

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

ИССЛЕДОВАНИЕ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНДАПАМИДА И ЕГО ВЛИЯНИЯ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА И АУТОРЕГУЛЯЦИЮ ТОНУСА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

Белокопытова Н.В., Мордови В.Ф., Рупп Т.М.
НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск

Резюме

Целью нашей работы было изучение гипотензивной эффективности индапамида и его влияние на структурно – функциональные изменения сердца, ауторегуляцию тонуса сосудов у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией. Участвовало 20 пациентов с гипертензивной болезнью I – II стадии, в возрасте $50,3 \pm 6,7$ лет. Проводилось суточное мониторирование артериального давления, магнитно-резонансная томография головного мозга, ультразвуковое исследование сердца, оценивалась эндотелий-зависимая и эндотелий-независимая вазодилатация плечевой артерии (ПА) с использованием пробы с реактивной гиперемией и приемом нитратов. Проведено лечение индапом в течение 24 недель (6 месяцев). Было обнаружено достоверное снижение артериального давления – по данным суточного мониторирования. После 6 месяцев терапии отмечалось уменьшение массы миокарда левого желудочка сердца от $178,3 \pm 49,3$ г до $165,7 \pm 75,1$ г, что составило 7%. Улучшились показатели вазодилаторной функции эндотелия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, дисфункция эндотелия, индап.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее актуальных проблем кардиологии в России и в мире, являясь одной из ведущих причин инвалидизации и смертности. Распространенность АГ ($>140/90$ мм рт. ст.) в России составляет среди мужчин 39,2%, а среди женщин – 41,1 %. Длительное повышение артериального давления (АД) приводит к поражению органов-мишеней и развитию сердечно-сосудистых осложнений: сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, мозгового инсульта и почечной недостаточности [1].

Лечение артериальной гипертензии предполагает не только снижение артериального давления, но и предотвращение заболеваемости и смертности, связанных с высоким АД и поражением органов-мишеней.

В настоящее время, согласно рекомендациям ВОЗ/МОГ (1999г), наиболее безопасным для терапии артериальной гипертензии является использование пяти основных групп гипотензивных препаратов: диуретиков, бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов кальция, альфа-блокаторов. Препаратами первого ряда, по-прежнему, остаются диуретики и бета-блокаторы.

Среди современных диуретических препаратов, специально предназначенных для лечения артериальной гипертензии, выделяется индапамид. Индапамид – тиазидоподобный диуретик, обладающий умеренной салуретической активностью, что связано с

ингибированием реабсорбции Na^+ , Cl^- , H^+ и в меньшей степени – K^+ и Mg^{2+} в кортикальном сегменте петли Генле и проксимальном извитом канальце нефрона. Одновременно индапамид устраняет избыточное содержание ионов Na^+ в сосудистой стенке (вследствие его высокой липофильности), повышает синтез простагландина E_2 и простаглицлина I_2 , угнетает приток ионов Ca^{2+} в гладкомышечные клетки сосудов, что вызывает их дилатацию и снижает их чувствительность к прессорным агентам (катехоламинам, тромбоксану). Суммарный гемодинамический эффект индапамида проявляется в виде вазодилатирующего действия, уменьшения ОПСС, снижения системного артериального давления, изменения вязкостных свойств крови за счет ингибирования агрегационной активности тромбоцитов [2].

При АГ гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) с сопутствующими нарушениями сократительной способности сердца и увеличением частоты возникновения аритмий является одной из основных причин высокого уровня неблагоприятных исходов данного заболевания. На сегодняшний день ценность антигипертензивного препарата определяется не только возможностью влиять на показатели артериального давления, но и его способностью снижать степень ГЛЖ. Одним из достоинств индапамида является способность уменьшать массу гипертрофированного миокарда левого желудочка (LIVE) [6].

Состояние эндотелий-зависимой ауторегуляции сосудистого тонуса при АГ, как одного из основных

адаптационных механизмов, который регулирует просвет магистральных сосудов при изменении интенсивности регионарного кровотока, обеспечивая адекватную регионарную перфузию; определяет уровень периферического сопротивления и нагрузку на сердце, в настоящее время вызывает пристальный интерес [7] и представляется логичным, что медикаментозная коррекция гипотензивными препаратами функциональных нарушений сосудистого русла располагает к началу позитивных процессов в пораженных органах-мишенях.

Важным аспектом действия гипотензивного препарата являются его метаболические эффекты. Именно неблагоприятное влияние у части больных на уровень электролитов крови (калий), уровни холестерина и глюкозы в крови ограничивает применение тиазидных диуретиков. Индапамид оказывает минимальное влияние на содержание глюкозы, липидный состав крови и уровень электролитов крови [4, 5].

Целью нашей работы была оценка влияния данного препарата на показатели АД, по данным суточного мониторирования артериального давления, на структурно-функциональные изменения сердца и ауторегуляцию тонуса периферических артерий.

Материалы и методы

Исследование было простым открытым контролируемым. В него вошли 20 пациентов (16 мужчин, 4 женщины), в возрасте от 41 до 62 лет (средний возраст – $50,3 \pm 6,7$ лет), с неосложненной артериальной гипертонией I-II стадии, с показателями САД 140-180, ДАД – 90-110 мм рт. ст., без тяжелых сопутствующих заболеваний; продолжительность артериальной гипертонии, в среднем, $9,7 \pm 10,2$ лет. Длительность исследования – 6 месяцев.

Протокол исследования включал период «вымывания» – за 10 дней до включения отменялись ноотропные, сосудистые препараты, предшествующая гипотензивная терапия; период наблюдения – через 1, 3, 6 месяцев терапии.

Всем пациентам исходно, через 3 и 6 месяцев, проводили биохимическое исследование крови.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) осуществляли с помощью монитора SpaceLabs Med.- 90207 (USA), интервал измерения – 15 минут в течение суток. Рассчитывали показатели суточного, дневного, ночного уровней АД, их временные индексы (ВИ), как показатели нагрузки повышенным давлением, показатели вариабельности АД, а также суточного индекса (СИ), как степени относительного ночного снижения АД.

При ультразвуковом исследовании измерение параметров левого желудочка проводилось в В- и М-режиме, в соответствии с соглашением ASE – conven-

tion. Массу миокарда левого желудочка рассчитывали по формуле Devereux R. В.

Исследование эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации проводили с использованием проб: поток-зависимой вазодилатации и нитроглицериновой (по методу D. Celermajer et al.)

Схема лечения: все пациенты получали препарат Индап (капсулированная форма индапамида, производитель – фирма «ПРО. МЕД. ЦС Прага», Чехия) в суточной дозе 2,5 мг (1 капсула), 1 раз в сутки (утром).

Обработку полученных данных проводили, используя программы «Statistica 6.0» и «Microsoft Excel 97 – 2000». Результаты представлены как М (среднее значение) $\pm$ SD (стандартное отклонение). Достоверность различий определяли с помощью парного и непарного критерия t Стьюдента для параметрических переменных.

Результаты и обсуждение

При оценке полученных данных хорошим результатом лечения считалась нормализация ДАД (снижение до 90 мм рт. ст. и ниже), удовлетворительным – снижение ДАД на 10 мм рт. ст. и более (но не до нормальных значений), неудовлетворительным – снижение ДАД менее чем на 10 мм рт. ст. или повышение АД.

У 14 пациентов (70%), получавших монотерапию индапом, гипотензивный эффект расценивался как хороший, у 6 пациентов (30%) – как удовлетворительный.

При анализе средних показателей суточного мониторирования артериального давления хороший гипотензивный эффект отмечался к 1-му месяцу терапии, стойко сохранялся к 3-у месяцу терапии и не изменялся в течение следующих 3-х месяцев. Было отмечено, что препарат больше влияет на показатели систолического АД.

Немаловажным показателем является вариабельность АД, которая рассматривается как независимый фактор риска поражения органов-мишеней, в связи с чем одним из требований к гипотензивным препаратам является отсутствие неблагоприятного влияния на вариабельность АД [3]. Существенного влияния терапии индапом на вариабельность артериального давления отмечено не было; это свидетельствовало о том, что препарат не вызывал резких колебаний АД в течение суток. Показатели стандартного отклонения АД за сутки были равны: исходно (САД/ДАД) $14,9 \pm 3,4 / 14,9 \pm 2,2$ и через 6 месяцев – $14,7 \pm 1,9 / 11,7 \pm 1,6$.

Лечение индапом привело также к достоверному снижению индекса времени, отражающего нагрузку давлением в течение суток, для систолического артериального давления, в среднем, на 15%, для диастолического артериального давления – 13,8%.

На фоне терапии нами было отмечено равномерное снижение показателей как систолического, так и диастолического артериального давления на протяжении суток: показатели суточного индекса под влиянием терапии, в среднем по группе, существенно не изменялись: исходно $10,9 \pm 5,7$ / $14,5 \pm 6,9$ и через 6 месяцев — $11,9 \pm 4,8$ / $15,1 \pm 5,6$. Выявлено различное влияние препарата при нарушении циркадных ритмов. Исходно в группе было 13 (65%) пациентов с нормальным снижением давления в ночные часы (dipper), 6 (30%) — с недостаточным снижением давления (non — dipper) и один пациент (5%) с ночной гипертензией (night — peaker).

Через 6 месяцев терапии число пациентов в группе с нормальным снижением давления увеличилось на 5% (за счет «перехода» одного пациента из группы «non — dipper») и составило 70%, из группы «night — peaker» пациент «перешел» в группу «non — dipper».

После 6 месяцев лечения индапом, по результатам ультразвукового исследования сердца, масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) уменьшилась с $178,3 \pm 49,3$ г до $165,7 \pm 75,1$ г, что составило 7% ($p=0,2$). У 11 пациентов исходно отмечалась ГЛЖ (межжелудочковая перегородка (МЖП), задняя стенка (ЗС) > 11 мм). К 6-ти месяцам терапии у двух (18,2%) из них отмечалась регрессия ГЛЖ, у четырех (36,4%) человек сохранились признаки только гипертрофии МЖП, у 5 (45,4%) — наблюдалось уменьшение ГЛЖ, в среднем до 5 мм, тем не менее показатели МЖП и ЗС превышали верхнюю границу нормы. Обратное развитие ГЛЖ было более выраженным у пациентов с исходно нормальным суточным ритмом АД. В одном случае у пациента, относящегося к группе с недостаточным снижением ночного АД, при нормализации суточного профиля была также отмечена регрессия ГЛЖ.

Анализ нарушения эндотелий-зависимой ауторегуляции сосудистого тонуса заключался в оценке способности артерии увеличивать свой диаметр в ответ на раздражение клеток эндотелия увеличенным потоком крови. Оценка вазодилатационной способности производилась по основным параметрам: прирост диаметра плечевой артерии во время пробы с реактивной гиперемией, выраженной в процентном отношении к исходному диаметру артерии, изменение скорости ответа ПА на ускорение потока при регистрации времени максимального прироста динамики ПА.

У всех пациентов способность артерии увеличивать диаметр, при проведении пробы с реактивной гиперемией, была снижена до $4,3 \pm 2,2\%$, что в два раза меньше показателя эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) у здоровых пациентов [7]. На фоне терапии мы получили достоверное улучшение ЭЗВД: через 3 мес. прирост диаметра увеличился до $7,4 \pm 4,2\%$ ($p=0,008$) и стойко сохранялся до 6 месяцев наблюдения — до $7,7 \pm 4,2\%$ ($p=0,002$). При этом, вре-

мя максимальной дилатации артерии составляло 72 ± 10 с и практически не изменялось в процессе лечения. Это позволило заключить, что индап обладает способностью увеличивать эндотелий-зависимую вазодилатацию артерий при регулярном лечении уже через 3 мес. терапии и сохраняет данную способность неизменной при дальнейшем наблюдении, в ответ на увеличение напряжения сдвига. Было установлено, что препарат не влиял на неизмененную эндотелий-независимую вазодилатацию, которая оценивалась после приема донатора NO (нитроглицерин 500 мкг): исходно $16,8 \pm 1,4\%$; через 6 мес. — $18,1 \pm 4,5\%$ $p=0,76$.

Через 24 недели терапии индапом в биохимическом анализе крови отмечено недостоверное увеличение уровня натрия (с $146,5 \pm 5,0$ до $147,4 \pm 4,3$ ммоль/л, $p=0,32$) и снижение уровня калия (с $4,4 \pm 0,5$ до $3,86 \pm 0,5$ ммоль/л, $p=0,01$) в сыворотке крови. Но ни у одного больного, что особенно важно, содержание калия не опустилось ниже нормальных значений. Исходно в наблюдаемой группе у 7 (35%) пациентов в биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня глюкозы крови, в среднем, до $6,3 \pm 0,3$ ммоль/л (по данным нашей лаборатории, за верхнюю границу нормы принят уровень глюкозы $5,7$ ммоль/л). На фоне лечения индапом отмечено недостоверное снижение уровня глюкозы до $5,9 \pm 0,6$ ммоль/л.

Что касается влияния препарата на липидный обмен, то шестимесячная терапия индапом не оказала существенного влияния на уровень общего холестерина (ОХ) у пациентов с исходно повышенным уровнем общего холестерина (за верхнюю границу нормы нами был принят уровень $6,2$ ммоль/л), которых оказалось 13 человек (65%). Уровень ОХ исходно составил $7,6 \pm 0,9$ ммоль/л, после 6-ти месяцев лечения — $7,2 \pm 1,9$ ммоль/л.

Выводы

Индап является высокоэффективным антигипертензивным препаратом для лечения пациентов с гипертонической болезнью I — II стадий.

Гипотензивный эффект индапа отмечается после одного месяца терапии, становится максимальным к третьему месяцу, достигнутый уровень АД сохраняется при более длительном лечении.

Препарат позитивно влияет на показатели суточного профиля АД — уменьшает индекс времени гипертензии, не увеличивает вариабельность АД в течение суток.

Индап оказывает положительное влияние на ауторегуляцию тонуса артерий, улучшая показатели вазодилататорной функции эндотелия и не изменяя ее скорости.

Метаболическая инертность индапа позволяет рекомендовать его больным гипертонической болезнью в сочетании с нарушениями обмена веществ.

Литература

1. Подзолков В. И., Платонова М. В., Булатов В. А. Клиническая эффективность индапамида у больных гипертонической болезнью // Русский медицинский журнал. - 2001. - Т.9, № 10.
2. Шилов А. М., Чубаров М. В., Князева С. А., Мельник М.В. Диуретики в лечении сердечно-сосудистой патологии // Русский медицинский журнал. - 2002. - Т. 9, № 10.
3. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. / «Сервье», Москва 1999: 99.
4. Ames R. P. // Am. J. Hypertens. - 1995. - V.8 (4, part 2) - P.77.
5. Leonetti G. et al. // Am. J. Cardiol. - 1990. - V. 65 (17) - P.67 - 71.
6. Gosse P., Sheridan D.J., Dubourg O. et al. Diuretics versus angiotensin – converting enzyme inhibitors in the regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the LIVE study. // Am. J. Hypertens. - 1999. - V.17 (S.3) - S. 73.
7. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. // «Медицина», Москва 2002: 86.

Abstract

The aim of the study was to investigate indap hypotensive efficacy, its influence on cardiac structural and functional changes, as well as on vascular tonus autoregulation, among patients with essential arterial hypertension. The participants were 20 patients with essential hypertension, Stage I-II, aged $50,3 \pm 6,7$. Twenty-four-hour blood pressure monitoring, brain magnetic resonance tomography, heart ultrasonography were performed. Endothelium-dependent and independent vasodilatation of a. brachialis (AB) was measured in reactive hyperemia and nitrate administration tests. After 24-week (6 months) indap therapy, a significant decrease in blood pressure level (24-hour monitoring results) and in left ventricular myocardial mass (from $178,3 \pm 49,3$ g to $165,7 \pm 75,1$ g, or by 7%), was registered.

The parameters of endothelial vasodilatory function improved: AB diameter increase risid from $4,3 \pm 2,2\%$ to $7,7 \pm 4,2\%$ ($p=0,002$).

Keywords: arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, left ventricular myocardial mass, endothelial dysfunction.

Поступила 05/03-2004