

Янковская Л. В.¹, Снежицкий В. А.¹, Мамедов М. Н.²

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь

²ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА И ДИУРЕТИКОВ В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА АКТИВНОСТЬ РЕНИНА ПЛАЗМЫ И ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Ключевые слова: артериальная гипертензия, холекальциферол, диуретики, активность ренина плазмы, функция эндотелия.

Ссылка для цитирования: Янковская Л. В., Снежицкий В. А., Мамедов М. Н. Влияние приема холекальциферола и диуретиков в составе комбинированной антигипертензивной терапии на активность ренина плазмы и функцию эндотелия у лиц с артериальной гипертензией. Кардиология 2017;57(8):34–39.

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить влияние приема холекальциферола и диуретиков в составе комбинированной антигипертензивной терапии (КАГТ) на активность ренина плазмы (АРП) и функцию эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** Проспективное одноцентровое исследование, включавшее 153 пациента с АГ 2-й степени. Длительность наблюдения 15,8±1,8 мес. Пациенты были разделены на четыре группы: группа 0 – не принимавшие ни холекальциферол, ни диуретик в составе КАГТ; группа 1 – без диуретика, но с приемом холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сутки ежедневно; группа 2 – без холекальциферола, но с диуретиком в составе КАГТ; группа 3 – принимавшие и диуретик, и холекальциферол в дозе 2000 МЕ/сутки ежедневно. **Результаты.** После проведенной терапии уровень 25(ОН)D (48,9 (34,3; 67,9) нг/мл) и его динамика (Δ) – 27,5 (6,2; 48,8) нг/мл в группе 1 были наибольшими. При приеме диуретиков как уровень 25(ОН)D в крови, так и его Δ были ниже ($p<0,05$), чем без их приема. Снижение АРП по сравнению с исходным показателем произошло только в группе 1 и АРП стала ниже ($p=0,0005$), чем в группе 2, в которой произошел рост АРП (Δ АРП составила 0,24 (–0,42; 1,54) нг/мл/ч). Прием диуретиков влияет на АРП ($\beta=0,71$; $p=0,04$). В группе 3 достоверного изменения АРП не отмечалось. Наибольшей Δ как систолического (–30,0 (–40,0; –10,0) ммрт. ст.), так и диастолического АД (–10,0 (–20,0; 0,0) ммрт. ст.) была в группе 3. Сочетанный прием холекальциферола и диуретика оказывал влияние как на Δ САД ($F=4,1$; $p=0,046$), так и на Δ ДАД ($\beta=-1,7$; $p=0,01$). При сочетанном приеме холекальциферола и диуретика Δ уровня нитратов/нитритов в плазме крови была положительной ($\beta=1,38$; $p=0,02$). **Выводы.** Прием холекальциферола и диуретика в составе КАГТ, способствует наибольшему снижению как САД, так и ДАД, повышает уровень нитратов/нитритов в плазме крови, влияет на АРП и уровень 25(ОН)D в крови.

Yankouskaya L. V.¹, Snezhitskiy V. A.¹, Mamedov M. N.²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Federal State Institution National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

EFFECT OF CHOLECALCIFEROL AND DIURETICS AS COMPONENTS OF COMBINATION ANTIHYPERTENSIVE THERAPY ON PLASMA RENIN ACTIVITY AND ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Keywords: arterial hypertension; cholecalciferol; diuretics; plasma renin activity; endothelial function.

For citation: Yankouskaya L. V., Snezhitskiy V. A., Mamedov M. N. Effect of Cholecalciferol and Diuretics as Components of Combination Antihypertensive Therapy on Plasma Renin Activity and Endothelial Function in Patients With Arterial Hypertension. Kardiologiya 2017;57(8):34–39.

SUMMARY

Aim. To evaluate the effect of cholecalciferol and diuretics as components of combination antihypertensive therapy (CAHT) on plasma renin activity (PRA) and endothelial function in patients with arterial hypertension (AH). **Materials and methods.** We included in this prospective study 153 patients with II-degree AH. Duration of follow-up was 15.8±1.8 months. Patients were divided into four groups: patients of group 0 received CAHT without cholecalciferol or diuretic; of group 1 – CAHT with cholecalciferol (2000 IU daily); of group 2 – CAHT with diuretic; of group 3 – CAHT with diuretic and cholecalciferol 2000 IU daily. **Results.** After treatment, the highest level of 25-hydroxy vitamin D (25(OH)D) (48.9 [34.3; 67.9] ng/ml) and its greatest dynamics (Δ) – (27.5 [6.2; 48.8] ng/mL) were observed in group 1. With diuretics blood level of 25(OH)D and its Δ were lower ($p<0.05$), than without diuretics. Reduction of plasma renin activity (PRA) compared to baseline occurred only in Group 1.

It became lower ($p=0.0005$) than in group 2, in which we observed elevation of PRA (Δ PRA 0.24 [0.42; 1.54] ng/ml/h). There were no significant changes of PRA in group 3. Lowering of systolic and diastolic BP (SBP and DBP) occurred in all groups. Greatest BP reduction was observed in group 3 (Δ SBP -30.0 [-40.0 , -10.0] mm Hg, Δ DBP -10.0 [-20.0 ; 0.0] mm Hg). Combined intake of cholecalciferol and diuretic was associated with positive Δ of serum nitrate/nitrite levels ($\beta=1.38$; $p=0.02$). **Conclusions.** Cholecalciferol and diuretics used as components of CAHT promoted greatest lowering of both SBP and DBP, elevated serum levels of nitrates/nitrites, and influenced PRA and serum level of 25(OH)D.

Высокая частота D-гиповитаминоза среди населения и установленная в мета-анализах сильная обратная и, по-видимому, независимая ассоциация уровня 25-гидроксид-витамина D (25(OH)D) в крови с уровнем артериального давления (АД), развитием артериальной гипертензии (АГ), риском развития сердечно-сосудистых осложнений и смертностью, позволяют рассматривать низкий уровень витамина D как новый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в целом и АГ в частности [1–4].

Среди механизмов, посредством которых витамин D может влиять на развитие и течение АГ, прежде всего выделяют его влияние на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [5–7] и функцию эндотелия [8, 9]. Известно, что при активации рецепторов витамина D секреция ренина подавляется [10, 11], а эндотелиальная NO-синтаза активируется [12]. В то же время данные клинических исследований не однозначны, одни из них указывают на достоверную независимую взаимосвязь между содержанием 25(OH)D в крови с активностью ренина плазмы (АРП), ангиотензином II [13, 14]. Данные других исследований не находят взаимосвязи между содержанием 25(OH)D и АРП [14]. В то же время известно, что при терапии диуретиками, на фоне уменьшения объема циркулирующей крови АРП повышается [15]. Увеличение АРП ассоциируется с поражением органов-мишеней, развитием фатальных сердечно-сосудистых и почечных осложнений [6, 16]. Известно, что ренин является антагонистом оксида азота (NO) [6], а гиперактивация РААС служит значимым фактором в развитии дисфункции эндотелия [16].

В связи с недостаточностью клинических исследований, оценивающих влияние на уровень 25(OH)D, АРП, функцию эндотелия отдельных групп антигипертензивных препаратов, в частности диуретиков и холекальциферола в составе комбинированной антигипертензивной терапии (КАГТ), данное исследование представляется актуальным и перспективным.

Цель исследования: оценить влияние приема холекальциферола и диуретиков в составе КАГТ на активность ренина плазмы и функцию эндотелия у пациентов с АГ.

Материал и методы

Проведено проспективное одноцентровое исследование, включавшее 153 пациента с АГ 2-й степени (123 женщины и 30 мужчин). Длительность наблюдения составила в среднем $15,8 \pm 1,8$ мес. Верификация диагноза, степени и риска АГ проводилась согласно Национальным [17]

и Европейским (2013 г.) рекомендациям [18]. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями включения в исследование были наличие эссенциальной АГ 2-й степени, возраст моложе 65 лет. Критерии исключения из исследования: наличие заболеваний, приводящих к вторичной АГ (эндокринных, почечных и т.д.), хроническая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²), хроническая сердечная недостаточность выше II функционального класса по классификации NYHA, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, постоянные формы нарушений ритма и проводимости, прием глюкокортикостероидов, онкопатология и другие тяжелые сопутствующие заболевания, способные оказывать влияние на исследуемые параметры.

Всем пациентам проводились лабораторные исследования: общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы в крови натощак, мочевины, креатинина. Образцы крови из вены брали утром натощак, через 12–14 ч после последнего приема пищи и лекарственных препаратов. Всем пациентам выполнялась электрокардиография, измерялись офисное АД и антропометрические данные (рост, масса тела, рассчитывался индекс массы тела – ИМТ).

При включении в исследование без антигипертензивной терапии были 17% пациентов, принимали терапию 83%. На протяжении всего периода наблюдения все пациенты принимали антигипертензивную терапию согласно рекомендациям [18]: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонист рецепторов к ангиотензину II лозартан в комбинации с диуретиком (гидрохлоротиазидом или индапамидом) либо в комбинации с антагонистом кальциевых каналов амлодипином, либо в комбинации с β -адреноблокатором. Ограничения настоящего исследования: нерандомизированный характер назначения антигипертензивной терапии.

При включении в исследование ни один из пациентов не принимал препаратов, содержащих витамин D. В дополнение к антигипертензивной терапии каждому второму пациенту (по мере включения) был рекомендован прием витамина D в виде лекарственного препарата холекальциферол в дозе 2000 МЕ/сут ежедневно на протяжении не менее 3 мес. Длительность приема холекальциферола составила 3,0 (3,0; 6,0) мес.

Обеспеченность организма витамином D оценивали по уровню в сыворотке крови 25(ОН)D методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением реагентов «DRG» (США). Оценка уровня 25(ОН)D проводилась исходно и в конце периода наблюдения.

АРП оценивали методом ИФА с применением реагентов «DRG» (США) и предусматривали 2 этапа инкубации. Расчет АРП в каждом образце проводили с помощью формулы, указанной в наборе. Результаты выражали в единицах массы ангиотензина I к объему плазмы крови человека в единицу времени (нг/мл/ч).

Оценку эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводили методом компьютерной импедансметрии на аппаратно-программном комплексе «Импекард-М» (Беларусь) при выполнении пробы с реактивной гиперемией. В качестве информативной реографической величины оценивали относительное изменение скорости кровенаполнения в течение 1 мин после декомпрессии ($\Delta dz/dt$, %) [19]. На том же аппарате измеряли скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) по сосудам смешанного типа (сонная – лучевая артерия). Эластические свойства артерий считали сохраненными при СРПВ ниже 10,2 м/с [19].

Оценку суммарного содержания конечных метаболитов NO – нитратов/нитритов в плазме крови выполняли спектрофотометрическим методом с применением реактива Грисса [20]. Определение уровня эндотелина-1 в сыворотке крови проводили методом ИФА с реагентами «IBL» (Япония).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы Statistica 10.0. Результаты представлены в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$) для нормально распределенных переменных (по критерию Колмогорова–Смирнова) и в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q25; Q75) для переменных, распределение которых отличалось от нормального. Достоверность различий между двумя группами оценивали по критерию Манна–Уитни, при количестве групп более 2 – по критерию Крускала–Уоллиса. Сравнение 2 зависимых групп изучаемых переменных проводили с помощью теста Вилкоксона. Для оценки взаимосвязи между переменными использовали непараметрический корреляционный анализ Спирмена (R). Для оценки зависимости показателей от нескольких исследуемых признаков выполняли регрессионный анализ. Рассчитывали динамику показателей « Δ » – как разность повторного и исходного значений. Нулевую гипотезу отвергали на уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты были разделены на 4 группы: группа 0 – не принимавшие ни холекальциферол, ни диуретик в составе КАГТ; 1-я – без диуретика, но с приемом

холекальциферол в дозе 2000 МЕ/сут ежедневно; 2-я – без холекальциферол, но с диуретиком в составе КАГТ; 3-я – принимавшие и диуретик, и холекальциферол в дозе 2000 МЕ/сут ежедневно.

Как видно из представленных в таблице данных, группы исходно были сопоставимы по ИМТ, длительности АГ, частоте сердечных сокращений, диастолическому АД (ДАД), уровню 25(ОН)D, эндотелина-1, NOx в сыворотке крови, АРП, СРПВ. Имелись различия между 1-й и 3-й группами по возрасту. Во всей выборке пациентов возраст был взаимосвязан с АРП исходно ($R=0,19$; $p=0,009$); Δ АРП ($R=-0,30$; $p=0,0004$) и эндотелином-1 ($R=0,17$; $p=0,03$), однако при разделении по группам эти связи становятся недостоверными. Уровень систолического АД (САД) исходно был наибольшим в 3-й группе, а ЭЗВД в 3-й группе была наименьшей (табл. 1).

После терапии повышение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови отмечалось во всех группах (табл. 1), при этом как уровень 25(ОН)D, так и его динамика в 1-й группе были наибольшими и достоверно выше, чем в группах сравнения, в том числе выше, чем в 3-й группе (рис. 1). Как указывалось в предыдущей публикации, прием диуретиков (гидрохлоротиазид в дозе 12,5 мг и выше либо индапамид в дозе 1,5 мг и выше) в составе КАГТ влияет на динамику 25(ОН)D в крови ($F=5,35$; $p=0,02$) и на его уровень ($F=11,8$; $p=0,0009$) [21]. При приеме диуретиков как уровень 25(ОН)D в крови, так и его динамика достоверно ниже, чем без их приема (табл. 1; рис. 1).

Достоверное снижение АРП по сравнению с исходным показателем отмечено только в 1-й группе. Кроме того, после проведенной терапии АРП в 1-й группе стала ниже ($p=0,0005$), чем во 2-й группе, в которой произошел рост АРП – Δ АРП составила 0,24 (-0,42; 1,54) нг/мл/ч. Повышение АРП во 2-й группе, вероятно, связано с приемом диуретиков. Так, нами установлена положительная взаимосвязь АРП с приемом диуретиков ($R=0,30$; $p=0,0005$) и отрицательная – с приемом холекальциферол ($R=-0,30$; $p=0,0004$), а также с длительностью приема холекальциферол ($R=-0,27$; $p=0,0017$). Уравнение регрессии, построенное для оценки влияния исследованных переменных на АРП в конце наблюдения во всей группе лиц с АГ, достоверно ($R^2=0,30$; $F(4,121)=12,98$; $p<0,00001$) и указывает, что на АРП влияет прием диуретиков ($\beta=0,71$; $p=0,04$). В 0-й группе АРП имела тенденцию к повышению, а медиана Δ АРП была положительной, что, вероятно, связано с приемом β -адреноблокаторов (29%). В 3-й группе достоверного изменения АРП не произошло, что, вероятно, обусловлено приемом холекальциферол, который привел к повышению уровня 25(ОН)D в сыворотке крови и нивелировал повышение АРП, возникающее при приеме диуретиков. Регрессионное уравнение для определения зависимости динамики АРП от незави-

Таблица 1. Исследуемые показатели у пациентов с АГ в группах наблюдения

Показатель		0-я группа (n=51)	1-я группа (n=47)	2-я группа (n=24)	3-я группа (n=31)
Возраст, годы		50,5±8,5	53,7±5,6 P ₃ =0,03	52,2±9,4	49,4±5,9 P ₁ =0,03
ИМТ, кг/м ²		30,7 (27,3; 34,2)	28,7 (25,7; 32,0)	31,2 (27,2; 35,4)	30,1 (26,7; 33,4)
Длительность АГ, годы		6,7±5,0	5,9±4,2	5,9±4,5	8,3±5,5
Ингибиторы АПФ/АРА, абс. (%)		28 (55)	34 (72)	24 (100)	29 (94)
Диуретики, абс. (%)		0	0	24 (100)	31 (100)
АКК, абс. (%)		12 (24)	8 (17)	0	2 (6)
БАБ, абс. (%)		15 (29)	12 (26)	0	0
ЧСС, уд/мин	исходно	73,0 (66,0; 81,0)	73,0 (68,0; 81,0)	69,0 (64,0; 77,5)	73,0 (64,0; 80,0)
	повтор	67,0 (64,0; 78,0) P ₂ =0,03	66,5 (62,0; 72,0)* P ₂ =0,03	75,5 (70,5; 83,0) P ₀ =0,03; P ₁ =0,03	72,0 (63,0; 81,0)
САД, мм рт. ст.	исходно	140,0 (130,0; 140,0) P ₃ =0,000003	140,0 (140,0; 150,0) P ₃ =0,0003	140,0 (130,0; 155,0) P ₃ =0,00007	160,0 (150,0; 160,0) P ₀ =0,000003; P ₁ =0,0003 P ₂ =0,00007
	повтор	130,0 (120,0; 140,0)*	130,0 (125,0; 140,0)*	127,5 (120,0; 137,5)*	130,0 (130,0; 140,0)*
Δ САД, мм рт. ст.		-7,5 (-20,0; 0,0) P ₃ =0,000006	-10,0 (-20,0; 0,0) P ₃ =0,0001	-10,0 (-22,5; 0,0) P ₃ =0,0006	-30,0 (-40,0; -10,0) P ₀ =0,000006; P ₁ =0,0001 P ₂ =0,0006
ДАД, мм рт. ст.	исходно	90,0 (80,0; 100,0)	90,0 (90,0; 100,0)	90,0 (87,5; 92,5)	95,0 (90,0; 100,0)
	повтор	80,0 (80,0; 90,0)*	80,0 (80,0; 90,0)*	80,0 (80,0; 87,5)*	80,0 (80,0; 90,0)*
Δ ДАД, мм рт. ст.		-7,5 (-10,0; 0,0) P ₃ =0,04	-10,0 (-10,0; 0,0) P ₃ =0,04	-7,5 (-10,0; 0,0) P ₃ =0,04	-10,0 (-20,0; 0,0) P ₀ =0,04; P ₁ =0,04; P ₂ =0,04
25(ОН)D, нг/мл	исходно	25,0 (15,1; 34,7)	22,8 (16,5; 33,1)	17,4 (10,6; 28,5)	23,5 (14,2; 29,2)
	повтор	33,7 (29,6; 41,4) P ₁ =0,00001	48,9 (34,3; 67,9)* P ₀ =0,00001; P ₂ =0,000003 P ₃ =0,0005	27,1 (18,3; 39,0)* P ₁ =0,000003	36,8 (30,3; 46,0)* P ₁ =0,0005
Δ 25(ОН)D, нг/мл		8,7 (-4,7; 17,6) P ₁ =0,00001	27,5 (6,2; 48,8); P ₀ =0,00001 P ₂ =0,00002; P ₃ =0,004	7,4 (-2,1; 15,8) P ₁ =0,00002	15,3 (7,6; 22,5) P ₁ =0,004
АРП, нг/мл/ч	исходно	0,72 (0,50; 1,66)	0,81 (0,44; 1,25)	0,99 (0,66; 1,90)	0,88 (0,71; 1,26)
	повтор	0,79 (0,74; 1,12)	0,73 (0,45; 0,82)* P ₂ =0,0005	1,11 (0,80; 2,26) P ₁ =0,0005	0,84 (0,74; 1,10)
Δ АРП, нг/мл/ч		0,17 (-0,79; 0,39)	-0,04 (0,53; 0,18)	0,24 (-0,42; 1,54)	0,02 (-0,10; 0,27)
Энд-1, пг/мл	исходно	0,56 (0,40; 0,72)	0,55 (0,40; 0,64)	0,63 (0,48; 0,69)	0,53 (0,38; 0,65)
	повтор	0,48 (0,40; 0,59)	0,55 (0,44; 0,69)	0,54 (0,36; 0,63)	0,47 (0,34; 0,63)
Δ Энд-1, пг/мл		0,0 (-0,18; 0,16)	0,03 (-0,22; 0,20)	-0,09 (0,21; 0,01)	0,03 (-0,17; 0,16)
Нитраты, мкмоль/л	исходно	19,7 (16,7; 22,3)	20,8 (16,6; 26,0)	17,2 (13,0; 22,2)	15,9 (10,6; 26,1)
	повтор	17,0 (14,0; 23,4)	21,5 (17,0; 29,8)	22,0 (17,0; 24,7)	22,5 (16,1; 28,5)*
Δ Нитраты, мкмоль/л		-2,15 (-6,7; 2,7) P ₂ =0,003; P ₃ =0,003	-0,60 (-6,4; 10,18)	9,0 (-6,4; 11,4) P ₀ =0,003	6,1 (-3,1; 10,8) P ₀ =0,003
СРПВ, м/с	исходно	6,8 (5,4; 9,5)	6,2 (4,9; 7,2)	6,7 (5,0; 9,5)	7,3 (4,8; 10,3)
	повтор	6,2 (4,6; 8,0)*	5,3 (4,5; 6,5)*; P ₂ =0,01	7,7 (4,8; 8,3); P ₁ =0,01	5,8 (4,5; 8,3)*
Δ СРПВ, м/с		-1,1 (-2,40; 0,72)	-0,75 (2,29; 0,49)	0,08 (3,34; 1,07)	-0,52 (1,73; 0,09)
ЭЗВД, %	исходно	9,3 (-5,1; 28,8) P ₃ =0,04	13,3 (-4,3; 25,3) P ₃ =0,04	4,3 (-4,2; 21,4)	-6,2 (-17,2; 23,3) P ₀ =0,04; P ₁ =0,04
	повтор	2,3 (-2,7; 17,6)	11,0 (-11,0; 31,4)	-2,4 (-11,6; 12,0)	11,7 (-7,0; 45,0)*
Δ ЭЗВД, %		2,7 (-18,6; 12,4) P ₃ =0,02	5,7 (-23,8; 20,6) P ₃ =0,05	0,8 (-17,1; 13,4)	16,3 (-6,4; 42,1) P ₀ =0,02; P ₁ =0,05

* – p<0,05 при сравнении исходных и повторных данных; P₀ – достоверность отличий по сравнению с группой 0; P₁ – для различий по сравнению с 1-й группой; P₂ – для различий по сравнению со 2-й группой; P₃ – для различий по сравнению с 3-й группой. АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АРА – антагонист рецепторов ангиотензина II; АКК – антагонист кальциевых каналов; БАБ – β-адреноблокатор; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АРП – активность ренина плазмы; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация, Энд-1 – эндотелин-1.

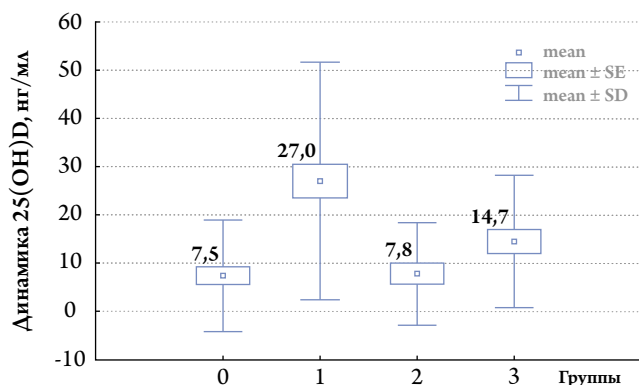


Рис. 1. Динамика уровня 25(ОН) в группах пациентов.

симых переменных достоверно ($R^2=0,32$; $F(5,121)=11,3$; $p<0,000001$) и указывает, что возраст ($\beta=-0,07$; $p=0,003$) и ИМТ ($\beta=-0,07$; $p=0,02$) отрицательно влияют на динамику АРП, т. е. чем старше возраст и выше ИМТ, тем меньше динамика АРП.

Снижение САД и ДАД произошло во всех группах, при этом наибольшей динамика как САД, так и ДАД была в 3-й группе (табл. 1). Влияние сочетанного приема диуретика в составе КАГТ и холекальциферола на САД описывалось нами ранее [21]. Нами было установлено достоверное влияние на динамику САД (но не ДАД) приема как холекальциферола ($F=4,1$; $p=0,046$), так и диуретика ($F=14,3$; $p=0,0003$) [21]. В настоящем исследовании численность групп пациентов стала больше, чем в предыдущем, этим, вероятно, объясняются выявленные достоверные различия динамики ДАД, которая была наибольшей в 3-й группе, отличаясь от остальных групп сравнения (рис. 2). Регрессионное уравнение для определения зависимости ДАД от групп антигипертензивных препаратов и приема холекальциферола достоверно ($R^2=0,49$; $F(4,125)=30,4$; $p<0,000001$) и указывает, что динамика ДАД зависит от сочетанного приема холекальциферола и диуретиков ($\beta=-1,7$; $p=0,01$).

При комплексной оценке функции эндотелия было установлено, что уровень эндотелина-1 имел тенденцию к снижению, но достоверно не изменился ни в одной из групп. Содержание нитратов/нитритов в сыворотке крови после проведенной терапии достоверно повысилось только в 3-й группе. Снижение СРПВ ($p<0,05$) произошло в 0, 1 и 3-й группах. При этом в 1-й группе СРПВ стала ниже ($p=0,01$), чем во 2-й. Достоверное повышение ЭЗВД произошло только в 3-й группе, при этом динамика ЭЗВД в этой группе была более выражена ($p<0,05$), чем в 0-й и 1-й группах (табл. 1).

О влиянии приема холекальциферола на содержание нитратов/нитритов в плазме крови, их динамику, ЭЗВД нами указывалось ранее [22]. Построенное уравнение регрессии для определения зависимости динамики нитратов/нитритов крови от приема холекальциферола и диуре-

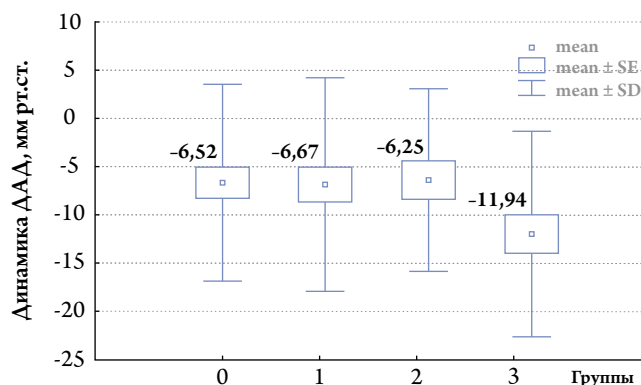


Рис. 2. Динамика ДАД в группах обследованных больных.

ДАД – диастолическое артериальное давление.

тиков в составе КАГТ было достоверно ($R^2=0,62$; $F(6,119)=31,79$; $p<0,000001$) и указывает, что при сочетанном приеме холекальциферола и диуретиков динамика уровня нитратов/нитритов в плазме крови будет положительной ($\beta=1,38$; $p=0,02$), т. е. продукция NO эндотелием сосудов будет увеличиваться. На ЭЗВД и ее динамику наибольшее влияние оказывает динамика САД, а при разделении по группам приема антигипертензивных препаратов остается достоверным влияние приема ингибиторов АПФ, в том числе в сочетании с холекальциферолом. На зависимость СРПВ от уровня 25(ОН)D в сыворотке крови ($\beta=-0,05$; $p=0,009$) нами указывалось ранее [22]. Построенное уравнение регрессии по оценке влияния на СРПВ приема холекальциферола и диуретиков в составе КАГТ, хотя и было достоверно ($R^2=0,09$; $F(3,125)=4,16$; $p<0,008$), охватывало только 9% общей дисперсии зависимой переменной, что свидетельствует о недостаточной его корректности.

Выводы

Прием диуретиков в составе комбинированной антигипертензивной терапии влияет на активность ренина плазмы, способствуя его повышению. При приеме диуретиков уровень 25(ОН)D в крови и его динамика достоверно менее выражены, чем без их приема.

При приеме холекальциферола активность ренина плазмы снижается и отрицательно взаимосвязана с длительностью его приема. Динамика активности ренина плазмы отрицательно зависит от возраста и индекса массы тела.

Наибольшее снижение как систолического, так и диастолического артериального давления происходит при приеме холекальциферола и диуретиков в составе комбинированной антигипертензивной терапии.

Сочетанный прием холекальциферола и диуретиков способствует повышению уровня нитратов/нитритов в плазме крови.

Сведения об авторах:

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь

Янковская Л. В. – к.м.н., доцент, зав. кафедрой поликлинической терапии.

Снежицкий В. А. – д.м.н., проф., чл.-корр. НАН РБ, ректор Университета.

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва

Мамедов М. Н. – д.м.н., проф., д.м.н., проф., зав. лабораторией прогнозирования и коррекции сердечно-сосудистого риска.

E-mail: yankovliuda@yandex.ru

Information about the author:

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Lyudmila V. Yankouskaya – MD, PhD.

E-mail: yankovliuda@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016;37 (29):2315–2381.
2. Forman J.P. Plasma 25-hydroxy-vitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007;49:1063–1069.
3. Vaidya A. Vitamin D and hypertension: current evidence and future direction. *Hypertension* 2010;56 (5):774–779.
4. Pludovski P., Karchmarevich Je., Bajer M. et al. Prakticheskie rekomendacii po postupleniju vitamina D i lecheniju ego deficita v central'noj Evrope – rekomenduемое потребление витамина D среди населения в целом и в группах риска по дефициту витамина D. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* 2014;2:109–118. Russian (Плудовски П., Карчмаревич Э., Байер М. и др. Практические рекомендации по поступлению витамина D и лечению его дефицита в центральной Европе – рекомендуемое потребление витамина D среди населения в целом и в группах риска по дефициту витамина D. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2014;2:109–118).
5. Li Y.C. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Ster Biochem Molec Biol* 2004;89–90:387–392.
6. Sechi L.A. Relationship of plasma renin with a prothrombotic state in hypertension: relevance for organ damage. *Am J Hypertens* 2008;21 (12):1347–1353.
7. Tomaschitz A. Independent association between 1,25-dihydroxy-vitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin – angiotensin system The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clinica Chimica Acta* 2010;411:1354–1360.
8. Sugden J., Davies J., Witham M. et al. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med* 2008;25:320–325.
9. Wong M.S., Delansome R., Man R.Y. et al. Vitamin D derivatives acutely reduce endothelium-dependent contractions in the aorta of hypertensive. *Am J Physiol Heart Circ* 2008;289: H289–96.
10. Li Y.C. Vitamin D regulation of the rennin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003;88:327–331.
11. Kong J., Qiao G., Zhang Z. et al. Targeted vitamin D receptor expression in juxtaglomerular cells suppresses rennin expression independent of parathyroid hormone and calcium. *Kidney Int* 2008;74 (12):1577–1581.
12. Molinari C., Uberti F., Grossini E. et al. 1 α -25-dihydroxycholecalciferol induces nitric oxide production in cultured endothelial cells. *Cell Physiol Biochem* 2011;27 (6):661–8.
13. Vaidya A., Forman J.P., Hopkins P.N. et al. 25-hydroxyvitamin D is associated with plasma rennin activity and the pressor response to dietary sodium intake in Caucasians. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2011;12 (3):311–319.
14. Imaoka M., Morimoto S., Kitano S. et al. Calcium metabolism in elderly hypertensive patients: possible participation of exaggerated sodium, calcium and phosphate excretion. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991;18:631–641.
15. Ernst M., Moser M. Use of Diuretics in Patients with Hypertension. *Hypertension* 2009;361:2153–2164.
16. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *J Hypertens Suppl* 2005;23 (1):9–17.
17. Nacional'nye rekomendacii. Arterial'naja gipertenzija: diagnostika, lechenie, profilaktika. Mrochek A.G., Sidorenko G.I., Podpalov V.P. i dr. Minsk: 2010; 52. Russian (Национальные рекомендации. Артериальная гипертензия: диагностика, лечение, профилактика. Мрочек А.Г., Сидоренко Г.И., Подпалов В.П. и др. Минск: 2010; 52).
18. Mancia G. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension 2013. *J Hypertension* 2013;7 (31):1281–1357.
19. Vorob'ev A.P. Gelis L.G., Gul' L. M. i dr. Cifrovoy komp'yuternyj interpretirujushhij impedansnyj kardiograf: ruk. operatora.RNPC Kardiologija. Inzhener-med o-vo Intekard: Minsk 2012; 47. Russian (Воробьев А.П., Гелис Л.Г., Гуль Л.М. и др. Цифровой компьютерный интерпретирующий импедансный кардиограф: рук. оператора. РНПЦ Кардиология. Инженер-мед руко Интекард: Минск, 2012; 47).
20. Moshage H., Kok B., Huizenga J.R. et al. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation. *Clin Chem* 1995;41:892–896.
21. Jankovskaja L. V., Snezhickij V. A., Povoroznjuk V. V., Ljalikov S. A. Vlianie na uroven' 25-gidroksivitamina D i arterial'noe davlenie dopolnitel'nogo priema holekal'ciferola pri antigipertenzivnoj terapii. *Kardiologija v Belarusi* 2015;5 (42):140–150. Russian (Янковская Л.В., Снежицкий В.А., Поворознюк В.В., Ляликов С.А. Влияние на уровень 25-гидроксивитамина D и артериальное давление дополнительного приема холекальциферола при антигипертензивной терапии. *Кардиология в Беларуси* 2015;5 (42):140–150).
22. Jankovskaja L. V., Kezhun L. V., Slobodskaja N. S. Vlianie priema holekal'ciferola na aktivnost' renina plazmy i funkciu jendotelija u lic s arterial'noj gipertenziej. *Recept* 2016;5:542–553. Russian (Янковская Л.В., Кежун Л.В., Слободская Н.С. Влияние приема холекальциферола на активность ренина плазмы и функцию эндотелия у лиц с артериальной гипертензией. *Рецепт* 2016;5:542–553).

Поступила 09.12.16 (Received 09.12.16)