

## УРОВЕНЬ СОМАТОТРОПИНА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Мустафаев И. И.

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, кафедра терапии №2, Баку

### Резюме

*Изменение уровня СТГ плазмы при длительной (12 мес.) медикаментозной терапии ГБ надололом, пропранололом, празозином и гидрохлортиазидом изучено у 104 мужчин с ГБ II ст. по ВОЗ. Лечение пропранололом и надололом приводило к повышению уровня СТГ плазмы в первые 2 месяца терапии с последующим достоверным снижением его содержания. Празозин достоверно снижал уровень СТГ плазмы по всей продолжительности терапии, особенно у лиц с исходно повышенным его содержанием и длительным анамнезом ГБ. С увеличением продолжительности приема препарата возрастает степень снижения среднего значения СТГ плазмы. На фоне лечения гипотиазидом в целом не отмечается достоверного сдвига уровня СТГ плазмы, но у лиц молодого возраста (моложе 50 лет) оно может привести к повышению уровня СТГ плазмы.*

**Ключевые слова:** антигипертензивная терапия, надолол, пропранолол, празозин, гидрохлортиазид, гормон роста.

Действие соматотропина (СТГ) на сердечно-сосудистую систему в течение ряда лет является предметом изучения как экспериментальной, так и клинической медицины. Число сообщений о тесной взаимосвязи между СТГ и состоянием сердечно-сосудистой системы весьма многочисленно.

Действие СТГ в организме проявляется, по всей вероятности, косвенно, и на него могут оказывать влияние множественные факторы, в том числе и медикаментозные средства.

Цель настоящего исследования — изучение сравнительного эффекта длительной антигипертензивной терапии (АГТ) на концентрацию СТГ в плазме и его возможное клиническое значение.

### Материал и методы

Обследовано 104 мужчин в возрасте 30–59 лет (средний возраст —  $49,04 \pm 3,25$  лет), страдающих гипертонической болезнью (ГБ) II стадии (по классификации ВОЗ). Диагноз установлен на основании общепринятого клинико-инструментального обследования в стационаре, включавшего радиоизотопную ренографию, экскреторную урографию, эхокардиографию, исследование глазного дна и др.

Уровень СТГ у всех обследованных больных был в пределах нормальных значений. В исследование не включались больные с кризовым течением ГБ и тяжелые больные, у которых отмена гипотензивной терапии могла резко ухудшить состояние здоровья, больные с сопутствующими заболеваниями, требующими специального лечения, и лица, имеющие противопоказания к длительному лечению исследуемыми препаратами. Все АГТ отменяли за 2–3 недели до начала исследования. В последующие 2–4 недели (контрольный период) больные получали плацебо. Если к кон-

цу плацебо-периода уровень диастолического артериального давления (ДАД) находился на уровне 95 мм рт.ст. и более, то больные, в зависимости от возраста, массы тела, уровня АД, длительности ГБ, наличия или отсутствия сопутствующей ишемической болезни сердца, рандомизировались на группы так, что 33 больных получали надолол в суточной дозе 40–480 мг ( $121,5 \pm 18,78$  мг/сут), 30 — пропранолол в дозе 40–240 мг/сут (ср.  $142,2 \pm 10,4$  мг/сут), 21 — празозин в дозе 1–15 мг/сут (ср. —  $8,87 \pm 0,64$  мг/сут) и 17 — гидрохлортиазид в дозе — 50 мг/сут.

Препараты назначали открытым методом. Лечение проводили в амбулаторных условиях. Контроль за лечением осуществляли на протяжении 12 месяцев, не реже 1 раза в месяц.

У всех больных в стандартных условиях в конце контрольного периода, а также через 0,5, 2, 6 и 12 месяцев после начала терапии, утром, натощак, производили забор крови из локтевой вены в количестве 10–15 мл для определения концентрации СТГ плазмы методом радиоиммунологического анализа с помощью радиоиммунологических наборов “Mallinckrodt Diagnostics” (ФРГ).

Статистический анализ результатов производился по t-критериям Стьюдента для парных данных и независимых выборок на персональном компьютере IBM.

### Результаты

Антигипертензивный эффект исследуемых препаратов изучался в рамках международного кооперативного исследования [3, 4], частью которого является настоящая работа.

Динамика СТГ на фоне лечения исследуемыми препаратами представлена в таблице. Из таблицы

Таблица

Динамика уровня соматотропного гормона (нг/мл и  $\Delta\%$ ) при монотерапии надололом, пропранололом, празозином и гипотиазидом ( $M \pm m$ )

Препарат	2 недели		2 месяца		6 месяцев		12 месяцев	
	До леч.	После леч.	До леч.	После леч.	До леч.	После леч.	До леч.	После леч.
Надолол n=33 $\Delta\%$	0,63 $\pm$ 0,12	0,88 $\pm$ 0,23 35,0%*	0,80 $\pm$ 0,11	1,08 $\pm$ 0,23 35,0%*	0,73 $\pm$ 0,1	0,46 $\pm$ 0,11 40%*	0,92 $\pm$ 0,11	0,69 $\pm$ 0,01 25,0%
Пропранолол n=30 $\Delta\%$	0,70 $\pm$ 0,13	0,89 $\pm$ 0,15 27%*	0,59 $\pm$ 0,09	0,73 $\pm$ 0,15 23,4%	0,54 $\pm$ 0,15	0,36 $\pm$ 0,08 33,3%	0,61 $\pm$ 0,08	0,39 $\pm$ 0,09 36,1%
Празозин n=17 $\Delta\%$	0,96 $\pm$ 0,12	0,63 $\pm$ 0,1 34,4%*	0,97 $\pm$ 0,17	0,66 $\pm$ 0,17 32,0%*	0,82 $\pm$ 0,18	0,43 $\pm$ 0,01 47,6%*	0,96 $\pm$ 0,3	0,48 $\pm$ 0,11 50%*
Гидрохлортиазид n=17, $\Delta\%$	1,01 $\pm$ 0,21	0,9 $\pm$ 0,1 10,9%	0,98 $\pm$ 0,28	0,63 $\pm$ 0,16 35,4%	1,00 $\pm$ 0,68	0,66 $\pm$ 0,28 34,0%	-	-

Примечание: \* —  $p < 0,05$

видно, что изменение СТГ при применении обоих исследуемых бета-блокаторов (БАБ) носит разнонаправленный характер: в первые два месяца лечения концентрация СТГ плазмы имеет тенденцию к повышению, а к последующему сроку терапии, наоборот, к снижению (статистически значимому лишь на фоне 6-месячного лечения).

Наблюдаемые изменения уровня СТГ плазмы в условиях терапии надололом достоверно не зависят от дозы препарата, исходного значения и динамики САД и ДАД. Однако, на фоне лечения пропранололом, установлены дозозависимое изменение концентрации СТГ ( $r=0,60$ ;  $p < 0,01$ ) и прямая зависимость содержания СТГ от исходного значения ДАД ( $r=0,64$ ;  $p < 0,01$ ) и обратная — от изменения уровня ДАД в процессе лечения ( $r=0,60$ ;  $p < 0,01$ ).

Уровень СТГ плазмы достоверно снижается при всех сроках лечения празозином. С увеличением продолжительности приема празозина возрастает степень снижения среднего значения СТГ плазмы.

Наблюдаемые изменения концентрации СТГ плазмы не зависят от дозы празозина и возраста больных, но наблюдается достоверная обратная зависимость с исходным значением СТГ ( $r=0,72$ ;  $p < 0,01$ ): чем выше исходный уровень СТГ плазмы, тем значительнее снижение его концентрации в процессе лечения празозином. Кроме того, обнаружена достоверная линейная корреляция между изменениями концентрации СТГ плазмы и длительностью ГБ ( $r=0,65$ ;  $p < 0,01$ ).

На фоне лечения гидрохлортиазидом уровень СТГ плазмы не подвергается каким-либо статистически значимым изменениям, хотя концентрация СТГ плазмы имеет тенденцию к снижению. Однако корреляционный анализ показал, что динамика содержания СТГ на фоне лечения гидрохлортиазидом неоднозначна в зависимости от возраста больных ( $r=-0,48$ ;  $p < 0,05$ ). Иными словами, у больных молодого возраста (<45 лет) лечение этим препаратом приводит к повышению содержания СТГ плазмы.

Так, если уровень СТГ плазмы на фоне 2-недельной монотерапии гипотиазидом в целом несколько снижается (на 10,9%), то у больных моложе 50 лет он заметно повышается (на 25%). В то же время, у лиц в возрасте старше 50 лет он значительно снижается (на 55%).

#### Обсуждение

В доступной нам литературе мы не встретили сообщений относительно влияния БАБ на уровень СТГ при курсовом их применении. Однако при проведении острых фармакологических проб с применением БАБ, различных по фармакологическим свойствам, установлено, что БАБ не влияют на спонтанную секрецию СТГ [5], но усиливают индуцированную СТГ-рилизинг гормон секрецию, которая, в итоге, приводит к повышению содержания СТГ в плазме крови [6].

Проведенные нами исследования продемонстрировали, что концентрация СТГ плазмы повышается не только в условиях однократного приема, но и при краткосрочной терапии (2 нед., 2 мес.). Нами впервые установлено, что при длительной монотерапии некардиоселективными БАБ — пропранололом и надололом — первоначальное повышение уровня СТГ плазмы в последующем сменяется снижением его содержания.

Следует отметить, что в исследованиях, проведенных ранее, не было изучено влияния празозина и гидрохлортиазиды на содержание СТГ в крови. Однако у здоровых лиц [7] и у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом [8] острый фармакологический тест с применением неселективного  $\alpha$ -адреноблокатора (АБ)- фентоламина — приводил к достоверному снижению уровня СТГ плазмы, что согласуется с нашими данными и подтверждает роль постсинаптических  $\alpha_1$ -АБ в синтезе и секреции СТГ.

Точный механизм, лежащий в основе снижения уровня СТГ плазмы на фоне лечения исследуемыми

БАБ и празозином, не установлен. Можно полагать, что наблюдаемые изменения уровня СТГ плазмы происходят за счет усиления эффекта катехоламинов на гормональную активность гипофиза, поскольку установлено, что катехоламины путем стимуляции активности дофаминовых рецепторов увеличивают секрецию СТГ из передней доли гипофиза [9]. Однако нельзя исключить, что подавление секреции СТГ под влиянием празозина, в поздние сроки лечения надололом и пропранололом происходит опосредованно, через подавление гормональной активности щитовидной железы. Это предположение становится очевидным, если учитывать хорошо установленный стимулирующий эффект трийодтиронина ( $T_3$ ), альдостерона и кортизола плазмы на секрецию СТГ [10].

Кроме участия СТГ в патогенезе артериальной гипертензии [1] доказана его роль в гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), как в экспериментальных [11], так и в клинических условиях [12]. Установлено, что гиперсекреция СТГ при акромегалии сопровождается ГЛЖ, независимо от АД [3]. Однако в условиях АГ масса левого желудочка значительно больше, чем у нормотоников, страдающих акромегалией [12]. Гипофизэктомия или торможение гормональной активности, независимо от того, происходит ли это спонтанно или под действием лечения, приводит к нормализации массы миокарда левого желудочка [11]. Следовательно, снижение уровня СТГ плазмы может играть определенную роль в механизме обратного развития ГЛЖ в условиях лечения празозином. По-видимому, наблюдаемое нами повышение уровня СТГ в ранние сроки лечения исследуемыми препаратами несколько препятствует обратному развитию ГЛЖ в ранние сроки лечения пропранололом и надололом, а снижение концентрации СТГ плазмы в более поздние сроки лечения, наоборот, способствует более заметной регрессии ГЛЖ. Примерно такая же закономерность обратного развития ГЛЖ в условиях длительного лечения ББ получены в ранее проведенных исследованиях [13].

Известно, что СТГ оказывает диабетогенный эффект [14]. Если это так, то с определенной уверенностью можно допустить, что в снижении толерантности к глюкозе на фоне лечения БАБ [15], отчасти играет роль СТГ, уровень которого повышается в ранние сроки терапии БАБ.

Влияние БАБ на уровень СТГ плазмы может служить причиной нарушения липидного обмена на фоне лечения ББ, установленного ранее: СТГ, подавляя липопротеидлипазную активность крови, усиливает липолиз в жировой ткани, что, в конечном счете, приводит к атерогенному нарушению липидного обмена. Следовательно, снижение уров-

ня СТГ плазмы в условиях лечения празозином может играть определенную роль в благоприятном (антиатерогенном) липидном профиле [16].

Результаты исследований впервые показали, что гидрохлортиазид не оказывает существенного влияния на уровень СТГ плазмы у лиц старше 50 лет, но у молодых больных (<50 лет) лечение этим препаратом может привести к повышению уровня СТГ плазмы со всеми, имеющими клиническое значение, последствиями, которые обсуждались выше. В проведенных ранее исследованиях нами впервые было показано, что негативное изменение липидного спектра плазмы крови имеет место также преимущественно у лиц, моложе 50 лет [16]. Наиболее вероятной причиной неоднозначности изменения СТГ в зависимости от возраста, является тот факт, что с возрастом (40-60 лет) снижается число клеток, продуцирующих СТГ [11].

Таким образом, в результате настоящего исследования впервые в клинических условиях выявлена неоднозначность влияния БАБ на уровень СТГ плазмы в зависимости от продолжительности лечения. Так, празозин оказывает благоприятный эффект на содержание СТГ плазмы у больных ГБ, особенно у лиц с исходно высоким значением гормона и более продолжительным анамнезом ГБ. При прочих равных условиях гидрохлортиазид не следует назначать лицам моложе 50 лет с учетом его влияния на содержание гормона роста в крови и спектр липопротеидов. Однако, для лиц старше 50 лет терапия гипотиазидом не чревата негативными гормональными и метаболическими последствиями.

### Выводы

1. В условиях длительного применения пропранолола и надолола изменение СТГ плазмы носит разнонаправленный характер: в первые два месяца лечения концентрация СТГ плазмы имеет тенденцию к повышению, а в последующем, наоборот, к снижению.

2. Лечение празозином приводит к снижению уровня СТГ плазмы при всех сроках монотерапии, особенно у лиц с исходно повышенным его содержанием и длительным анамнезом ГБ. С увеличением продолжительности приема препарата возрастает степень снижения среднего значения СТГ плазмы.

3. На фоне лечения гипотиазидом в целом не отмечается достоверного изменения уровня СТГ плазмы, но у лиц молодого возраста (моложе 50 лет) оно может привести к повышению уровня гормона.

4. При планировании и проведении длительной медикаментозной профилактики ГБ необходимо учитывать влияние антигипертензивных препаратов на уровень СТГ плазмы.

## Литература

1. Karlberg B.E., Ottosson A.-M. Acromegaly and hypertension: role of renin-angiotensin-aldosterone system// Acta endocrinol.- 1982.- v. 100. — N 4.- P. 581-587.
2. O'kupe J.C., Grant S.J., Wiseman J.C. et al. Acromegaly and the heart — Echocardiographic and nuclear imaging studies// Acta N.Z.J. Med.- 1982.- v. 12.- N 6.- P. 603-606.
3. В.И. Метелица, Н.П. Филатова, Рабочая группа КИППАГ. Результаты сравнительного изучения надолола, пропранолола, празозина и гидрохлортиазида у больных артериальной гипертензией при 12-месячном лечении по ступенчатой схеме (кооперативное исследование). Сообщение I: протокол исследования, результаты монотерапии.// Тер. архив., 1991., N 8., С.30-34
4. В.И. Метелица, Н.П. Филатова, Рабочая группа КИППАГ. Результаты сравнительного изучения надолола, пропранолола, празозина и гидрохлортиазида у больных артериальной гипертензией при 12-месячном лечении по ступенчатой схеме (кооперативное исследование). Сообщение II: Результаты комбинированной терапии. Побочные действия. Причина выбытия. Заключение //Тер. архив., 1991., N 8., С.35-42
5. Arosio M., Losa M., Bazzoni N. et al. Effects of propranolol on GH responsiveness to repeated GH-releasing hormone stimulation in normal subjects// Akta Endocrinol. (Copenh) — 1990.- v. 122.- N 6.- P. 735-739.
6. Imura H., Kato Y., Ikeda M. et al. Effect of adrenergic-blocking or stimulating agents on plasma growth hormone, immunoreactive insulin, and blood free fatty levels in man// J.Clin. Invest..- 1971.- v. 50.- P. 1069-1079.
7. Pannier J.L., Calders P., Eechaute W. Effect of adrenergic receptor blockade on plasma testosterone response to exercise in conscious dogs// Arc. Inter.Physiol.Biochim.Biophys.- 1994.- v. 102.- P. 195-198.
8. Paradisi R., Venturoli S., Copelli M. et al. Effects of alpha-adrenergic blockade on pulsatile luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and prolactin secretion in polycystic ovary syndrome// Clin.Endo-crinol. Metab.- 1987.- v. 5.- P. 841-946.
9. Ishibashi M., Yamaji T. Direct effects of catecholamines thyrotropin — releasing hormone and prolactin secretion from adenomatous pituitary cells in culture// J.Clin.Invest..- 1984.- v. 73.- N 1.-P. 66-78.
10. Grufeld C., Sherman B.M., Cavalieri R.R. The acute effects of human growth hormone administration on thyroid function in normal men// J.Clin.Endocrinol. Metab.- 1988.- v. 67.- N 5.- P. 1111-1114.
11. Yu-Kai Sun, Yu-Ping Xi, Fenoglio C.M. et al. The effect of age on the number of pituitary cells immunoreactive to growth hormone and prolactin// Hum.Pathol.- 1984.- v. 15.- N 2.- P. 169-180.
12. Radek J., Marek J. Hormone induced cardiomyopathies// In: Proceedings of the 16th World Congress ISIM.- F.Kolbel, V.Parovsky eds.- Avicenum.- Praha.- 1983.- P. 165-182.
13. Mace P.J.E., Litter W.A., Glove D.R. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertension: comparative effects of three different drugs// J.Cardiovasc.Pharmacol.- 1985.- V. 7.- suppl.2.- P. S52-S55.
14. Шрейбер В. Патофизиология желез внутренней секреции// Авиценум.- Прага.- 1987.- С. 3-493.
15. Ahren B., Lunquist I. Effects of selective and nonselective  $\beta$ -adrenergic agents on insulin secretion in vivo// Eur.J.Pharmacol.- 1981.- v.71.- P.93-104.
16. Мустафаев И.И. Влияние гипотензивных средств на липиды крови// Автореф. дисс... канд.мед.наук.-М.- 1985.

## Abstract

*Changes in plasma STH in long-term (12 months) drug treatment of essential hypertension (EH) with Nadolol, Propranolol, Prazosine, Hydrochlorothiazide have been studied in 104 men with EH II degree according to the WHO classification. Treatment with Propranolol and Nadolol led to increased plasma STH in the first 2 months of treatment, particularly in subjects with baseline increase and long-term history of EH. Mean plasma STH levels decrease to a greater extent with increasing duration of drug intake. Treatment with hydrochlorothiazide is generally accompanied by no reliable shift in plasma STH level, but may lead to increased plasma STH level in young subjects (below 50 years of age).*

**Keywords:** antihypertensive treatment, Nadolol, Propranolol, Prazosine, Hydrochlorothiazide, growth hormone.

Поступила 10/01-2003