

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

ჯ ა ვ ა რ ა უ გ რ ე ხ ე ლ ი ძ ე

**ენდოთელური ფაქტორების როლი მარილმგრძნობიარე ესენციური
ჰიპერტენზიის განვითარებაში და ნეზვიოლოლით მისი
მკურნალობის შესაძლებლობა**

14.00.42 – კლინიკური ფარმაკოლოგია

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის
მოსაპოვებლად წარმოდგენილი დისერტაციის

ა ვ ტ ო რ ე ფ ე რ ა ტ ი

თბილისი

2006

ნაშრომი შესრულებულია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო
 უნივერსიტეტის შინაგან სნეულებათა N1 კათედრაზე

სამეცნიერო ხელმძღვანელი - გაიანე სიმონია, მედიცინის
 მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი.

ოფიციალური ოპონენტები: - ნიკოლოზ გონგაძე, მედიცინის
 მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი (14.00.42);
 ირაკლი მეგრელაძე, მედიცინის მეცნიერებათა
 დოქტორი, პროფესორი (14.00.06).

დისერტაციის დაცვა შედგება 2006 წლის – 1 დეკემბერს-----
 -16⁰⁰----- საათზე თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტში
 სადისერტაციო საბჭოს m 14.06N3 სხდომაზე (0177, თბილისი, ვაჟა-ფშაველას გამზირი
 N 33).

დისერტაციის გაცნობა შეიძლება თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო
 უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში (0160, თბილისი, ვაჟა-ფშაველას გამზირი N 29).

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2006 წლის ----1 ნოემბერს-----

სადისერტაციო საბჭოს სწავლული მდივანი,
 მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი

მ.კვიციანი

ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

თემის აქტუალობა

ცნობილია, რომ ესენციური ჰიპერტენზია მსოფლიოში ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული დაავადებაა და ხშირად წარმოადგენს გულ-სისხლძარღვთა პათოლოგიით გამოწვეული სიკვდილის მიზეზს. ბეტა-ბლოკატორებით ესენციური ჰიპერტენზიის მკურნალობა მნიშვნელოვნად ამცირებს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის პათოლოგიით გამოწვეულ სიკვდილიანობას (Mac Mahoni და თანაავტორები, 2004). ამ ჯგუფის მედიკამენტების აღმოჩენიდან (გასული საუკუნის 60-იანი წლებიდან) დღემდე მათი განუწყვეტელი სრულყოფის პროცესი მიმდინარეობს (Конради А.О., 2005). ბეტა-ბლოკატორთა თვისებების გაუმჯობესება პრეპარატის β_1 -რეცეპტორებისადმი სელექტიურობისა და ვაზოდილატაციის ეფექტის გაზრდით, მოქმედების პროლონგირებით, თანმდევი უარყოფითი მეტაბოლური მოქმედების (ინსულინინსულინრეზისტენტობა, ტრიგლიცერიდების დონისა და სხეულის წონის მატება, მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების კონცენტრაციის შემცირება, დიაბეტის აღმოცენების რისკის ზრდა) შემცირების გზით მიმდინარეობს (Messerli F., Grossman E. და ავტორები, 2004წ).

ბოლო პერიოდში მეტად აქტუალურია გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მთელი რიგი დაავადებების, მათ შორის ესენციური ჰიპერტენზიის პათოგენეზში ენდოთელური ფუნქციის როლის შესწავლა. დღეისათვის კარგად არის ცნობილი, რომ ინტაქტური ენდოთელიუმი გამოიმუშავებს სისხლძარღვთა ტონუსის მარეგულირებელ მთელ რიგ ფაქტორებს. ამ უკანასკნელთა ერთი ჯგუფი (ენდოთელინი, თრომბოქსანი, ანგიოტენზინ-II) სისხლძარღვების ვაზოკონსტრიქციას, მეორე ჯგუფი კი (აზოტის ქანგი, პროსტაციკლინი, C ტიპის ნატრიურული პეპტიდი) – ვაზოდილატაციას იწვევს (BBorn G., Rabelnik T., 2000). ფიზიოლოგიურ პირობებში ამ ორივე ჯგუფის ფაქტორების მოქმედება დაბალანსებულია, ხოლო კარდიოვასკულარული სისტემის პათოლოგიის დროს ვითარდება ვაზოკონსტრიქტორული და ვაზოდილატაციური ფაქტორების დისბალანსი. ამდენად, ენდოთელიუმის დისფუნქციის ადრეული გამოვლენა და კორექცია ესენციური ჰიპერტენზიის პრევენციისა და დროული მკურნალობის მეტად აქტუალურ მიმართულებად გვევლინება.

ენდოთელიუმის ფუნქციის ძირითადი დეტერმინანტებია ენდოთელიუმის რელაქსაციის ფაქტორი (NO) და ენდოთელინი. ენდოთელური რელაქსაციის ფაქტორი მონაწილეობს ისეთი ფიზიოლოგიური პროცესების განხორციელებაში, როგორებიცაა ენდოთელიუმდამოკიდებული ვაზოდილატაცია, თრომბოციტების აგრეგაცია, ენდოთელიუმთან თრომბოციტებისა და ლეიკოციტების ადჰეზია, სისხლძარღვთა გლუვკუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაცია, ადჰეზიის მოლეკულების აქტიურობის ინჰიბიცია (Cosentino F., Bonetti S., 2002).

1988 წელს Yanagishawa-მ და თანაავტორებმა აღმოაჩინეს ახალი პეპტიდი, რომელსაც ენდოთელინი უწოდეს (ET). აღმოჩენილი 3 იზოფორმიდან (ET-1, ET-2, ET-3) ადამიანის ორგანიზმში მხოლოდ ET-1-ის არსებობა დადასტურდა (Wei C.M., Lerman Ad., 1994). ET-1-ის ვაზოკონსტრიქციული მოქმედება არტერიული წნევის

მომატებას განაპირობებს. ენდოთელიუმის ძირითადი დეტერმინანტების - ენდოთელინისა და ენდოთელური რელაქსაციის ფაქტორის პათოლოგიური ცვლილება კარდიოვასკულური სისტემის მთელი რიგი დაავადებების განვითარებას აძლევს ბიძგს. გულ_სისხლძარღვთა პათოლოგიის მქონე პირებს ადრეულ ასაკშივე აღენიშნებათ ენდოთელიუმის ფუნქციის მოშლა. ეს ფაქტი კი იმაზე მეტყველებს, რომ ენდოთელური დისფუნქცია გენეტიკურადაა განპირობებული (Muehle G., Krawczak M. და ავტორები, 1998).

სადღეისოდ ეჭვს არ იწვევს, რომ ესენციური ჰიპერტენზია ჰეტეროგენული პათოლოგიაა. იგი გენეტიკური და ეგზოგენური ფაქტორების კომპლექსური ურთიერთქმედების სხვადასხვა ვარიანტს აერთიანებს (Sever P., 1995). ამის დამადასტურებელია არტერიული ჰიპერტენზიის სხვადასხვა ხარისხის რენინული პროფილი, ავადმყოფთა განსხვავებული მგრძობელობა ჰიპოტენზიური პრეპარატების მიმართ, ე.წ. მარილმგრძობიარე ჰიპერტენზია. ვარაუდობენ, რომ ჰუმორული დისბალანსი და უჯრედების მემბრანების დისფუნქცია მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მარილმგრძობიარე ჰიპერტენზიის განვითარებაში (Weir M.R., Bakris L.L., 1996).

ენდოთელური ფუნქციის შესწავლა განსაკუთრებულად აქტუალურია მარილმგრძობიარე ჰიპერტენზიით დაავადებულებში, რადგან ცნობილია, რომ ჯანმრთელი პოპულაციის 16_25% მარილმგრძობიარეა, ხოლო ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში ეს მაჩვენებელი დაახლოებით 40-55%-ს უტოლდება.

ძალზე მნიშვნელოვანია იმის დადგენა, შესაძლებელია თუ არა ენდოთელური დისფუნქციის კორექცია ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში და კლინიკურად ჯანმრთელ კონტინგენტში. ენდოთელური ფუნქციის გაუმჯობესებისაკენ მიმართული ღონისძიებების შესწავლა გულ_სისხლძარღვთა დაავადებების მკურნალობისა და პრევენციის საკითხებისადმი თვისობრივად ახალ მიდგომას წარმოადგენს.

უკანასკნელ წლებში აქტიურად მიმდინარეობს ენდოთელიუმის დისფუნქციის მაკორეგირებელი არამედიკამენტური და ფარმაკოლოგიური საშუალებების მოძიება და შექმნა. მათგან ყურადღებას იპყრობს ბეტა_ადრენობლოკერების მესამე თაობის წარმომადგენელი - ნებივოლოლი, რომელსაც აზოტის ოქსიდის პროდუქციის სტიმულაციისა და შესაბამისად, ვაზოდილატაციის ეფექტი გააჩნია, არ იწვევს უარყოფით მეტაბოლურ ეფექტებს. კლინიკურ აპრობაციას გადის ენდოთელინის რეცეპტორების ანტაგონისტები (BQ123, BQ 788, ბოსენტანი და სხვა).

კვლევის მიზანი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ესენციური ჰიპერტენზიის ადრეული სტადიის მქონე ავადმყოფებში ენდოთელური დისფუნქციის ნებივოლოლით კორექციის შესაძლებლობის დადგენა. ენდოთელური ფაქტორების - აზოტის ჟანგისა და ენდოთელინის როლის გარკვევა მარილმგრძობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის განვითარებაში.

კვლევის ამოცანები

1. მედიკამენტ ნებივოლოლის გამოყენება მარილმგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის დროს ენდოთელური დისფუნქციის კორექციისთვის.
2. საკონტროლო, ჯანმრთელ და ესენციური ჰიპერტენზიის ჯგუფებში მარილმგრძნობელობის განსაზღვრა.
3. საკონტროლო, ჯანმრთელ მარილმგრძნობიარე, მარილმგრძნობიარე ჰიპერტენზიის და მარილრეზისტენტული ჰიპერტენზიის ჯგუფებში NO-ს კონცენტრაციის განსაზღვრა სისხლში.
4. საკონტროლო, ჯანმრთელ მარილმგრძნობიარე, მარილმგრძნობიარე ჰიპერტენზიის და მარილრეზისტენტული ჰიპერტენზიის ჯგუფებში ET-1-ის კონცენტრაციის განსაზღვრა სისხლში.

მეცნიერული სიახლე

1. მარილმგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის დროს ენდოთელური დისფუნქციის კორექციის მიზნით გამოვიყენეთ β_1 -სელექტიური ადრენობლოკატორი - ნებივოლოლი, გავითვალისწინეთ რა აზოტის ჟანგის წარმოქმნაზე Eმისი მოქმედების სავარაუდო მექანიზმი.
2. გამოვავლინეთ ნებივოლოლის განსაკუთრებული ეფექტურობა მარილმგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის დროს, მისი ზემოქმედებით ენდოთელური დისფუნქციის უკუგანვითარების შესაძლებლობა და დავსახეთ აღნიშნული პრეპარატით ესენციური ჰიპერტენზიის მკურნალობის ახალი პერსპექტივები.
3. ჰიპერტენზიის მსუბუქი ფორმის დროს NO-სა და ET-1-ის პლაზმური კონცენტრაციის განსაზღვრის გზით შევაფასეთ ენდოთელური ფუნქცია.
4. ენდოთელური ფაქტორების (NO-სა და ET-1-ის) ცვლილების თავისებურება გამოვავლინეთ ესენციური ჰიპერტენზიის მარილმგრძნობიარე ფორმის დროს, შევაფასეთ მათი როლი ენდოთელური დისფუნქციის პათოგენეზში.
5. გამოვავლინეთ ურთიერთკავშირი აზოტის ჟანგისა და ენდოთელინ-1-ის პლაზმური კონცენტრაციების ცვლილებებს შორის მარილმგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის მსუბუქი ფორმის დროს, შევეცადეთ შეგვეფასებინა ამ კავშირის თავისებურება.

პრაქტიკული ღირებულება.

1. β_1 -სელექტიური ადრენობლოკატორი ნებივოლოლის საშუალებით, ესენციური ჰიპერტენზიისა და განსაკუთრებით მისი მარილმგრძნობიარე ფორმის დროს, ენდოთელური ფუნქციის გაუმჯობესება შესაძლებელია. Mმედიკამენტის ეფექტურობა NO-ს სინთეზის მექანიზმზე მისი გავლენითაა განპირობებული.
2. ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში მარილმგრძნობელობის განსაზღვრა მარტივი, ფიზიოლოგიური მეთოდით მიიღწევა. მარილის მოხმარების რეჟიმის შერჩევა – ნატრიუმის მიღების შეზღუდვა, საშუალებას მოგვცემს ენდოთელური დისფუნქციის განვითარება ავიცილოთ თავიდან.
3. პლაზმაში აზოტის ჟანგისა და ენდოთელინ-1-ის კონცენტრაციის განსაზღვრა ესენციური ჰიპერტენზიის ადრეულ სტადიაზე შესაძლებელს გახდის დროულად გამოვავლინოთ ენდოთელური დისფუნქცია, თავიდან ავიცილოთ მისი შემდგომი

გალრმავება და შესაბამისად – ძირითადი პათოლოგიის გულ-სისხლძარღვთა სხვა დაავადებებით გართულება.

ნაშრომის აპრობაცია.

ნაშრომი განხილულია თსსუ შინაგან სნეულებათა №1 კათედრის სხდომაზე 2006 წლის 8 მაისს (ოქმი №17).

დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა.

დისერტაცია შედგება 109 გვერდისგან, შეიცავს შესავალს, 9 თავს, დასკვნებსა და პრაქტიკულ რეკომენდაციებს, ილუსტრირებულია 11 ცხრილით და 13 სურათით. ბიბლიოგრაფია მოიცავს 219 წყაროს.

პუბლიკაციები.

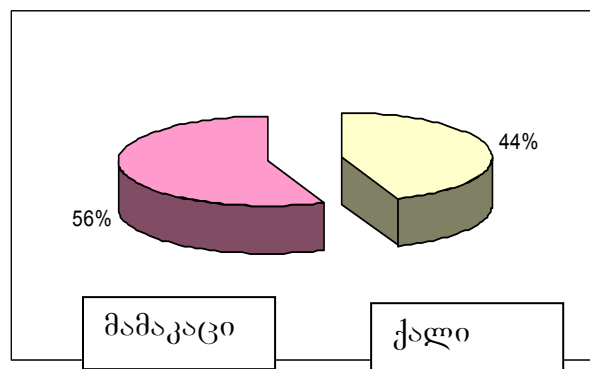
დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულია 3 სამეცნიერო ნაშრომი.

კვლევის მასალა და მეთოდები

გამოკვლევული იქნა ესენციური ჰიპერტენზიის I სტადიის მქონე (აშშ-ს არტერიული წნევის შემსწავლელი ნაციონალური კომიტეტის კლასიფიკაცია 1998წ) 61 ავადმყოფი, რომლებიც სტაციონარულად (25) ან ამბულატორიულად (36) მკურნალობდნენ თსსუ ცენტრალური კლინიკის თერაპიულ დეპარტამენტში 2001-2006 წლებში. მათ შორის - 28 ქალი, 33 მამაკაცი, საშუალო ასაკი - $53,5 \pm 5$ წელი.

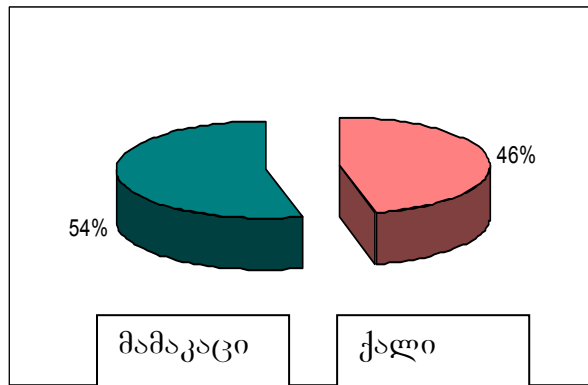
სურათი 1. სქესის მიხედვით განაწილება საკონტროლო და ესენციური ჰიპერტენზიის ჯგუფში

საკონტროლო ჯგუფი



E

ესენციური ჰიპერტენზიის ჯგუფი



საკონტროლო ჯგუფში პრაქტიკულად ჯანმრთელი 25 პირი იყო, მათი საშუალო ასაკი - $51,5 \pm 3,1$ წელი, 11 ქალი, 14 მამაკაცი, რომლებსაც ანამნეზში არ აღენიშნებოდათ არტერიული წნევის მომატების ეპიზოდები. ესენციური ჰიპერტენზიის დიაგნოზს ვადგენდით კომპლექსურად კლინიკური, ინსტრუმენტული და ლაბორატორიული გამოკვლევების საფუძველზე. გამოკვლეულთა რიცხვში არ შედიოდნენ, გიდ (დამბვის და არასტაბილური სტენოკარდიით, მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით), გულის მანკით, გულის უკმარისობით, თირკმლებისა და ღვიძლის პათოლოგიით, II-III ხარისხის სიმსუქნით, ენდოკრინული დაავადებით შეპყრობილი ავადმყოფები. სიმპტომური ჰიპერტენზია გამოირიცხებოდა სათანადო კლინიკური, ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული გამოკვლევის საფუძველზე. ავადმყოფები არ ღებულობდნენ ჰორმონულ და არც იმ პრეპარატებს, რომლებსაც გავლენის მოხდენა შეეძლოთ არტერიული წნევის მაჩვენებლებზე (ტრანკვილიზატორები, ფსიქოტროპული პრეპარატები, ჰიპოტენზიური საშუალებები, პერორალური კონტრაცეპტივები, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები). ავადმყოფები, რომლებიც მკურნალობდნენ ესენციური ჰიპერტენზიის გამო, გამოკვლევის დაწყებიდან 7 დღით ადრე, წყვეტდნენ ჰიპოტენზიური და შარდმდენი საშუალებების მიღებას.

ყველა გამოკვლეულს გამოკვლევა უტარდებოდა მხოლოდ ინფორმირებული თანხმობის მიღების შემდეგ.

ენდოთელური ფუნქციის ფაქტორის - NO-ს განსაზღვრა სისხლში ხდებოდა ელექტრონულ-პარამაგნიტური რეზონანსის (ეპრ) მეთოდით, რომელიც უკანასკნელ წლებში წარმატებით გამოიყენება ჟანგვითი მეტაბოლიზმის შესაფასებლად. ამ მეთოდს საფუძვლად უდევს არაკომპენსირებული მაგნიტური მომენტის მქონე პარამაგნიტური ნაწილაკების მიერ ზემაღალი სიხშირის მიკროტალღური გამოსხივების შთანთქმა. ეპრ სპექტროსკოპიული გამოკვლევისათვის აღებულ სისხლს ვათავსებდით პოლიეთილენის მილებში და ვყინავდით თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე (-196 C) თავისუფალი რადიკალების შესანარჩუნებლად. თავისუფალი აზოტის ჟანგის რაოდენობის შესაფასებლად ვიყენებდით “სპინ-ხაფანგს”_ ნატრიუმის დიეთილდითიოკარბამატს. სისხლის ეპრ სპექტრები რეგისტრირდებოდა რადიოსპექტრომეტრზე PЭ-1307 (რუსეთი).

სისხლში ვაზოაქტიური ნივთიერების – ენდოთელინის შემცველობას ვსაზღვრავდით იმუნოფერმენტული მეთოდით IBL (Hamburg, Germany) სტანდარტული ტესტ-სისტემის საშუალებით.

მარილმგრძნობელობის გამოვლენა ხდებოდა Weir-ის (1996) მეთოდით, რომელიც გულისხმობს დაბალმარილოვანი დიეტიდან 40-50 მმოლი ნატრიუმი დღეში (3 გრ სუფრის მარილი), მაღალმარილოვან დიეტაზე 200 მმოლ ნატრიუმი დღეში (12 გრ სუფრის მარილი) გადასვლის შემდეგ საშუალო არტერიული წნევის (საწ) ცვლილების განსაზღვრას. ყოველი დიეტის ბოლო დღეს გამოსაკვლევ პირებს ვუზომავდით არტერიული წნევას. მარილმგრძნობელად ითვლებოდა ის პირი, რომელსაც აღნიშნული ორივე ან რომელიმე დიეტის დაცვის შემდეგ აღნიშნებოდა საშუალო არტერიული წნევის (საწ) ვ.წყ.სვ. 10 მმ-ის ან მეტით ცვლილება საწყის (ბაზალურ) მაჩვენებელთან შედარებით. საწ. განისაზღვრებოდა ფორმულით:

$$\text{საწ} = [\text{დიასტოლური წნევა} + 0.33 (\text{სისტოლური წნევა} - \text{დიასტოლური წნევა})].$$

რეკომენდებული დიეტის დაცვის კონტროლი ხორციელდებოდა 24 საათის განმავლობაში შეგროვილ შარდში ნატრიუმის ექსკრეციის განსაზღვრით.

E ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებს მკურნალობა ჩაუტარდათ β_1 -სელექტიური ბლოკატორის ჰიპოტენზიური მონოთერაპიის ფონზე: 40 ავადმყოფი იღებდა ნებილეს (Nebilet, Berlin-chemie, Germany). ინიშნებოდა 5-მგ დღეში ერთხელ ორი კვირის განმავლობაში.

გამოკვლევის შედეგები დამუშავებული იყო მათემატიკური სტატისტიკის მეთოდებით (SPSS, ვერსია11.0), სტიუდენტის t კრიტერიუმის გამოთვლით. განსხვავების სტატისტიკურად სარწმუნოდ შეფასება ხდებოდა, თუ $p < 0,05$.

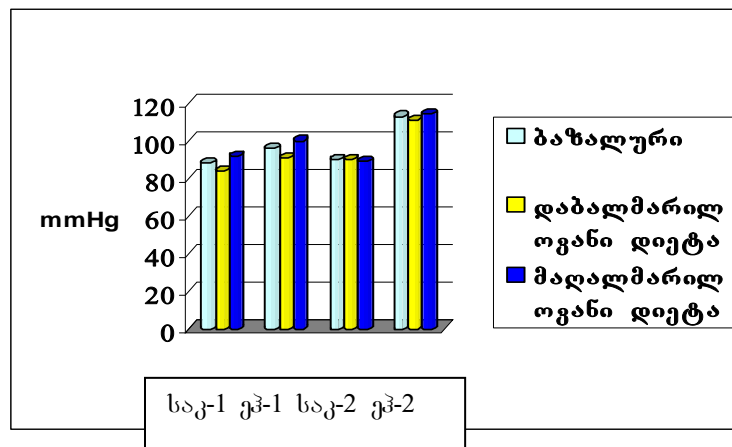
კვლევის შედეგები და მათი განხილვა

კვლევის შედეგების თანახმად, მარილმგრძნობელი ჰიპერტენზია აღმოაჩნდა ავადმყოფების 33%-ს, მარილმგრძნობელობა კი დაუდგინდა ჯანმრთელი პირების 24%-ს, რაც სავსებით შეესაბამება სხვა ავტორების მიერ მიღებულ შედეგებს (Weir M.R., Dengel D.R. 1991). არტერიული წნევის ცვლილების დიაპაზონი მარილის შეზღუდვის საპასუხოდ მარილმგრძნობელ ავადმყოფებში გაცილებით მეტად იყო გამოხატული, ვიდრე ჯანმრთელ პირებში. მიღებული მარილის რაოდენობის ცვლილება მეტად მოქმედებდა სისტოლური წნევის სიდიდეზე (სურათი 1,2,3,4), ეს უკანასკნელი კი ესენციური ჰიპერტენზიის გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით გართულების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფაქტორია. აღნიშნულიდან გამომდინარე, ნატრიუმის მიღების შეზღუდვა მარილმგრძნობელ ავადმყოფებში გარკვეულად შეამცირებს ამ გართულებათა განვითარების შესაძლებლობას.

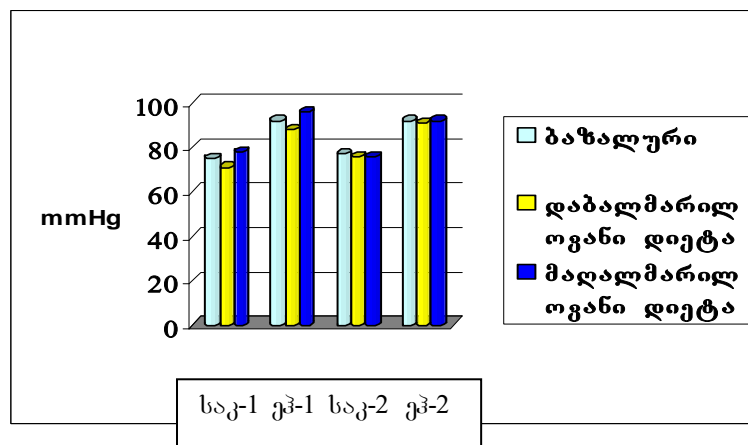
საყურადღებო იყო მარილმგრძნობელობის გამოვლენა საკონტროლო ჯგუფის გარკვეულ ნაწილში (24%). მიზანშეწონილად მიგვაჩნია მარილმგრძნობელობის განსაზღვრა ჯანმრთელ პოპულაციაშიც, განსაკუთრებით “მაღალი ნორმალური” არტერიული წნევის (აშშ არტერიული წნევის შემსწავლელი ნაციონალური კომიტეტი, 130-139/85-89 mmHg) მქონე პირებში მარილმგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის პრევენციის მიზნით.

სურათი №2 სისტოლური წნევის ცვლილება დაბალმარილოვან და მაღალმარილოვან დიეტაზე გადასვლის დროს მარილმგრძნობელ, მარილრეზისტენტულ საკონტროლო და ესენციური ჰიპერტენზიით

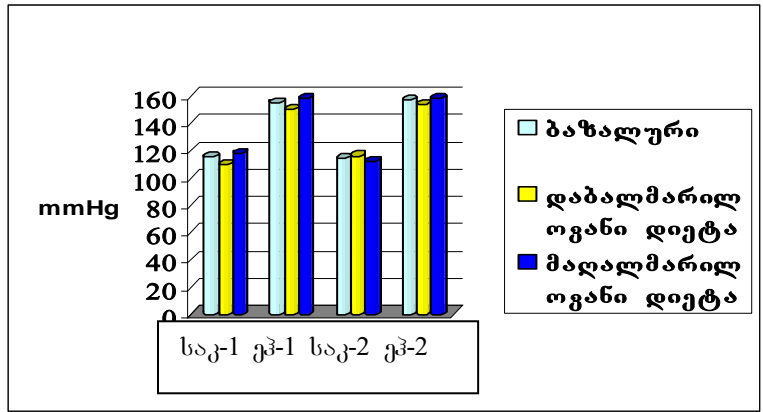
დაავადებულებში (საკ-1_მარილმგრძნობიარე საკონტროლო, ეკ-1-მარილმგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზია, საკ-2-მარილრეზისტენტული საკონტროლო, ეკ-2-მარილრეზისტენტული ესენციური ჰიპერტენზია).



სურათი №3 დიასტოლური წნევის ცვლილება დაბალმარილოვან და მაღალმარილოვან დიეტაზე გადასვლის დროს მარილმგრძნობელ, მარილრეზისტენტულ საკონტროლო და ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში (საკ-1_მარილმგრძნობიარე საკონტროლო, ეკ-1-მარილმგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზია, საკ-2-მარილრეზისტენტული საკონტროლო, ეკ-2-მარილრეზისტენტული ესენციური ჰიპერტენზია).



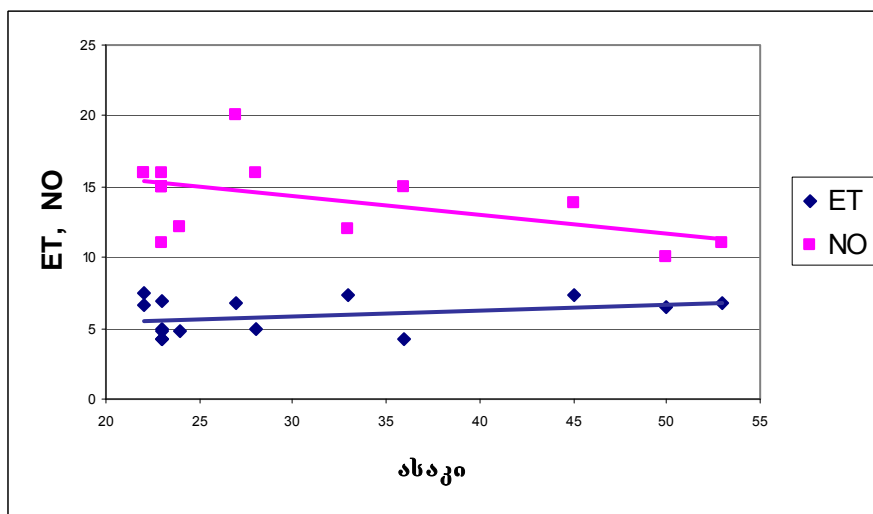
სურათი №4 საშუალო არტერიული წნევის ცვლილება დაბალმარილოვან და მაღალმარილოვან დიეტაზე გადასვლის დროს მარილმგრძნობელ, მარილრეზისტენტულ საკონტროლო და ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში (საკ-1_მარილმგრძნობიარე საკონტროლო, ეკ-1-მარილმგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზია, საკ-2-მარილრეზისტენტული საკონტროლო, ეკ-2-მარილრეზისტენტული ესენციური ჰიპერტენზია).



სტატისტიკურად არასარწმუნო განსხვავება გამოვლინდა NO-ს საშუალო მნიშვნელობებს შორის სქესის მიხედვით (მამაკაცები – $14,55 \pm 1,64$ მმ/მგ vs ქალები – $14,16 \pm 2,96$ მმ/მგ, $p > 0.05$). საყურადღებოა, რომ არსებობს ლიტერატურული მონაცემები მსგავსი ტენდენციის შესახებ (Celermajer D.S., Sorensen K.E., Spiegelhalter D.J. 1994 წ).

ენდოთელური ფაქტორების კონცენტრაცია პლაზმაში სარწმუნოდ იცვლებოდა საკონტროლო ჯგუფში ასაკის მატებასთან ერთად. კერძოდ, აღინიშნებოდა NO-ს კონცენტრაციის კლებისა და ET-1-ის მატების ტენდენცია (სურათი 5). იმის გათვალისწინებით, რომ აზოტის ჟანგი და ენდოთელინი ენდოთელური ფუნქციის ძირითად დეტერმინანტებად ითვლება (Richard E., Klabunde Ph.D., 2002), ჯანმრთელ პოპულაციაში მათი ცვლილების აღმოჩენა ენდოთელური ფუნქციისა და შესაბამისად, ესენციური ჰიპერტენზიის პრევენციის მნიშვნელოვან წინაპირობად უნდა იქნეს მიჩნეული.

სურათი №5 კორელაციური კავშირი ასაკსა და ენდოთელურ ფაქტორებს შორის



ესენციური ჰიპერტენზიის ჯგუფში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით პლაზმაში NO-ს კონცენტრაციის სარწმუნო კლება და ET-1-ის მატება გამოვლინდა, რაც ენდოთელური დისფუნქციის განვითარებაზე მეტყველებს. აღნიშნული ცვლილებები მეტად იყო გამოხატული ესენციური ჰიპერტენზიის მარილმგრძობელი ფორმის დროს მარილრეზისტენტულთან შედარებით (ET-1-ის კონცენტრაცია ორჯერ აღემატებოდა მარილმგრძობელებში) (ცხრილი 1,2). ანალოგიური შედეგები იქნა მიღებული ექსპერიმენტულ მოდელში მარილმგრძობიარე ვირთხების მაღალმარილოვან დიეტაზე გადაყვანის დროს.

ცხრილი 1 პლაზმაში NO-ს კონცენტრაცია საკონტროლო ჯგუფში, მარილრეზისტენტულ და მარილმგრძობიარე ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში

ჯგუფი	საკონტროლო	ესენციური ჰიპერტენზია	ესენციური ჰიპერტენზია
		მარილრეზისტენტული	მარილმგრძობიარე
NO(მმ/მგ)	14.29±2.35	14.01±0.94 p>0.05	10.25±0.88 p<0.0001

ცხრილი 2 პლაზმაში ET-1-ის კონცენტრაცია საკონტროლო ჯგუფში, მარილრეზისტენტული და მარილმგრძობელი ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში

ჯგუფი	საკონტროლო	ესენციური ჰიპერტენზია	ესენციური ჰიპერტენზია
		მარილრეზისტენტული	მარილმგრძობიარე
ET1(პგ/მლ)	5,78±1,22	12,5±4,6 p<0,01	25,4±5,24 p<0,01

ზემოხსენებულიდან გამომდინარე შესაძლებელია დავასკვნათ, რომ მარილმგრძობელობა ენდოთელური დისფუნქციის გაღრმავების მნიშვნელოვანი ფაქტორია (Bragulat E., Sierra A., 2001). პლაზმაში NO-სა და ET-1-ის კონცენტრაციების განსაზღვრა და შეფასება კი საშუალებას მოგვცემს გამოვავლინოთ ენდოთელური დისფუნქცია ესენციური ჰიპერტენზიის ადრეულ სტადიაზე.

ინტერესს იწვევს ჰიპოთეზა იმის შესახებ, რომ მარილმგრძობელი ჰიპერტენზიის განვითარება მჭიდროდ არის დაკავშირებული ნატრიუმით დატვირთვის საპასუხოდ უჯრედშიდა კალციუმის დონის გაზრდასთან. კალციუმის უჯრედშიდა აკუმულაცია თავის მხრივ სისხლძარღვის ტონუსის მომატებას განაპირობებს. ჩატარებული კვლევის მიხედვით, მარილით დატვირთვა ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში წნევის მატების პარალელურად ერითროციტებში კალციუმის შემცველობის მატებასა და პლაზმაში NO-ს კონცენტრაციის შემცირებას იწვევდა, რასაც თან ენდოთელური რელაქსაციის ფაქტორის მიმართ დაქვეითებული რეაქციაც ერთვოდა (Resnick L. M., Lupta P. K., 1994).

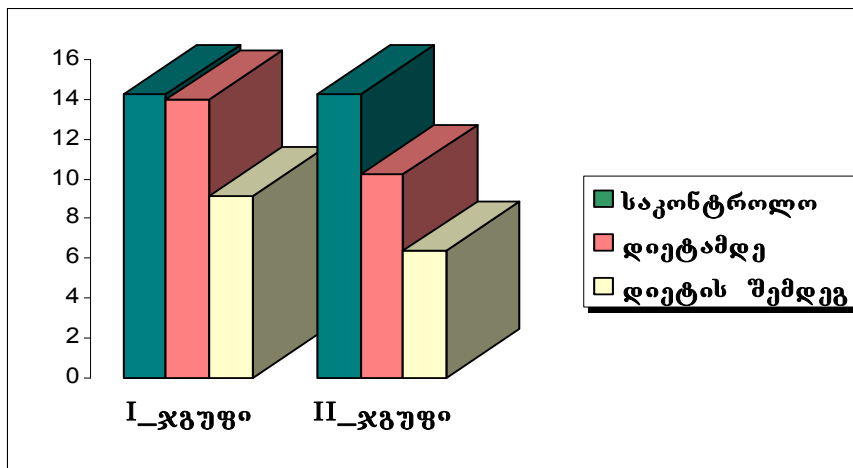
ჩვენი მასალის მიხედვით, მარილრეზისტენტული და მარილმგრძობიარე ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში მაღალმარილოვან დიეტაზე გადასვლისას ET-1-ის პლაზმური კონცენტრაციის მატების ტენდენცია აღინიშნებოდა. შედეგი სტატისტიკურად არასარწმუნო იყო ($p>0,05$).

ლიტერატურაში მოვიძიეთ მარილმგრძობიარე და მარილრეზისტენტული ჰიპერტენზიის ექსპერიმენტულ მოდელზე ჩატარებული კვლევები, რომლის მიხედვითაც მაღალმარილოვან დიეტაზე გადასვლის დროს ენდოთელინის კონცენტრაცია პლაზმაში იკლებდა, ან არ იცვლებოდა (Sheree M. და თანაავტორები, 2005). მარილით დატვირთვისას პლაზმაში ენდოთელინის კონცენტრაციის შემცირება ორი სავარაუდო მექანიზმით არის ახსნილი: ენდოთელინის პროდუქცია ითრგუნება ამ დროს გამოყოფილი ჭარბი ატრიული ნატრიურული პეპტიდით ან გაზრდილი პლაზმური მოცულობა თრგუნავს ენდოთელიუმის უჯრედებს და შესაბამისად – ენდოთელინის პროდუქციას (Bragulat E., Sierra A., 2001). ვფიქრობთ, რომ აღნიშნული დასკვნები შეესაბამება ჩვენს მიერ მიღებულ შედეგს.

არსებობს საპირისპირო მონაცემებიც. ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში მაღალმარილოვან დიეტაზე გადასვლისას ET-1-ის მაქსიმალური ვაზოკონსტრიქციული პასუხი გამოვლინდა, რაც ET-1-ის პროდუქციაზე ნატრიუმის გავლენის შესახებ მიუთითებს (Ballew JR., Watts SW., 2001). მარილმგრძობელობის პათოგენეზში ET-1-ის მონაწილეობას ადასტურებს კვლევა, სადაც ექსპერიმენტულ მოდელში ენდოთელინისა და ადრენომედულინის კონცენტრაციებს და მიკროალბუმინურიას შორის სარწმუნო კორელაცია გამოვლინდა (Deng YB., Wang XF. და თანაავტორები 2001).

მაღალმარილოვან დიეტაზე გადასვლისას პლაზმაში NO-ს საშუალო მნიშვნელობის სტატისტიკურად სარწმუნო შემცირება აღინიშნა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ორივე - მარილმგრძობიარე და მარილრეზისტენტული ესენციური ჰიპერტენზიის ჯგუფში, თუმცა ეს განსხვავება განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი ესენციური ჰიპერტენზიის მარილმგრძობიარე ფორმის დროს იყო (სურათი №6).

სურათი №6 მაღალმარილოვან დიეტაზე გადასვლის შემდეგ NO-ს პლაზმაში კონცენტრაცია საკონტროლო ჯგუფში და ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში მარილმგრძობელობის მიხედვით (I ჯგუფი - მარილმგრძობელი ესენციური ჰიპერტენზია, II- ჯგუფი მარილრეზისტენტული ესენციური ჰიპერტენზია. $p<0,01$; შედარებულია შესაბამის საკონტროლო ჯგუფთან).



Bragulati-სა და თანავტორების თვალსაზრისით, მარილმგრძობელი ჰიპერტენზიისას ზიანდება L-არგინინ / NO-ს ჯაჭვი აზოტის ჟანგის სინთეზის გზა. მაღალმარილოვანი დიეტაზე გადასვლისას მცირდება აზოტის ჟანგის პროდუქცია, ეს უკანასკნელი კი, როგორც ცნობილია, მნიშვნელოვან როლს თამაშობს თირკმლის ჰემოდინამიკაში, ნატრიუმის ჰომეოსტაზში, ნატრიურეზის მექანიზმში (Bragulat E., Sierra A., 2001).

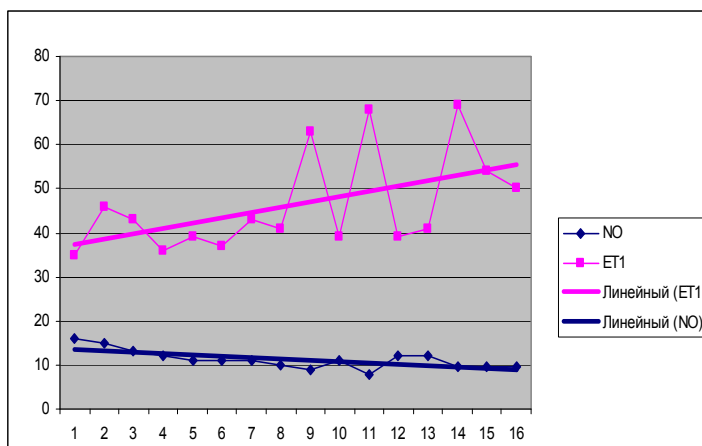
Kataoka H., Otsuka F. და თანავტორების მიერ (2001) მარილმგრძობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის ექსპერიმენტულ მოდელში პლაზმური NO-ს კონცენტრაციის შემცირება და რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის აქტივაცია გამოვლინდა. აღნიშნული ცვლილებები მიღებული მარილის რაოდენობაზე არ იყო დამოკიდებული. კვლევის შედეგების საფუძველზე ენდოგენური NO მარილმგრძობელობის ერთ-ერთი დეტერმინანტადაა ჩათვლილი. გასათვალისწინებელია რადიკალურად განსხვავებული მოსაზრების არსებობაც იმის შესახებ, რომ NO-ს როლი ესენციური ჰიპერტენზიის მარილმგრძობელი ფორმის პათოგენეზში არცთუ დიდია (Manning RD., Hu L., Tan DY. და თანავტორები, 2001).

ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევის შედეგების საფუძველზე რეკომენდებულია ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში მარილმგრძობელობის განსაზღვრა და მარილის მოხმარების რეჟიმის შერჩევა, რადგან ჭარბი ნატრიუმის მიღება აღრმავებს ენდოთელურ დისფუნქციას NO-ს პროდუქციის შემცირების გზით.

ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით, NO-სა და ენდოთელინს შორის სხვადასხვა სახის ურთიერთქმედებას ვაზოკონსტრიქტორული ტონუსის მომატებამდე მივყავართ. მაგ: ET-B რეცეპტორები მედიატორობენ ვაზოკონსტრაქციას, მაგრამ ამასთანავე ენდოთელურ უჯრედებზე NO-ს სინთეზის სტიმულაციას განაპირობებენ. ასევე შესაძლებელია NO-მ დააინჰიბიროს ენდოთელინის პროდუქცირება (Richard E., Klabunde Ph.D., 2002). არსებობს მოსაზრება იმის შესახებ, რომ ET-1-სა და NO-ს შორის ბალანსის ცვლილება და არა ამ ფაქტორების მხოლოდ მარტივი პირდაპირი მოქმედებაა ვაზოკონსტრიქციული ეფექტის განმსაზღვრელი (Moreland S., McMullen DM., 1992).

ლიტერატურაში არსებულ დებულებებს კიდევ ერთხელ ადასტურებს ჩვენს მიერ მიღებული კვლევის შედეგები: პლაზმაში აზოტის ჟანგის სარწმუნო კლებისა და ენდოთელინის მატების ტენდენცია გამოვლინდა ესენციური ჰიპერტენზიის ჯგუფში. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი იყო პლაზმაში NO-სა და ET-1-ს კონცენტრაციების ცვლილებებს შორის უარყოფითი სარწმუნო კორელაციის დადგენა. კორელაციის კოეფიციენტი მარილმგრძობიარე ჰიპერტენზიის ჯგუფში გაცილებით მეტი იყო მარილრეზისტენტულებთან შედარებით (შესაბამისად ამ ჯგუფში ენდოთელური დისფუნქცია მეტად იყო გამოხატული) ($r=-0,32$ და $r=-0,62$ $p,<0,05$) (სურ.№7).

სურათი №7 კორელაცია NO-სა და ET-1-ს შორის მარილმგრძობელი არტერიული ჰიპერტენზიით დაავადებულებში.



შეიძლება დავასკვნათ, რომ ესენციური ჰიპერტენზიის პირველი სტადიისთვის ენდოთელური დისფუნქციის თავისებურებას პლაზმაში NO-სა და ET-1-ის კონცენტრაციების ცვლილებებს შორის უარყოფითი კორელაციის არსებობა წარმოადგენს.

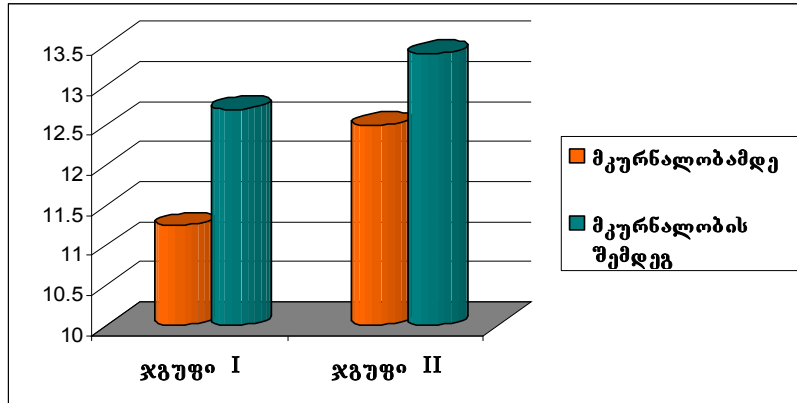
NO-ს თვისებებიდან გამომდინარე, ენდოთელიუმის დისფუნქციის საწინააღმდეგო სტრატეგიული ღონისძიებები ორ ძირითად მიმართულებად უნდა დაიყოს: NO-ს სინთეზის გაუმჯობესება და მისი დაშლის პრევენცია.

როგორც ლიტერატურის მიმოხილვაში იყო აღნიშნული, ნებივოლოლი β_1 -სელექტიური ადრენერგული რეცეპტორის ანტაგონისტია პირდაპირი ვაზორელაქსაციური ეფექტით, რომელიც სავარაუდოდ ააქტივებს L-არგინინ/NO ჯაჭვს. ამ უკანასკნელი მექანიზმის გათვალისწინებით, ნებივოლოლით (Nebilet, Berlin-chemie, Germany) მკურნალობის ფონზე შევისწავლეთ ენდოთელური ფუნქციის ძირითადი დეტერმინანტების, NO-სა და ენდოთელინ_1 ცვლილებების თავისებურება მარილმგრძობიარე და მარილრეზისტენტული (I ხარისხის) ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში.

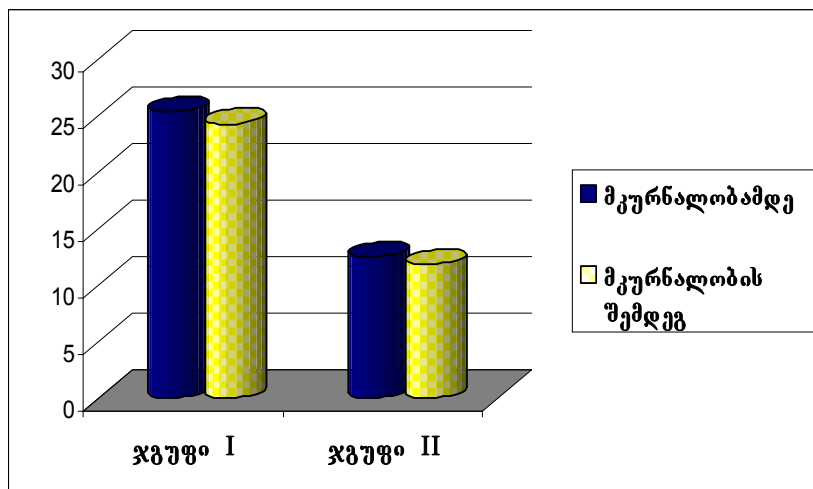
ნებივოლოლით მკურნალობა იწვევდა არტერიული წნევისა ($8,5\% \pm 2,3$ -ით) და გულისცემის სიხშირის მნიშვნელოვან, სარწმუნო შემცირებას ($3,5\% \pm 1,2$ -ით), $p < 0,05$.

მკურნალობის შემდეგ აღინიშნებოდა პლაზმაში აზოტის ჟანგის შემცველობის სარწმუნო ზრდა, რომელიც მარილმგრძობიარე ჰიპერტენზიის ჯგუფში განსაკუთრებით მკვეთრად იყო გამოხატული ($p < 0,01$). მკურნალობის შემდეგ ET-1-ის კონცენტრაცია პლაზმაში სარწმუნო ცვლილებას არ განიცდიდა, თუმცა გამოხატული იყო კლების უმნიშვნელო ტენდენცია ($p > 0,05$). (სურათი №8,9).

სურათი №8 NONO-ს კონცენტრაცია პლაზმაში მარილმგრძობელ (I ჯგუფი) და მარილრეზისტენტულ (II ჯგუფი) ჰიპერტენზიულ პაციენტებში მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ.



სურათი №9 ET-1-ის კონცენტრაცია პლაზმაში მარილმგრძობელ (I ჯგუფი) და მარილრეზისტენტულ (II ჯგუფი) ჰიპერტენზიულ პაციენტებში მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ



ლიტერატურაში მოვიძიეთ კვლევა, სადაც ნეზივოვოლილის და კარბაქოლის (ენდოთელუმდამოკიდებული ვაზოდილიტატორი) ვაზოდილიტაციური ეფექტი მცირდებოდა L-NMMA-ს (NO-სინთეტაზას ინჰიბიტორის) შეყვანისას და აღსდგებოდა L-არგინინის თანმხვედრი ინფუზიისას. ნეზივოვოლილითა და კარბაქოლით გამოწვეულ ვაზოდილატაციაზე L-NMMA-ს საპირისპირო მოქმედება იმაზე მეტყველებს, რომ ნეზივოვოლილის ფარმაკოლოგიური ეფექტი სწორედ NO-ს სინთეზის მექანიზმზე მოქმედებით არის განპირობებული (Palmer RM., Ferrige AG., Moncada S. 1997).

როგორც ავლნიშნეთ, ენდოგენური NO მარილმგრძნობელობის ერთ-ერთ დეტერმინანტადაა მიჩნეული, მარილმგრძნობელი ჰიპერტენზიისას ზიანდება აზოტის ჟანგის სინთეზის გზა (Manning RD Jr., Hu L., Tan DY., 2001). ჩვენი აზრით, სწორედ ამით უნდა აიხსნას ნეზივოლოლის განსაკუთრებული ეფექტურობა ესენციური ჰიპერტენზიის მარილმგრძნობელი ფორმის დროს.

კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ნეზივოლოლით მკურნალობის შედეგად ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში უმჯობესდება ენდოთელური ფუნქცია, რაც პლაზმაში NO-ს კონცენტრაციის მატებით ვლინდება. ნეზივოლოლით ენდოთელიუმის დისფუნქციის კორექცია ეფექტურია ესენციური ჰიპერტენზიის მარილმგრძნობელი ფორმის დროს. აქედან გამომდინარე, რეკომენდებულია მისი გამოყენება ზემოთ აღნიშნული პათოლოგიის დროს.

ენდოთელური დისფუნქციის მედიკამენტური კორექციის შესაძლებლობის გამოვლენა კლინიკურად ძალზე მნიშვნელოვანია, ვინაიდან აფერხებს ესენციური ჰიპერტენზიის ჩამოყალიბებასა და შემდგომ პროგრესირებას, თავიდან აგვაცილებს სამიზნე ორგანოების დაზიანებას, შეამცირებს ათეროსკლეროზული პროცესების განვითარების რისკს.

აზოტის ჟანგი არის არა მხოლოდ მძლავრი ბიოლოგიური ვაზოდილატატორი, არამედ თრომბოციტების აგრეგაციის, ლეიკოციტების ადჰეზიის, გლუვკუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაციის, ადჰეზიის მოლეკულების აქტიურობის ინჰიბიტორი. ენდოთელური დისფუნქცია იწვევს ყველა ამ ფუნქციის მოშლას, რაც ბიძგს აძლევს კარდიოვასკულური სისტემის მთელი რიგი დაავადებების განვითარებას.

იმ ფაქტის გათვალისწინებით, რომ ენდოთელური დისფუნქცია მარილმგრძნობელი ჰიპერტენზიის დროს მარილრეზისტენტულ ფორმასთან შედარებით მეტად არის გამოხატული, მარილმგრძნობელი ესენციური ჰიპერტენზიის დროული პრევენცია, გამოვლინება და მკურნალობა განსაკუთრებით მნიშვნელოვნად მიგვაჩნია. ასევე აქტუალურია ნეზივოლოლის, როგორც ენდოთელური დისფუნქციის განვითარების ერთ-ერთ საკვანძო მექანიზმზე – NO-ს სინთეზზე მოქმედი მედიკამენტის, შემდგომი კვლევა და გამოცდა.

დასკვნები

1. ნეზივოლოლით მკურნალობის შედეგად ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში უმჯობესდება ენდოთელური ფუნქცია, რაც პლაზმაში NO-ს კონცენტრაციის მატებით ვლინდება. ნეზივოლოლის ენდოთელიუმის დისფუნქციის კორექციის ეფექტს უპირატესად მარილმგრძნობელი ესენციური ჰიპერტენზიის დროს ვხვდებით.
2. ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულთა 33%-ს და ჯანმრთელი პირების 24%-ს დაუდგინდა მარილმგრძნობელობა. მიღებული მარილის რაოდენობის ცვლილება განსაკუთრებით მკვეთრად მოქმედებს სისტოლური წნევის დონეზე.
3. ჯანმრთელ პირებში ასაკის მატებასთან ერთად იცვლება სისხლში ენდოთელური ფაქტორების შემცველობა: ვლინდება აზოტის ჟანგის კლებისა და ენდოთელინ-1-ის მატების ტენდენცია, რაც ენდოთელიუმის დისფუნქციის განვითარების წინაპირობას წარმოადგენს.

4. მაღალმარილოვან დიეტაზე გადასვლა ამცირებს პლაზმაში NO-ს კონცენტრაციას და შესაბამისად, აღრმავებს ენდოთელურ დისფუნქციას ესენციური ჰიპერტენზიით, განსაკუთრებით კი მარილმგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში.

5. ესენციური ჰიპერტენზიის პირველი ხარისხის დროს ენდოთელური დისფუნქცია პლაზმაში აზოტის ჟანგის კონცენტრაციის დაქვეითებით და ენდოთელინ-1-ის კონცენტრაციის მომატებით ვლინდება. აღნიშნული ცვლილებები მეტად არის გამოხატული ესენციური ჰიპერტენზიის მარილმგრძნობელი ფორმის დროს.

6. ესენციური ჰიპერტენზიის პირველი ხარისხის დროს ენდოთელური დისფუნქციის თავისებურებას სისხლის პლაზმაში აზოტის ჟანგსა და ენდოთელინ-1-ის კონცენტრაციებს შორის უარყოფითი კორელაციის არსებობა წარმოადგენს.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. მარილმგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში ნეზივოლოლის ზემოქმედებით ენდოთელური ფუნქციის კორექტიდან გამომდინარე, რეკომენდებულია აღნიშნული პრეპარატის გამოყენება ესენციური ჰიპერტენზიის მარილმგრძნობიარე ფორმის დროს.

2. ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში რეკომენდებულია მარილმგრძნობელობის განსაზღვრა და მარილის მოხმარების რეჟიმის შერჩევა, რადგან ჭარბი ნატრიუმის მიღება აღრმავებს ენდოთელურ დისფუნქციას NO-ს პროდუქციის შემცირების გზით.

3. პლაზმაში NO-სა და ET-1-ის კონცენტრაციების განსაზღვრა საშუალებას იძლევა გამოვავლინოთ ენდოთელური დისფუნქცია ესენციური ჰიპერტენზიის ადრეულ სტადიაზე.

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულ სამეცნიერო შრომათა სია:

1. Endothelial Dysfunction in Patients with Salt-Sensitive Essential Hypertension
G.Simonia, J.Ugrekheldze, I.Andronikashvili, M.Kutateladze // Annals of biomedical research and education-2005-V.-5, issue-4,S.-236-239.

2. აზოტის ჟანგისა და ენდოთელინ-1-ის როლი ესენციური ჰიპერტენზიის პათოგენეზში. გ.სიმონია, ჯ.უგრეხელიძე, ი.ანდრონიკაშვილი, მ.კუთათელაძე //საქართველოს სამედიცინო მოამბე-2006-№1-გვ.24-27.

3. Influence of Nebivolol on Endothelial Dysfunction in Salt-sensitive Hypertenzion.
Ugrekheldze J., Simonia G., Andronikashvili I., Kutateladze M. // Georgien Medical News-2006-V.4 (133)-S.-56-58.