

Четырехнедельное применение препарата калия и магния приводит к улучшению податливости стенки мелких дистальных артерий и снижению артериального давления у пациентов с эссенциальной гипертензией

GERU WU, HONGYAN TIAN, KE HAN, YUTAO XI, YAN YAO И AIQUN MA

Сердечно-сосудистое отделение, Первая больница при Сианьском университете Цзяо Тун, Ключевая лаборатория по изучению заболеваний, связанных с факторами внешней среды и генами, Министерство образования, Сиань, провинция Шэньси, Китай

Было выдвинуто предположение, что снижение податливости сосудистой стенки может предшествовать сердечно-сосудистым заболеваниям, и что податливость артериальной стенки является важным параметром, который необходимо учитывать при оценке заболеваний артерий, таких как эссенциальная гипертензия (ЭГ), и эффектов антигипертензивной терапии. Всего в данное исследование было включено 133 пациента с ЭГ и 147 здоровых лиц. Показатели податливости стенки крупных артерий (C1) и податливости стенки мелких артерий (C2) измеряли с помощью системы определения сердечно-сосудистого профиля CVProfilor™ DO-2020. Тридцать пять пациентов были рандомизированы на получение препарата калия и магния (70,8 мг магния в сутки; 217,2 мг калия в сутки) на протяжении четырех недель и 32 пациента на получение лацидипина (4 мг/сут) в качестве контроля. До и после этих четырех недель измеряли артериальное давление, показатели C1 и C2. Установлено, что податливость артериальной стенки была достоверно ниже у пациентов с ЭГ по сравнению со здоровыми лицами (C1: $12,53 \pm 0,33$ относительно $15,63 \pm 0,30$ мл/мм рт.ст $\times 10$, $p < 0,01$; C2: $3,79 \pm 0,17$ относительно $5,69 \pm 0,25$ мл/мм рт.ст $\times 100$, $p < 0,01$). В группе применения лацидипина систолическое и диастолическое АД снизилось на $13,27 \pm 1,76$ мм рт. ст. и $6,33 \pm 1,55$ мм рт. ст., а значения показателей податливости C1 и C2 возросли на $25,05\% \pm 4,49\%$ и $34,50\% \pm 7,40\%$ соответственно. В группе применения препарата калия и магния систолическое и диастолическое АД снизилось на $7,83 \pm 1,87$ мм рт. ст. и $3,67 \pm 1,03$ мм рт. ст., а значения показателей податливости C1 и C2 возросли на $12,44\% \pm 4,43\%$ и $45,25\% \pm 6,67\%$ соответственно. В группах лечения было зарегистрировано снижение значения общего периферического сопротивления сосудов (отношение среднего артериального давления к сердечному выбросу) на $11,9\%$ и $16,6\%$ ($p < 0,01$) соответственно. У пациентов с эссенциальной гипертензией было отмечено снижение податливости стенки как крупных, так и мелких артерий. У пациентов с эссенциальной гипертензией препарат калия и магния способен улучшить податливость стенки мелких артерий, тогда как на фоне применения лацидипина было отмечено достоверное улучшение податливости стенки крупных артерий.

Ключевые слова податливость артериальной стенки, лацидипин, магний, калий

Представлено на рассмотрение 15 сентября 2005 года; утверждено 28 января 2006 года.

Адрес для направления корреспонденции д-ру Aiqun Ma, M.D., Ph.D., Сердечно-сосудистое отделение, Первая больница при Сианьском университете Цзяо Тун, 1 Цзянькан Род, Сиань, провинция Шэньси, Китай 710061. E-mail: maaiqun@medmail.com.cn, gege_wuwu@yahoo.com

Введение

По имеющимся данным, артериальная гипертензия, даже на ранних стадиях, приводит к изменениям структурно-функциональных свойств артериальной стенки, что, в свою очередь, вызывает изменение податливости артериальной стенки. Наряду с артериальным давлением, податливость артериальной стенки является ключевым физическим параметром, входящим в состав или выступающим в качестве маркера сосудистых заболеваний [1]. Осложнения и смертность, связанные с артериальной гипертензией, обусловлены не только высоким артериальным давлением, но также и другими факторами риска, например, курением, метаболическими состояниями (ожирение, сахарный диабет, инсулинорезистентность и гиперлипидемии) и дисфункцией эндотелия, приводящими к структурно-функциональным изменениям артериальной стенки и нарушению ее податливости. Таким образом, изучение факторов, влияющих на податливость сосудистой стенки, имеет большое значение.

Податливость артериальной стенки определяется как изменение объема кровеносного сосуда в ответ на изменение кровяного давления в нем в момент сердечного сокращения [2]. Ее можно оценить с помощью неинвазивного и простого метода, анализа формы артериальной пульсовой волны, основанного на модели Виндкессела. В рамках данного метода измеряли два отдельных компонента эластичности: C1 — проксимальная или емкостная эластичность крупных артерий и C2 — дистальная или рефлективная эластичность очень мелких артерий и артериол [3]. Снижение податливости артериальной стенки может быть лишь пассивным последствием повышения артериального давления или воздействия других факторов риска.

Эффективность антигипертензивной терапии оценивают по снижению показателя артериального давления, однако в последнее время податливость артериальной стенки стала еще одним важным оцениваемым параметром при изучении эффектов антигипертензивной терапии в отношении артерий. Glassse и соавт. полагали, что препараты, оказывающие непосредственное влияние на податливость сосудистой стенки, могут быть более эффективными в отношении снижения факторов сердечно-сосудистого риска, чем препараты, только снижающие артериальное давление [4]. Лацидипин является антагонистом кальция длительного действия из группы производных дигидропиридина. Он широко используется в клинической практике в качестве антигипертензивного средства, способного улучшать податливость артериальной стенки [5]. В эпидемиологических исследованиях также была обнаружена обратная взаимосвязь между уровнем потребления калия и магния и артериальным давлением [6,7] и было подтверждено, что дополнительное поступление ионов K^+ и Mg^{2+} с пищей приводит к снижению артериального давления [8–10]. Тем не менее, их влияние на податливость артериальной стенки до сих пор не изучено.

Настоящее исследование направлено на изучение взаимосвязи между податливостью артериальной стенки и артериальным давлением, уровнем глюкозы и липидным обменом, а также на оценку влияния дополнительного приема препаратов калия и магния на податливость артериальной стенки при эссенциальной гипертензии.

Материалы и методы

Пациенты

Критериям отбора для участия в данном исследовании соответствовали пациенты с эссенциальной гипертензией (ЭГ) из провинции Шэньси, у которых к концу однонедельного вводного периода с применением плацебо систолическое артериальное давление (САД) было ≥ 140 мм рт.ст или диастолическое артериальное давление (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. К участию в исследовании не допускались пациенты с любыми значимыми сопутствующими сердечно-сосудистыми или другими заболеваниями, такими как вторичная артериальная гипертензия, серьезное инфекционное заболевание и заболевание печени или почек. Все 133 пациента с ЭГ (62 мужчины, 71 женщина; возраст 52 ± 9 года; возрастной диапазон: 39–70 лет) были включены в данное исследование. Из них 104 пациента принимали лекарственные препараты: 42 пациента — антагонист кальция; 26 пациентов — ингибитор АПФ или БРА; 24 пациента — бета-блокатор; 12 пациентов — диуретики. Шестьдесят семь из 133 пациентов с ЭГ, согласившихся на дальнейшее лечение, были стохастически разделены на две группы: 35 пациентов (группа 1) получали препарат магния и калия (10 мужчин, 25 женщин; возраст: 58 ± 7 лет; возрастной диапазон: 41–70 лет), а 32 пациента (группа 2) получали лацидипин в качестве положительного контроля (9 мужчин, 23 женщины; возраст: 56 ± 8 лет; возрастной диапазон: 39–70 лет). Различий между двумя группами лечения в отношении антигипертензивных препаратов, применяемых до однонедельного вводного периода с применением плацебо, не было выявлено. В этом же периоде также изучали отдельную группу из 147 здоровых лиц (68 мужчин, 79 женщин; возраст: 39–75 лет), подобранных по возрасту, полу и площади поверхности тела, в качестве контрольной группы. Все пациенты с ЭГ и контрольные лица были некурящими. Значимых различий между двумя группами лечения в отношении клинических характеристик, метаболических показателей плазмы крови, показателей АД до начала исследуемой терапии или значений показателя податливости артериальной стенки не было выявлено (см. таблицу 1).

Измерение податливости сосудистой стенки

Пациенты находились под наблюдением с 8:00 до 11:00, до утреннего приема лекарственного препарата. На всех контрольных визитах измеряли податливость артериальной стенки в спокойной обстановке в условиях лаборатории с контролируемой температурой после как минимум 10 мин отдыха лежа на спине.

Пульсовые волны лучевой артерии регистрировали с помощью системы определения сердечно-сосудистого профиля CVProfilor™ DO-2020 (Hypertension Diagnostics Inc., Иган, штат Миннесота, США). Для регистрации аналогового сигнала пульсовой волны артериального давления на правом запястье испытуемого размещали стабилизатор запястья из жесткой пластмассы, специальный держатель датчика и неинвазивный датчик Arterial PulseWave™. Датчик размещали на коже в области правой лучевой артерии в точке ее максимальной пульсации. Артериальное давление измеряли с помощью манжеты на противоположной руке. Полученные пульсовые кривые (средний интервал регистрации 30 мин) были откалиброваны по значениям систолического и диастолического артериального давления, измеренного с помощью манжеты. Податливость артериальной стенки была определена путем соотнесения параметров, полученных в ходе компьютерной подгонки нисходящей диастолической части артериальной пульсовой волны к модифицированной модели кровотока Виндкессела. Модель генерирует два компонента податливости: проксимальная (емкостная; C1) эластичность крупных артерий и дистальная (рефлективная; C2) эластичность мелких артерий [11], очень мелких артерий и артериол [3]. Емкостной компонент оценивает емкость артериального русла, которая является преимущественно функцией крупных проводящих артерий. Осцилляторный или рефлективный компонент связан с амортизирующим эффектом, обусловленным податливостью артериальной стенки на участках рефлективного типа, которые, как полагают, находятся преимущественно в мелких артериях, очень мелких артериях и артериолах, а также в местах разветвления мелких артерий. Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) рассчитывается как отношение среднего артериального давления (сАД) к сердечному выбросу. Значение сАД рассчитывали на основании анализа формы пульсовой волны, включающего определение интегрального показателя площади под кривой и расчет среднего значения площади при интервале регистрации в 30 с. Сердечный выброс рассчитывали с помощью многопараметрического алгоритма с включением периода изгнания крови из левого желудочка, определенного на основании анализа пульсовой кривой лучевой артерии. Оценка воспроизводимости результатов измерения C1 и C2 с помощью системы CVProfilor DO-2020 была выполнена в крупном многоцентровом открытом исследовании по изучению функции эластичности артерий у здоровых лиц китайского происхождения, и была подтверждена хорошая воспроизводимость в краткосрочном периоде [12].

Таблица 1

Характеристики испытуемых на момент начала исследования

Параметры	Здоровые лица (n = 147)	Пациенты с эссенциальной гипертензией (n = 133)
Возраст (годы)	54 ± 9	52 ± 9
Пол (мужской/женский)	68/79	62/71
Площадь поверхности тела (см ²)	1,69 ± 0,15	1,72 ± 0,18
Индекс массы тела (кг/м ²)	23,40 ± 2,65	26,02 ± 3,71*
Уровень глюкозы в крови натощак (ммоль/л)	3,63 ± 0,78	5,13 ± 0,69*
Общий холестерин (ммоль/л)	4,28 ± 1,26	4,54 ± 0,90
Триглицериды (ммоль/л)	1,36 ± 1,30	1,41 ± 1,04
Холестерин липопротеинов высокой плотности (ммоль/л)	1,26 ± 0,32	1,43 ± 0,70
Холестерин липопротеинов низкой плотности (ммоль/л)	2,40 ± 1,27	2,48 ± 0,99
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	113,74 ± 9,85	144,90 ± 17,11*
Диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	67,06 ± 7,38	86,31 ± 11,37*
Среднее артериальное давление (мм рт.ст.)	82,89 ± 8,37	108,26 ± 13,02*

Параметры	Здоровые лица (n = 147)	Пациенты с эссенциальной гипертензией (n = 133)
Пульсовое давление (мм рт.ст.)	46,72 ± 6,38	58,32 ± 12,13*
Общее периферическое сосудистое сопротивление (дин × с × см ⁻⁵)	1317 ± 232	2030 ± 376 [†]
Частота сердечных сокращений (удары в мин)	67,40 ± 9,25	71,25 ± 10,33*
C1 (мл/мм рт.ст. × 10)	15,63 ± 3,62	12,53 ± 3,71 [†]
C2 (мл/мм рт.ст. × 100)	5,69 ± 3,03	3,79 ± 1,89 [†]

* $p < 0,01$, [†] $p < 0,001$ для сравнения со здоровыми лицами.

Взятие и анализ образцов крови

Взятие образцов крови для анализа производилось натощак после ночного голодания. Уровень глюкозы в цельной крови измеряли с помощью тест-полосок One Touch (Lifescan Inc., Милпитас, штат Калифорния, США). Уровень общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови определяли с помощью наборов для биохимического анализа. Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности рассчитывали по известной формуле Фридвальда [13].

Дизайн исследования

После скрининга и набора участников (визит 1) пациенты подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании. Антигипертензивные препараты были отменены на период продолжительностью одна неделя. В течение этого периода был предусмотрен визит пациентов в клинику для офисного измерения АД (визит 2) с целью исключения случаев тяжелой артериальной гипертензии (>180/110 мм рт. ст.). У таких пациентов была возобновлена антигипертензивная терапия с прекращением дальнейшего участия в исследовании. Остальные пациенты были включены в однонедельный вводный период с применением плацебо. В конце этого периода (визит 3) критериям для участия в исследовании соответствовали пациенты, у которых систолическое артериальное давление (САД) было ≥ 140 мм рт.ст или диастолическое артериальное давление (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. На визите 3 у пациентов оценивали податливость артериальной стенки, а также измеряли показатели АД и выполняли лабораторные анализы крови до начала исследуемой терапии. После проведения исходного обследования одна часть пациентов (группа 1) получала препарат магния и калия (217,2 мг калия в сутки и 70,8 мг магния в сутки; 3 р/сут) в течение четырех недель. Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержала 0,158 г калия аспарагината безводного (36,2 мг K⁺) и 0,140 г магния аспарагината безводного (11,8 мг Mg²⁺). Остальная часть пациентов (группа 2) получала лацидипин (4 мг/сут; 1 р/сут). В ходе исследования пациенты должны были придерживаться своей обычной диеты. После последовательных четырех недель лечения проводился дополнительный визит в клинику (визит 4), в рамках которого у пациентов из обеих групп лечения были повторно выполнены измерения показателя податливости артериальной стенки, а также показателя АД и анализы крови.

Исследование проводилось в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации. Письменное информированное согласие у испытуемых было получено после объяснения им цели, характера и потенциальных рисков исследования. Протокол исследования был утвержден этическими комитетами исследовательских центров, задействованных в проведении исследования. При включении в исследование все пациенты подписывали форму информированного согласия. Каждый пациент выступал в качестве собственного контроля.

Статистический анализ

Полученные данные хранились и анализировались в компьютерной базе данных. Описательные данные были выражены в виде среднего значения \pm SD, если не указано иное. Клинические, биохимические показатели и показатели податливости артериальной стенки сравнивались между двумя группами лечения с помощью непарного *t*-критерия Стьюдента. Показатели артериального давления и податливости артериальной стенки, зарегистрированные после окончания и до начала исследуемой терапии, сравнивались с помощью парного *t*-критерия. Статистическая значимость была установлена при двустороннем *p*-значении <0,05.

Результаты

Податливость стенки крупных и мелких артерий, артериальное давление и другие метаболические показатели плазмы крови при эссенциальной гипертензии

Всего в исследование было включено 147 нормотензивных лиц и 133 пациента с артериальной гипертензией, характеристики и метаболические показатели плазмы крови которых представлены в таблице 1. Участники из обеих группы были хорошо подобраны по возрасту, полу и индексу массы тела. Все показатели артериального давления и ОПСС были выше в группе пациентов с ЭГ. Между двумя группами испытуемых не было выявлено значимых различий в уровнях общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности и холестерина липопротеинов низкой плотности ($p > 0,05$). Значения С1 и С2 были достоверно ниже в группе пациентов с ЭГ, чем в группе здоровых лиц (см. таблицу 1).

Влияние дополнительного приема препарата магния и калия на уровень артериального давления и податливость артериальной стенки

Исходные клинические и лабораторные характеристики испытуемых перечислены в таблице 2. Значимых различий между группами лечения в отношении клинических характеристик, метаболических показателей плазмы крови, показателей АД до начала исследуемой терапии или значений показателя податливости артериальной стенки не было выявлено. После четырех недель исследуемой терапии и по сравнению с исходным состоянием на фоне приема препарата калия и магния, а также на фоне приема лацидипина было зарегистрировано снижение артериального давления у пациентов с ЭГ (см. таблицу 3).

В группе применения лацидипина (группа 2) систолическое и диастолическое АД снизилось на $13,27 \pm 1,76$ мм рт. ст. и $6,33 \pm 1,55$ мм рт. ст., а значения С1 и С2 возросли на $25,05\% \pm 4,49\%$ и $34,50\% \pm 7,40\%$ соответственно. В группе применения препарата калия и магния (группа 1) систолическое и диастолическое АД снизилось на $7,83 \pm 1,87$ мм рт. ст. и $3,67 \pm 1,03$ мм рт. ст., а значения С1 и С2 возросли на $12,44\% \pm 4,43\%$ и $45,25\% \pm 6,67\%$ соответственно. Между группами исследуемой терапии было зарегистрировано снижение ОПСС на $11,9\%$ и $16,6\%$ ($p < 0,01$) соответственно.

Таким образом, несмотря на то что изменения систолического и диастолического АД достоверно не различались между группами лечения, все уровни АД после исследуемой терапии достоверно отличались ($p < 0,01$) от исходных значений до проведения лечения. Оба метода лечения способствовали повышению податливости артериальной стенки. Тем не менее, на фоне дополнительного приема препарата калия и магния происходило главным образом улучшение податливости стенки мелких артерий ($p < 0,05$), тогда как на фоне применения лацидипина происходило достоверное улучшение податливости стенки крупных артерий ($p < 0,01$). Между видами лечения не было отмечено значимых различий в отношении частоты сердечных сокращений.

Таблица 2.

Клинические и лабораторные данные до проведения исследуемой терапии

	Лацидипин (n=32)	Препарат калия и магния (n=35)
Возраст (годы)	$55,72 \pm 8,17$	$58,23 \pm 7,25$
Пол (мужской/женский)	9/23	10/25
Индекс массы тела (кг/м ²)	$25,70 \pm 3,77$	$25,18 \pm 3,72$
Уровень глюкозы в крови натощак (ммоль/л)	$4,85 \pm 0,38$	$5,31 \pm 0,89$
Общий холестерин (ммоль/л)	$4,36 \pm 0,70$	$4,79 \pm 0,96$
Триглицериды (ммоль/л)	$1,04 \pm 0,49$	$1,72 \pm 1,29$
Холестерин липопротеинов высокой плотности (ммоль/л)	$1,46 \pm 0,53$	$1,55 \pm 0,82$
Холестерин липопротеинов низкой плотности (ммоль/л)	$2,43 \pm 0,75$	$2,50 \pm 1,04$

Таблица 3.

Изменения артериального давления, частоты сердечных сокращений и податливости артериальной стенки по сравнению с исходными значениями

	Лацидипин (n=32)		Препарат калия и магния (n=35)	
	До исследуемой терапии	После исследуемой терапии	До исследуемой терапии	После исследуемой терапии
САД (мм рт.ст.)	148,73 ± 19,21	135,47 ± 17+55 [†]	142,36 ± 17,14	134,53 ± 12,69 [†]
ДАД (мм рт.ст.)	86,06 ± 13,09	79,73 ± 10+53 [†]	82,46 ± 9,04	78,79 ± 7,96*
сАД (мм рт.ст.)	110,38 ± 14,03	101,73 ± 12+64 [†]	106,03 ± 11,73	99,61 ± 9,51 [†]
ПД (мм рт.ст.)	61,55 ± 12,46	55,73 ± 10+01 [†]	59,90 ± 14,40	55,73 ± 9,21*
ОПСС (дин×с×см ⁻⁵)	2038 ± 359	1795 ± 304 [†]	2058 ± 405	1717 ± 262 [†]
ЧСС (уд/мин)	74,11 ± 9,23	71,05 ± 10,76	67,99 ± 9,03	68,34 ± 9,98
С1 (мл/мм рт.ст.×10)	10,413 ± 3,680	12,503 ± 4,871 [†]	12,961 ± 4,032	13,571 ± 4,157
С2 (мл/мм рт.ст.×100)	3,412 ± 1,526	4,033 ± 1,807	3,241 ± 1,569	3,897 ± 2,040*

САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПД — пульсовое давление; сАД — среднее артериальное давление; ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов; ЧСС — частота сердечных сокращений.

* $p < 0,05$, [†] $p < 0,01$ относительно до проведения исследуемой терапии.

Обсуждение

В предыдущем исследовании [14] проводили оценку С1 и С2 путем анализа формы артериальной пульсовой волны у 204 здоровых китайских добровольцев (97 лиц мужского пола, 107 лиц женского пола; возраст $45,54 \pm 15,34$ года; возрастной диапазон 16–75 лет) с целью поиска факторов, влияющих на данные показатели. Значения С1 и С2 для всей популяции варьировали в диапазоне от 5,5 до 37,7 мл/мм рт.ст.×10 и от 0,9 до 15,7 мл/мм рт.ст.×100 (в среднем $16,92 \pm 3,88$ мл/мм рт.ст.×10 и $6,72 \pm 3,24$ мл/мм рт.ст.×100). В результате проведения многофакторного регрессионного анализа было показано, что пульсовое давление и площадь поверхности тела являются прогностическими факторами изменения С1, а среднее артериальное давление и площадь поверхности тела — прогностическими факторами изменения С2. Тем не менее, уровни общего холестерина, триглицеридов, глюкозы, эндотелина-1 и оксида азота не могли быть независимыми прогностическими факторами изменений податливости артериальной стенки. В настоящем исследовании авторы оценивали податливость артериальной стенки у пациентов с артериальной гипертензией и влияние лацидипина и препарата калия и магния на данный показатель.

Податливость артериальной стенки при артериальной гипертензии

Значения С1 и С2 были ниже в группе пациентов с эссенциальной гипертензией, что соответствует данным предыдущих исследований [15–17]. Во Фрамингемском исследовании и исследовании SHEP повышение жесткости сосудистой стенки рассматривали как причину повышения уровней систолического и пульсового давления, что положительно коррелирует с повышением риска возникновения инсульта и увеличением смертности от всех причин [18, 19]. В результате проведения пошагового многофакторного регрессионного анализа было показано, что С1 (проксимальная или емкостная эластичность крупных артерий) непосредственно зависит от пульсового давления. Во время систолы ударный объем быстро поступает в артериальное русло, только 20-30% этого объема направляется в мелкие артерии, оставшаяся часть удерживается в крупных артериях и впоследствии во время диастолы высвобождается в периферические мелкие артерии, а также очень мелкие артерии и артериолы. Снижение емкостной эластичности способствует нарушению подобной накопительной функции и приводит к увеличению разницы между систолическим и диастолическим артериальным давлением, то есть повышению пульсового давления. Среднее артериальное давление непосредственно зависит от С2, то есть дистальной или рефлексивной эластичности мелких артерий, а также очень мелких артерий и артериол. У пациентов с артериальной гипертензией и нормальной систолической функцией сердца повышение жесткость стенки мелких артерий приводит к повышению общего периферического

сопротивления сосудов и САД.

У пациентов с ЭГ также были зарегистрированы более высокие индексы массы тела и более высокая частота сердечных сокращений. Податливость артериальной стенки — это мера способности емкостных структур приспособляться к дополнительному увеличению объема (Добъема/Ддавления), тогда как объем циркулирующей крови строго зависит от площади поверхности тела, непосредственно влияющей на показатели С1 и С2. Частота сердечных сокращений, непосредственно влияющая на значение С2, не только связана с ударным объемом крови, но также с изменением связи между прямой и обратной волнами. Таким образом, ЧСС косвенным образом также влияет на емкостную податливость (С1).

Влияние приема препарата магния и калия и лацидипина на податливость артериальной стенки

Resnick и Lester [5] отметили улучшение показателей артериального давления и податливости артериальной стенки на фоне применения некоторых (но не всех) антигипертензивных препаратов. Блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина-II приводят к достоверному повышению податливости артериальной стенки в отличие от бета-адреноблокаторов. В настоящем исследовании на фоне применения в течение четырех недель двух антагонистов кальция, лацидипина и препарата калия и магния для приема внутрь, было зарегистрировано снижение артериального давления у пациентов с эссенциальной гипертензией. Эти результаты дополнительно подтверждаются данными предыдущего исследования, согласно которым у пациентов с эссенциальной гипертензией отмечались более низкие внутриклеточные концентрации ионов Mg^{2+} и K^{+} [20], которые, однако, оказывают разное влияние на податливость артериальной стенки. Лацидипин способствовал достоверному улучшению показателя С1 ($p < 0,05$) при незначительном влиянии на С2 ($p > 0,05$), тогда как препарат калия и магния достоверно улучшал показатель С2 ($p < 0,05$) при незначительном влиянии на С1 ($p > 0,05$). Механизмы действия двух лекарственных препаратов полностью не изучены, что связано с рядом факторов. Дополнительный прием препарата калия был рекомендован для усиления натрийуреза при отсутствии изменений активности ренина в плазме крови, для снижения симпатической активности, улучшения эндотелий-зависимой вазодилатации, активации Na^{+}/K^{+} -АТФ-азы в адренергических нервных окончаниях и гладкой мускулатуре сосудов, усиления синтеза простагландинов и повышения податливости артериальной стенки [21]. Магний является физиологическим антагонистом кальция [22], а внеклеточные ионы магния ингибируют поступление ионов кальция в клетки гладкой мускулатуры сосудов [23]. Увеличение внеклеточного содержания ионов магния потенцирует действие некоторых эндогенных (аденозин, калий и ряд простагландинов) и экзогенных (изопроterenол и нитропруссид) вазодилататоров [24]. С другой стороны, дополнительный прием препарата магния способствует существенному улучшению функции эндотелия [25].

Авторы данного исследования указывают на то, что эффект дополнительного приема препарата магния и калия главным образом заключался в улучшении функции эндотелия с повышением податливости стенки мелких артерий, что было недорогим естественным и относительно безопасным методом антигипертензивной терапии. Лацидипин — это антагонист кальция длительного действия из группы производных дигидропиридина, широко используемый в клинической практике в качестве антигипертензивного средства [26]. О его влиянии на податливость артериальной стенки свидетельствуют снижение артериального давления, в особенности САД, и его прямое релаксирующее воздействие на клетки гладкой мускулатуры сосудов.

Дозы дополнительно назначаемых калия (5,6 ммоль/сут) и магния (3 ммоль/сут) были низкими по сравнению с дозами, использовавшимися в предыдущих клинических исследованиях. Franzoni установил, что дополнительный прием калия аспарагината в дозе 30 ммоль в сутки в течение четырех недель способствовал снижению САД на 12/8 мм рт.ст. [27]. В предыдущем исследовании, проведенном настоящими авторами, комбинацию препаратов калия (10 ммоль) и кальция (10 ммоль) применяли в течение 24 месяцев, и артериальное давление снизилось на 5,3/1,8 мм рт.ст. [28]. Это различие может быть обусловлено вариабельностью степени всасывания калия и магния при приеме внутрь в различных популяциях, а также совместным применением препаратов калия и магния. Невозможно полностью исключить эффект плацебо, однако из-за отсутствия плацебо-контроля в обеих группах лечения влияние на снижение артериального давления остается неизвестным.

Ограничения

В рамках данного исследования, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, гипотензивный эффект лацидипина (снижение на $13,27 \pm 1,76$ мм рт. ст. и $6,33 \pm 1,55$ мм рт. ст. систолического и диастолического АД соответственно) был практически в два раза более выраженным по сравнению с применением препарата калия и магния (снижение на $7,83 \pm 1,87$ мм рт. ст. и $3,67 \pm 1,03$ мм

рт. ст. систолического и диастолического АД соответственно). Для подтверждения данного эффекта требуется проведение более масштабных дополнительных исследований.

Выводы

Результаты предыдущего исследования авторов показали, что на фоне приема лацидипина в дозе 4 мг в сутки в течение 6 недель у 60 пациентов с эссенциальной гипертензией уровень артериального давления в амбулаторных условиях снизился приблизительно на 18/12 мм рт.ст. [29]. Cherubini и соавт. показали, что на фоне применения лацидипина в дозе 2 мг в течение 24 недель систолическое артериальное давление в группе лечения лацидипином снизилось приблизительно на 16,6 мм рт.ст. [30]. Все из этих результатов показывают, что антигипертензивные эффекты лацидипина соответствуют данным настоящего исследования.

У пациентов с эссенциальной гипертензией было отмечено снижение податливости стенки как крупных, так и мелких артерий. Было показано, что дополнительный прием препарата калия и магния способствует главным образом улучшению податливости стенки мелких артерий, тогда как на фоне применения лацидипина происходит существенное улучшение податливости стенки крупных артерий.

Список использованной литературы

1. Cohn JN. Vascular wall function as a risk marker for cardiovascular disease. *J Hypertens* 1999; 17:S41–S44.
2. Hickler RB. Aortic and large artery stiffness: current methodology and clinical correlations. *Clin Cardiol* 1990; 13:317–322.
3. Finkelstein SM, Cohn JN. First- and third-order models for determining arterial compliance. *J Hypertens Suppl* 1992; 10:S11–S14.
4. Glasser SP, Arnett DK, McVeigh GE, et al. The importance of arterial compliance in cardiovascular drug therapy. *J Clin Pharmacol* 1998; 38(3):202–212.
5. Resnick LM, Lester MH. Differential effects of antihypertensive drug therapy on arterial compliance. *Am J Hypertens*. 2002; 15(12):1096–1100.
6. Kesteloot H, Joossens JV. Relationship of dietary sodium, potassium, calcium, and magnesium with blood pressure. Belgian Interuniversity Research on Nutrition and Health. *Hypertension* 1988; 12:594–599.
7. Witteman JC, Willett WC, Stampfer MJ, et al. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US women. *Circulation* 1989; 80:1320–1327.
8. Kawano Y, Matsuoka H, Takishita S, Omae T. Effects of magnesium supplementation in hypertensive patients: assessment by office, home, and ambulatory blood pressures. *Hypertension* 1998; 32:260–265.
9. Dyckner T, Wester PO. Effect of magnesium on blood pressure. *BMJ* 1983; 286:1847–1849.
10. Adachi M, Nara Y, Mano M, Yamori Y. Effect of dietary magnesium supplementation on intralymphocytic free calcium and magnesium in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 1994; 16:317–326.
11. Prisant LM, Resnick LM, Hollenberg SM. Arterial elasticity among normotensive subjects and treated and untreated hypertensive subjects. *Blood Press Monit*. 2001; 6(5):233–237.
12. Arterial Elasticity Collaboration Group. Study on the arterial elasticity function in the Chinese healthy subjects. *Chinese J Cardiol*. 2003; 31(4):245–249.
13. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499–502.
14. Wu GR, Ma AQ, Yan Y, Xi YT. Arterial compliance and its influent factors in healthy Chinese people. *Am J Hypertens*. 2002; 15(4 Pt 1): A68.
15. Resnick LM, Militianu D, Cummings AJ, Pipe JG, Evelhoch JL, Soulen RL, Lester MA. Pulse waveform analysis of arterial compliance: relation to other techniques, age, and metabolic variables. *Am J Hypertens*. 2000; 13(12):1243–1249.
16. Wiinberg N. Measurement of arterial compliance in vivo. *Stud Health Technol Inform*. 2000; 71:99–108.
17. Beltran A, McVeigh G, Morgan D, et al. Arterial compliance abnormalities in isolated systolic hypertension. *Am J Hypertens*. 2001; 14(10):1007–1011.
18. Pasierski T, Pearson AC, Labovitz AJ. Pathophysiology of isolated systolic hypertension in elderly patients: doppler echocardiographic insights. *Am Heart J*. 1991; 122(2):528–534.
19. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002; 39(1):10–15.
20. Tian HY, Ma AQ, Yang ZC. The role of magnesium metabolism in essential hypertension with insulin resistance. *J Xi'an Med Univ* 2000; 12(1):27–30.
21. Wu X, Tolvanen JP, Hutri-Kahonen N, et al. Comparison of the effects of supplementation with whey mineral and potassium on arterial tone in experimental hypertension. *Cardiovasc Res*. 1998; 40:364–374.
22. Iseri LT, French JH. Magnesium: nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J* 1984; 108:188–193.
23. Yoshimura M, Oshima T, Matsuura H, et al. Extracellular Mg²⁺ inhibits capacitative Ca²⁺ entry in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1997; 95:2567–2572.
24. Shechter M, Kaplinsky E, Rabinowitz B. The rationale of magnesium supplementation in acute myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Intern Med* 1992; 152:2189–2196.
25. Michael S, Paul LMJ. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circ*. 2000; 102(19):2353–2358.
26. Rossi L, Costa B, Tomei R, et al. Antihypertensive effects of lacidipine during effort in mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40(2):315–321.
27. Franzoni F, Santoro G, Carpi A, et al. Antihypertensive effect of oral potassium aspartate supplementation in mild to moderate arterial hypertension. *Biomed Pharmacother*. 2005; 59(1–2):25–29.
28. Mu JJ, Liu ZQ, Yang J, et al. Long term observation in effects of potassium and calcium supplementation on arterial blood pressure and sodium metabolism in adolescents with higher blood pressure. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2003; 37(2):90–92.
29. Mu J, Feng L, Wang Y, et al. Evaluation of antihypertensive effect of lacidipine with ambulatory blood pressure monitoring 60 patients. *Chin J New Drugs Clin Rem*. 2004; 23:58–61.
30. Cherubini A, Fabris F, Ferrari E, et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine, and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the ELderly and Lercanidipine (ELLE) study. *Arch Gerontol Geriatr* 2003; 37(3):203–212.