

ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНДАПАМИДОМ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА: ВОЗМОЖНОСТИ КАРДИОНЕФРОПРОТЕКЦИИ И ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

М.Е. Стаценко^{1*}, Т.Г. Щербакова¹, С.В. Беленкова¹, О.Е. Спорова²

¹ Кафедра внутренних болезней Волгоградского государственного медицинского университета. 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

² Городская клиническая больница №3. 400005 Волгоград, ул. Советская, 47

Длительная терапия индапамидом больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста: возможности кардионефропротекции и влияние на качество жизни

М.Е. Стаценко^{1*}, Т.Г. Щербакова¹, С.В. Беленкова¹, О.Е. Спорова²

¹ Кафедра внутренних болезней Волгоградского государственного медицинского университета. 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

² Городская клиническая больница №3. 400005 Волгоград, ул. Советская, 47

Цель. Оценить нефрокардиопротективный эффект 12-месячной терапии индапамидом больных артериальной гипертензией (АГ) пожилого и старческого возраста и ее влияние на качество жизни.

Материал и методы. Обследованы 40 пациентов с АГ пожилого и старческого возраста. 70% больных получали монотерапию индапамидом в суточной дозе 2,5 мг; 30% пациентов находились на комбинированной терапии (индапамид + лизиноприл). Период наблюдения составил 12 мес. Исходно и в конце наблюдения всем пациентам проводили суточное мониторирование артериального давления (АД), эхокардиографическое исследование, определяли липиды, глюкозу, мочевую кислоту и калий в крови, оценивали скорость клубочковой фильтрации и альбуминурию, качество жизни.

Результаты. Целевой уровень АД был достигнут у всех пациентов уже к 6-8-й нед наблюдения и поддерживался в на протяжении всего времени наблюдения. При этом отмечены снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного АД, нагрузки давлением, уменьшение скорости утреннего подъема АД, отсутствие отрицательного влияния на вариабельность АД. Выявлены благоприятные изменения в суточном профиле АД. Показано, что 12-месячная терапия индапамидом достоверно снижает массу миокарда левого желудочка, улучшает функциональное состояние почек, оказывает благоприятное влияние на упругоэластические свойства магистральных сосудов и качество жизни больных АГ пожилого и старческого возраста. У больных АГ не было отмечено негативного влияния длительной терапии индапамидом на показатели липидного, углеводного, пуринового обменов и уровень калия сыворотки крови.

Заключение. Индапамид является высокоэффективным антигипертензивным препаратом для долгосрочного лечения пациентов пожилого и старческого возраста с АГ 1-2-й степени.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилой и старческий возраст, индапамид, кардионефропротекция, качество жизни.

РФК 2009;5:22-28

Long-term therapy with indapamide in elderly and senile patients with hypertension: cardiorenoprotective effects and influence on quality of life

М.Е. Statsenko^{1*}, Т.Г. Sherbakova¹, С.В. Belenkova¹, О.Е. Sporova²

¹ Chair of Internal Medicine, Volgograd State Medical University. Pavshikh Bortsov pl. 1, Volgograd, 400131 Russia

² City Hospital N3. Sovetskaya ul. 47, Volgograd, 400005 Russia

Aim. To estimate cardiorenoprotective effect of 12-month therapy by indapamide in elderly and senile patients with arterial hypertension (HT) and its influence on quality of life.

Material and methods. 40 elderly and senile patients with HT were examined. 70% of patients received monotherapy by indapamide 2,5 mg once daily and 30% of patients were treated with indapamide and lisinopril combination. Duration of observation was 12 months. Ambulatory blood pressure (BP) monitoring, echocardiography, plasma lipid profile, glycemia and uricemia levels and potassium serum level was evaluated initially and after 12 months of therapy. Glomerular filtration rate and albuminuria as well as patient quality of life also was evaluated.

Results. Target BP level was reached in all patients during 12 month therapy. Reduction of average 24-hour, day and night BP, BP load, rate of morning BP rising was observed. Negative influence on BP variability was not found. Improvement of daily BP profile also was found. The indapamide reduced left ventricle mass, improved renal function, vessel resistance and quality of life. Negative influence of long-term therapy with indapamide on lipid, glucose, purine metabolism and serum potassium level was not observed.

Conclusion. Indapamide is an effective antihypertensive drug for long-term treatment of elderly and senile patients with HT of 1-2 degree.

Key words: arterial hypertension, elderly and senile patients, indapamide, cardiorenoprotective effects, quality of life.

Rational Pharmacother. Card. 2009;5:22-28

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): statsenko@vistcom.ru

Вопрос о взаимоотношении функции почек и сердечно-сосудистых нарушений в настоящее время продолжает интенсивно изучаться. Исследования последних лет показали, что это взаимодействие гораздо сложнее обычных представлений о почке лишь как о причине и органе-мишени при артериальной гипертензии (АГ) [1]. Известно, что даже при небольшом снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность значительно повышены, причем они продолжают нарастать по мере усугубления дисфункции почек, независимо от действия других факторов риска сердеч-

но-сосудистых заболеваний [2-7]. У лиц в возрасте от 50 до 75 лет риск смерти от сердечно-сосудистых причин увеличивается на 26% на каждые 5 мл/мин снижения СКФ. Это соответствует почти двукратному увеличению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при снижении СКФ на 20 мл/мин [8]. Еще более значимое влияние функции почек на прогноз отмечается у пациентов с исходными сердечно-сосудистыми нарушениями и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [3]. Таким образом, образуется порочный круг – патофизиологическое состояние, при котором сочетание кардиальной и почечной дисфункций приво-

дит к ускоренному снижению функциональной способности каждого из органов, ремоделированию миокарда, сосудистой стенки и почечной ткани, росту заболеваемости и смертности.

Выявление у больных АГ микроальбуминурии (МАУ), а тем более явных клинических признаков поражения почек (снижения СКФ менее 60 мл/мин.), рассматривается как показание к интенсивной нефропротективной терапии. Целями последней являются снижение повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений, профилактика развития хронической почечной недостаточности, продление и улучшение качества жизни пациентов [9, 10]. В связи с этим на первый план выходит подбор адекватной антигипертензивной терапии с акцентом на нефропротективные свойства используемых препаратов. Особенно такой подход актуален для больных старшей возрастной группы, так как инволютивные изменения структуры почки влекут за собой снижение функциональных возможностей органа.

В соответствии с международными и национальными рекомендациями по лечению АГ у пациентов пожилого возраста препаратами первого выбора являются тиазидные и тиазидоподобные диуретики [11, 12]. Среди всех диуретиков, применяемых для лечения АГ, только для индапамида в ряде исследований продемонстрирована способность оказывать как кардио-, так и нефропротективное действие. Так, в рамках исследования LIVE (Left ventricular hypertrophy regression, Indapamide Versus Enalapril, 2000) проводилось сравнительное изучение влияния 12-месячной терапии индапамидом (индапамид ретард) и эналаприлом на уровень артериального давления (АД) и гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) [13]. Исследователями отмечено более выраженное воздействие индапамида на степень ГЛЖ (достоверное уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка – ИММЛЖ), чем у эналаприла, несмотря на сходную антигипертензивную эффективность оцениваемых лекарственных режимов [13]. В международном многоцентровом исследовании NESTOR (NatriliX SR vs Enalapril Study in Type 2 Diabetic Hypertensives with Microalbuminuria, 2002) было установлено сходное влияние 12-месячной терапии индапамидом (индапамид ретард) и эналаприлом на снижение уровня МАУ у пациентов с АГ и сахарным диабетом II типа [14]. В то же время, на сегодня мы не встретили сведений по комплексной оценке влияния на сердце и почки длительной терапии неретардным препаратом индапамида у пациентов АГ пожилого и старческого возраста.

Цель исследования – оценить возможности нефрокардиопротекции при 12-месячной терапии индапамидом больных АГ пожилого и старческого возраста и ее влияние на качество жизни.

Материал и методы

В исследование включены 40 пациентов в возрасте от 60 до 85 лет с АГ 1-2-й степени с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	Значение
Число больных, n	40
Мужчины/женщины, n (%)	7 (17,5%) / 33 (82,5%)
Средний возраст, лет	74,9±0,9
Давность АГ, лет	17,5±1,7
Изолированная систолическая АГ, n (%)	19 (47,5%)
Систолю-диастолическая АГ, n (%)	21 (52,5%)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	28,9±0,8
АГ 1 степени, n (%)	13 (32,5%)
АГ II степени, n (%)	27 (67,5%)
Стенокардия напряжения I-II ФК, n (%)	12 (30%)
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (5%)
Наличие экстрасистолии, n (%)	5 (12,5%)
Сердечная недостаточность I ФК (NYHA), n (%)	27 (67,5%)
Сердечная недостаточность II ФК (NYHA), n (%)	13 (32,5%)
Число пациентов, потребовавших назначения лизиноприла, n (%)	12 (30%)

Исключались пациенты с симптоматической АГ, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда в течение 6 месяцев до включения в исследование, с гемодинамически значимыми пороками сердца, хронической сердечной недостаточностью III-IV ФК, частой экстрасистолией, сахарным диабетом, алкоголизмом, психическими и гематологическими заболеваниями, гипо- и гиперкалиемией (калий сыворотки крови ниже 3,5 ммоль/л или выше 5,5 ммоль/л), аутоиммунными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, непереносимостью индапамида, сульфаниламидов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в анамнезе.

На скрининговом визите проводилось общее клиническое обследование пациентов, определение уровня офисного артериального давления (АД), подписывалось информированное согласие пациента на участие в исследовании. На проведение данного клинического исследования было получено разрешение Регионального Этического комитета. Пациентам, ранее принимавшим антигипертензивные препараты, перед включением в исследование их отменяли на 5-7 дней (при необходимости допускался прием капто-

прила). Всем пациентам назначался индапамид (Индап; ПРО. МЕД. ЦС Прага, Чехия) в суточной дозе 2,5 мг однократно в сутки (утром). Пациентам (n=14), которые до исследования принимали бисопролол 2,5-5,0 мг/сутки, дозы бета-адреноблокаторов в течение 12 месяцев наблюдения не изменяли. Для купирования приступа стенокардии допускался приём быстродействующих нитратов.

В течение периода наблюдения на 4-й, 12-й, 24-й и 48-й неделе пациентам проводили физикальное и лабораторно-инструментальное обследование. В случае недостаточного антигипертензивного эффекта монотерапии индапамидом на 4-й неделе наблюдения дополнительно назначали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента лизиноприл в суточной дозе 5-20 мг, однократно. Общий период наблюдения за лечением больных АГ составил 12 месяцев.

Исходно и через 1 год терапии всем пациентам пожилого и старческого возраста с АГ оценивали функциональное состояние почек, проводили суточное мониторирование АД (СМАД), выполняли эхокардиографию. С целью исследования влияния длительной терапии индапамидом на метаболические показатели выполнялся биохимический анализ крови (липидный спектр, мочевая кислота, глюкоза, калий). Дополнительно на фоне лечения изучалась динамика качества жизни (КЖ) и когнитивно-мнестических функций, что является важным аспектом терапевтической тактики в отношении пациентов пожилого возраста.

Изучение функционального состояния почек включало определение уровня креатинина в сыворотке крови и экскрецию альбуминов с мочой. Выполнялся расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD [15]. Снижение СКФ < 60 мл/мин./1,73м² свидетельствовало о клинически значимых нарушениях функции почек, даже при нормальном уровне креатинина крови [11].

Суточное мониторирование АД проводили при помощи аппарата АВРМ-04 фирмы «Meditech» (Венгрия) с осциллометрической регистрацией АД. СМАД выполняли в амбулаторных условиях: пациенты соблюдали привычный для них образ жизни с исключением чрезмерных физических нагрузок [16]. Показатели СМАД регистрировали в дневное время каждые 15 мин, в ночное время – каждые 30 мин. Анализировали параметры систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД за сутки, день и ночь, показатели вариабельности АД, индексы времени и площади гипертензии, суточный индекс, пульсовое АД (ПАД), а также величину и скорость утреннего подъема систолического и диастолического АД. Критерием эффективности антигипертензивной терапии при офисном измерении АД считали достижение целевого уровня АД < 140/90 мм рт.ст. По данным СМАД, в качестве це-

левого среднесуточного АД при длительной терапии принимали уровень АД < 125-130/80 мм рт.ст. [11].

Эхокардиографическое исследование (Эхо-КГ) проводили на аппарате «VOLUSON 530-D» (США). Оценивали конечный диастолический и систолический размеры левого желудочка (ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка, размеры левого предсердия, фракцию выброса (ФВ), по формуле R.V. Devereux рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). О наличии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) говорили при значении ИММЛЖ 125 г/м² и более у мужчин, 110 г/м² и более у женщин. Индекс аортальной жесткости (ИАЖ, мм рт.ст./мл) определяли как соотношение ПАД к ударному объему крови [17].

Оценку качества жизни производили при помощи опросника MOS SF-36. Параметры когнитивно-мнестической функции оценивались с использованием краткой шкалы исследования психического статуса – MMSE (Mini-mental scale examination), включающей в себя оценку ориентировки во времени, месте, восприятия, концентрации внимания, памяти, речи до и после проведенной терапии [18].

Обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической статистики с использованием MS Excel 2003. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В течение одного года наблюдения у больных, включенных в исследование, не выявлено новых осложнений АГ, таких как инсульт, инфаркт миокарда, нарастание тяжести сердечной недостаточности. Не было также госпитализаций в стационар в связи с развитием гипертонических кризов или по поводу неэффективности лечения АГ. Среди обследованных пациентов пожилого и старческого возраста летальных исходов за 12 месяцев терапии не было. У двух пациентов в связи с усилением тяжести коронарной недостаточности потребовалось временное (до 1,5 месяцев) назначение длительно действующих нитратов. В первые три недели приёма индапамида у двух пациентов отмечались симптомы желудочной диспепсии (изжога и лёгкая тошнота), которые прошли самостоятельно.

У 70% пациентов пожилого и старческого возраста с АГ 1-2-й степени монотерапия индапамидом оказалась эффективной в течение всего периода наблюдения (12 месяцев). Перевод на комбинированную терапию (после 4-х недель терапии индапамидом) потребовался 12 больным (30%), которым дополнительно был назначен лизиноприл в дозе 5-20 мг в сутки. В итоге у всех включённых в исследование пациентов уже к 6-8-й неделе наблюдения был достигнут целевой уровень АД.

Феномен «ускользания» эффекта терапии индапамидом был отмечен у лиц с исходно более высокими значениями АД, длительным стажем АГ, ХСН II ФК и избыточной массой тела. При анализе антигипертензивной эффективности индапамида было выявлено, что нарастание антигипертензивного эффекта наблюдалось в течение первых 4-х недель приема препарата и стойко сохранялось в течение 1 года наблюдения. Через 12 месяцев терапии произошло статистически значимое снижение «офисного» АД с $155,8 \pm 2,3 / 91,6 \pm 1,9$ до $126,7 \pm 4,9 / 78,2 \pm 3,2$ мм рт.ст. ($p < 0,05$).

По данным СМАД, на фоне 12 месяцев терапии индапамидом у пациентов АГ пожилого и старческого возраста выявлено значимое снижение САД в течение 24 ч (с $135,5 \pm 1,9$ до $123,2 \pm 5,2$ мм рт.ст.; $p < 0,05$), в равной степени выраженное в дневные и ночные часы. Уменьшение ДАД (24 ч) носило недостоверный характер. Однако установлено значимое снижение ДАД в ночное время (с $71,2 \pm 1,7$ до $65,2 \pm 2,5$; $p < 0,05$).

После лечения отмечена положительная динамика ряда показателей СМАД: варибельности САД за сутки (-10,6%, $p < 0,1$), индекса времени, площади САД и ДАД за все временные периоды, величины и скорости утреннего подъема САД и ДАД (-29,5% и 21,2%, соответственно) (табл. 2). Выявлена значительная благоприятная тенденция в изменении суточного профиля САД и ДАД (рис. 1). Полученные по данным СМАД результаты позволяют прогнозировать снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ пожилого и старческого возраста при длительной терапии индапамидом.

Установлено, что 12-месячная терапия индапамидом больных АГ пожилого и старческого возраста

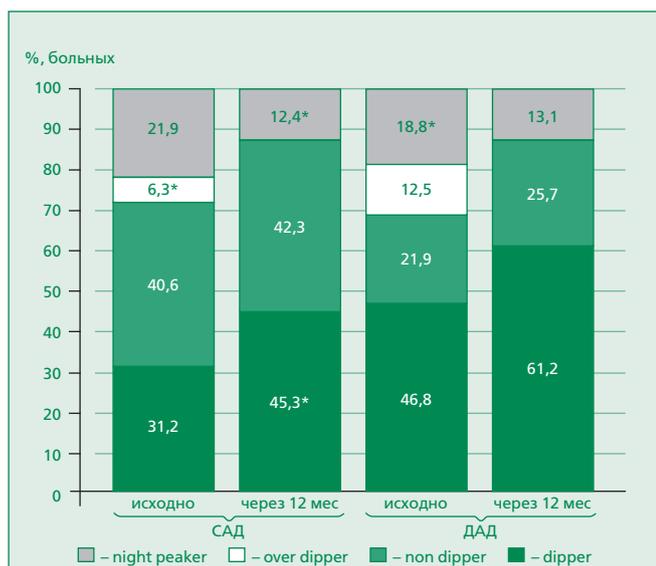


Рисунок 1. Влияние длительной терапии индапамидом на суточный профиль САД и ДАД у больных АГ пожилого и старческого возраста
* различия значимы ($p < 0,05$)

Таблица 2. Динамика показателей СМАД на фоне длительной терапии индапамидом у больных АГ пожилого и старческого возраста

Показатель	Исходно	Через 12 мес терапии	Δ%
САД сут., мм рт.ст.	$135,5 \pm 1,9$	$123,2 \pm 5,2$	- 9*
ДАД сут., мм рт.ст.	$76,8 \pm 1,6$	$72,7 \pm 2,1$	- 5,3
САД день, мм рт.ст.	$138,6 \pm 1,8$	$125,5 \pm 3,4$	- 9,5*
ДАД день, мм рт.ст.	$79,6 \pm 1,7$	$75,4 \pm 2,3$	- 5,3
САД ночь, мм рт.ст.	$129 \pm 2,7$	$116,3 \pm 4,1$	- 9,8*
ДАД ночь, мм рт.ст.	$71,2 \pm 1,7$	$65,2 \pm 2,5$	- 8,4*
ВСАД сутки, мм рт.ст.	$15,9 \pm 0,6$	$14,3 \pm 0,7$	- 10,6**
ВДАД сутки, мм рт.ст.	$10,8 \pm 0,4$	$11,5 \pm 1,2$	6,5
ИВСАД сутки, %	$60,7 \pm 4,0$	$25,7 \pm 5,2$	- 57,7*
ИВДАД сутки, %	$37,5 \pm 4,5$	$18,2 \pm 4,7$	- 51,5*
ИВСАД день, %	$55,7 \pm 4,2$	$22,8 \pm 5,9$	- 59,1*
ИВДАД день, %	$31,5 \pm 4,7$	$15,9 \pm 4,2$	- 49,5*
ИВСАД ночь, %	$68,1 \pm 5,1$	$36,1 \pm 6,3$	- 47*
ИВДАД ночь, %	$46,9 \pm 6,1$	$23,1 \pm 5,5$	- 50,8*
ИПСАД сутки, %	$241,3 \pm 27,5$	$75,6 \pm 21,3$	- 68,7*
ИПДАД сутки, %	$80,5 \pm 12,5$	$38,3 \pm 14,7$	- 52,4*
ВУП САД, мм рт.ст.	$50,0 \pm 2,8$	$43,1 \pm 4,6$	- 13,8
ВУП ДАД, мм рт.ст.	$36,3 \pm 2,7$	$35,2 \pm 4,1$	- 3,03
СУП САД, мм рт.ст./час	$33,2 \pm 8,7$	$23,4 \pm 4,8$	- 29,5
СУП ДАД, мм рт.ст./час	$20,3 \pm 2,7$	$16,0 \pm 4,2$	- 21,2

* – различия значимы ($p < 0,05$);
** – различия на уровне тенденции ($p < 0,1$)
САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ВСАД – варибельность САД; ВДАД – варибельность ДАД; ИВСАД – индекс времени САД; ИВДАД – индекс времени ДАД; ИПСАД индекс площади САД; ИПДАД – индекс площади ДАД; ВУПСАД – время утреннего подъема САД; ВУПДАД – время утреннего подъема ДАД; СУПСАД – скорость утреннего подъема САД; СУПДАД – скорость утреннего подъема ДАД

приводила к улучшению функционального состояния почек. Уровень креатинина крови снизился на 12,9% ($p > 0,05$), что сопровождалось ростом среднего значения СКФ на 15,8% ($62,1 \pm 3,4$ мл/мин./ $1,73 \text{ м}^2$ – исходно, $71,9 \pm 4,5$ мл/мин./ $1,73 \text{ м}^2$ – после лечения). Отмечено достоверное уменьшение (на 17,7%) количества пациентов с клинически значимым снижением СКФ < 60 мл/мин./ $1,73 \text{ м}^2$ (рис. 2). Установленный факт нефропротекции свидетельствует как о стабильном контроле АД, так и о благоприятном влиянии индапамида на внутриклубочковую гемодинамику при его длительном применении у больных АГ старшей возрастной группы.

На сегодня микроальбуминурию рассматривают не только как доступно определяемый ранний маркер начала патологического процесса в клубочках почки, но и как показатель системной эндотелиальной дисфункции, за которым скрываются серьезные нарушения гомеостаза организма [19-24]. Наличие МАУ расценивается как независимый фактор риска сердечно-сосудистой смертности и прогрессирования почеч-

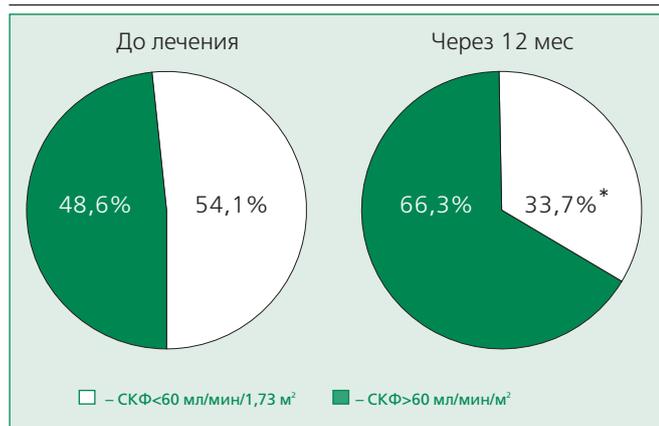


Рисунок 2. Доля (%) больных АГ пожилого и старческого возраста со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² на фоне 12-месячной терапии индапамидом
* различия значимы (p < 0,05)

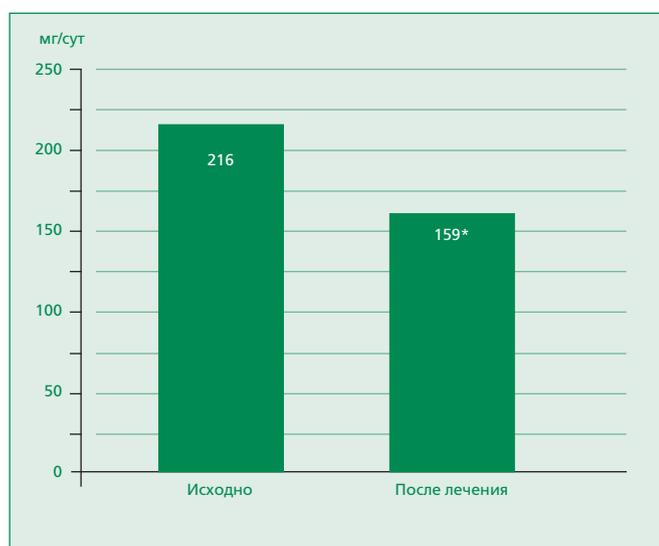


Рисунок 3. Суточная микроальбуминурия на фоне 12-месячной терапии индапамидом больных АГ пожилого и старческого возраста
* различия значимы (p < 0,05)

ной недостаточности [25-26]. 12-месячное лечение индапамидом в нашем исследовании приводило к значимому снижению уровня суточной микроальбуминурии на 26,4% (рис. 3). Этот очень значимый факт нефропротекции, установленный при длительной терапии индапамидом больных АГ пожилого и старческого возраста, является и важнейшим компонентом кардиопротекции.

Одним из значимых и в то же время простых и доступных параметров оценки гемодинамики у больных пожилого и старческого возраста с АГ является пульсовое АД (ПАД). В ряде исследований показано, что повышение ПАД, отражающее рост жесткости артериальной стенки, является независимым фактором кардиоваскулярного риска, тесно взаимосвязано с увеличением МАУ и опаснее для лиц старших возрастов [27-33]. На-

Таблица 3. Влияние длительной терапии индапамидом на типы ремоделирования левого желудочка у больных АГ пожилого и старческого возраста

Тип ремоделирования левого желудочка, % больных	Исходно	Через 12 мес
Концентрическая гипертрофия ЛЖ	15,2	12,1
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ	51,5	48,1
Концентрическое ремоделирование ЛЖ	3	9,5
Нормальная геометрия ЛЖ	30,3	30,3

Таблица 4. Биохимические показатели крови на фоне длительной терапии индапамидом у больных АГ пожилого и старческого возраста

Показатель	Исходно	Через 12 мес	Δ%
Общий холестерин, ммоль/л	5,98 ± 0,16	6,10 ± 0,43	2,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,20 ± 0,10	1,30 ± 0,16	8,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,80 ± 0,20	3,56 ± 0,31	-6,3
Триглицериды, ммоль/л	1,57 ± 0,12	1,62 ± 0,19	3,2
Глюкоза крови, ммоль/л	5,00 ± 0,13	5,10 ± 0,3	2,0
Мочевая кислота, мкмоль/л	351,0 ± 15,5	397,5 ± 21,4	13,3
Калий, ммоль/л	4,58 ± 0,09	4,20 ± 0,14	-8,3

Различия незначимы (p > 0,05)
ХС ЛПВП - холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности

ряду с ПАД показателем, отражающим упругоэластические свойства магистральных сосудов, является индекс жесткости крупных артерий (ЖКА) [17]. На фоне долгосрочной терапии индапамидом у лиц пожилого и старческого возраста с АГ отмечено значимое снижение уровня ПАД (на 14,9% за сутки, день и на 12,2% ночью, p < 0,05) и величины ЖКА (на 20,8%, p < 0,05). Это отражает уменьшение вероятности сердечно-сосудистых осложнений, нарушения почечных функций и смертности у данной категории пациентов.

Особенности ремоделирования ЛЖ у пожилых больных АГ, характеризующиеся высокой частотой и степенью ГЛЖ, его концентрической формой, нарушениями диастолической функции, определяют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Также они коррелируют со степенью выраженности почечной дисфункции. По результатам ультразвукового исследования сердца, через 12 месяцев терапии индапамидом выявлено значимое снижение индекса массы миокарда левого желудочка на 12,7% (от 134,3 ± 4,9 г/м² до 117,2 ± 5,7 г/м²; p < 0,05), а также сокращение толщины задней стенки ЛЖ (на 7,6%; p < 0,1). Неблагоприятные типы ремоделирования – концентрическая и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ –

исходно выявлялись у 15,2% и 51,5% пациентов с АГ, соответственно. По окончании лечения частота встречаемости концентрической и эксцентрической ГЛЖ существенно уменьшилась (табл. 3). Выявленные в нашем исследовании благоприятные изменения в ремоделировании сердца при длительной терапии индапамидом также подтверждают его стабильный антигипертензивный эффект у пациентов АГ пожилого и старческого возраста. 12-месячная терапия индапамидом приводила к положительной динамике показателей систолической и диастолической функций сердца, но эти изменения не были значимыми (исходно ФВ – $58,7 \pm 1,2\%$, после лечения ФВ – $60,1 \pm 1,9\%$). Таким образом, длительная антигипертензивная терапия индапамидом уменьшает выраженность дисфункции почек, способствует кардиопротекции и ведёт к снижению риска кардиоваскулярных нарушений.

Известно, что у больных АГ пожилого и старческого возраста особое значение имеет метаболическая нейтральность проводимого лечения, а выбранный режим фармакотерапии не должен усугублять имеющиеся у этих пациентов нарушения липидного, пуринового, углеводного и электролитного обменов. В ряде работ ранее было отмечено, что индапамид оказывает минимальное влияние на уровни общего холестерина и триглицеридов [34,35]. В нашем исследовании на фоне 12-месячной терапии индапамидом больных АГ пожилого и старческого возраста уровни липопротеидов низкой и высокой плотности, индекса атерогенности достоверно не изменились (табл. 4). У пациентов с АГ повышение уровня мочевой кислоты в крови может рассматриваться как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений и коррелировать с наличием нефроангиосклероза [11]. При этом большое значение имеет как уровень мочевой кислоты до назначения лекарственных препаратов, так и его динамика на фоне лечения [36]. Уровень мочевой кислоты через 12 месяцев терапии индапом в нашем исследовании

не превысил нормальные значения этого показателя. Уровень глюкозы крови на фоне 12-месячной терапии индапом также значимо не изменился (см. табл. 4). Клинически важным эффектом длительно применяемых диуретиков является их возможность вызывать гипокалиемию. Среднее значение уровня калия сыворотки крови в исследованной нами группе через год от начала терапии осталось в пределах нормальных величин.

Качество жизни считают одним из ключевых параметров при изучении конечных результатов лечения. Отмечено положительное влияние проводимой терапии индапом на уровень КЖ у пациентов АГ пожилого и старческого возраста (опросник MOS SF-36). Прирост общего балла оценки составил 23% ($p < 0,05$). Терапия индапамидом преимущественно улучшала оценочный балл по шкалам ролевого, физического, социального и эмоционального функционирования, общего здоровья, шкале боли и жизнелюбия. Это является особенно важным для лиц пожилого и старческого возраста. На фоне 12-месячной терапии индапамидом больных АГ по данным краткой шкалы исследования психического статуса (MMSE) отмечался прирост суммарного оценочного балла состояния когнитивно-мнестических функций. Наиболее выраженная динамика наблюдалась со стороны шкал внимания и счета, а также отсроченного воспроизведения.

Заключение

Таким образом, индапамид является высокоэффективным антигипертензивным препаратом для долгосрочного лечения пациентов пожилого и старческого возраста с АГ 1-2-й степени, оказывающим нефропротективное и кардиопротективное действие. Кроме того, длительная терапия индапамидом ассоциируется с улучшением качества жизни и показателей когнитивно-мнестических функций, что особенно актуально для больных АГ пожилого и старческого возраста.

Литература

- Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;9(3):7-15.
- Кутырина И.М., Руденко Т.Е., Швецов М.Ю., Кушнир В.В. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у больных на диализной стадии хронической почечной недостаточности. *Тер арх* 2006;78(5):45-50.
- Anavekar N.S., Pfeffer M.A. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2004;(92):S11-5.
- Keith D.S., Nichols G.A., Gullion C.M. et al. Longitudinal follow-up study outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164(6):659-63.
- Mann J.F. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency: implication for the use of ACE inhibitors. *Presse Med* 2005;34(18):1303-8.
- Nitsch D., Felber Dietrich D., von Eckardstein A. et al. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(4):935-44.
- Ritz E. Heart and kidney: fatal twins? *Am J Med* 2006;119(5 Suppl 1):S31-9.
- Henry R.M., Kostense P.J., Bos G. et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002;62:1402-7.
- Кузьмин О.Б., Пугаева М.О., Жежа В.В. Нефропротективная терапия гипертензивных больных с хронической болезнью почек: есть ли в ней место для α -адреноблокаторов третьего поколения и агонистов I1-имидазолиновых рецепторов? *Нефрология* 2006;10(2):18-2
- Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Спорова О.Е. Кардиоренальные взаимоотношения и функциональное состояние почек при лечении сердечной недостаточности. Волгоград: ВолГМУ; 2008.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и ВНОК (третьей пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6) приложение 2:2-32.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25(6):1105-87.
- Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000;18(10):1465-75.
- Marre M., Puig J.G., Kokot F., Fernandez M. et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004;22(8):1613-22.
- Моисеев В.С., Мухин Н.А., Кобалава Ж.Д. и др. Основные положения проекта рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов и научного общества нефрологов России по оценке функционального состояния почек у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями или с повышенным риском их развития. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;(4):8-20.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М.: 1999.
- Логачёва И.В., Иванова И.В., Цыпляшова И.В. Динамика морфофункциональных показателей сердца и почек у больных артериальной гипертензией в связи с использованием нолипрела. *Артериальная гипертензия* 2004;10(4):206-10.
- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР-Медиа 2003.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
- Кобалава Ж.Д., Дмитрова Т.Б. Кардиоренальный синдром. *РМЖ* 2003;11(12):699-702.
- Томилина Н.А., Бикбов Б.Т. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек. *Тер арх* 2005;77(6):87-92.
- Фомина И.Г., Гаврилова Е.Н., Гайдамакина Н.Е. и др. Изменения гемодинамики почек и микроальбуминурия у молодых больных артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005;4(3 ч. II):4-10.
- Хирманов В.Н. Факторы риска: микроальбуминурия. *Тер арх* 2004;76(9):78-84.
- Ritz E., Dikow R., Ruilope L.M. Renal dysfunction as a cardiovascular risk factor. *Curr Hypertens Rep* 2002;4(5):365-8.
- Romundstad S., Holmen J., Kvenild K. et al. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: a 4.4-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Am J Kidney Dis* 2003;42(3):466-73.
- Verhave J.C., Hillege H.L., Burgerhof J.G. et al. Cardiovascular risk factors are differently associated with urinary albumin excretion in men and women. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(5):1330-
- Одинцова Н.Ф. Функция почек и показатели суточного мониторирования АД у больных артериальной гипертензией старших возрастных групп. Клиническая геронтология 2006;(10):17-22.
- Хан Х.Н., Шутов А.М. Артериальная гипертензия и почки (по материалам 9-й Европейской конференции по кардионефрологии, Ассиси, Италия, 11-13 апреля 2002 года). *Нефрология и диализ* 2002;4(3):113-4.
- Blacher J., Staessen J.A., Girerd X. et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000;160(8):1085-9.
- Dart A.M., Kingwell B.A. Pulse pressure—a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(4):975-84.
- Domanski M.J., Davis B.R., Pfeffer M.A. et al. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999;34(3):375-80.
- Vaccarino V., Berger A.K., Abramson J. et al. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol* 2001;88(9):980-6.
- Vaccarino V., Holford T., Krumholz H. Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(1):130-8.
- Белокопытова Н.В., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М. Исследование гипотензивной эффективности индапамида и его влияния на структурно-функциональные изменения сердца и ауторегуляцию тонуса периферических артерий. Российский кардиологический журнал 2004;(2): 60-3.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шатунова И.М. и др. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики как краугольный камень современной антигипертензивной терапии. Российский кардиологический журнал 2004;(4):5-13.
- Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. АРГУС. Артериальная Гипертензия У лиц Старших возрастных групп. М.: МИА; 2002.