

Клиническая эффективность индапамида у больных артериальной гипертензией по данным суточного мониторирования артериального давления*

*Куимов А.Д., Липатникова Л.В., Грекова И.Т., Ким Ю.О.,
Новикова О.Н., Бреславец М.И.*

Новосибирский медицинский институт, 25 МСЧ, г. Новосибирск

По последним рекомендациям Объединенного национально-го комитета по предупреждению, распознаванию, оценке и лечению артериальной гипертензии (6-й доклад, 1997) диуретики являются средствами выбора в лечении неосложненной артериальной гипертензии [1]. Индапамид (ИП) относится к диуретикам нетиазидовой группы с мягким диуретическим действием и прямым действием на гладкомышечную стенку артериолдилатирующего характера [2]. Он оказывает антигипертензивный эффект в дозах, меньших, чем необходимо для диуретического эффекта, благодаря способности тормозить вход ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов.

Гипотензивный эффект ИП (Индап, «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика) был отчетливо подтвержден в клинических исследованиях у больных с мягкой и умеренной гипертензией [3, 4]. Следующим этапом исследования и целью настоящей работы явилось определение клинических, гемодинамических и метаболических эффектов Индапа у больных с артериальной гипертензией (АГ) с помощью суточного мониторирования (СМ) артериального давления (АД), исследования биохимических показателей крови до и после терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 30 больных (14 мужчин и 16

* Статья опубликована в Российском кардиологическом журнале № 4. 1998 г.

женщин) в возрасте от 26 до 66 лет с клинически верифицированным диагнозом АГ I и II стадий по классификации АГ (6-й доклад, 1997). В исследование не включались больные, перенесшие инсульт или инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, больные с нестабильной или высоких классов (выше 2-го) стабильной стенокардией, почечной или печеночной недостаточностью, онкопатологией в течение последних 5 лет и повышенной чувствительностью к индапамидам, а также принимавшие ранее ИП.

Всем включенным в исследование больным в течение 2 недель не назначалось никакой медикаментозной терапии, после чего проводилось суточное мониторирование АД. После этого назначался Индап в дозе 2,5 мг в сутки в течение 8 недель (с 3-й по 10-ю неделю). После проведения повторного СМ АД, в зависимости от эффективности проводимой антигипертензивной монотерапии ИП, решался вопрос о добавлении ингибитора АПФ. При недостаточном эффекте ИП (снижении ДАД менее чем на 10 мм рт. ст.) или его отсутствии с 11-й по 14-ю неделю (4 недели) добавляли ингибитор АПФ и продолжали сочетанную терапию. После 14-й недели проводили третье СМ АД для подведения итогов исследования. СМ проводили с помощью портативного аппарата Meditech АВВМ-02 (Россия – Венгрия, Будапешт) по общепринятой методике СМ АД [5–7].

Анализировались следующие показатели: средние, максимальные, минимальные значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) в ночное и дневное время – САДн и ДАДн, САДд и ДАДд с соответствующими показателями ЧСС; вариабельность САД и ДАД, индекс времени гипертензии (ИВГ) САД и ДАД – процент измерений, превышающих 140 и 90 мм рт. ст. в период бодрствования и 120 и 80 мм рт. ст. в период сна. Суточный индекс (СИ), характеризующий перепад «день – ночь» для САД и ДАД, рассчитывали по формулам:

$$\text{СИ САД} = \frac{(\text{САДд} - \text{САДн}) \times 100\%}{\text{САДд}} \quad \text{и} \quad \text{СИ ДАД} = \frac{(\text{ДАДд} - \text{ДАДн}) \times 100\%}{\text{ДАДд}} .$$

Вариабельность (В) АД – стандартное отклонение средней величины АД. Границами нормы считали: В САД < 15,2 мм рт. ст., В ДАД < 12,3 мм рт. ст. [5]. Величину утреннего подъема САД и ДАД определяли по разнице между максимальными и минимальными значениями САД и ДАД в период с 4 до 10 часов. (Норма для САД – < 56 мм рт. ст., для ДАД – < 36 мм рт. ст.) До и после курса терапии Индапом в крови определяли биохимические показатели: холестерин, липопротеиды, триглицериды, креатинин, мочевую кислоту, мочевины, электролиты, глюкозу.

РЕЗУЛЬТАТ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 30 больных, начавших прием Индапа, четыре пациента прекратили прием препарата досрочно – до 2-го СМ из-за нормализации АД и хорошего самочувствия (что, по их мнению, делало прием лекарства нецелесообразным). Одна больная прекратила прием ИП через 2 месяца из-за появления дискомфорта в эпигастрии. Шести больным приема только ИП оказалось недостаточно для улучшения субъективного состояния и стабилизации АД – им добавили в схему лечения ингибиторы АПФ. Таким образом, через 3 месяца, к 3-му СМ, пациентов, принимавших монотерапию ИП, осталось 19 человек. Результаты СМ АД у больных в трех исследованиях приведены в табл. 1.

Из таблицы видно, что почти все гемодинамические показатели больных АГ имеют тенденцию к снижению в процессе терапии ИП, но не достигают статистически достоверных величин. Вероятно, отчасти это объясняется малым числом наблюдений, а также тем, что средние величины САД и ДАД при 1-м СМ не очень высокие. Этот факт находится в соответствии с литературными данными и методическими рекомендациями [8], где подчеркивается феномен «гипертонии на белый халат», то есть более выраженного повышения АД при визите к врачу, связанного с тревожной реакцией, нежели при суточном мониторинговании. В этой ситуации, в соответствии с методическими рекомендациями,

Таблица 1. Показатели СМ АД у больных АГ в течение 3-месячного лечения Индапом (M ± m)

Показатель	Исследование 1	Исследование 2	Исследование 3
САД макс., мм рт. ст.	164,7 ± 5,22	161,7 ± 4,49	154,5 ± 4,15
САД мин., мм рт. ст.	114,4 ± 3,52	113,9 ± 2,83	112,4 ± 3,85
САД средн., мм рт. ст.	130,1 ± 3,0	126,8 ± 2,92	120,3 ± 5,68
ДАД макс., мм рт. ст.	101,1 ± 2,68	96,0 ± 3,67	88,4 ± 9,12
ДАД мин., мм рт. ст.	76,1 ± 2,37	75,3 ± 2,66	73,2 ± 3,88
ДАД средн., мм рт. ст.	86,3 ± 2,07	83,6 ± 2,67	84,3 ± 3,39
Вариаб. САД, мм рт. ст.	17,7 ± 1,91	15,5 ± 1,06	12,8 ± 0,73
Вариаб. ДАД, мм рт. ст.	12,8 ± 1,21	12,3 ± 0,6	10,8 ± 0,66
ЧСС, мин	70,2 ± 2,57	77,6 ± 2,75	74,3 ± 3,51
Вариаб. ЧСС	9,51 ± 0,84	9,41 ± 0,66	9,62 ± 1,3
ИВГ САД, %	48,6 ± 5,31	36,8 ± 9,87	32,4 ± 8,66
ИВГ ДАД, %	33,3 ± 6,27	31,3 ± 6,95	24,9 ± 6,7
СИ САД, %	0,98 (2%)	0,94 (6%)	0,95 (5%)
СИ ДАД, %	0,90 (10%)	0,86 (11%)	0,91 (9%)

снижение ДАД даже на 2–5 мм рт. ст. может указывать на достоверный антигипертензивный эффект.

Следует отметить другой важный показатель – вариабельность САД и ДАД, который не только снизился, но и нормализовался в процессе лечения при 3-м СМ АД. Этот факт представляется очень важным, так как вариабельность АД, то есть резкие перепады давления в течение суток, рассматривается как независимый фактор риска поражения органов-мишеней при АГ [9].

Необходимо отметить также снижение ИВГ САД с 48,6% в 1-м исследовании до 32,4% через 3 месяца лечения и нормализацию (менее 25%) ИВГ ДАД у больных при 3-м суточном мониторинговании АД. ИВГ отражает «нагрузку давлением» в течение суток, и длительность подобной нагрузки является серьезным

фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, тесно коррелируя с индексом массы миокарда левого желудочка. В нашем исследовании ИВГ ДАД через 3 месяца терапии ИП снизился почти в 1,5 раза: с 33,3% в 1-м СМ до 24,9% в 3-м СМ.

Обращает внимание тенденция к нормализации суточного индекса, особенно СИ САД, к 3-му исследованию СМ: с 2% в 1-м СМ до 5% в 3-м СМ, то есть увеличение колебаний САД «день – ночь» более чем в 2 раза (очевидно, в первую очередь за счет снижения САД ночью). Улучшение этого показателя ассоциируется со снижением вероятности ишемических осложнений внутренних органов и ЦНС, связанных с артериальной гипертензией в ночное время. Величины утреннего подъема САД и ДАД не вышли за пределы нормальных ни в одном из исследований СМ АД.

В табл. 2 представлены биохимические показатели крови, отражающие липидный, углеводный обмены и водно-электролитный баланс организма – основные метаболические «мишени» у больных АГ.

Таблица 2. Биохимические показатели крови в процессе 3-месячного лечения Индапом

Показатель	Норма	До лечения	После лечения
Креатинин крови	80–130 мМ/л	87,1 ± 3,95	82,1 ± 2,6
Мочевина	2,5–8,3 мМ/л	6,1 ± 0,24	4,9 ± 0,69*
Мочевая кислота	0,24–0,5 мМ/л	0,27 ± 0,01	0,26 ± 0,02
Холестерин	3,8–6,2 мМ/л	6,26 ± 0,47	6,10 ± 0,51
Калий	3,8–5,3 мМ/л	4,07 ± 0,3	4,18 ± 0,13
Натрий	135–152 мМ/л	148,5 ± 2,27	149,5 ± 0,53
Триглицериды	0,46–1,86 мМ/л	2,39 ± 0,35	2,38 ± 0,8
β-липопротеиды	0,1–0,46 мМ/л	0,38 ± 0,05	0,35 ± 0,05
Глюкоза	3,3–6,2 мМ/л	5,15 ± 0,16	5,45 ± 0,05

* – $p < 0,05$.

Как видно из этой таблицы, только показатели мочевины выявили достоверное снижение в процессе лечения Индапом. Остальные показатели либо не изменялись, либо обнаруживали тенденцию к снижению (холестерин и креатинин крови). В целом можно сделать вывод, что Индап не влияет отрицательно на основные метаболические показатели у больных АГ в течение 3-месячного цикла монотерапии.

Таким образом, исследование и анализ основных показателей гемодинамики при трехкратном суточном мониторинговании АД и клиническом наблюдении показали хорошую эффективность монотерапии Индапом у больных артериальной гипертензией I – II стадии. Динамика основных показателей АД (среднесуточные цифры, вариабельность САД и ДАД, ИВГ САД и ДАД, СИ САД и ДАД, утренний подъем АД) позволяет говорить о мягком, физиологичном действии Индапа на системную гемодинамику, об отсутствии серьезных побочных эффектов и постепенном «накоплении» действия препарата к концу 3-го месяца лечения. Последнее свойство Индапа, видимо, связано с его липофильностью и постепенным накоплением препарата в мембранах гладкомышечных клеток.

ВЫВОДЫ

1. Индап обладает стабильным антигипертензивным эффектом, постепенно нарастающим к концу 3-го месяца лечения, у больных артериальной гипертензией I–II стадии (у 76% больных эффективен при монотерапии).

2. Улучшает показатели суточного профиля АД (вариабельность, индекс времени гипертензии, суточный индекс).

3. Не влияет на водно-электролитный баланс, не увеличивает риск возникновения гипокалиемии при длительном применении.

4. Не влияет на углеводный и липидный обмены, а также на уровень мочевой кислоты в крови.

5. Хорошо переносится больными, практически не вызывая побочных эффектов.

6. При недостаточной антигипертензивной активности Индап следует комбинировать с ингибиторами АПФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The 6 Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI)//Arch. Intern. Med. 1997; 157:2413-2446.

2. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М., 1996. 778 с.

3. Куимов А.Д., Липатникова Л.В. и др. Применение индапамида в лечении артериальной гипертензии. 5-й нац. конгресс «Человек и лекарство». М., 1998. С. 112.

4. Куимов А.Д., Липатникова Л.В. и др. Лечение индапамидом больных артериальной гипертензией. Актуальные вопросы современной медицины. Новосибирск, 1998. С. 282-283.

5. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Терещенко С.Н., Моисеев В.С. Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления для выбора тактики лечения больных артериальной гипертонией//Кардиология. 1997. № 9. С. 98-104.

6. Staessen J. et al. Participants in the 4 international consensus conference on 24-hour blood pressure monitoring. Hypertension, 1995; 26: 912-918.

7. White W.B. et al. National Standard for Measurement of resting and ambulatory blood pressures with automated sphygmomanometers. Hypertension, 1993; 21:504-509.

8. Горбунов В.М. 24-часовое автоматическое мониторирование артериального давления (рекомендации для врачей)//Кардиология. 1997. № 6. С. 96-104.

9. Fratolla A. et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. J. Hypertension. 1993; 11: 1133-1137.