

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ОРГАНОПРОТЕКЦИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПРИ ТЕРАПИИ ИНДАПАМИДОМ

Стаценко М.Е., Щербакова Т.Г., Осипова А.О.

Волгоградский государственный медицинский университет, МУЗ ГКБ №3, Волгоград

Резюме

Оценивали динамику показателей суточного мониторирования артериального давления, структурно-функциональных параметров сердца, вариабельности ритма сердца (ВРС), функции почек, углеводного, жирового и пуринового обмена веществ, уровня калия крови, а также когнитивно-мнестической функции и качества жизни (КЖ) в процессе 12-недельной монотерапии индапамидом (Индап, «ПРО. МЕД. ЦС Прага», Чехия) артериальной гипертензии у больных пожилого возраста.

В исследование были включены 25 больных в возрасте от 60 до 74 лет с артериальной гипертензией (АГ) I-II степени. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиографическое исследование, изучалось функциональное состояние почек, ВРС, биохимические показатели, оценивалось КЖ и когнитивно-мнестические функции исходно и через 12 недель терапии.

Целевой уровень офисного АД достигнут у 86 % больных. Исследование СМАД продемонстрировало достоверное снижение систолического АД за сутки, день и ночь, диастолического АД в ночное время (исходное — $68,9 \pm 1,79$ мм рт. ст., после лечения — $63,74 \pm 1,83$ мм рт. ст.), нормализацию суточного профиля АД. В процессе 12-недельного лечения масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) уменьшилась с $224,31 \pm 12,83$ г до $209,11 \pm 9,58$ г, что составило 7 %. Достоверно снизился уровень суточной микроальбуминурии (исходно — $189 \pm 21,2$ мг/сут., после лечения — $123 \pm 20,3$ мг/сут.; $p < 0,05$). Встречаемость истощенного ФПР уменьшилась на 4,8 %. Лечение Индапом существенно не повлияло на вегетативный гомеостаз. Биохимические показатели углеводного, липидного и пуринового обмена в процессе лечения индапом достоверно не изменились. Наблюдалось незначительное снижение уровня калия в крови ($4,61 \pm 0,12/4,17 \pm 0,12$ соответственно). По результатам опросника MOS SF-36 уровень качества жизни у пациентов до лечения индапом составил $45,9 \pm 3,0$, после лечения — $47,9 \pm 3,2$ баллов. На фоне проведенной терапии Индапом отмечалось улучшение когнитивно-мнестических функций (балл шкалы отсроченного воспроизведения увеличился на 22%).

Индап является высокоэффективным антигипертензивным препаратом для лечения больных пожилого возраста с АГ I-II степени, обладающим органопротекторными свойствами и улучшающим качество жизни.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилые, органопротекция, качество жизни, индап.

Данные Всероссийской переписи населения 2002 года свидетельствуют об увеличении среднего возраста населения нашей страны. Артериальная гипертензия (АГ) является одной из актуальных проблем современной медицины и геронтологии. Анализ национальной репрезентативной выборки свидетельствует о том, что в России распространенность артериальной гипертензии (АД $> 140/90$ мм рт. ст.) после 60 лет превышает 60 %, а после 80 лет приближается к 80 % [1].

Артериальная гипертензия занимает ведущее место среди факторов риска (ФР) таких серьезных осложнений, как мозговой инсульт и инфаркт миокарда. Весьма существенная роль принадлежит АГ в возникновении ишемии миокарда, нарушений ритма сердца, сердечной декомпенсации, причиной которой является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) [2].

Артериальная гипертензия является наиболее частым фактором повреждения почечных структур у лиц

старше 60 лет, приводящим к гломерулосклерозу и развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) [3]. В США и странах Западной Европы артериальная гипертензия среди причин терминальной стадии ХПН занимает второе место после сахарного диабета [4].

Нефротропное действие антигипертензивных средств необходимо оценивать с учетом как прямого их воздействия на почечные структуры, так и во взаимодействии с изменением морфофункциональных параметров сердца, суточного профиля АД, состоянием вегетативного гомеостаза [5].

На сегодняшний день целью антигипертензивной терапии является не только снижение уровня артериального давления, но и коррекция функционального состояния органов-мишеней (сердце, почки, головной мозг). Важной характеристикой гипотензивного препарата является отсутствие неблагоприятного воздействия на липидный, углеводный и пуриновый

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Число больных	25
Мужчины/женщины	3/22
Средний возраст, лет	67,9 ± 1,1
Давность АГ, лет	14,8 ± 2,2
Изолированная систолическая АГ	10 человек (40%)
Систоло - диастолическая АГ	15 человек (60%)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/ м ²	28,47 ± 0,84
ИМТ > 25 кг/ м ²	19 человек (76%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	1 человек (4%)
ОНМК в анамнезе	3 человека (12%)
Наличие экстрасистолии	7 человек (28%)
Сердечная недостаточность I ФК (по NYHA)	11 человек (44%)
Сердечная недостаточность II ФК (по NYHA)	14 человек (56%)

обмен, а также уровень электролитов крови, в частности калия.

Многие современные антигипертензивные средства обладают сравнимой эффективностью в отношении контроля уровня АД, предупреждения преждевременной смерти и общей выживаемости больных. В этой ситуации особое значение приобретает такой интегральный критерий оценки эффективности препарата как качество жизни (КЖ) больного [6].

Целью нашего исследования было оценить динамику показателей суточного мониторирования артериального давления, структурно-функциональных параметров сердца, вегетативного статуса, функции почек, углеводного, жирового и пуринового обмена веществ, уровня калия крови, а также когнитивно-мнестической функции и качества жизни больных пожилого возраста в процессе 12-недельной монотерапии артериальной гипертензии индапамидом.

Материал и методы

В исследование были включены 25 больных в возрасте от 60 до 74 лет с артериальной гипертензией (АГ) I-II степени. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Из исследования исключались больные с симптоматической АГ, обменной (сахарный диабет, подагра) и воспалительной (пиелонефрит, гломерулонефрит) нефропатией, с нестабильной стенокардией и стенокардией напряжения III-IV ФК, постоянной формой мерцательной аритмии, перенесших инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до включения в исследование, пороками сердца, сердечной недостаточностью III-IV ФК по NYHA, аутоиммунными и эндокринными заболеваниями, печеночной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, непереносимостью индапамида в анамнезе.

Всем больным за 3-е суток (диуретики — за 7 суток) до исследования отменялись гипотензивные

препараты; период наблюдения — через 4 и 12 недель терапии.

Всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД при помощи аппарата АВРМ-04 фирмы «Meditech» (Венгрия) с осциллометрической регистрацией АД. Анализировались показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления за сутки, день и ночь, показатели вариабельности АД, индексы времени и индексы площади, суточный индекс (СИ), пульсовое АД, а также величина и скорость утреннего подъема систолического и диастолического АД.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили по общепринятой методике на аппарате «VOLUSON 530-D» (США). Оценивали конечный диастолический (КДР) и систолический (КСР) размеры левого желудочка (ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки (ТЗС) левого желудочка, размеры левого предсердия, фракцию выброса (ФВ) левого желудочка и показатели, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ. По формуле R.B. Devereux вычисляли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и ее индекс (ИММЛЖ).

Функциональное состояние почек оценивалось по уровню креатинина сыворотки крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в пробе Реберга-Тареева, путем определения почечного функционального резерва (ФПР), микроальбуминурии (МАУ).

Вариабельность ритма сердца исследовалась при записи коротких, 5-минутных участков ЭКГ (аппаратно-программный комплекс «Варикард-1.0», Россия) утром в состоянии покоя и при проведении активной 5-минутной ортостатической пробы.

Уровни калия, мочевой кислоты, глюкозы, холестерина и триглицеридов в крови определяли в начале и в конце 12-недельного курса терапии.

Оценку качества жизни проводили согласно опроснику MOS SF-36. Параметры когнитивно-мнестической функции оценивались с использованием

Таблица 2

Влияние Индапа на показатели СМАД у пожилых больных с АГ

Показатели	Исходно	Через 3 месяца лечения	Δ%
САД сутки	138,26 ± 1,67	127,79 ± 2,16	-7,58•
ДАД сутки	76,26 ± 1,94	73,1 ± 1,82	- 4,21
САД день	143,1 ± 1,45	133,05 ± 2,21	-6,99•
ДАД день	80,3 ± 2,12	78,11 ± 1,97	-2,75
САД ночь	130,63 ± 3,08	117,47 ± 2,69	-10,07•
ДАД ночь	68,9 ± 1,79	63,74 ± 1,83	-7,49•
ВСАД сутки	16,47 ± 0,61	16,21 ± 0,94	- 1,6
ВДАД сутки	11,63 ± 0,60	11,89 ± 0,73	2,26
ИВСАД сутки	67,11 ± 4,08	41,84 ± 5,2	-37,7•
ИВДАД сутки	38,11 ± 5,86	24,26 ± 5,47	- 36,33
ИВСАД день	65,21 ± 4,06	43,11 ± 5,45	- 33,9•
ИВДАД день	34,47 ± 6,09	25,79 ± 5,99	- 25,19
ИВСАД ночь	71,47 ± 5,54	38,68 ± 6,82	- 45,9•
ИВДАД ночь	44,63 ± 7,2	21,11 ± 5,63	- 52,71•
ИПСАД сутки	286,53 ± 29,58	141,79 ± 24,10	- 50,51•
ИПДАД сутки	87,53 ± 18,04	58,47 ± 16,79	- 33,19
ИПСАД день	272,53 ± 25,65	145,58 ± 25,43	- 46,58•
ИПДАД день	83,89 ± 19,94	57,47 ± 17,05	- 31,49
ИПСАД ночь	328,21 ± 58,60	126,74 ± 35,93	- 61,39•
ИПДАД ночь	106,74 ± 18,6	53,90 ± 18,7	- 49,5•
ЧСС сутки	69,84 ± 1,71	71,32 ± 1,63	2,11
ПАД сутки	62,11 ± 2,23	54,89 ± 1,98	-11,61•
СУП САД	25,4 ± 3,06	22,5 ± 3,04	-11,37
СУП ДАД	21,1 ± 1,90	14,7 ± 1,80	- 30,64•

Примечание: • – $p < 0,05$; Δ – степень изменения показателя в %.

краткой шкалы исследования психического статуса – MMSE (Mini-mental scale examination) до и после проведенной терапии [7].

Все пациенты получали препарат Индап («ПРО. МЕД. ЦС Прага», Чехия) в суточной дозе 2,5 мг (1 капсула) 1 раз в сутки (утром).

Результаты исследования обрабатывались при помощи пакета статистических программ MS EXCEL 2003, реализованных на PC IBM Pentium III. Данные представлены в виде $M \pm m$. Разница показателей между группами оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента, при необходимости использовались непараметрические методы статистики. Достоверными считали различия при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При терапии Индапом пациентов пожилого возраста с АГ I-II степени целевой уровень офисного АД достигнут через 4 недели у 46 % больных, через 12 недель – у 86 %

Анализ показателей СМАД выявил достоверное снижение САД за сутки (исходное – $138,26 \pm 1,67$ мм рт. ст.; после лечения – $127,79 \pm 2,16$ мм рт. ст.) в дневные и ночные часы, ДАД в ночное время (исходное – $68,9 \pm 1,79$ мм рт. ст., после лечения – $63,74 \pm 1,83$ мм рт. ст.) (табл. 2). Повышенная вариабельность АД тесно коррелирует с повреждением органов мишеней, в

связи с чем одним из требований к антигипертензивному препарату является отсутствие неблагоприятного влияния на вариабельность АД [1]. На фоне лечения Индапом не отмечено достоверного изменения вариабельности как САД (ВСАД), так и ДАД (ВДАД).

Зафиксировано достоверное уменьшение показателей «нагрузки давлением» – индекса времени САД (ИВСАД) за сутки, день и ночь – на 37,7%, 33,9% и 45,9% соответственно; индекса времени ДАД (ИВДАД) – на 52,71% и индекса площади ДАД (ИПДАД) – на 49,5 % в ночные часы.

При оценке суточного профиля как САД, так и ДАД, выявлено заметное увеличение процента лиц с величиной суточного индекса более 10% (рис. 1, 2). Для пациентов с АГ это прогностически более благоприятно, так как именно отсутствие ночного снижения АД является причиной органических поражений [8].

По окончании лечения наблюдалось достоверное снижение скорости утреннего подъема ДАД ($21,1 \pm 1,9$ – исходный, $14,7 \pm 1,8$ – конечный показатель). Скорость утреннего подъема САД уменьшилась на 11%. Зарегистрированная динамика свидетельствует об уменьшении риска развития сердечно-сосудистых катастроф в утренние часы на фоне терапии Индапом.

После 12-недельной терапии Индапом выявлена отчетливая тенденция к уменьшению полостных раз-

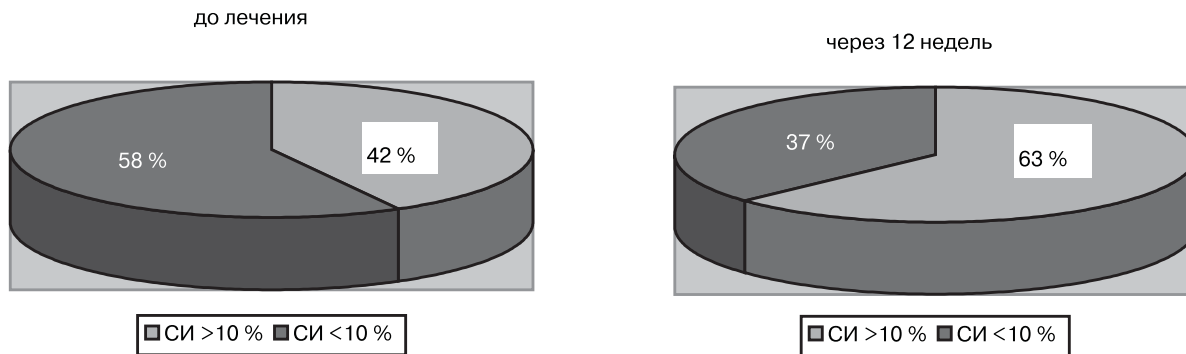


Рис. 1 Динамика суточного профиля САД на фоне терапии индапомом.

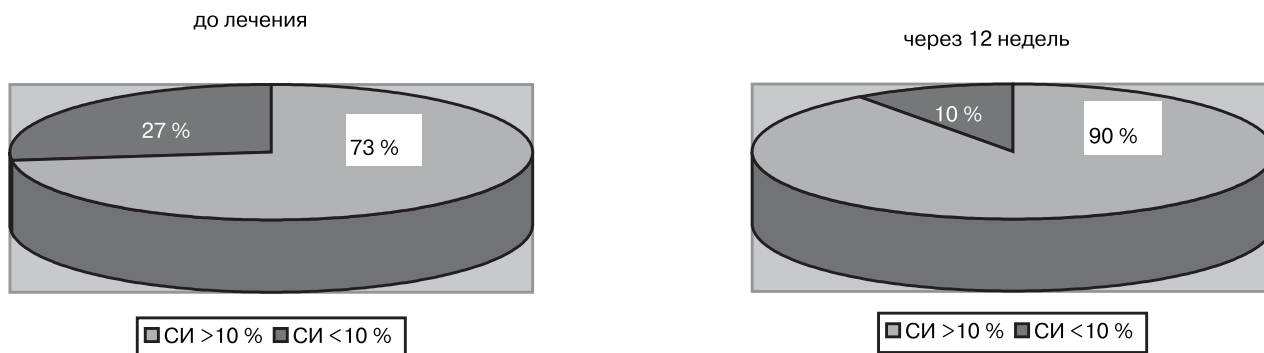


Рис. 2. Динамика суточного профиля ДАД на фоне терапии индапомом.

Примечание: достоверность различий с показателями до лечения – $p < 0,05$.

меров левого желудочка, достоверная для конечного систолического размера (исходно КСР – $34,5 \pm 0,07$, в конце терапии – $32,3 \pm 0,06$ мм), достигнуто достоверное сокращение размера полости левого предсердия с $35,4 \pm 0,70$ до $33,3 \pm 0,54$ мм. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) уменьшился со $129,75 \pm 6,6$ г/м² до $121 \pm 4,93$ г/м², что составило 7 %. Исходно 28% больных имели нормальную геометрию левого желудочка (НГ). Концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГ) и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГ) выявлялись у 24% и 43% пациентов соответственно, а концентрическое ремоделирование ЛЖ (КР) – у 5% больных. По окончании терапии Индапом количество больных с нормальной геометрией ЛЖ возросло до 48%, что ассоциировалось с уменьшением процента лиц с прогностически наиболее неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ (КГ– на 6%, ЭГ– на 14%). В 40 % случаев регрессу ГЛЖ сопутствовала нормализация суточного профиля АД.

На фоне терапии обнаружено достоверное увеличение фракции выброса левого желудочка (от $55,5 \pm 1,18$ до $59 \pm 1,24$ %). Лечение индапом приводило к улучшению диастолической функции левого желудочка (изменения недостоверны).

Достоверных изменений уровня креатинина крови и СКФ не выявлено – последняя исходно составляла $70 \pm 5,7$, после лечения – $73,9 \pm 7,5$ мл/мин/1,73 м².

Наиболее ранним маркером поражения почек является микроальбуминурия (МАУ). МАУ принято считать выделение с мочой 30-300 мг альбумина в сутки. Предполагается, что МАУ отражает наличие в организме генерализованной эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе как увеличения риска возникновения и прогрессирования атеросклероза, так и поражения почек с развитием почечной недостаточности [9].

В конце 12-недельного курса лечения зарегистрировано достоверное снижение уровня суточной микроальбуминурии (рис.3). Встречаемость истощенного ФПР после лечения уменьшилась на 4,8 %, что свидетельствует об улучшении внутриклубочковой гемодинамики почек, снижении интрагломерулярной гипертензии.

При анализе показателей ВРС отмечена тенденция к уменьшению параметров, характеризующих симпатическую составляющую, и повышение общей ВРС. Величина среднего квадратичного отклонения ЧСС (СКО) на фоне лечения Индапом увеличилась с $26,5 \pm 2,1$ до $27,4 \pm 1,9$ мс. Обращает на себя внимание достоверное уменьшение отношения LF/HF (исходно – $5,2 \pm 0,75$; после лечения – $2,7 \pm 0,68$), что говорит о благоприятном влиянии Индапа на вегетативный гомеостаз больных, и что связывают с уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений [10].

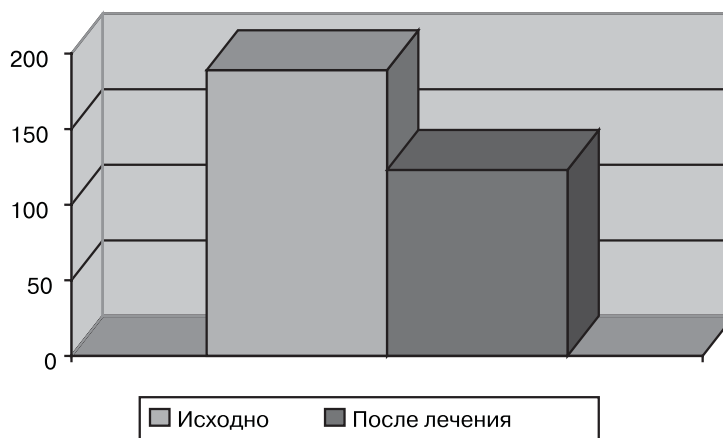


Рис.3 Динамика суточной микроальбуминурии на фоне 12-недельной терапии индапом.

Примечание: достоверность различий с показателями до лечения – * $p < 0,05$.

Биохимические показатели углеводного, липидного и пуринового обмена в процессе лечения индапом достоверно не изменились. Наблюдалось незначительное снижение уровня калия в крови ($4,61 \pm 0,12 / 4,17 \pm 0,12$ соответственно), однако эти изменения укладывались в рамки нормальных значений.

По результатам опросника MOS SF-36, уровень качества жизни пациентов до лечения индапом составлял $45,9 \pm 3,0$, после лечения – $47,9 \pm 3,2$ баллов. При анализе по отдельным шкалам прослеживалась отчетливая позитивная динамика по следующим из них: ролевого физического и эмоционального функционирования (увеличение балла оценки на 7% и 6% соответственно), общего здоровья и жизнелюбия – на 7% по каждой из них.

На фоне проведенной терапии Индапом отмечался рост ряда показателей, отражающих улучшение состояния когнитивно-мнестических функций. Наиболее благоприятная динамика наблюдалась со стороны шкалы отсроченного воспроизведения (увеличение балла оценки на 22%). Важность этого факта определяется тем, что артериальная гипертензия у пожилых людей способствует развитию деменции, которая резко ухудшает качество жизни больных, их социальную адаптацию и существенно повышает затраты на лечение [11].

Выводы

1. Индап является высокоэффективным антигипертензивным препаратом для лечения больных пожилого возраста с АГ I-II степени, обладающим органопротекторными свойствами. Препарат благоприятно влияет на показатели СМАД: способствует нормализации суточного профиля АД, снижает показатели «нагрузки давлением», не увеличивает вариабельность АД, уменьшает скорость утреннего подъема САД и ДАД.

2. Терапия Индапом в течение 3-х месяцев оказывает органопротекторное действие на морфо-функциональное состояние сердца: сокращаются полостные размеры левого желудочка и левого предсердия, уменьшается ГЛЖ, нормализуется геометрия ЛЖ, улучшается сократительная способность сердечной мышцы, отмечается благоприятное влияние на диастолическую функцию левого желудочка. Терапия Индапом пожилых больных с АГ сопровождается улучшением функционального состояния почек: достоверно снижается уровень МАУ и нормализуется внутриклубочковая гемодинамика.

3. Лечение Индапом в течение 12 недель существенно не влияет на вегетативный гомеостаз. Индап не вызывает значимых изменений липидного, углеводного, пуринового и электролитного обмена. Лечение Индапом ассоциируется с улучшением качества жизни и показателей когнитивно-мнестических функций, что особенно актуально для больных пожилого возраста.

Литература

1. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Особенности артериальной гипертензии в старческом возрасте// Consilium medicum 2004; 6(12): 888-893.
2. Вартанян Е.А., Барт Б.Я., Дергунова Е.Н. и др. Структурно-функциональное состояние левых отделов сердца у больных артериальной гипертензией до и в процессе комбинированной антигипертензивной терапии// Кардиоваскулярная терапия и профилактика - 2004; 3(3), ч. II: 56-58.
3. Борисов И.А. Патология почек у лиц пожилого и старческого возраста. Автореферат дис. ...д-ра мед. наук Москва.: 1990. — С. 41.
4. Кобалава Ж.Д., Дмитрова Т.Б. Кардиоренальный синдром// Русский медицинский журнал 2003; 11(12): 699-702.
5. Стаценко М.Е. Нефротропное действие антигипертензивных средств Автореферат дис. ...д-ра мед. наук Волгоград.; 1999. — С. 40.
6. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Издательский дом «Нева»; М.: «ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир», 2002. — С. 320.
7. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. Москва: Геотар-Мед. 2003. — С.150.
8. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Москва.: 1999. — С. 234.
9. Stuvling E.M., Bakker S.J., Hilleg H.X. et al. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? // Nephrol Dial Transplant- 2005; 20: 497-508.
10. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей риска развития заболеваний — Москва.: Медицина, 1997. — С. 237.
11. Остроумова О.Д., Корсакова Н.К., Баграмова Ю.А. Деменция и артериальная гипертензия у пожилых больных: возможности препарата Физиотенз// Русский медицинский журнал. - 2002; 10 (1(145)): 7-10.

Abstract

The authors assessed dynamics of 24-hour blood pressure monitoring (BPM), structural and functional cardiac parameters, heart rate variability (HRV), renal function, carbohydrate, lipid, and purine metabolism, potassium level, as well as cognitive-mnemonic function and quality of life (QoL), during 12-week indapamide monotherapy (Indap, PRO MED CS Praha, Czech Republic) in elderly patients with arterial hypertension (AH).

The study included 25 patients aged 60-74 years, with Stage I-II AH. All participants underwent 24-hour BPM, echocardiography, renal function and HRV assessment, measurement of biochemical parameters, QoL and cognitive-mnemonic functions at baseline and after 12 weeks of therapy.

Target office BP level was achieved in 86% of the patients. According to 24-hour BPM results, systolic BP significantly decreased in 24 hours, in daytime and nighttime, diastolic BP — in nighttime only (at baseline - $68,9 \pm 1,79$ mm Hg, after 12-week treatment - $63,74 \pm 1,83$ mm Hg). Circadian BP profile had normalized. Left ventricular myocardial mass reduced from $224,31 \pm 12,83$ to $209,11 \pm 9,58$ g, by 7%. Moreover, 24-hour microalbuminuria significantly reduced — from $189 \pm 21,2$ to $123 \pm 20,3$ mg/d ($p < 0,05$). Prevalence of compromised renal functional reserve decreased by 4,8%. Indap therapy did not affect autonomous homeostasis. Biochemical parameters of carbohydrate, lipid, and purine metabolism did not change significantly during indapamide treatment. Potassium level decreased slightly: from $4,61 \pm 0,12$ to $4,17 \pm 0,12$ mmol/l. QoL, measured by MOS SF-36 questionnaire, improved from $45,9 \pm 3,0$ to $47,9 \pm 3,2$ points. Indap treatment was also associated with cognitive-mnemonic function improvement by 2%.

Indap is a highly effective antihypertensive agent for treating Stage I-II AH elderly patients. It also demonstrates organoprotective effects and improves QoL.

Keywords: Arterial hypertension, elderly, organoprotection, quality of life, Indap.

Поступила 28/04-2006