

Влияние сосудистого ремоделирования и вариабельности ритма сердца на антигипертензивный и кардиоваскулярные эффекты индапамида ретард у больных гипертонической болезнью

Б.Г. Искендеров, О.Н. Сисина, Т.М. Шibaева*

ГОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Росздрава», Пенза, Россия

*Медицинский институт при Пензенском государственном университете, Пенза, Россия

Искендеров Б.Г. — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики; Сисина О.Н. — доцент кафедры терапии, общей врачебной практики и эндокринологии, кандидат медицинских наук; Шibaева Т.М. — ассистент кафедры внутренних болезней Пензенского медицинского института, кандидат медицинских наук.

Контактная информация: Пензенский институт усовершенствования врачей, ул. Стасова, д. 8А, Пенза, Россия, 440060, Тел.: 8 906 399 5672. Факс: (8412) 96–45–44. E-mail: giuv@sura.ru (Искендеров Бахрам Гусейнович).

Резюме

Цель исследования — сравнить антигипертензивный, кардио- и вазопротективные эффекты индапамида ретард в зависимости от ремоделирования сосудов и вариабельности ритма сердца (ВРС) у больных гипертонической болезнью (ГБ). **Материал и методы.** Изучали динамику структурно-функциональных показателей сердца и плечевой артерии (ПА), суточного профиля артериального давления (АД) и ВРС при терапии индапамидом ретард (Арифон ретард, «Лаборатории Сервье») в течение шести месяцев. С этой целью больные были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 37 больных без признаков ремоделирования ПА, 2-ю группу — 48 больных со структурно-функциональными изменениями ПА. Больным проводили суточное мониторирование АД и электрокардиографическое, эхокардиографическое исследования и ультразвуковое импульсное исследование ПА. **Результаты.** Выявлено, что антигипертензивный эффект индапамида ретард в сравниваемых группах достоверно не различается. При этом во 2-й группе отмечен регресс ремоделирования ПА и увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации, а в 1-й группе выявлены высокодостоверные сдвиги показателей ВРС, свидетельствующие о подавлении симпатической гиперактивности. **Заключение.** Показано, что при отсутствии ремоделирования сосудов кардиопротективный и антигипертензивный эффекты индапамида ретард реализуются за счет модификации вегетативного дисбаланса, а при наличии ремоделирования сосудов преобладает роль прямого сосудистого эффекта.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, индапамид ретард, сосудистое ремоделирование, вариабельность ритма сердца.

Impact of vascular remodeling and of heart rate variability on antihypertensive and cardiovascular effects of indapamide retard in hypertensive patients

B.G. Iskenderov, O.N. Sisina, T.M. Shibaeva*

Penza Institute of Postgraduate Medical Training, Penza, Russia

*Medical Institute of Penza State University, Penza, Russia

Corresponding author: Penza University of Advanced Medical Training, 8A Stasov st., Penza, Russia, 440060. Fax: (8412) 96–45–44. E-mail: giuv@sura.ru (Iskenderov Bahram, MD, PhD, Professor at Therapy, Cardiology and Diagnostics Department at Penza University of Advanced Medical Training).

Abstract

Objective. To compare the antihypertensive and cardiovascular protection effects of Indapamide retard in response to arterial remodeling and heart rate variability (HRV) in hypertensive patients. **Design and methods.** Structural and functional indices of heart and brachial artery (BA) by ultrasound examination, circadian blood pressure (BP) rhythm and HRV by 24-hour ECG and BP monitoring were assessed at baseline and after 6-month therapy with Indapamide retard. Patients were divided into 2 groups: 1st group included 37 patients without arterial remodeling; 2nd group — 48 patients with arterial remodeling. **Results.** Antihypertensive effect of Indapamide retard did not differ in groups. Changes of HRV indices were significantly higher in 1st group, but the regression of vessel remodeling and increasing of endothelium-dependent vasodilation were

significant in 2nd group. **Conclusion.** This study shows that cardiac protection and antihypertensive effects of Indapamide retard realize through autonomic modulation effect in absence of vascular remodeling, but direct vascular effect is observed in patients with vascular remodeling.

Key words: arterial hypertension, Indapamide retard, vessel remodeling, heart rate variability.

Статья поступила в редакцию: 29.01.10. и принята к печати: 02.03.10.

Введение

Более полувека тиазидовые диуретики остаются одним из ключевых классов гипотензивных препаратов в лечении артериальной гипертензии (АГ), что объясняется патогенетической обоснованностью и высокой эффективностью их применения [1–2]. Стабильный гипотензивный эффект тиазидных диуретиков достигается за счет выраженного натрийуретического действия [1, 3], хотя усиление диуреза не является тактической целью применения диуретиков при АГ [4].

В последнее десятилетие лечение АГ нельзя представить без широкого применения нового тиазидоподобного диуретика — индапамида, максимально адаптированного для лечения АГ [1, 4]. В результате проведенных многоцентровых клинических исследований у больных АГ уточнены рекомендуемые безопасные дозы индапамида с позиции развития гипокалиемии и создана ретардная форма препарата Арифон ретард, «Лаборатории Сервье», для оптимизации длительности гипотензивного эффекта, а также раскрыты дополнительные сосудистые механизмы его гипотензивного эффекта [4–5].

Это проявляется в виде уменьшения вазоконстрикции, вызываемой повышенной реактивностью сосудов из-за высокого содержания натрия в их стенке в ответ на действие катехоламинов [1, 3]. Кроме того, индапамид обладает вазодилатирующим действием, вызываемым усилением синтеза простагландина E₂ и простациклина, которые активируют депрессорное звено каликреин-кининовой системы [6]. Также установлено, что индапамид является единственным диуретиком, обладающим прямым сосудистым эффектом, вызванным уменьшением поступления ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов, то есть имеет свойство

антагониста кальция [2, 4]. Все это позволило широко использовать ретардную форму индапамида при моно- и комбинированной антигипертензивной терапии различных категорий лиц с АГ [7]. Согласно современным рекомендациям индапамид ретард является препаратом первой линии в лечении АГ [5–6].

Несмотря на различные сосудистые механизмы индапамида, его вазопротективные эффекты при АГ изучены недостаточно. Наиболее выраженное сосудистое действие индапамида доказано у больных с изолированной систолической АГ, что считается специальным показанием для его применения [5, 8]. Однако представляет большой интерес изучение антигипертензивного, кардио- и вазопротективного эффектов индапамида, особенно при отсутствии атеросклеротических поражений артерий при АГ.

Цель исследования

Целью исследования явилась оценка антигипертензивного, кардио- и вазопротективных эффектов индапамида ретард с учетом ремоделирования сосудов и вариабельности ритма сердца при гипертонической болезни (ГБ).

Материалы и методы

В открытое клиническое исследование были включены 85 больных (48 мужчин и 37 женщин) ГБ I–II стадии и систолодиастолической АГ I–II степени [6]. Возраст больных составил от 37 до 63 лет и в среднем — 54,7 ± 5,2 года. После скринингового обследования и отмены гипотензивных препаратов на 5–7 суток (период «вымывания») больных разделили на 2 группы. В 1-ю группу вошли 37 больных с нормальными структурно-

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ

Характеристика	1-я группа n = 37	2-я группа n = 48	Всего n = 85
Мужчины/женщины, n	20/17	28/20	48/37
Возраст, годы (M ± SD)	49,5 ± 4,8	54,7 ± 5,2	52,9 ± 5,1
Давность ГБ, годы (M ± SD)	5,3 ± 0,9	5,7 ± 1,1	5,5 ± 1,0
I стадия ГБ, n/%	27/73,0	-	27/31,8
II стадия ГБ, n/%	10/27,0	48/100,0	58/68,2
САД, мм рт. ст. (M ± SD)	163,2 ± 8,1	166,5 ± 8,5	164,8 ± 8,4
ДАД, мм рт. ст. (M ± SD)	102,4 ± 5,7	103,1 ± 6,0	102,6 ± 6,2
ГЛЖ, n/%	10/27,0	23/47,9	33/38,8
Толщина КИМ, мм	0,83 ± 0,07	1,07 ± 0,09	-
ЭЗВД, %	9,82 ± 0,59	6,93 ± 0,43	-
Курение, n/%	15/40,5	23/47,9	38/44,7
ИМТ > 25 кг/м ² , n/%	11/28,9	16/33,3	27/31,8

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; КИМ — комплекс интима-медиа; ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация; ИМТ — индекс массы тела.

функциональными показателями плечевой артерии (ПА), а 2-ю группу — 48 больных со структурными изменениями сосудистой стенки и/или нарушенной вазомоторной функцией. Клиническая характеристика больных показала, что по возрастному-половому признаку, стадии и давности ГБ, а также по средним показателям систолического и диастолического АД (САД, ДАД) сравниваемые группы были сопоставимы (табл. 1). Однако во 2-й группе средние показатели толщины комплекса интимы-медиа (КИМ) ПА и эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) по сравнению с 1-й группой отличались высокостатистически. Кроме того, частота гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), курения и избыточной массы тела (ИМТ) во 2-й группе преобладали. Интересно, что в 1-й группе при отсутствии признаков ремоделирования сосудов ГЛЖ выявляется в 27,0 % случаев, во 2-й группе, наоборот, при наличии ремоделирования сосудов ГЛЖ отсутствует в 52,1 % случаев. По данным суточного мониторингирования АД (СМАД), у 41,2 % суточный профиль АД соответствовал типу диппер и у 58,8 % — типу нон-диппер. В 1-й группе преобладали больные с суточным профилем АД типа диппер, чем во 2-й группе (48,6 % против 36,4 %), а во 2-й группе, наоборот, больные с типом нон-диппер составили большую часть (63,6 % против 51,4 %).

Критериями исключения из исследования являлись: симптоматические АГ; АГ «белого халата»; пациенты с ответом на прием плацебо; наличие сахарного диабета; хроническая сердечная недостаточность выше ПА стадии и II функционального класса; постоянная форма фибрилляции предсердий и частая экстрасистолия. Больным исходно и после шести месяцев терапии индапамидом ретард (Арифон ретард, «Servier», Франция) в дозе 1,5 мг/сут. проводились инструментальные исследования.

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате ALOKA 1700 SSD (Япония), оснащенном фазированным электронным датчиком, в режиме В- и М-сканирования по стандартной методике. Определяли размеры полости ЛЖ — конечный систолический и конечный диастолический объемы (КСО ЛЖ, КДО ЛЖ) по формуле L. Teicholz et al. [9], толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗСЛЖ), фракцию выброса (ФВ), сердечный индекс (СИ) и удельное периферическое сопротивление (УПС). Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычисляли по формуле R. Devereux et al. [10]. ГЛЖ определяли при величине индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) более 125 г/м² у мужчин и более 110 г/м² у женщин.

Вазомоторную функцию сосудистой стенки эндотелия изучали с помощью доплеровского импульсного сканирования плечевой артерии (ПА), используя неинвазивный метод — создание реактивной гиперемии, предложенный D.S. Celermajer et al. [11]. ПА визуализировали в продольном сечении на 2–10 см дистальнее локтевого сгиба. Вычисляли диаметр просвета ПА, толщину КИМ, соотношение толщины КИМ к просвету ПА (индекс С/П) и максимальную линейную скорость кровотока (V_{max}) в исходном и после реактивной гиперемии. ЭЗВД определяли как соотношение диаметра ПА до и после 5-минутной

механической окклюзии ПА и эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭЗВД) — по релаксации сосуда на сублингвальный прием 0,5 мг нитроглицерина.

СМАД проводили по общеизвестным рекомендациям [12] и на аппарате МнСДП (Россия). АД регистрировалось с интервалом 15 мин. днем и 30 мин. ночью. Период бодрствования и сна выставлялся индивидуально в реальном времени и полученные данные анализировались с учетом дневников самонаблюдения. Вычисляли среднесуточные показатели САД и ДАД (СрСАД, СрДАД); частоту сердечных сокращений (ЧСС); степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД; вариабельность САД и ДАД (VarСАД, VarДАД); индексы времени «нагрузки давлением» (ИВ САД, ИВ ДАД); величину утреннего подъема (ВУП) САД и ДАД; соотношение остаточного гипотензивного эффекта к максимальному эффекту (индекс t/p, %). С учетом величины суточного индекса САД и ДАД определяли типы суточного профиля АД.

Вариабельность ритма сердца (ВРС) изучали при холтеровском мониторингировании ЭКГ с помощью аппарата «Astracard®» (Россия) [13]. Анализ временных и спектральных показателей ВРС производили в пяти минутных отрезках при 24-часовой записи ЭКГ и с учетом рекомендаций рабочей группы Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества по кардиостимуляции и электрофизиологии (1996). Определяли следующие временные показатели ВРС: 1) средняя продолжительность синусовых интервалов R-R (NN); 2) стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R (SDNN); 3) средняя для стандартных отклонений от средних значений интервалов NN на всех 5-минутных участках записи ЭКГ (SDNN index); 4) среднее квадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R (RMSSD); 5) процент от общего количества последовательных пар интервалов R-R, различающихся более чем на 50 мс (pNN50). Спектральные показатели ВРС были получены после выполнения быстрого преобразования Фурье, определяли следующие параметры: высокочастотный компонент (HF); низкочастотный компонент (LF); очень низкочастотный компонент (VLF); соотношение LF/HF. Мощность колебаний интервалов R-R рассчитывали как площадь под кривой спектра в соответствующих диапазонах частот. Также вычисляли нормализованные единицы частотных компонентов HF и LF (HF_n, %; LF_n, %) для нивелирования влияния на них общей мощности.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6.0 for Windows. Для оценки достоверности средних показателей в сравниваемых группах применяли непараметрический критерий U Манна-Уитни. Данные были представлены в виде M ± SD. Различия считали достоверными при p < 0,05.

Результаты

По результатам повторного СМАД, проведенного на фоне терапии индапамидом ретард, в 1-й группе целевые уровни АД были достигнуты у 51,4 % больных,

Таблица 2

**СРАВНЕНИЕ ДИНАМИКИ СРЕДНЕСУТОЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНДАПАМИДОМ РЕТАРД (М ± SD)**

Показатели	1-я группа (n = 37)		2-я группа (n = 48)	
	Исход	Лечение	Исход	Лечение
СрСАД, мм рт. ст.	163,2 ± 9,1	136,5 ± 7,8**	166,5 ± 9,0	135,1 ± 7,6**
СрДАД, мм рт. ст.	102,4 ± 6,4	87,4 ± 5,6**	103,1 ± 6,2	88,1 ± 5,4**
СНС САД, %	22,6 ± 3,2	25,5 ± 3,3	19,4 ± 2,1	25,9 ± 3,1*
СНС ДАД, %	20,3 ± 2,9	22,4 ± 3,2	18,3 ± 2,1	23,4 ± 2,7*
ИБ САД, %	75,7 ± 6,5	25,2 ± 3,5***	84,7 ± 6,2	24,2 ± 3,1***
ИБ ДАД, %	59,4 ± 4,1	21,0 ± 2,9***	70,4 ± 3,8	22,0 ± 2,6***
Вар. САД, мм рт. ст.	14,5 ± 1,6	13,4 ± 1,5	11,8 ± 1,6	12,5 ± 1,4
Вар. ДАД, мм рт. ст.	12,4 ± 1,2	11,6 ± 1,4	10,8 ± 1,2	11,4 ± 1,5
ВУП САД, мм рт. ст.	37,6 ± 3,4	29,6 ± 3,2**	32,5 ± 3,6	28,6 ± 2,6
ВУП ДАД, мм рт. ст.	22,3 ± 2,1	18,5 ± 1,7*	18,8 ± 2,0	16,7 ± 2,3
Индекс t/p, %	-	70,4 ± 5,8	-	63,2 ± 5,1
ЧСС, уд./мин.	73,9 ± 6,3	71,6 ± 5,7	71,3 ± 6,8	69,4 ± 5,6

Примечание: СрСАД/СрДАД — среднесуточное систолическое/диастолическое артериальное давление; СНС САД/ДАД — степень ночного снижения САД/ДАД; ИБ САД/ДАД — индекс времени «нагрузки давлением» САД/ДАД; Вар. САД/ДАД — вариабельность САД/ДАД; ВУП САД/ДАД — величина утреннего подъема САД/ДАД; ЧСС — частота сердечных сокращений. Достоверность различий показателей до и после лечения в группах обозначена звездочкой: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Таблица 3

**ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ
НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНДАПАМИДОМ РЕТАРД В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ (М ± SD)**

Показатели	1-я группа (n = 37)		2-я группа (n = 48)	
	Исход	Лечение	Исход	Лечение
Диаметр ПА, мм	4,53 ± 0,41	4,61 ± 0,38	4,28 ± 0,36	4,56 ± 0,43
Толщина КИМ, мм	0,83 ± 0,07	0,81 ± 0,09	1,07 ± 0,09	0,93 ± 0,07*
Индекс С/П, усл. ед.	0,18 ± 0,02	0,17 ± 0,03	0,26 ± 0,03	0,20 ± 0,02***
V _{max} , м/сек.	0,51 ± 0,06	0,46 ± 0,04	0,74 ± 0,05	0,58 ± 0,03***
ЭЗВД, %	9,82 ± 0,59	10,41 ± 0,65	6,93 ± 0,43	8,74 ± 0,55**
ЭНЗВД, %	18,93 ± 1,85	19,50 ± 1,76	15,70 ± 1,26	18,03 ± 1,38*
УПС, дин•с•см ⁻⁵ /м ²	1087,1 ± 68,5	943,2 ± 54,3*	1246,1 ± 79,5	987,5 ± 81,4***

Примечание: ПА — плечевая артерия; КИМ — комплекс интима-медиа; С/П — соотношение толщины стенки (КИМ) к диаметру просвета артерии; V_{max} — максимальная скорость потока; ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация; ЭНЗВД — эндотелий-независимая вазодилатация; УПС — удельное периферическое сопротивление. Достоверность различий показателей до и после лечения в группах обозначена звездочкой: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Таблица 4

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНДАПАМИДОМ РЕТАРД В
СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ (М ± SD)**

Показатели	1-я группа (n = 37)		2-я группа (n = 48)	
	Исход	Лечение	Исход	Лечение
R-R, мс	769,2 ± 69,5	835,0 ± 84,7	855,1 ± 76,3	896,0 ± 82,7
SDNN, мс	65,2 ± 4,1	82,5 ± 3,9**	58,9 ± 3,5	64,2 ± 3,8
SDNN index, мс	24,0 ± 1,7	42,4 ± 2,4**	26,5 ± 1,8	33,0 ± 2,3
RMSSD, мс	20,4 ± 1,5	29,7 ± 2,2*	15,9 ± 1,1	17,2 ± 1,3
pNN50, %	13,6 ± 1,2	17,9 ± 1,5*	14,8 ± 1,5	16,0 ± 2,1
HF, мс ²	165,6 ± 10,5	178,5 ± 13,6	146,0 ± 12,5	151,5 ± 13,4
LF, мс ²	328,4 ± 24,8	242,6 ± 21,2**	268,1 ± 21,4	220,2 ± 18,4*
LF/HF, усл.ед.	2,1 ± 0,2	1,5 ± 0,1**	1,8 ± 0,1	1,5 ± 0,1*
VLF, мс ²	1176,5 ± 75,4	1367,0 ± 87,3*	1054,2 ± 79,5	1206,4 ± 84,1*
HF _n , %	27,7 ± 2,0	43,7 ± 3,0**	34,6 ± 2,7	38,4 ± 3,1
LF _n , %	70,3 ± 4,2	55,1 ± 3,6**	64,1 ± 3,8	60,5 ± 4,0

Примечание: R-R — средняя продолжительность синусовых интервалов R-R; SDNN — стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R; SDNN index — средняя для стандартных отклонений от средних значений интервалов NN на всех 5-минутных участках записи ЭКГ; RMSSD — среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R; pNN50 — процент от общего количества последовательных пар интервалов R-R, различающихся более чем на 50 мс; HF — высокочастотный компонент; LF — низкочастотный компонент; VLF — очень низкочастотный компонент; HF_n и LF_n — нормализованные единицы частотных компонентов HF и LF. Достоверность различий показателей до и после лечения в группах обозначена звездочкой: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

и ответная реакция на лечение составила 100 %, во 2-й группе аналогичные эффекты составили 62,5 и 100 % соответственно. Показатели выраженности гипотензивного эффекта препарата — СрСАД и СрДАД в обеих группах снизились высокодостоверно и между собой не различались (табл. 2). Показатели стабильности гипотензивного эффекта — ИВ САД и ИВ ДАД в группах оказались практически одинаковыми и в то же время свидетельствуют о надежном контроле АД индапамидом ретард в течение суток.

Достоверное снижение показателей ВУП САД и ВУП ДАД отмечено только в 1-й группе: в среднем на 21,3 % ($p < 0,01$) и 17,0 % соответственно ($p < 0,05$). Это подтверждается и показателями индекса t/p , свидетельствующими об эффективном контроле утреннего повышения САД и ДАД, особенно в 1-й группе. В обеих группах ЧСС имела тенденцию к уменьшению ($p > 0,05$).

Достоверные сдвиги эхокардиографических показателей на фоне терапии отмечались у больных с ГЛЖ. Так, уменьшение ИММЛЖ в 1-й группе составило в среднем 11,2 % (с $163,6 \pm 8,7$ до $145,3 \pm 7,5$ г/м²; $p < 0,05$) и во 2-й группе — 17,0 % (с $166,2 \pm 9,1$ до $138,0 \pm 7,6$ г/м²; $p < 0,01$). Также достоверно уменьшилась толщина МЖП и ЗСЛЖ: в 1-й группе в среднем на 11,3 и 11,9 % соответственно ($p < 0,01$) и во 2-й группе — на 12,7 и 13,2 % соответственно ($p < 0,01$). Кроме того, при исходно гиперкинетическом состоянии кардиогемодинамики показатели насосной функции сердца (СИ, ФВ) на фоне терапии в сравниваемых группах имели тенденцию к уменьшению ($p > 0,05$).

Изучение динамики структурно-функциональных показателей ПА при терапии индапамидом ретард выявило достоверное увеличение показателей ЭЗВД и ЭНЗВД у больных 2-й группы: в среднем на 26,1 % ($p < 0,01$) и 14,8 % ($p < 0,05$) соответственно (табл. 3). Также отмечено достоверное уменьшение толщины КИМ (на 13,1 %; $p < 0,05$), индекса С/П (на 23,1 %; $p < 0,001$) и величины V_{max} (на 21,6 %; $p < 0,001$). В результате структурно-функциональной перестройки стенки сосудов во 2-й группе отмечается более выраженное снижение постнагрузки — показателя УПС в среднем на 20,8 % ($p < 0,001$). В 1-й группе изменения изучаемых показателей на фоне терапии были незначительными.

С помощью однофакторного корреляционного анализа показано наличие обратной корреляции ИММЛЖ с показателем ЭЗВД ($r = -0,75$; $p < 0,01$) и прямой корреляции — с индексом стенка/просвет ($r = 0,69$; $p < 0,01$) у больных 2-й группы, имеющих сочетанное кардиальное и сосудистое remodelирование. Однако в 1-й группе различие корреляционных связей между этими показателями не достигало уровня статистической значимости.

Показано, что динамика показателей ВРС на фоне терапии индапамидом ретард зависит от их исходных значений, характеризующих различие вегетативного контроля сердечного ритма в сравниваемых группах (табл. 4). Так, в 1-й группе исходные временные и спектральные показатели ВРС отражают преобладание симпатического влияния на автоматизм синусового узла. Во 2-й группе наблюдается параллельное снижение по-

казателей, определяемых тонусом как симпатического, так и парасимпатического отдела. Это подтверждается исходно низким вагосимпатическим балансом (LF/HF) и уменьшением разницы значений HF_n и LF_n по сравнению с 1-й группой.

На фоне терапии более выраженная динамика показателей ВРС отмечена в 1-й группе и выявлены достоверные и противоположные сдвиги показателей, характеризующих симпатическое и парасимпатическое влияние на синусовый узел. Во 2-й группе больных достоверно уменьшаются показатели LF и LF/HF (в среднем на 17,9 и 16,7 % соответственно; $p < 0,05$), увеличивается показатель VLF (в среднем на 14,4 %; $p < 0,05$).

Обсуждение

Как известно, сосуды сопротивления являются плацдармом для реализации различных патогенетических механизмов АГ, а также одними из главных детерминант прогрессирования заболевания и поражения органов-мишеней [7]. В связи с этим современная стратегия адекватной антигипертензивной терапии предполагает также достижение регресса ремоделирования сосудистой стенки и коррекцию дисфункции эндотелия [1, 3].

Нами показано, что, несмотря на сопоставимое антигипертензивное действие, вазопротективные эффекты индапамида ретард наиболее выражены при наличии структурно-функционального ремоделирования сосудов. При этом выявлено обратное ремоделирование сосудистой стенки и улучшение вазомоторной (эндотелиальной) функции. Также в обеих группах больных, имеющих ГЛЖ, отмечено кардиопротективное действие индапамида ретард, характеризующееся достоверным уменьшением толщины стенок ЛЖ и величины ИММЛЖ, особенно во 2-й группе. Считают, что выраженная органопротекция при терапии индапамидом объясняется «двойным» (салуретическим и сосудистым) механизмом реализации антигипертензивного эффекта препарата [14–15]. Однако значимой корреляции между степенью антигипертензивного эффекта и выраженностью кардиоваскулярного протективного действия индапамида ретард нами не выявлено.

Изучение влияния индапамида ретард на ВРС показало, что направленность и выраженность динамики временных и спектральных показателей ВРС зависят от исходного состояния вегетативного баланса в организме. Так, у больных без признаков ремоделирования сосудистой стенки (1-я группа) отмечены высокодостоверные изменения показателей ВРС, характеризующиеся подавлением реципрокной симпатической гиперактивности, вызванной снижением парасимпатических влияний [16].

При наличии признаков сосудистого ремоделирования (2-я группа) выявлена значительная динамика показателей LF, VLF и LF/HF, свидетельствующих о менее значимом периферическом симпатолитическом эффекте индапамида ретард. По-видимому, это объясняется тем, что во 2-й группе исходный статус вегетативного баланса характеризуется не только дальнейшим снижением парасимпатических влияний, но и ослаблением активности

симпатического тонуса по сравнению с 1-й группой. В.А. Мироновым и соавт. [17] также показано, что при отсутствии структурных изменений сосудистой стенки основным патогенетическим механизмом АГ является нарушение нейрогуморальной регуляции кровообращения, что характерно для начальных стадий ГБ. По мере прогрессирования АГ ремоделирование резистивных сосудов и увеличение соотношения стенки/просвета становится ведущим патогенетическим механизмом АГ при нормальной или даже сниженной нейрогуморальной регуляции.

С учетом вышеизложенного и собственных данных можно считать, что антигипертензивный и органопротективные эффекты индапамида ретард реализуются за счет различных фармакологических механизмов в зависимости от нейрогуморального статуса и ремоделирования сосудистой стенки. Это позволяет рассматривать индапамид как универсальный антигипертензивный препарат в лечении больных АГ. Кроме того, полифункциональные механизмы индапамида — усиление натрийуреза, модификация нейрогуморальной активности, снижение внутриклеточной концентрации кальция и другие — оказывают потенцирующие или взаимодополняющие терапевтические эффекты.

Предполагается, что одним из возможных вазодилатирующих механизмов действия является агонизм индапамида в отношении калиевых каналов мембран гладкомышечных клеток [2, 14]. Также установлено, что сосудистые эффекты возникают благодаря селективному связыванию молекулы индапамида, обладающей очень высокой липофильностью [1, 4]. В настоящее время, исходя из сосудистых механизмов действия, индапамид рассматривается как периферический вазодилататор аналогично антагонистам кальция [3, 15].

Заключение

Таким образом, терапия индапамидом ретард у больных АГ и при отсутствии структурных изменений сосудов способствует, в первую очередь, восстановлению вагосимпатического баланса за счет ослабления симпатической гиперактивности, обеспечивая антиадренергический эффект. При наличии структурно-функционального ремоделирования сосудов при АГ основными детерминантами антигипертензивного эффекта индапамида ретард (Арифон ретард, «Лаборатории Сервье») являются сосудистые механизмы, имеющие различные точки приложения действия и способствующие регрессу ремоделирования сосудистой стенки и коррекции вазомоторной функции эндотелия. Все это позволяет рассматривать индапамид ретард как полифункциональный антигипертензивный препарат.

Литература

1. Недогода С.В. Диуретики при артериальной гипертензии. — М.: МАИ, 2008. — 175 с.
2. Robinson D.M., Wellington K. Indapamide sustained release. A review of its use in the treatment of hypertension // *Drugs*. — 2006. — Vol. 66, № 2. — P. 257–271.
3. Сидоренко Б.А., Борисова Е.О. Диуретики // Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для

практикующих врачей / Под ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. — М.: Литература, 2004. — С. 103–106.

4. Donnelly R. Clinical implications of indapamide sustained release 1,5 mg in hypertension // *Clin. Pharmacokinetics*. — 1999. — Vol. 37, (Suppl. 1). — P. 21–32.

5. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: the JNC-7 report // *J. Am. Med. Assoc.* — 2003. — Vol. 289, № 19. — P. 2560–2572.

6. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российское медицинское общество по артериальной гипертензии // *Кардиоваск. терапия и профилактика*. — 2008. — № 6 (Прил. 2). — С. 3–32.

7. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Остроумова О.Д. Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией: методическое письмо. — М.: Атмосфера, 2004. — 47 с.

8. Emeriau J.P., Knauf H., Pujadas J.O. et al. European Study investigators. A comparison of indapamide SR 1,5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in the elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19, № 2. — P. 343–350.

9. Teichholz L., Kreulen T., Herman M. et al. Problems in echocardiographic volume determination echo-angiographic correlations // *Circulation*. — 1972. — Vol. 46, (Suppl. II). — P. 75–79.

10. Devereux R., Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular mass in man // *Circulation*. — 1977. — Vol. 55. — P. 613–618.

11. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet*. — 1992. — Vol. 340, № 8828. — P. 1111–1115.

12. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. — М., 1999. — 234 с.

13. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // *Circulation*. — 1996. — Vol. 93, № 5. — P. 1043–1056.

14. Akram J., Sheikh U.E., Mahmood M. et al. Antihypertensive efficacy of indapamide SR in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: the NATIVE study // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2007. — Vol. 23, № 12. — P. 29–36.

15. London G., Asmar R., Schmieder R., Calvo C. Antihypertensive efficacy of Indapamide SR vs candesartan and amlodipine in hypertensive patients and in isolated hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 17. — P. 183A.

16. Mussalo H., Vanninen E., Ikaheimo R. et al. Heart rate variability and its determinants in patients with severe or mild essential hypertension // *Clin. Physiol.* — 2001. — Vol. 21, № 5. — P. 594–604.

17. Миронов В.А., Миронова Т.Ф., Саночкин А.В. и др. Вариабельность сердечного ритма при гипертонической болезни // *Вестн. аритмологии*. — 1999. — № 13. — С. 41–47.