

1. **Багаков Е. А.** Влияние масла расторопши и легалона на перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы печени крыс при отравлении четыреххлористым углеродом. Экспер. и клин. фармакол. 2001; 64 (4): 53—55.
2. Острые отравления алкоголем (патогенез, клиника, диагностика, лечение) / Бонитенко Ю. Ю., Ливанов Г. А., Бонитенко Е. Ю. и др. СПб.; 2003.
3. Острые отравления этанолом и его суррогатами / Бонитенко Ю. Ю., Ливанов Г. А., Бонитенко Е. Ю. СПб.; 2005.
4. **Владимиров Ю. А., Арчаков А. И.** Перекисное окисление липидов в биологических мембранах М.: Наука; 1972.
5. **Калинин А. В.** Гастроэнтерология и гепатология: Диагностика и лечение. М.: Миклош; 2007.
6. **Ливанов Г. А., Бонитенко Е. Ю., Калмансон М. Л.** и др. Злоупотребление алкоголем в России и здоровье населения. В кн.: Острые отравления этиловым алкоголем и его суррогатами. Соматическая патология при хронической алкогольной интоксикации. М.: РАОЗ; 2000. 62—106.
7. **Ливанов Г. А., Калмансон М. Л., Сергеев О. В.** и др. Коррекция нарушений транспорта кислорода и свободнорадикальных процессов у больных с тяжелыми формами острых отравлений этанолом на фоне хронической алкогольной патологии. Сиб. мед. журн. 2007; 2: 23—27.
8. **Ливанов Г. А., Сергеев О. В., Мирошниченко В. Н.** Хроническая алкогольная патология как фактор повышенного риска у больных с тяжелыми формами острых отравлений. Бюл. Вост.-Сиб. науч. отд-ния РАМН. 2008; 3: 46—48.
9. **Park Y. Ch.** et al. Activity of monomelic, dimeric, and trimeric flavonoids on NO production, TNF- α secretion, and NF- κ B-dependent gene expression in RAW 264.7 macrophages. FEBS Lett. 2000; 465 (2—3): 93—97.

Поступила 24.05.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 615.254.1.03:616.12-008.331.1-06:616.13-008.334

ВЛИЯНИЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДОВ И ВАЗОМОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНДАПАМИДА РЕТАРД У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Б. Г. Искендеров¹, О. Н. Сисина¹, С. В. Саушкина¹, Л. В. Казанцева²

¹Кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики ГОУ ДПО Пензенский институт усовершенствования врачей Росздрава; ²МУЗ Пензенская городская клиническая больница скорой медицинской помощи им. Г. А. Захарьина

В целях изучения влияния ремоделирования сосудов на эффективность индапамида ретард у 92 больных (49 мужчин и 43 женщины) гипертонической болезнью I—II стадии и артериальной гипертензией I—II степени изучали динамику показателей суточного мониторирования артериального давления и вариабельности ритма сердца, а также кардио- и вазопротективные эффекты. Для сравнительной оценки изучаемых параметров больных разделили на 2 сопоставимые группы. В 1-ю группу вошли 40 больных без структурных изменений плечевой артерии, во 2-ю — 52 больных с ремоделированием плечевой артерии.

Выявлено, что антигипертензивный эффект индапамида ретард в обеих группах достаточно выражен и практически не различается. Динамика структурно-функциональных показателей левого желудочка и плечевой артерии во 2-й группе по сравнению с 1-й группой выражена и достоверна. Наоборот, спектральные и временные показатели вариабельности ритма сердца в 1-й группе по сравнению со 2-й группой изменились достоверно, и характеризуются подавлением реципрокной гиперактивности симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Показано, что при отсутствии структурных изменений сосудов антигипертензивный, кардио- и вазопротективный эффекты индапамида ретард реализуются за счет нейрогуморальной блокады, но при ремоделировании сосудов и эндотелиальной дисфункции преобладает прямое сосудистое действие.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, индапамид ретард, ремоделирование сосудов, вариабельность ритма сердца, вазомоторная функция

THE INFLUENCE OF VASCULAR REMODELING AND ENDOTHELIAL VASOMOTOR FUNCTION ON THE EFFICACY OF INDAPAMIDE RETARD IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE

B. G. Iskenderov, O. N. Sisina, S. V. Saushkina, L. V. Kazantseva

Penza Institute of Advanced Medical Training; G.A. Zakhar'in Penza City Hospital of Emergency Medicine

The influence of vascular remodeling and endothelial vasomotor function on the efficacy of indapamide retard was studied in 92 patients (49 men and 43 women) with stage I-II hypertensive disease and grade I-II arterial hypertension by observation of dynamics of the results of 24 hour AP monitoring and heart rhythm variability (HRV), cardio- and vasoprotective effects. The patients were divided into comparable groups. Group 1 was comprised of 40 patients without structural changes of the humeral artery (HA), group 2 included 52 patients undergoing HA remodeling. It was shown that antihypertensive effect of indapamide was virtually identical in both groups. Dynamics of left ventricular and HA structural/functional characteristics in group 2 was more pronounced than in group 1. Conversely, changes of spectral and time-dependent characteristics of HRV in group 1 were more significant than in group 2; they included suppression of reciprocal hyperactivity of the sympathetic nervous system. In the absence of structural vascular changes, the anti-hypertensive, cardio- and vasoprotective effects of indapamide retard were realized via neurohumoral blockade whereas direct vascular action of the drug prevailed in case of vascular remodeling and endothelial dysfunction

Key words: arterial hypertension, indapamide retard, vascular remodeling, heart rhythm variability, vasomotor function

Тиазидовые диуретики более полувек остаются одними из ключевых классов гипотензивных препаратов, что объясняется патогенетической обоснованностью и высокой эффективностью их в лечении артериальной ги-

пертензии (АГ) [1, 2]. Стабильный гипотензивный эффект тиазидных диуретиков достигается за счет натрийуретического действия [1, 3], хотя усиление диуреза не является тактической целью применения диуретиков при АГ [4].

В последнее десятилетие лечение АГ нельзя представить без широкого применения нового тиазидоподобного диуретика — индапамида, максимально адаптированного для лечения АГ [3, 5]. В результате проведенных многоцентровых клинических исследований у больных с АГ уточнены рекомендуемые безопасные дозы индапамида с позиции развития гипокалиемии и создана ретардная форма препарата для оптимизации длительности гипотензивного эффекта, а также раскрыты дополнительные сосудистые механизмы указанного эффекта [4, 5].

Это проявляется в виде уменьшения вазоконстрикции, вызываемой повышенной реактивностью сосудов из-за высокого содержания натрия в их стенке в ответ на действие катехоламинов. Кроме того, индапамид оказывает вазодилатирующее действие, обусловленное усилением синтеза простагландина E_2 и простацилина, которые активируют депрессорное звено калликреин-кининовой системы [3]. Установлено также, что индапамид является единственным диуретиком, дающим прямой сосудистый эффект, вызванный уменьшением поступления ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов, т. е. имеет свойство антагониста кальция [2, 4]. Все это позволило широко использовать ретардную форму индапамида при моно- и комбинированной антигипертензивной терапии [5—7].

Положительное влияние индапамида на ригидность артерий эластического типа убедительно доказано в модели изолированной систолической АГ [8]. В большинстве случаев систолодиастолической АГ имеет место ремоделирование сосудов сопротивления, т. е. артерий мышечного типа, характеризующееся снижением эндотелийзависимой вазодилатации, увеличением толщины комплекса интима—медиа (КИМ) и уменьшением просвета сосуда. Несмотря на различные сосудистые механизмы действия индапамида, его вазопротективный эффект при АГ изучен недостаточно. Противоречивы также результаты исследований о влиянии индапамида на нейрогуморальную регуляцию сердечно-сосудистой системы [1, 9].

Целью работы явилось изучение влияния индапамида ретард на структурно-функциональные показатели плечевой артерии (ПА) и левого желудочка (ЛЖ), суточный профиль артериального давления (АД) и показатели вариабельности ритма сердца (ВРС) у больных гипертонической болезнью (ГБ) с учетом ремоделирования сосудов и вазомоторной функции эндотелия.

Материал и методы

В открытое клиническое исследование были включены 92 больных (49 мужчин и 43 женщины) ГБ I (32,6%) и II (67,4%) стадии, систолодиастолической АГ I—II степени [6]. Больные были в возрасте от 37 до 64 лет ($53,5 \pm 5,1$ года), давность ГБ составляла от 3 до 10 лет ($5,7 \pm 1,2$ года). После скринингового обследования и отмены гипотензивных препаратов (период "вымывания") для сравнительной оценки влияния индапамида ретард были сформированы 2 группы больных. В 1-ю группу вошли 40 больных с нормальными структурно-функциональными показателями ПА, во 2-ю — 52 больных со структурными изменениями сосудистой стенки и/или нарушенной вазомоторной функцией. Сравнимые группы были сопоставимы по возрастному-половому составу, стадии и давности ГБ, а также уровню АД, числу лиц с избыточной массой тела и курящих.

Во 2-й группе средние показатели толщины комплекса интима—медиа (КИМ) ПА и эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) по сравнению с показателями в 1-й группе отличались высокодостоверно. Кроме того, в 1-й группе гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) диагностировали гораздо реже, чем во 2-й группе: 27,5 и 48,1% соответственно. По данным суточного мониторирования АД (СМАД) в 1-й группе больных с суточным профилем АД типа диппер

было больше, чем во 2-й группе (50% против 36,5%), а во 2-й группе, наоборот, преобладали больные с типом нондиппер (63,5% против 50%).

Критериями исключения из исследования являлись симптоматические АГ, АГ «белого халата», пациенты — «платцебо-реакторы», сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность выше ПА стадии и II функционального класса (ФК), постоянная форма фибрилляции предсердий и частая экстрасистолия. У больных до лечения и после 6 мес терапии индапамидом ретард (арифон ретард, «Servier», Франция) в дозе 1,5 мг/сут проводили инструментальные исследования. Протокол клинического исследования был одобрен локальным этическим комитетом института.

Трансторакальную эхокардиографию проводили на аппарате АЛОКА 1700 SSD (Япония) в режиме В- и М-сканирования. Определяли конечный систолический и конечный диастолический размеры ЛЖ (КСР ЛЖ и КДР ЛЖ) по формуле L. Teicholz, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), фракцию выброса (ФВ), сердечный индекс и удельное периферическое сопротивление. Массу миокарда ЛЖ вычисляли по формуле R. Devereux. ГЛЖ определяли при величине индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) более 125 г/м^2 у мужчин и более 110 г/м^2 у женщин.

Вазомоторную функцию ПА изучали с помощью импульсно-волновой доплерографии и путем создания реактивной гиперемии по D. Celmajer и соавт. [10]. Определяли диаметр просвета ПА, толщину КИМ, отношение толщины КИМ к просвету ПА (индекс С/П) и максимальную линейную скорость кровотока (V_{\max}) до лечения и после реактивной гиперемии. ЭЗВД вычисляли как процентное отношение диаметра ПА до и после 5-минутной механической окклюзии, эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭЗВД) — по релаксации сосуда после сублингвального приема 0,5 мг нитроглицерина.

СМАД проводили по общеизвестным рекомендациям [11] и на аппарате МнСДП (Россия). АД регистрировали с интервалом 15 мин днем и 30 мин ночью. Период бодрствования и сна выставляли индивидуально в реальном времени, полученные данные анализировали с учетом дневников самонаблюдения. Вычисляли среднесуточные показатели систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) (СрСАД, СрДАД), вариабельности САД и ДАД (VarСАД, VarДАД), индекса времени «нагрузки давлением» (ИВ-САД, ИВДАД), а также степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД, величины утреннего подъема (ВУП) САД и ДАД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и соотношение остаточного гипотензивного эффекта к максимальному эффекту (индекс t/p , %). С учетом величин суточного индекса САД и ДАД определяли типы суточного профиля АД.

ВРС изучали при холтеровском мониторировании ЭКГ с помощью аппарата Astracard® (Россия). Анализ временных и спектральных показателей ВРС производили в 5-минутных отрезках при 24-часовой записи ЭКГ [12]. Определяли временные показатели ВРС: среднюю продолжительность синусовых интервалов R-R (NN); стандартное отклонение от средней длительности всех интервалов NN (SDNN); среднее стандартное отклонение NN интервалов в 5-минутных отрезках, оцененных на протяжении 24 ч (SDNN index); квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN (RMSSD); процент от общего количества последовательных пар интервалов NN, различающихся более чем на 50 мс (pNN50). Также вычисляли спектральные показатели ВРС: высокочастотный компонент (HF), низкочастотный компонент (LF), очень низкочастотный компонент (VLF), состояние LF/HF. Мощность колебаний интервалов R-R рассчитывали как площадь под кривой спектра в соответствующих диапазонах частот. Также вы-

Таблица 1. Динамика среднесуточных показателей СМАД на фоне терапии индапамидом ретард в группах ($M \pm SD$)

Показатель	1-я группа (n = 40)		2-я группа (n = 52)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СрСАД, мм рт. ст.	163,2 ± 9,1	136,5 ± 7,8**	166,5 ± 9,0	135,1 ± 7,6**
СрДАД, мм рт. ст.	102,4 ± 6,4	87,4 ± 5,6**	103,1 ± 6,2	88,1 ± 5,4**
СНС САД, %	22,6 ± 3,2	25,5 ± 3,3	19,4 ± 2,1	25,9 ± 3,1*
СНС ДАД, %	20,3 ± 2,9	22,4 ± 3,2	18,3 ± 2,1	23,4 ± 2,7*
ИВ САД, %	75,7 ± 6,5	25,2 ± 3,5***	84,7 ± 6,2	24,2 ± 3,1***
ИВ ДАД, %	59,4 ± 4,1	21,0 ± 2,9***	70,4 ± 3,8	22,0 ± 2,6***
ВарСАД, мм рт. ст.	14,5 ± 1,6	13,4 ± 1,5	11,8 ± 1,6	12,5 ± 1,4
ВарДАД, мм рт. ст.	12,4 ± 1,2	11,6 ± 1,4	10,8 ± 1,2	11,4 ± 1,5
ВУП САД, мм рт. ст.	37,6 ± 3,4	29,6 ± 3,2**	32,5 ± 3,6	28,6 ± 2,6
ВУП ДАД, мм рт. ст.	22,3 ± 2,1	18,5 ± 1,7*	18,8 ± 2,0	16,7 ± 2,3
Индекс t/p, %	—	67,4 ± 5,8	—	63,2 ± 5,1
ЧСС в минуту	73,9 ± 6,3	71,6 ± 5,7	71,3 ± 6,8	69,4 ± 5,6

Примечание. Достоверность различий показателей до и после лечения в группах обозначена звездочками: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

числяли нормализованные единицы частотных компонентов HF и LF (HFn, %; LFn, %) для нивелирования влияния на них общей мощности.

Количественную обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica for Windows версии 6.0. В зависимости от выявленного распределения на нормальность проводили вычисления с использованием параметрических критериев (критерий Стьюдента, критерий Спирмена) и непараметрических критериев (критерий Пирсона, критерий Вилкоксона—Манна—Уитни). Для выявления связи между отдельными показателями применяли метод линейного корреляционного анализа. Данные были представлены в виде $M \pm SD$. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам повторного СМАД, проведенного на фоне терапии индапамидом ретард, в 1-й группе целевые

Таблица 2. Динамика структурно-функциональных показателей ЛЖ и ПА на фоне терапии индапамидом ретард в группах ($M \pm SD$)

Показатель	1-я группа (n = 40)		2-я группа (n = 52)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
КДР ЛЖ, мм	51,2 ± 0,6	49,8 ± 0,5	56,5 ± 0,7	51,2 ± 0,6
КСР ЛЖ, мм	33,0 ± 0,4	32,1 ± 0,3	35,6 ± 0,3	31,0 ± 0,2*
ФВ, %	65,4 ± 4,7	62,1 ± 4,8	63,7 ± 4,5	61,2 ± 5,3
ТМЖП, мм	10,5 ± 0,6	9,8 ± 0,5	12,5 ± 0,6	10,8 ± 0,5*
ТЗСЛЖ, мм	9,8 ± 0,4	9,6 ± 0,5	12,2 ± 0,6	10,6 ± 0,5*
ИММЛЖ, г/м ²	109,6 ± 7,1	101,3 ± 6,8	146,8 ± 7,5	123,1 ± 7,2**
Диаметр ПА, мм	4,5 ± 0,4	4,6 ± 0,5	4,2 ± 0,4	4,6 ± 0,4
Толщина КИМ, мм	0,85 ± 0,05	0,81 ± 0,09	1,08 ± 0,09	0,93 ± 0,07*
Индекс С/П	0,18 ± 0,02	0,17 ± 0,03	0,26 ± 0,03	0,21 ± 0,02**
V_{max} , см/с	53,4 ± 3,6	46,3 ± 3,2*	74,8 ± 5,1	58,1 ± 3,6***
ЭЗВД, %	10,4 ± 0,7	10,8 ± 0,6	6,8 ± 0,5	8,5 ± 0,6***
ЭНЗВД, %	18,6 ± 1,5	19,5 ± 1,6	16,3 ± 1,2	18,6 ± 1,3*
УПС, дин · с · см ⁻⁵ /м ²	1065,8 ± 67,3	936,0 ± 52,1*	1304,6 ± 71,5	987,5 ± 60,4***

Примечание. УПС — удельное периодическое сопротивление. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ и *** — $p < 0,001$.

уровни АД были достигнуты у 52,5% больных и ответная реакция на лечение составила 100%, во 2-й группе эти показатели составили 63,5 и 100% соответственно. Показатели выраженности СрСАД, СрДАД, ИВСАД и ИВДАД в обеих группах снизились высокодостоверно и между собой достоверно не различались (табл. 1). Достоверное снижение показателей ВУП САД и ВУП ДАД отмечено только в 1-й группе: в среднем на 21,3% ($p < 0,01$) и 17% ($p < 0,05$) соответственно. Это подтверждается и показателями индекса t/p, свидетельствующими об эффективном контроле утреннего повышения САД и ДАД, особенно в 1-й группе. В обеих группах ЧСС имела тенденцию к снижению ($p > 0,05$).

Наиболее выраженные и достоверные сдвиги эхокардиографических показателей на фоне терапии отмечались во 2-й группе (табл. 2). Так, во 2-й группе ИММЛЖ достоверно уменьшился в среднем на 16,1% ($p < 0,01$). У больных 1-й группы уменьшение ИММЛЖ было

недостоверно (в среднем 7,6%; $p > 0,05$), хотя у больных с ГЛЖ оно оказалось достоверным (в среднем на 15,8%; $p < 0,01$). Во 2-й группе также достоверно уменьшились ТМЖП и ТЗСЛЖ: в среднем на 13,6 и 13,1% соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, при исходно гиперкинетическом состоянии кардиогемодинамики показатели насосной функции сердца (сердечный индекс, ФВ) в сравниваемых группах имели тенденцию к снижению ($p > 0,05$).

Как известно, сосуды сопротивления являются плацдармом для реализации различных патогенетических механизмов АГ, а также одними из органов-мишеней в способствующих прогрессированию заболевания [7]. В связи с этим современная стратегия адекватной антигипертензивной терапии предполагает также достижение регресса ремоделирования сосудистой стенки и коррекцию дисфункции эндотелия [5, 6].

Изучение вазопротективного эффекта индапамида ретард показало, что динамика структурно-функциональных показателей ПА во 2-й группе по сравнению с таковой в 1-й группе значительно выражена (см. табл. 2). Так, достоверно повысились показатели ЭЗВД и ЭНЗВД — в среднем на 25% ($p < 0,001$) и 14,1% ($p < 0,05$) соответственно. Кроме того, у больных 2-й группы достоверно снизились показатели толщины КИМ (на 13,9%; $p < 0,05$), индекса С/П (на 19,2%; $p < 0,01$) и V_{max} (на 22,3%; $p < 0,001$). В результате снижения системного АД и структурно-функциональной перестройки сосудов во 2-й группе высокодостоверно уменьшилось удельное периферическое сопротивление в среднем на 24,3% ($p < 0,001$), в 1-й группе — на 12,2% ($p < 0,05$).

Необходимо отметить, что при наличии сопоставимого антигипертензивного действия индапамида ретард в сравниваемых группах вазопротективные эффекты препарата значительно различаются. Подтверждением этого является

Таблица 3. Динамика показателей ВРС на фоне терапии индапамидом ретард в группах ($M \pm SD$)

Показатель	1-я группа (n = 40)		2-я группа (n = 52)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
NN, мс	779,2 ± 69,5	835,0 ± 84,7	835,1 ± 76,3	856,0 ± 82,7
SDNN, мс	37,2 ± 4,1	48,5 ± 4,4**	40,9 ± 3,4	46,2 ± 4,2*
SDNN index, мс	31,2 ± 3,0	40,5 ± 3,4*	35,1 ± 3,5	39,2 ± 3,8
RMSSD, мс	22,5 ± 2,3	27,6 ± 2,5*	19,7 ± 2,1	21,2 ± 2,6
pNN50, %	9,6 ± 1,3	14,8 ± 2,0**	11,7 ± 2,1	13,0 ± 2,4
HF, мс ²	253,6 ± 26,5	317,4 ± 31,5*	227,5 ± 25,6	258,6 ± 27,4
LF, мс ²	481,3 ± 32,0	395,6 ± 28,4*	384,4 ± 32,1	337,1 ± 29,3
LF/HF	2,1 ± 0,2	1,5 ± 0,1**	1,7 ± 0,1	1,4 ± 0,1*
VLF, мс ²	1197,0 ± 66,2	1083,5 ± 75,1	1314,2 ± 79,5	1132,7 ± 82,3*
HFn, %	26,5 ± 2,3	34,2 ± 3,3*	28,3 ± 3,7	32,5 ± 3,2
LFn, %	71,3 ± 5,8	63,1 ± 5,2*	68,1 ± 5,9	65,3 ± 6,1

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

то, что корреляция между приростом ЭЗВД и величиной снижения САД во 2-й группе оказалась более достоверной ($r = -0,67$, $p < 0,01$), чем в 1-й группе ($r = -0,23$, $p < 0,05$). Также в обеих группах у больных, имеющих ГЛЖ, отмечено достоверное уменьшение толщины стенок ЛЖ и величины ИММЛЖ. Кроме того, выявлена обратная корреляция ИММЛЖ с показателем ЭЗВД ($r = -0,75$, $p < 0,01$) и прямая корреляция с индексом С/П ($r = 0,69$, $p < 0,01$) у больных 2-й группы, имеющих сочетание кардиального и сосудистого ремоделирования в 48,1% случаев. В 1-й группе указанные корреляции были недостоверными. Считают, что выраженная органопротекция при терапии индапамидом объясняется «двойным» (салуретическим и сосудистым) механизмом реализации антигипертензивного эффекта препарата [8, 13].

Изучение влияния индапамида ретард на ВРС показало, что направленность и выраженность динамики временных и спектральных показателей ВРС зависят от исходного состояния вегетативного баланса в организме (табл. 3). Так, в 1-й группе исходные временные и спектральные показатели ВРС отражают преобладание симпатического влияния на автоматизм синусного узла, вызванное снижением парасимпатического тонуса [14]. Во 2-й группе наблюдается параллельное снижение показателей, определяемых тонусом как симпатического, так и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Это подтверждается исходно низким вагосимпатическим балансом (LF/HF) и уменьшением разницы значений HFn и LFn по сравнению с показателями в 1-й группе.

На фоне терапии индапамидом изменения показателей ВРС в 1-й группе наиболее выражены и характеризуются противоположностью сдвигов показателей симпатического и парасимпатического тонуса. Это свидетельствует об ослаблении симпатического влияния на периферическое сосудистое звено, что выражается

в достоверном увеличении показателя SDNN в среднем на 30,4% ($p < 0,01$). Во 2-й группе достоверным оказалось уменьшение показателей SDNN, VLF и LF/HF в среднем на 12,9, 13,8 и 28,6% соответственно. Менее выраженная динамика показателей ВРС во 2-й группе объясняется тем, что исходный вагосимпатический статус отличается не только снижением парасимпатических влияний, но и ослаблением активности симпатического тонуса по сравнению с таковой в 1-й группе. Уменьшение влияния вазомоторной симпатической регуляции сосудистого тонуса у больных с сосудистым ремоделированием (2-я группа) компенсируется активацией гуморального фактора, характеризующегося показателем VLF, поэтому исходные показатели VLF у больных 2-й группы по сравнению с таковыми в 1-й группе достоверно выше, а показатели LF — симпатического компонента ВРС — достоверно ниже.

Известно, что при отсутствии структурных изменений сосудистой стенки основным патогенетическим механизмом АГ является нарушение нейрогуморальной регуляции кровообращения, что характерно для начальных стадий заболевания [8]. По мере прогрессирования АГ ремоделирование резистивных сосудов и увеличение соотношения С/П становится ведущим патогенетическим механизмом АГ при нормальной или даже сниженной нейрогуморальной регуляции.

Таким образом, антигипертензивный, кардио- и вазопротективные эффекты индапамида ретард реализуются за счет различных фармакологических механизмов в зависимости от нейрогуморального статуса и ремоделирования сосудистой стенки. Различные механизмы действия индапамида ретард — усиление натрийуреза, блокада нейрогуморальной активности, снижение внутриклеточной концентрации кальция и т. д. — обуславливают потенцирующее или взаимодополняющее терапевтическое действие. Установлено также, что сосудистые эффекты возникают благодаря селективному связыванию молекулы индапамида, обладающей очень высокой липофильностью [1, 4].

Заключение

Выявлено, что терапия индапамидом ретард у больных ГБ при отсутствии структурных изменений сосудов способствует в первую очередь восстановлению вагосимпатического баланса за счет подавления реципрокной симпатической гиперактивности. При наличии структурно-функциональных изменений сосудов основными детерминантами антигипертензивного эффекта индапамида являются сосудистые механизмы, способствующие регрессу ремоделирования сосудистой стенки и коррекции вазомоторной функции эндотелия. Это позволяет рассматривать индапамид не только как тиазидовый диуретик, но и как периферический вазодилататор, оказывающий антигипертензивное и органопротективное действие.

Сведения об авторах:

Искендеров Бахрам Гусейнович — д-р мед. наук, проф. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики; e-mail: iskenderovbg@mail.ru

Сисина Ольга Николаевна — канд. мед. наук, доц. каф. терапии, общей врачебной практики и эндокринологии; e-mail: giuv@sura.ru

Саушкина Светлана Владимировна — аспирант каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики

Казанцева Людмила Васильевна — зав. кардиологическим отд-нием № 3 городской клинической больницы скорой медицинской помощи им. Г. А. Захарьина

ЛИТЕРАТУРА

1. Недогада С. В. Диуретики при артериальной гипертензии. М.; 2008.
2. Robinson D. M., Wellington K. Indapamide Sustained Release. A review of its use in the treatment of hypertension. *Drugs* 2006; 66 (2): 257—271.
3. Сидоренко Б. А., Борисова Е. О. Диуретики. В кн.: Чазов Е. И., Беленков Ю. Н. (общ. ред.). Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для практикующих врачей. М.; 2004. 103—106.
4. Donnelly R. Clinical implications of indapamide sustained release 1,5 mg in hypertension. *Clin. Pharmacokinet.* 1999; 37 (Suppl. 1): 21—32.
5. Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H. R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC-7 report. *J. A. M. A.* 2003; 289: 2560—2572.
6. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Кардиваск. тер. и профилактик.* 2008; 6 (прил. 2): 3—32.
7. Чазова И. Е., Бойцов С. А., Остроумова О. Д. Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией: Метод. письмо. М.; 2004.
8. London G., Asmar R., Schmieder R., Calvo C. Antihypertensive efficacy of indapamide SR vs. candesartan and amlodipine in hypertensive patients and in isolated hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 183A.
9. Emeriau J. P., Knauf H., Pujadas J. O. European study investigators. A comparison of indapamide SR 1,5 mg with both amlodipine mg and hydrochlorothiazide 25 mg in the elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *J. Hypertens.* 2001; 19: 343—350.
10. Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111—1115.
11. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М.; 1999.
12. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043—1056.
13. Akram J., Sheikh U. E., Mahmood M. et al. Antihypertensive efficacy of indapamide SR in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: the NATIVE study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23: 29—36.
14. Mussalo H., Vanninen E., Ikaheimo R. et al. Heart rate variability and its determinants in patients with severe or mild essential hypertension. *Clin. Physiol.* 2001; 21: 594—604.

Поступила 06.05.10

ДВА КАТАЛОГА —

ДВА ВАРИАНТА ПОДПИСКИ

Для более полного удовлетворения потребностей подписчиков
"Издательство "Медицина"" наряду с каталогом

АГЕНТСТВА "РОСПЕЧАТЬ"

включило свои журналы
в **ОБЪЕДИНЕННЫЙ КАТАЛОГ**

Теперь подписчики могут получать наши журналы
по адресной системе — заказными бандеролями (только в России).

ВНИМАНИЕ!

Подписные индексы и стоимость подписки по этим каталогам
различаются, так же как и условия доставки.

Спрашивайте каталоги на почте
и выбирайте наиболее удобный для Вас вариант подписки!