печени. Подавление гиперальдостеронизма создает условия для нормализации осморегулирующих механизмов печени и восстанавливает натриуретическое действие нейрогипофизарных гормонов. Устранение патологической ретенции натрия в свою очередь снижает накопление катиона в стенках артерий и нормализует сосудистую реактивность. К сожалению, данные исследования осморегулирующих реакций и водно-солевого обмена у больных рефрактерной АГ выходят за рамки данного сообщения. Однако отметим, что снижение толерантности к лекарственной терапии у вышеобследованных пациентов совпадало с восстановлением натриуреза и снижением интенсивности антидиуретических реакций в послеоперационном периоде.

Заключение

Таким образом, у больных рефрактерной АГ устранение гиперфункции НП приводит к существенному замедлению микросомального окисления в печени вследствие уменьшения секреции глюкокортикоидов, являющихся важным фактором, поддерживающим систему печеночных цитохром Р-450-зависимых монооксигеназ на определенном физиологическом уровне. Снижение скорости биотрансформации ксенобиотиков

в печени сопровождается уменьшением толерантности к антигипертензивным препаратам, свидетельствуя о целесообразности уменьшения доз и кратности их приема в послеоперационном периоде.

Литература

1. Коган А.С., Гончар А.М., Куликов Л.К. Гиперфункция надпочечников: принципы и методы коррекции. Новосибирск: Наука. 1988; 207 с.
2. Непомнящих В.А. Влияние функционального состояния надпочечников на монооксигеназную функцию печени у больных артериальной гипертензией. Бюллетень СО РАМН. 2002; №2; С. 116–121
3. Пущкарь Ю.Т., Цветков А.А., Хеймец Г.И. Автоматизированное определение минутного объема методом реографии. Бюл. Всесоюзного Кардиологического научного центра. 1980; № 1; С. 45–48
4. Шхвацабая И.К., Чихладзе Н.М. Гиперальдостеронизм и артериальная гипертензия. М.: Медицина. 1984; 136 с.
5. Engel G., Hofmann U., Heidemann H. et al. Antipyrine as a probe for human oxidative drug metabolism: identification of the cytochrome P-450 enzymes catalyzing 4-hydroxyantipyrine, 3-hydroxymethylantipyrine, and norantipyrine formation. Clin. Pharmacol. Ther. 1996; Vol. 59; N 6; P. 613–623
6. Fry J., Wilson C. The effect of adrenalectomy on hepatic mixed function oxidase activity in female rats. J. Pharm. Pharmacol. 1983; Vol. 35; P. 52–53
7. Murrau M., Petrovic N. Cytochromes P450: decision-making tools for personalized therapeutics. Curr. Opin. Mol. Ther. 2006 Dec;8(6):480–486.
8. Nebert, D.W. and Russell, D.W. Clinical importance of the cytochromes P450. Lancet 360, 1155–1162 (2002).
9. Opie L.N. Angiotensin converting enzyme inhibitors. 3-th edition. New York: Wiley-Liss. 1999; 275 p.
10. Sherlock S., Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System. Ninth Edition. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1992; P. 322–356
11. Shramer J., Wrighton S. Identification of the human hepatic cytochromes P-450 involved in the in vitro oxidation of antipyrine. Drug Metab. Dispos. 1996; Vol. 24; N 4; P. 487–494
12. Tanaka E., Breimer D. In vivo function tests of hepatic drug-oxidizing capacity in patients with liver disease. J. Clin. Pharm. Ther. 1997; Vol. 22; N 4; P. 237–249
13. Watkins P.B. Role of cytochromes P-450 in drug metabolism and hepatotoxicity. Semin. Liver. Dis. 1990; Vol. 10; P. 235