

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ, УРОВЕНЬ КОРТИКОСТЕРОИДОВ И МИКРОСОМАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ДО И ПОСЛЕ УСТРАНЕНИЯ ГИПЕРФУНКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

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

ФГУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина Росмедтехнологий»

* Центр реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН, Иркутск

Чувствительность к гипотензивным препаратам, активность печеночных монооксигеназ и уровень кортикостероидов изучены у 28 пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией (АГ) 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 92,2%. Экскреция с мочой 17-КС и 17-ОКС снижалась на 30,2 и 25,8%. На основании полученных данных сделан вывод, что уменьшение активности микросомальных монооксигеназ печени играет важную роль в снижении толерантности к гипотензивной терапии у больных с тяжелыми и злокачественными формами АГ.

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, 7, 14]. Цитохромы Р-4503А4 и Р-4502D6 окисляют нифедипин, бета-блокаторы и большинство ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [8–10]. В условиях гиперкортицизма и хирургического подавления гиперфункции надпочечников (НП) 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 препара-

тов с усилением или ослаблением их фармакологического эффекта [8, 11].

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

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Чувствительность к гипотензивным препаратам изучена у 28 больных тяжелыми и злокачественными формами АГ, резистентной к многократной, комбинированной гипотензивной терапии, до и после хирургического устранения вторичного гиперальдостеронизма. У 12 больных выполнена билатеральная операция на надпочечниках, 16 пациентам подавление гиперфункции одного НП. У большинства больных АГ применяли неэкстирпационные органосохраняющие технологии, включающие эндоваскулярную «конгестию» или криодеструкцию правого НП, а также «портализацию» кровооттока от левого НП.

Монооксигеназную функцию печени (МФП) оценивали по показателям фармакокинетики антипирина (АР), отражающим суммарную активность цитохром Р-450-зависимой микросомальной монооксигеназной системы печени [5, 12, 13]. Обследуемые принимали АР внутрь, из расчета 10 мг на кг массы тела. Забор слюны

или крови производили через 3, 6, 9, 12 и 24 ч после приема АР. После определения концентраций АР спектрофотометрическим методом рассчитывали его период полувыведения (T_S АР), клиренс (Cl АР) и объем распределения (V_d АР). Концентрацию альдостерона (КАП) и кортизола плазмы (ККП) определяли методом радиоиммунного анализа с помощью наборов фирмы «Sorin», 17-кетостероиды (17-КС) в моче определяли по методике Н.В. Самосудовой и Ж.Ж. Басс (1967), 17-оксикортикостероиды (17-ОКС) в моче – по методу Н.А. Юдаева (1961). 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

С учетом рефрактерного характера артериальной гипертензии 22 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 (4,9 и 4,8%). Общее периферическое сосу-

дистое 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, 15 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 гипотензивный препарат, входивший ранее в комбинированное лечение (см. табл. 1). Контрольное исследование гемодинамических показателей, проведенное через 3–4 недели от начала курсовой монотерапии, позволило установить существенное снижение систолического и диастолического АД (19,5 и 15,8%) вследствие уменьшения периферического сосудистого сопротивления (табл. 2). Важно отметить, что помимо более высокой эффективности гипотензивной монотерапии (табл. 3), в 1,5–2,0 раза уменьшились суточная, разовая доза и кратность приема гипотензивного препарата по сравнению с исходным периодом (см. табл. 1).

Исследование показателей фармакокинетики АР позволило установить, что у больных АГ, получавших гипотензивную комбинированную терапию до операции, период полувыведения

Таблица 1

Суточные и разовые дозы гипотензивных препаратов до и после подавления гиперфункции НП (медиана, 25 и 75-й процентиля)

Препарат	Комбинированная терапия до операции			Монотерапия после операции		
	суточная доза	разовая доза	кратность приема	суточная доза	разовая доза	кратность приема
Нифедипин, мг	60 (60; 80) n=21	20 (20; 20) n=21	3–4	20* (20; 30) n = 8	10* (10; 10) n = 8	2–3
Пропранолол, мг	80 (60; 100) n=20	20 (15; 25) n=20	4	35* (30; 40) n=7	15 (10; 20) n=7	2–3
Гидрохлортиазид, мг	25 (12,5; 25) n=22	25 (12,5; 25) n=22	1	–	–	–
Капотен, мг	100 (100; 150) n=10	50 (50; 50) n=10	2–3	50* (25; 50) n=7	25* (25; 25) n=7	1–2
Клонидин, мг	0,45 (0,225; 0,45) n=13	0,15 (0,075; 0,15) n=13	3	–	–	–

* $p < 0,05$ различия достоверны по сравнению с данными до операции

Таблица 2

**Влияние гипотензивной терапии на гемодинамику
до и после подавления гиперфункции надпочечников**

Показатели	Комбинированная терапия до операции, n=22		Монотерапия после операции, n=22	
	При поступлении	3–4 недели	При поступлении	3–4 недели
САД, мм рт. ст.	224,6±10,6	213,8±11,3*	195,2±9,7	157,4±9,2*
Д% САД		–4,9		–19,5
ДАД, мм рт.ст.	125,1±9,0	119,1±8,2*	113,6±7,3	95,5±7,4*
Д% ДАД		–4,8		–15,8
ОПСС, дин · с/см ⁵	3325±814	3112±775	2446±512	2026±432*
Д% ОПСС		–6,4		–17,2
СИ, л/(мин·м ²)	2,08±0,41	2,07±0,47	2,51±0,54	2,55±0,49
Д% СИ		–0,5		+1,6
ЧСС в минуту	72,6±6,2	66,0±6,0*	70,7±4,5	70,1±7,3

* $p < 0,05$ различия достоверны по сравнению с данными при поступлении

Таблица 3

**Эффективность гипотензивного лечения
до и после подавления гиперфункции надпочечников**

Эффект лечения	Комбинированная терапия до операции, n=22	Монотерапия после операции, n=22
Отличный*	–	11
Хороший**	3	9
Удовлетворительный ^	12	2
Неудовлетворительный ^^	7	–

* 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.

АР составлял $10,2 \pm 3,8$ ч, клиренс АР – $46,9 \pm 8,1$ 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 92,2% ($19,6 \pm 4,7$ ч), а клиренс АР уменьшался на 45,4% ($25,6 \pm 9,8$ мл/(кг · ч)). При проведении корреляционного анализа установлена достоверная прямая зависимость клиренса АР с суточной, разовой дозами ($r_s = +0,41$; $r_s = +0,37$; $p < 0,05$), а также кратностью приема гипотензивных препаратов ($r_s = +0,35$; $p < 0,05$).

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 ч. 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 – $11,9 \pm 4,6$ ч, клиренс АР – $38,9 \pm 10,7$ мл/(кг · ч). Аналогичные исследования этих же больных с коринфаром и капотеном



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.

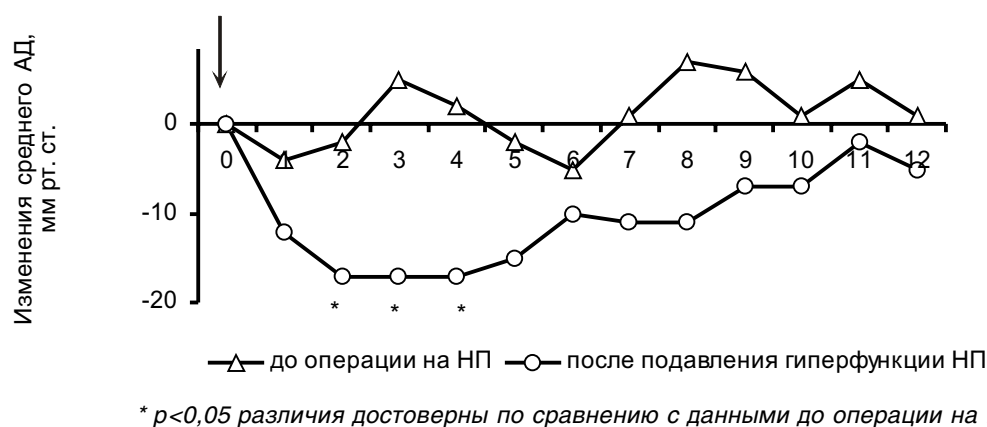


Рис. 2. Динамика изменений среднего АД под влиянием капотена до и после подавления гиперфункции НП. Стрелкой указан прием капотена. По абсциссе — время в часовых интервалах.

Таблица 4

Моноксигеназная функция печени у больных АГ до и после устранения вторичного гиперкортицизма

Показатели	Комбинированная терапия (n=22)		Фармапробы с коринфаром и капотеном (n=6)	
	При поступлении	3 мес. — 3 года	При поступлении	3 мес. — 3 года
T $\frac{1}{2}$ AP ч	10,2±3,8	19,6±4,7*	11,9±4,6	20,7±5,9*
Д% T $\frac{1}{2}$ AP	—	+92,2%	—	+74%
CI AP мл/(кг·ч)	46,9±8,1	25,6±9,8*	38,9±10,7	20,1±6,4*
Д% CI AP	—	-45,4%	—	-48,4%
Vd AP, л/кг	0,6±0,061	0,58±0,062	0,64±0,093	0,6±0,12
Д% Vd, AP	—	-3,3%	—	-6%

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными

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 2 раза по сравнению с исходными: T S AP — 20,7±5,9 ч; CI AP — 20,1±6,4 мл/(кг·ч).

Известно, что кортикостероиды играют важную роль в развитии рефрактерной АГ, а также в поддержании активности микросомальных моноксигеназ печени на определенном физиологическом уровне. В связи с этим значительный интерес представляли секреторно-метаболичес-

Таблица 5

**Показатели кортикостероидов у больных АГ
до и после подавления гиперфункции НП (медиана, 25 и 75-й процентиля)**

Показатели	Исходно	Через 3 мес. – 3 г.	Д%
КАП, пг/мл, n=26	215 (123; 245)	166 (86; 172)*	–27,8
ККП, нмоль/л, n=27	523 (319; 606)	559 (287; 564)	+6,9
17-КС, мкмоль/с, n=25	26,2 (17,6; 28,1)	18,1 (11,4; 28,6)*	–30,2
17-ОКС, мкмоль/с, n=25	19,8 (11,5; 32,3)	14,7 (9,2; 18,9)*	–25,8

* $p < 0,05$ различия достоверны по сравнению с исходными данными

кие показатели кортикостероидов у обследованных больных АГ до и после устранения гиперфункции НП. Установлено, что операция на одном и двух НП через 3 мес. – 3 года приводила к снижению концентрации альдостерона плазмы на 27,8%, уменьшению суточной экскреции с мочой 17-КС и 17-ОКС на 30,2 и 25,8%. Уровень кортизола плазмы достоверно не изменялся (табл. 5).

При проведении корреляционного анализа между показателями кортикостероидов и скоростью микросомального окисления в печени установлена достоверная обратная зависимость между уровнем кортизола крови и клиренсом АР ($r_s = -0,32$; $p < 0,05$), а также прямая связь между клиренсом АР и экскрецией с мочой 17-ОКС ($r_s = +0,35$; $p < 0,05$) после операции на одном и двух НП. Это свидетельствовало, с одной стороны, о важной роли печени в метаболизме кортикостероидов, с другой – объясняло динамику изменений их показателей после подавления гиперфункции НП.

Очевидно, что подавление гиперальдостеронизма обусловлено уменьшением массы гормонопродуцирующей паренхимы надпочечников. Отсутствие параллельного снижения уровня кортизола, вероятнее всего, связано с включением стимулирующих влияний адренокортикотропного гормона (АКТГ) на интактную железу после операции на одном НП, а также выраженным снижением активности монооксигеназ печени после билатеральной операции на НП, субстратом которых являются кортикостероиды. Следует при этом заметить, что АКТГ не играет существенной роли в регуляции биосинтеза и секреции альдостерона. Таким образом, оба приведенных выше механизма обеспечивают оптимальный гормональный фон глюкокортикоидов в организме. Уровень же снижения экскреции с мочой 17-КС и 17-ОКС свидетельствует как о степени подавления гиперфункции НП, так и уровне замедления биотрансформации кортикостероидов в печени.

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 обследованных пациентов совпадало с восстановлением натриуреза и снижением интенсивности антидиуретических реакций в послеоперационном периоде.

ВЫВОДЫ

1. Хирургическое устранение гиперфункции НП у больных рефрактерной артериальной гипертензией приводит к существенному замедлению микросомального окисления в печени вследствие уменьшения индуцирующего влияния глюкокортикоидов на систему цитохром Р-450-зависимых микросомальных монооксигеназ.
2. Снижение скорости биотрансформации ксенобиотиков в печени сопровождается уменьшением толерантности к гипотензивным препаратам и свидетельствует о целесообразности уменьшения доз и кратности их приема в послеоперационном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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. // Бюл. СО РАМН. 2002. № 2. С. 116–121.
3. Пушкарь Ю.Т., Цветков А.А., Хеймец Г.И. // Бюл. Всесоюз. Кардиол. науч. центра. 1980. № 1. С. 45–48.
4. Шхвацабая И.К., Чихладзе Н.М. Гиперальдостеронизм и артериальная гипертония. М.: Медицина, 1984. 136 с.
5. Engel G., Hofmann U., Heidemann H. et al. // Clin. Pharmacol. Ther. 1996. V. 59. № 6. P. 613–623.
6. Fry J., Wilson C. // J. Pharm. Pharmacol. 1983. V. 35. P. 52–53.
7. Hung D., Siebert G., Chang P. et al. // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2006. V. 290. № 2. P. 343–351.
8. Murrau M., Petrovic N. // Curr. Opin. Mol. Ther. 2006. V. 8. P. 480–486.
9. Nebert D.W., Russell D.W. // Lancet. 2002. V. 360. P. 1155–1162.
10. Opie L.N. Angiotensin converting enzyme inhibitors. 3rd ed. New York: Wiley-Liss, 1999. 275 p.
11. Sherlock S., Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System. Ninth Edition. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992. P. 322–356.
12. Shrarer J., Wrighton S. // Drug Metab. Dispos. 1996. V. 24 № 4. P. 487–494.
13. Tanaka E., Breimer D. // J. Clin. Pharm. Ther. 1997. V. 22. № 4. P. 237–249.
14. Watkins P.B. // Semin. Liver. Dis. 1990. V. 10. P. 235.