

Длительная терапия индапамидом ретард у подростков с артериальной гипертензией 1 степени

И.В. Логачева^{1*}, Е.А. Гуничева²

¹Ижевская государственная медицинская академия; ²Республиканский клинико-диагностический центр. Ижевск, Россия

Long-term indapamide retard therapy in adolescents with Stage I arterial hypertension

I.V. Logacheva^{1*}, E.A. Gunicheva²

¹Izhevsk State Medical Academy; ²Republican Clinical and Diagnostic Centre. Izhevsk, Russia

Цель. Изучить динамику “офисного” артериального давления (АД), вегетативного баланса, дисфункции эндотелия и сосудистого ремоделирования при лечении индапамидом ретард (ИР) подростков с артериальной гипертензией 1 степени (АГ 1 ст.).

Материал и методы. Обследован 41 подросток мужского пола 16-18 лет с АГ 1 ст. — основная группа (ОГ) и 27 здоровых подростков — группа контроля (ГК). ОГ в течение 6 мес. получала ИР в дозе 1,5 мг/сут. Исходно и в конце наблюдения всем пациентам проводили оценку “офисного” АД, эхо- и велоэргометрическое исследование, определение вариабельности сердечного ритма (ВСР) и дисфункции эндотелия (проба с реактивной гиперемией, содержание эндотелина-1), микроальбуминурии (МАУ), показателей поражения сосудов: жесткость крупных артерий и величина комплекса интима-медиа.

Результаты. Целевое АД было достигнуто у всех в ОГ к 4 неделе лечения и поддерживалось на нормальном уровне на протяжении периода наблюдения. При терапии уменьшилась гемодинамическая нагрузка на сердечно-сосудистую систему, нормализовалась функция эндотелия, исчезла МАУ. Монотерапия ИР оказала положительное влияние на ВСР, способствуя умеренной стимуляции парасимпатического звена вегетативной нервной системы.

Заключение. ИР является эффективным и безопасным препаратом для длительного лечения подростков с АГ 1 ст.

Ключевые слова: подростки, артериальная гипертензия 1 степени, индапамид ретард.

Aim. To study the dynamics of office blood pressure (BP) levels, autonomic balance, endothelial dysfunction, and vascular remodelling in adolescents with Stage I arterial hypertension (AH), treated with indapamide retard (IR).

Material and methods. In total, the study included 41 adolescent boys, aged 16-18 years, with Stage I AH (main group, MG), and 27 healthy adolescents (control group, CG). The MG participants received, IR (1,5 mg/day) for 6 months. At baseline and in the end of the study, all participants underwent office BP measurement, echocardiography, veloergometry, and the assessment of heart rate variability (HRV), endothelial dysfunction (reactive hyperemia test, endothelin-1 levels), microalbuminuria (MAU), and vascular parameters, such as large artery rigidity and intima-media thickness.

Results. Target BP levels were achieved in all MG patients by Week 4 of the treatment, with normal BP values registered throughout the follow-up period. Indapamide therapy was associated with decreased hemodynamic cardiovascular load, normalized endothelial function, and MAU disappearance. IR monotherapy had beneficial effects on HRV, due to moderate parasympathetic stimulation.

Conclusion. IR is an effective and safe medication for long-term treatment of adolescents with Stage I AH.

Key words: Adolescents, Stage I arterial hypertension, indapamide retard.

© Коллектив авторов, 2010

Телефон: (3412) 44-79-89; 912-763-03-01.

E-mail: logiv@udm.net

[¹Логачева И.В. (*контактное лицо) — профессор, ²Гуничева Е.А. — детский кардиолог].

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) у детей и подростков по данным эпидемиологических исследований варьирует от 3 % до 18 % [1]. У значительной части взрослых больных АГ формируется в детском и подростковом возрастах [2]. Однако до настоящего времени не прописана четкая научная база данных о роли медикаментозных методов лечения, эффективности использования тех или иных препаратов, сроков их применения у детей и подростков [3]. В инструкциях к применению лекарств существует ссылка производителей препаратов на отсутствие рекомендаций по назначению многих лекарственных средств у лиц детского и юношеского возрастов. АГ у подростков имеет свои особенности, обусловленные высокой распространенностью синдрома вегетативной дисфункции (СВД), что указывает на возможность нетипичного течения АГ в реальной клинической практике.

Использование тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (тД и тпД) доказало свое положительное влияние на течение АГ у взрослых больных. В крупных, международных исследованиях подтверждена способность индапамида ретард (ИР) снижать величину пульсового давления (ПАД) — X-CELLENT (The NatriX SR vs CandE Sartan and amLodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients study), уменьшать гипертрофию левого желудочка (ЛЖ) — LIVE (Left ventricular hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril) и величину протеинурии у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) — NESTOR (NatriX SR versus Enalapril Study in hypertensive Type 2 diabetics with microalbuminuria) [4–6]. В открытых, многоцентровых, отечественных исследованиях АРГУС (Улучшение контроля Артериальной Гипертензии у лиц с высоким риском развития Сердечно-сосудистых осложнений), МИНОТАВР (Метаболический сИНдрОм — эффекТИвность и переносимость Арифона ретард В лечении аРтериальной гипертензии) продемонстрирована возможность использования ИР в минимальной дозе (1,5 мг/сут.) у пациентов с изолированной систолической АГ (ИСАГ) и у больных с метаболическим синдромом (МС) [7,8]. В ряде клинических исследований были доказаны высокая эффективность препарата и его хорошая переносимость у взрослых больных [9,10].

У подростков и лиц молодого возраста с АГ препаратом выбора до недавнего времени считали тД — гипотиазид (Гтз), особенностью которого является не только антигипертензивный, но и достаточный диуретический эффект. В то же время тД способствуют возникновению метаболических нарушений, что исключает их длительное применение. Имеются единичные публикации, касающиеся применения тпД, в частности, индапамида с замедленным высвобождением (ретард) у подростков [11,12]. Вместе с тем отсутствуют данные, свидетельствующие о влиянии ИР у подростков с АГ на вегетативный статус и вариабельность сердечного

ритма (ВСР), ремоделирование сосудов, функцию эндотелия и содержание эндотелина-1 (ЭТ-1).

Цель исследования — изучить динамику показателей “офисного” АД, вегетативного баланса, дисфункции эндотелия (ЭД) и сосудистого ремоделирования в связи с применением ИР у подростков с АГ I ст.

Материал и методы

В рамках открытого, рандомизированного исследования наблюдался 41 подросток (мужского пола) с АГ I ст. в возрасте 16–18 лет (средний возраст $16,9 \pm 0,12$). Для классификации АГ использовали Российские рекомендации ВНОК и Ассоциации детских кардиологов России [3]. При отборе единиц наблюдения в генеральную совокупность строго соблюдался принцип непреднамеренного (случайного) отбора. Критериями включения больных в исследование являлись юноши в возрасте 16–18 лет со средним уровнем систолического (САД) и (или) диастолического АД (ДАД) на 3 визитах, равным или превышающим значения 95-го перцентиля для данного возраста, пола, роста. Критериями исключения из исследования служило наличие симптоматической АГ, СД, пароксизмальных и хронических нарушений ритма сердца, пороков сердца, нарушение функции печени и почек; а также больные, нуждающиеся в дополнительной антигипертензивной терапии (АГТ) и условие, при котором подростки и (или) их родители не подписали информированного согласия на участие в исследовании. Подростки основной группы (гр.) (ОГ) — 41 больной, принимали ИР (Арифон ретард, Лаборатории Сервье, Франция) по одной таблетке (1,5 мг) утром, вторая гр. контроля (ГК) включала 27 здоровых подростков в возрасте 16–18 лет (таблица 1). Оценка эффективности АГТ проводилась через 4 и 24 нед. от начала лечения.

При определении АД традиционным способом проводилось 3 последовательных измерения АД с интервалом в 3 мин. Средние значения САД и ДАД, зарегистрированные у пациентов на трех визитах с интервалом в 10–14 дней, сравнивались с 95-м и 99-м перцентилем АД, соответствующим полу, возрасту и перцентилю роста. Используя значения САД и ДАД, рассчитывалось среднее АД (Ср. АД) по формуле: $\text{Ср. АД} = \text{ДАД} + (\text{САД} - \text{ДАД}) / 3$. Линейные и объемные характеристики миокарда изучались на сканере “Aloka-4000”, Япония. В М-модальном и двухмерном режимах в стандартных эхокардиографических (ЭхоКГ) позициях: парастеральный — по длинной оси левого желудочка (ЛЖ) и апикальный доступы, в положении пациента “лежа”. Всем подросткам методом ЭхоКГ в М-режиме по стандартной методике определяли основные показатели: конечный диастолический и систолический размер (КДР и КСР) и объем (КДО и КСО) ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ (ТЗС ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), фракцию выброса (ФВ), общее периферическое сопротивление (ОПСС), рассчитывали массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) по формуле “Пен — куба” [13]. Эластические свойства крупных артерий или упругость артериальной стенки представляли в виде показателя жесткости крупных артерий (ЖКА), определяемого как отношение ПАД к ударному объему (УО) [14]. С помощью ультразвука высокого разрешения в В-режиме измерялась величина комплекса интимомедиа общей сонной артерии (КИМ ОСА) на уровне ее бифуркации.

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Показатели	ОГ n=41	ГК n=27	p (t), p (χ^2), p (U)
Возраст, годы	16,9±0,12	16,7±0,2	p (U)>0,05
Давность заболевания, годы	4,3±0,6	-	p (U)=0,000
ИМТ (кг/м ²)	22,1±0,5	21,5±0,7	p (t)=0,98
Отягощенная наследственность по АГ, абс (%)	38 чел. (92,6 %)	8 чел. (29,6 %)	
Курение, абс (%)	19 чел. (43,6 %)	8 чел. (29,6 %)	
Употребление алкоголя, абс (%)	15 чел. (36,6 %)	6 чел. (22,2 %)	
Гиподинамия, абс (%)	11 (26,8 %)	14 (51,9 %)	
Стрессовые ситуации, абс (%)	22 (53,6 %)	9 (33,37 %)	
ДЛП, абс (%)	5 (12,2 %)	-	
Сочетание 3-х и более ФР	36 чел. (87,8 %)	-	
САД (мм рт.ст.)	148,6±1,5***	118,5±1,2	p (χ^2)=0,000
ДАД (мм рт.ст.)	85,3±1,3***	73,4±1,1	p (χ^2)=0,000
Ср. АД (мм рт.ст.)	100,4±1,5	88,4±1,7	p (χ^2)=0,456
ПАД (мм рт.ст.)	63,3±1,4 *	44,9±1,3	p (χ^2)=0,129
ЧСС, уд./мин	86,5±2,2	76,4±2,1	p (U)>0,05

Примечания: ДЛП — дислипотеидемия; * p<0,05; *** p<0,001 — различия между ОГ и ГК.

Таблица 2

Показатели ВЭМ пробы на фоне приема индапамида ретард

Данные ВЭМ пробы	ОГ (n=41)			ГК (n=27)
	до лечения	через 6 мес.	Δd , %	исходно
САД на пике ФН (мм рт. ст.)	200,0±2,3 ###	167,5±5,5 ***	-16,3±5,8	168,4±1,7
ДАД на пике ФН (мм рт. ст.)	86,7±3,5 ##	80,4±2,8	-7,3±4,1	81,5±1,5
ЧСС на пике ФН (уд/мин)	168,5±1,7 #	168,0±1,9	-0,3±0,9	160,4±4,0
ТФН (Вт)	129,4±4,6 ##	134,2±5,5	3,7±2,9	145,5±3,6
ДП, усл. ед.	333,8±5,4 ###	281,1±7,9 ***	-15,8±5,7	284,1±4,7

Примечание: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 — различия по сравнению с исходными результатами; # p<0,05, ## p<0,01, ### p<0,001 — различия по сравнению с результатами ГК; Δ — изменение показателя (%).

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) оценивалось путем изучения толерантности к физической нагрузке (ТФН) и реакции на нее АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) (велозргомметр (ВЭМ) фирмы “KETTLER”, Германия). В динамике оценивались САД и ДАД на пике ФН, ТФН, двойное произведение (ДП), определяемого как САД • ЧСС/100.

С целью изучения симпатического и парасимпатического влияния ИР на реакцию синусового узла (СУ) проведено исследование ВЭМ на основании оценки коротких записей ЭКГ (12-канальный электрокардиограф “Поли-Спектр-12”, фирма “Нейрософт”, Иваново). Определяли показатели ВЭМ во временной области: SDNN — среднее квадратическое отклонение, отражающее общий тонус вегетативной нервной системы (ВНС); RMSSD — квадратный корень суммы разностей последовательных RR-интервалов — активность парасимпатического звена вегетативной регуляции; pNN50 % — про-

цент последовательных интервалов, отличающихся более чем на 50 мс — показатель степени преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим (относительное значение). Изучались показатели ВЭМ в спектральной области: TP — общая мощность спектра, суммарный абсолютный уровень активности регуляторных систем; HF — мощность волн высокой частоты — отражает относительный уровень активности парасимпатического звена регуляции; LF — мощность волн низкой частоты — отражает относительный уровень активности вазомоторного центра; LF/HF — индекс централизации, отражающий симпато-вагальный баланс; VLF — мощность волн очень низкой частоты — относительный уровень активности симпатического звена регуляции. Таким образом, HF отражал тонус парасимпатического, а LF, LF/HF и VLF — симпатического отделов ВНС.

Для оценки эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводилась проба с реактивной гиперемией

Таблица 3

Изменение гемодинамических показателей и показателей функции эндотелия под влиянием лечения

Показатели	ОГ (n=41)			ГК (n=27)
	до лечения	через 6 мес.	Δd , %	исходно
КДР ЛЖ, мм	49,5±0,8	47,6±1,1	-3,8±2,9	48,8±0,3
КСР ЛЖ, мм	29,4±0,7	28,5±0,8	-3,1±2,7	29,4±0,5
КДО, мл	112,1±4,9	107,5±3,4	-4,1±3,1	107,2±1,3
КСО, мл	30,8±2,2	29,8±2,0	-3,2±2,7	31,2±1,3
ТМЖП, мм	8,3±0,2	8,4±0,5	1,2±1,7	7,8±0,2
ТЗСЛЖ, мм	8,3±0,2	8,5±0,3	2,4±2,4	7,8±0,2
ФВ, %	70,9±1,1	70,3±1,3	-	69,7±1,1
ММЛЖ, г	162,1±5,7	161,4±1,7	-0,4±0,9	150,6±7,5
ИММЛЖ, г/м ²	90,8±3,9	88,1±1,9	-5,1±3,4	82,3±2,6
ОТС, мм	0,34±0,01	0,34±0,01	-	0,32±0,01
УО, мл	83,3±3,9#	77,7±3,2	-6,7±3,9	75,9±1,4
МОК, л/мин	5,4±0,6#	4,7±0,4	-12,9±5,2	4±0,1
ОПСС, дин/см/сек ⁻⁵	1487,4±31,1 ###	1574,1±26,4	5,8±0,03	1705,6±27,8
ЖКА, мм рт.ст.	0,76±0,02 ###	0,58±0,04 ***	-23,7±6,6	0,64±0,02
ВКИМ, мм	0,68±0,07 #	0,64±0,08	-5,9±3,4	0,64±0,08
Плечевая артерия, Δ%	5,7±0,9 ###	10,9±1,6 ***	37,7±7,6	10,9±1,6
ЭТ-1, фмоль/мл	0,61±0,08 ###	0,34±0,02 ***	-71,4±7,1	0,34±0,02

Примечание: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 — различия по сравнению с исходными значениями; #p<0,05, ###p<0,001 — различия в сравнении с ГК.

на аппарате “ALOCA-4000”. Содержание ЭТ-1 в плазме крови определяли с помощью набора диагностических реагентов производства фирмы “Biomedica Medizprodukte GmbH & CoKG” (Австрия). Для оценки микроальбуминурии (МАУ) использовался метод ИФА с набором НВО “Иммунотех” (Россия).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ “Biostat” и “Statistica for Windows 6,0”. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — стандартная ошибка. При нормальном распределении для первичного сравнения данных между гр. использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с применением методов множественного сравнения в случае выявления достоверных различий. При оценке качественных признаков использовали критерий χ^2 . Связи между показателями выявлялись методом корреляционного анализа по Пирсону и Спирмену, а также — с использованием регрессионных моделей с определением для значимых предикторов отношения шансов (ОШ, odds ratio) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Для всех видов анализа оценивали репрезентативность полученных результатов. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлена клиническая характеристика исследуемых гр. Исходное “офисное”

АД у подростков свидетельствовало о I ст. АГ, при этом уровень САД/ДАД составлял $148,6 \pm 1,5 / 85,3 \pm 1,3$ мм рт.ст., т. е. регистрировалась ИСАГ. Величина Ср.АД и ПАД превышала должную норму и составляла $100,4 \pm 1,5$ и $63,3 \pm 1,4$ мм рт.ст., соответственно, что свидетельствовало о повышении тонуса периферических артерий. После 4 нед. использования ИР регистрировался нормальный уровень САД/ДАД ($124,7 \pm 1,3 / 75,2 \pm 1,6$ мм рт.ст.), который поддерживался на протяжении последующих 5 мес. терапии, и к концу 6 мес. лечения составлял $115,3 \pm 1,5 / 70 \pm 1,4$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), т. е. значения АД не превышали 90-перцентиль для данного возраста, пола и роста. Через 6 мес. терапии также наблюдалась нормализация Ср.АД и ПАД (рисунок 1). Регресс симптомов у подростков с АГ был обусловлен не только эффективностью проводимой терапии, но и высокой приверженностью больных лечению. Одним из простых и доступных методов оценки приверженности являлся подсчет таблеток, принимаемых больными. У подростков, принимавших ИР, уровень приверженности терапии составлял 98,6 %, т. е. был оптимальным.

Таблица 4

Динамика показателей ВСР на фоне терапии индапамидом ретард

Показатели	ОГ (n=41)			ГК (n=27)
	исходно	через 6 мес.	Δ , %	исходно
SDNN, мс	43,6 $\pm$ 3,2 #	53,5 $\pm$ 4,7	22,7 $\pm$ 6,5	54,6 $\pm$ 3,3
RMSSD, мс	40,7 $\pm$ 3,6 ###	46,1 $\pm$ 5,6	13,3 $\pm$ 5,3	56,6 $\pm$ 3,8
pNN 50, %	20,9 $\pm$ 3,2 #	27,3 $\pm$ 5,9	30,6 $\pm$ 7,2	30,8 $\pm$ 3,5
TP (мс ² /Гц)	2370 $\pm$ 261,9 ###	3327 $\pm$ 291,9 *	40,4 $\pm$ 7,8	4473 $\pm$ 232,5
HF, %	33,6 $\pm$ 3,9	34,2 $\pm$ 3,1	1,8 $\pm$ 2,1	36,1 $\pm$ 3,9
LF, %	31 $\pm$ 3,2	34,4 $\pm$ 3,9	10,9 $\pm$ 4,9	23,5 $\pm$ 2,5
LF/HF	0,9 $\pm$ 0,02 ###	0,9 $\pm$ 0,01	0	0,7 $\pm$ 0,01
VLF, %	32,6 $\pm$ 3,6 ##	31,9 $\pm$ 2,7	-2,1 $\pm$ 2,2	27,2 $\pm$ 2,8

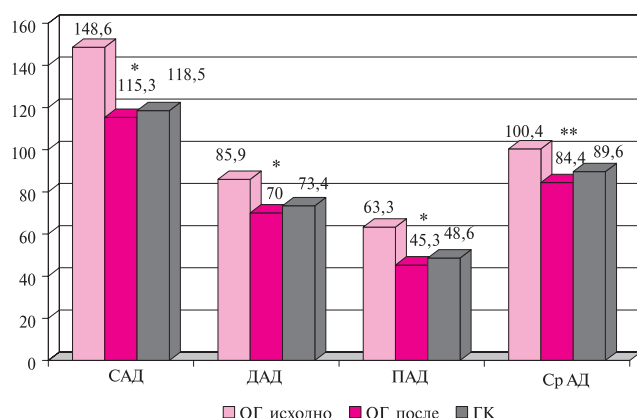
Примечание: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 — различия по сравнению с исходными значениями; # p<0,05, ## p<0,01, ### p<0,001 — различия в сравнении с ГК; Δ — изменение показателя (%).

За период наблюдения подростков с АГ, использующих ИР в течение 6 мес., побочных явлений (ПЯ) зарегистрировано не было.

ВЭМ проба (дозированная ФН) у подростков ОГ сопровождалась гиперреактивностью ССС, проявляющейся чрезмерным приростом САД (таблица 2). Гипертензивная реакция АД на ФН была отмечена у 41 пациента (100 %). При этом исходный уровень САД на нагрузку соответствовал 200,0 $\pm$ 2,3 мм рт.ст. В то же время уровень ДАД на ФН не превышал нормальных значений. Таким образом, уровень САД/ДАД на ФН оказался у больных в ОГ достоверно выше в сравнении с ГК (p<0,001/p<0,05). Исходно ТФН у больных в ОГ соответствовала нормальным значениям 129,4 $\pm$ 4,6 Вт, но указанный показатель был достоверно ниже в сравнении с ГК (p<0,01). Иными словами, у подростков ОГ сравнительно при невысокой ст. ФН обнаруживали выраженную гипертензивную реакцию АД, что также косвенно указывало на повышенный тонус симпатической нервной системы (СНС), независимо от исходного

вегетативного тонуса. Уровень гемодинамической нагрузки на сердечно-сосудистую систему во время пробы с ФН отражает ДП. ДП в ОГ составляло 333,8 $\pm$ 5,4 усл.ед., что достоверно выше в сравнении с ГК (ОШ=0,0042; 95 % ДИ от 0,0004 до 0,0394; p<0,0001). Одним из позитивных влияний препарата на ССС является уменьшение гемодинамической нагрузки, которую можно проследить во время ВЭМ пробы. В результате терапии ИР число больных с гипертензивной реакцией на ФН достоверно сократилось, при этом показатели САД/ДАД на нагрузку снизились на 16,3 $\pm$ 5,8 7,3 $\pm$ 4,1 % (p<0,001), что сопровождалось снижением ДП на 15,8 $\pm$ 5,7 % (p<0,001).

Критерием включения в настоящее исследование, как указывалось выше, являлись подростки с АГ 1 ст., при которой отсутствовало поражение органов-мишеней (ПОМ). Исходно у пациентов ОГ отсутствовали изменения, характерные для ГЛЖ (таблица 3). Тем не менее, показатели центральной гемодинамики в ОГ характеризовались усилением сократительной способности миокарда — УО и минутный объем кровообращения (МОК) составили 83,3 $\pm$ 3,9 мл и 5,4 $\pm$ 0,6 л/мин, соответственно (p<0,05). Одновременно отмечалось достоверное снижение ОПСС, показатель которого регистрировался на уровне 1487,4 $\pm$ 31,1 дин/сек/см⁻⁵ vs 1705,6 $\pm$ 27,8 дин/сек/см⁻⁵ в ГК (p<0,001). Увеличение УО, МОК и снижение ОПСС в ОГ свидетельствовали о формировании гиперкинетического типа кровообращения, который, по мере прогрессирования АГ, по-видимому, стимулирует дальнейшее ремоделирование ЛЖ. К концу курсового лечения ИР отмечено снижение МОК на 12,9 $\pm$ 5,2 %, что можно интерпретировать, как умеренное уменьшение гиперкинетического типа кровообращения, при этом достоверно снизились показатели ЖКА на 23,7 $\pm$ 6,6 % (p<0,001). Поскольку известно, что увеличение



Примечание: * p<0,001; **p<0,01 — достоверность различий по отношению к исходным показателям.

Рис. 1 Динамика АД в процессе 6-месячной терапии.

ПАД и ЖКА являются независимыми факторами риска (ФР) последующих кардиоваскулярных осложнений [15,16], то позитивные изменения этих показателей отражают вазопротективные свойства ИР.

Известно, что ЭД может иметь место до развития клинических признаков АГ, что позволяет предположить участие нарушения эндотелий-зависимой регуляции АД в патогенезе АГ [17]. При оценке функции сосудистого эндотелия (проба с реактивной гиперемией) относительный прирост диаметра плечевой артерии был достоверно ниже в ОГ, чем в ГК (ОШ=0,0226; 95 % ДИ от 0,0051 до 0,0996 ($p<0,0001$)) (таблица 3). По результатам анализа критерия соответствия выявлена существенная разница по уровню прироста диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией в ОГ и ГК ($\chi^2=11,48$; $n'=1$; $p<0,001$). Мощным вазоконстриктором и предиктором многих сосудистых осложнений является ЭТ-1. В исследовании определяли ЭТ-1 в плазме крови у 30 больных, при этом у 22 (53,6 %) содержание ЭТ-1 составило $0,61\pm 0,08$ фмоль/мл, что достоверно превышало нормальные значения этого параметра у здоровых лиц ($p<0,01$). У 8 (19,5 %) человек ЭТ-1 в плазме крови не обнаружили. У подростков ОГ уровень ЭТ-1 прямо коррелировал с величиной Ср.АД ($r=0,33$; $p<0,01$). Показатель ЭТ-1 также подтверждал наличие ЭД в ОГ и демонстрировал ее связь с уровнем АД. В ходе проведенной терапии ИР зарегистрировано улучшение вазорегулирующей функции; прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией составил $37,7\pm 7,6$ % ($p<0,001$). Величина биохимического маркера ЭД — ЭТ-1, исходно содержащегося в плазме крови больных, к концу 6-месячной терапии достоверно уменьшилась на $71,4\pm 7,1$ % ($p<0,001$).

Многие авторы рассматривают МАУ как проявление ЭД, ее “почечный” признак [18,19]. В ОГ МАУ зарегистрирована у 13 (31,7 %) пациентов, при этом уровень МАУ составлял $37,8\pm 2,8$ мг/сут. Величина Ср.АД прямо коррелировала с МАУ ($r=0,23$; $p<0,05$). Для оценки существенности связи МАУ ГК и ОГ использовался метод χ^2 , при этом величина χ^2 составила 11,69 ($n'=1$; $p<0,001$). Восстановление функции эндотелия подтверждалось положительной динамикой МАУ. Результаты терапии свидетельствовали об уменьшении (исчезновении) МАУ у больных АГ I ст. после длительной терапии ИР и подтверждали его нефропротективные свойства. Подобные указания на нефропротекцию ИР содержатся в других работах, касающихся применения препарата у взрослых пациентов с АГ [20,21]. При измерении величины КИМ ОСА исходно в ОГ она оказалась достоверно выше по сравнению с ГК ($p<0,05$), что не проти-

воречит данным литературы [22]. Восстановление вазодилатирующей функции артерий сопровождалось позитивным изменением величины КИМ.

При исследовании ВСР особый интерес представляет ТР. При спектральном анализе ВСР в ОГ регистрировалось снижение уровня ТР по сравнению с ГК (ОШ=0,1833; 95 % ДИ от 0,0478 до 0,7028; $p=0,0133$) (таблица 4). В ОГ обнаружена обратная связь между Ср.АД и показателем SDNN ($r=-0,21$; $p<0,05$), что свидетельствовало о снижении общего вегетативного тонуса. Зарегистрирована высокая корреляция между содержанием ЭТ-1 с различными компонентами спектра ВСР, отражающими симпатикотонию: LF ($r=0,58$; $p<0,01$), LF/HF ($r=0,71$; $p<0,01$), VLF ($r=0,78$; $p<0,01$), SDNN ($r=-0,68$; $p<0,01$), что предполагает неблагоприятное воздействие вазоконстриктора ЭТ-1 на пейсмекерную активность СУ. Анализ влияния используемой терапии на показатели ВСР продемонстрировал достоверный рост ТР на 40,4 % ($p<0,05$), увеличение SDNN на 22,7 %, что отражало повышение функционального резерва ССС. Уровень активности парасимпатического звена ВНС, или показатель RMSSD, увеличился на 13,3 %, степень преобладания парасимпатического звена над симпатическим, или показатель рNN, 50 %, к концу 6 мес. терапии увеличился на 30,6 %, что свидетельствовало об умеренной стимуляции деятельности парасимпатического звена ВНС, способствующей модификации нейрогуморального статуса. Полученные данные подтверждаются другими источниками, указывающими на ослабление симпатической активности у лиц среднего возраста после применения ИР [23]. Вполне допустимо модулирующее влияние ИР в отношении вегетативного статуса не только в зрелом, но, и как показано в настоящем исследовании, в юношеском возрасте, когда еще не сформированы устойчивые связи, обуславливающие структурные изменения сердца и сосудов.

Заключение

Таким образом, длительная терапия ИР у подростков с АГ I ст. без ПОМ продемонстрировала устойчивую нормализацию АД, восстановление вазодилатирующей функции эндотелия, оптимизацию функционального состояния ССС (уменьшение гиперкинетического типа гемодинамики и снижение гипертензивной реакции на ФН) и автономной регуляции сердца (восстановление вегетативного баланса с усилением парасимпатического компонента регуляции). ИР (Арифон ретард, Лаборатории Сервье, Франция) оказался эффективным и безопасным препаратом для длительной АГТ подростков с АГ I ст., оказывающей вазопротективное и нефропротективное действия, что особенно актуально для лиц молодого возраста.

Литература

1. Sorof JM, Urbina EM, Hogg RJ, et al. Screening for eligibility in the study of antihypertensive medication in children: experience from Ziac Pediatric Hypertension Study. *Am J Hypertens* 2001; 14: 783-7.
2. Леонтьева И.В. Лекции по кардиологии детского возраста 2005; 536 с.
3. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации (второй пересмотр). Приложение Кардиоваск тер профил 2009; 8 (4): 1-31.
4. London G, Schmieder R, Calvo C. Antihypertensive efficacy of indapamide SR vs candesartan and amlodipine in hypertensive patients: the *X-CELLENT* main study. *Hypertension* 2004; 22 (suppl. 2): 384.
5. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the *LIVE* study. *Hypertens* 2000; 18: 1465-75.
6. Marre M, Puig J, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the *NESTOR* Study. *Hypertension* 2004; 22 (8): 1613-22.
7. Кобалава Ж.Д. Переносимость и эффективность индапамида ретард в лечении гипертонии у пожилых больных (результаты многоцентрового открытого несравнительного исследования в Российской программе АРГУС). *Кардиология* 2002; 42 (7): 25-35.
8. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Открытая, многоцентровая, рандомизированная, научно-практическая программа МИНОТАВР: промежуточный анализ результатов. *Кардиоваск тер профил* 2006; 5(2): 81-8.
9. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Арифон ретард 1,5 мг — оптимальный диуретик для длительного лечения артериальной гипертонии. *Кардиология* 2006; 7(5): 3-6.
10. Ефремушкин Г.Г., Кондакова Г.Б., Шахова Т.В. и др. Лечение индапамидом пожилых больных с артериальной гипертензией. *РКЖ* 2005; 55(5): 64-6.
11. Кисляк О.А., Петрова Е.В., Чиркова Н.Н. Особенности эссенциальной артериальной гипертензии в подростковом возрасте. *Сердце* 2006; 5(4): 190-9.
12. Логачева И.В., Гуничева Е.А. Влияние динамических физических нагрузок и индапамида ретард на показатели суточного мониторинга артериального давления и функцию эндотелия у лиц призывного возраста с артериальной гипертонией. *Клин фармако тер* 2007; 16 (5): 28-32.
13. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation* 1977; 55: 613-8.
14. Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ. Clinical application at arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002; 15(5): 445-52.
15. Dart AM, Kingwell B. A. Pulse pressure — a review of mechanisms and clinical relevance. *JACC* 2001; 37(4): 975-84.
16. Akram J, Sheikh UE, Machmood M, et al. Antihypertensive efficacy of indapamide SR in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: the *NATIV* study. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(12): 29-36.
17. Fennessy FM, Moneley DS, Wang JH. Taurine and Vitamin C Modify Monocyte and Endothelial Dysfunction in Young Smokers. *Circulation* 2003; 107(3): 410-5.
18. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, et al. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(3): 445-59.
19. Мухин А.Н., Фомин В.В. Поражение почек при гипертонической болезни (гипертоническая нефропатия). Руководство по артериальной гипертонии. Под ред. академика Е.И. Чазова, профессора И.Е. Чазовой 2005; 265-88.
20. London G, Asmar R, Schmieder R, Calvo C. Antihypertensive efficacy of Indapamide SR vs candesartan and amlodipine in hypertensive patients and isolated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004; 17: 183 A.
21. Robinson DM, Wellington K. Indapamide sustained release. A review of its use in the treatment of hypertension. *Drugs* 2006; 66(2): 257-71.
22. Кисляк О.А., Сторожаков Г.И., Петрова Е.В. и др. Толщина комплекса интима-медиа у подростков и лиц молодого возраста. *РКЖ* 2005; 54(4): 19-23.
23. Искендеров Б.Г., Сисина О.Н., Шибяева Т.М. Влияние сосудистого ремоделирования и вариабельности ритма сердца на антигипертензивный и кардиоваскулярные эффекты индапамида ретард у больных гипертонической болезнью. *Артер гиперт* 2010; 16(3): 250-5.

Поступила 12/01-2011