

Новые аспекты клинической эффективности индапамида при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста*

*Смирнов А.А., Уваров А.В., Надеева О.И., Ужегов К.С.,
Куликова Н.В., Хромова Л.И.*

Госпиталь для ветеранов войн № 2, г. Москва

Диуретики – идеальные препараты для лечения артериальной гипертензии (АГ) у лиц пожилого возраста. Они достаточно эффективно снижают артериальное давление (АД), удобны в применении, дешевы и хорошо комбинируются с другими антигипертензивными препаратами.

К сожалению, класс диуретиков, относящихся к антигипертензивным средствам, в основном представлен производными гидрохлортиазида (так называемыми тиазидами), которые в ряде случаев могут вызывать нежелательные побочные эффекты. Сегодня основные надежды возлагаются на другую группу препаратов – бензамидные диуретики. Они в целом лучше переносятся и обладают более высокой антигипертензивной активностью. Наиболее распространенным и клинически апробированным бензамидным диуретиком можно считать индапамид – препарат со сложным механизмом действия. Помимо диуретического (натрийуретического) эффекта, индапамид снижает концентрацию катионов кальция в цитоплазме гладкомышечных клеток сосудистой стенки [9, 11], улучшает функциональное состояние эндотелия и тромбоцитов [2], а также значительно уменьшает протеинурию у больных АГ [4]. Высокая клиническая эффективность индапамида неоднократно продемонстрирована в крупных рандомизированных исследованиях [1, 3, 6, 7, 10]. Однако отдельные аспекты антигипертензивного действия препарата изучены недостаточно.

Целью проведенного исследования явилось прицельное изу-

* Статья опубликована в Российском кардиологическом журнале № 5. 1999 г.

чение отдельных клинико-фармакодинамических эффектов индапамида у больных артериальной гипертензией, касающихся суточного профиля АД и величины суточной протеинурии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 30 больных артериальной гипертензией (АГ) в возрасте старше 65 лет. Диагноз был поставлен на основании результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования, включавшего регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях, суточное мониторирование АД, ультразвуковое исследование сердца, рутинные анализы крови и мочи, а также анализ мочи на суточную протеинурию. Суточную протеинурию определяли фотоэлектроколориметрическим методом с использованием 3% раствора салициловой кислоты.

Основными критериями включения в исследование являлись наличие у больного 5-летней продолжительности анамнеза АГ и уровень АД на момент поступления в стационар выше 160/95 мм рт. ст. Всеми доступными клинико-лабораторными и инструментальными методами симптоматическая артериальная гипертензия исключалась.

Больные, включенные в исследование, были объединены в две группы (по 15 человек каждая). Распределение больных по группам осуществлялось методом двойной слепой рандомизации с использованием закрытых конвертов. В исследование не включались больные, принимающие ингибиторы АПФ и антагонисты Ca^{++} .

В течение первых двух суток от момента госпитализации больные не получали никаких антигипертензивных препаратов. На третьи сутки всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД и оценивалась величина суточной протеинурии. На протяжении последующих 3 недель проводилась медикаментозная терапия: в основной группе – атенолол (Атенолол, «НОРТОН», Великобритания) (100 мг в сутки) + индапамид (Индап, «ПРО. МЕД. ЦС ПРАГА а.о.», Чешская Республика) (2,5 мг в сутки); в кон-

трольной группе – атенолол (100 мг в сутки) + плацебо. В обеих группах при наличии показаний больные получали антиангинальную терапию пролонгированными нитратами и аспирином. После чего повторно оценивалась величина протеинурии и проводилось суточное мониторирование АД.

Суточное мониторирование артериального давления осуществлялось при помощи портативных мониторов-регистраторов и компьютерного диагностического комплекса «ИКАР» («Медиком», Россия). Регистрация сигнала осуществлялась в цифровом виде, дискретным методом, на твердый носитель информации в циклическом режиме с интервалом 30 мин. Полученные записи конвертировались в аналоговую форму и математически анализировались на персональном компьютере (P-133, RAM-16 MB, HDD-1GB) при помощи специального программного обеспечения («Медиком», Россия).

При анализе результатов суточного мониторирования АД определяли следующие параметры: средние величины систолического и диастолического АД (САД ср. и ДАД ср.); продолжительность повреждающего действия повышенного АД – время, в течение которого АД превышало безопасный уровень – 140/90 мм рт. ст. днем и 120/80 мм рт. ст. ночью («† повреждения» – в % от 24 часов мониторирования); показатели суточной вариабельности САД и ДАД – рассчитываются как среднеквадратичное отклонение от средних величин в течение соответствующих периодов времени [5, 8]. Статистическая обработка полученных данных включала корреляционный анализ и сравнение средних величин по методу Student с использованием критерия «†».

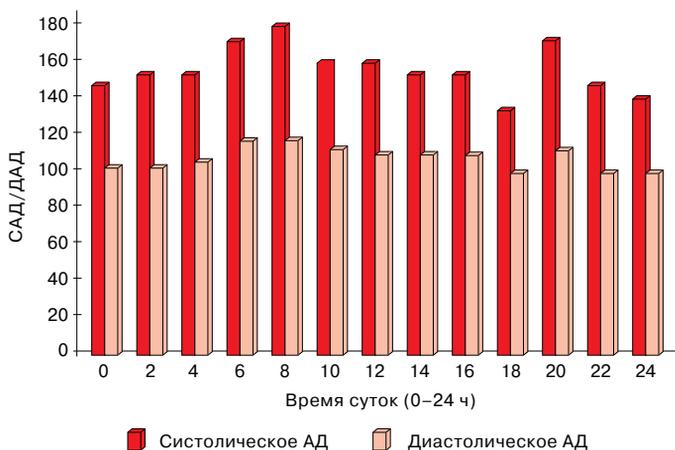
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования не зарегистрировано ни одного случая плохой переносимости применяемых препаратов.

Назначение больным после рандомизации атенолола и индапамида (основная группа) или атенолола и плацебо (контрольная группа) приводило к достоверному снижению АД (рис. 1, 2). Сред-

ний суточный уровень АД на момент рандомизации и на 21-й день лечения составил по группам соответственно: основная группа – $169 \pm 9,3/102 \pm 4,1$ и $127 \pm 7,3/92,1 \pm 3,8$ мм рт. ст; контрольная

Перед началом приема ателолола + плацебо



21-й день приема ателолола + плацебо

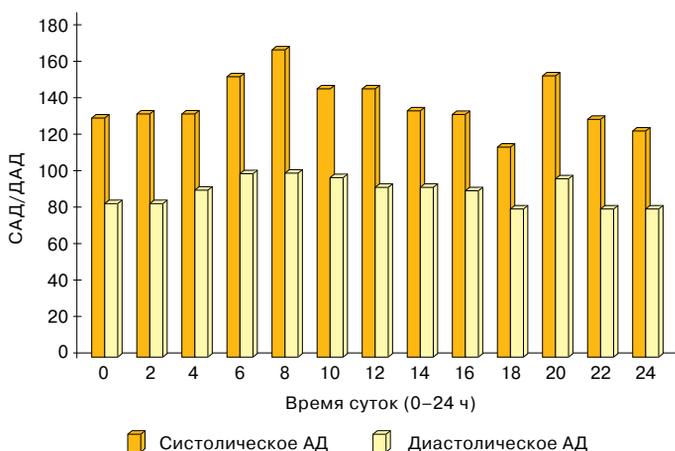
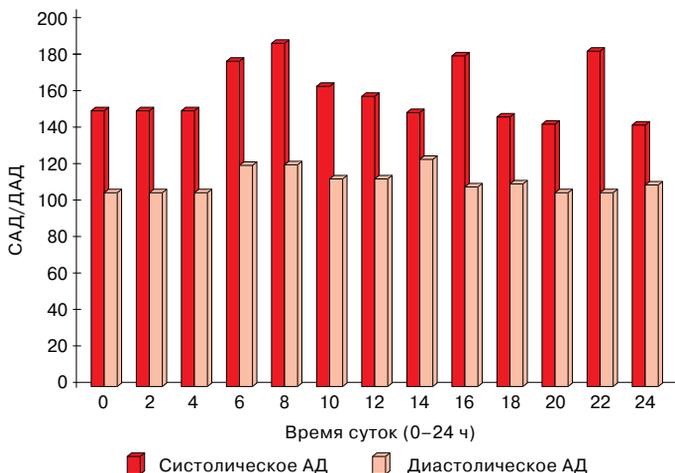


Рис. 1. Суточный профиль АД у больных контрольной группы на фоне приема ателолола + плацебо

группа – $172 \pm 10,0/104 \pm 4,7$ и $129 \pm 7,1/89,1 \pm 4,1$ мм рт. ст. Различия между группами по средней суточной величине АД на момент рандомизации недостоверны ($p > 0,05$). При этом в обеих группах

Перед началом приема атенолола и индапа



21-й день приема атенолола и индапа

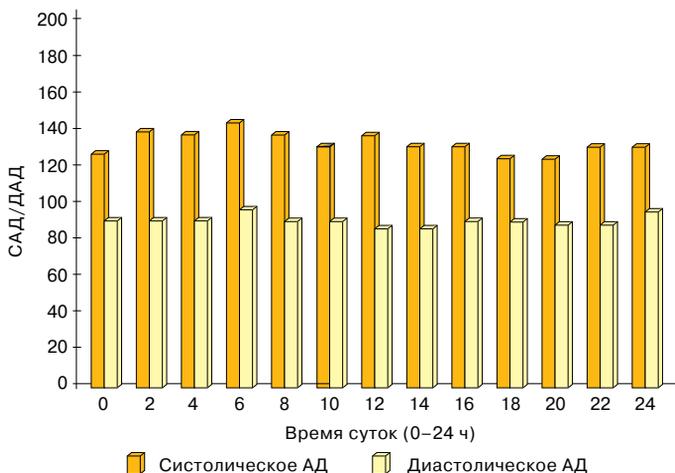


Рис. 2. Суточный профиль АД у больных основной группы на фоне приема атенолола и индапа

выявлено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение величины показателей среднего суточного АД к 21-му дню лечения. Дополнительно по группам была проанализирована индивидуальная степень снижения САД и ДАД (ДСАД и ДДАД), которая в среднем составила $22,7 \pm 3,8$ и $9,1 \pm 1,5$ мм рт. ст. (для основной группы); $23,8 \pm 4,1$ и $10,3 \pm 4,5$ мм рт. ст. (для контрольной группы). Различия между группами по ДСАД и ДДАД недостоверны ($p > 0,05$). Таким образом, ателолол и сочетание ателолола с индапамидом оказывали на больных, включенных в исследование, примерно равное по интенсивности антигипертензивное действие, которое проявлялось достоверным снижением среднего суточного САД и ДАД к 21-му дню лечения.

С целью окончательной сравнительной оценки антигипертензивной активности препаратов мы проанализировали суточный профиль АД у больных основной и контрольной групп на 21-й день лечения. Этот углубленный анализ позволил выявить существенные различия между ателололом и сочетанием ателолола с индапамидом в отношении влияний на циркадные и спорадические колебания АД на протяжении суток мониторингования. Антигипертензивный эффект ателолола в целом можно охарактеризовать как параллельное смещение кривой суточного профиля АД в сторону снижения без каких-либо значимых изменений характе-

Таблица 1. Динамика показателей СМАД у больных основной и контрольной групп ($M \pm m$)

Основн. группа	До лечения			После лечения		
	t повр., %	Вариаб. САД, мм рт. ст.	Вариаб. ДАД, мм рт. ст.	t повр., %	Вариаб. САД, мм рт. ст.	Вариаб. ДАД, мм рт. ст.
	$81,0 \pm 8,5$	$12,3 \pm 3,0$	$8,3 \pm 1,7$	$50,2 \pm 8,4^*$	$6,1 \pm 1,3$	$3,8 \pm 1,7^*$
Контр. группа	t повр., %	Вариаб. САД, мм рт. ст.	Вариаб. ДАД, мм рт. ст.	t повр., %	Вариаб. САД, мм рт. ст.	Вариаб. ДАД, мм рт. ст.
	$83,3 \pm 7,1$	$10,8 \pm 2,2$	$9,9 \pm 1,8$	$47,1 \pm 7,8^*$	$9,9 \pm 3,7$	$8,3 \pm 2,7$

* – $p < 0,05$.

ра кривой (см. рис.1). Комбинация атенолола с индапамидом не только снижала АД на протяжении всех суток, но и нивелировала («выпрямляла») кривую суточного профиля АД, ограничивая амплитуду его колебаний между экстремальными значениями (см. рис. 2). Это нашло отражение в динамике расчетных показателей «t повреждения», «вариабельность САД» и «вариабельность ДАД». Исходные значения этих параметров (при первом суточном мониторинговании АД на момент рандомизации) в основной и контрольной группах достоверно не различались: $81,0 \pm 8,5\%$ и $83,3 \pm 7,1\%$; $12,3 \pm 3,0\%$ и $10,8 \pm 2,2\%$; $8,3 \pm 1,7\%$ и $9,9 \pm 1,8\%$ соответственно (при всех межгрупповых сопоставлениях $p > 0,05$).

Таким образом, на фоне сочетанного применения атенолола с индапамидом наступала стабилизация как САД, так и ДАД. При этом достоверно уменьшались колебания этих показателей на протяжении суток мониторингования. В этом отношении комбинированное применение препаратов (атенолол + индапамид) бесспорно превосходило монотерапию атенололом. Индапамид не просто способствовал снижению среднего суточного уровня АД, но и «гасил» высокоамплитудные его колебания, губительно сказывающиеся на функциональном состоянии органов-мишеней, в частности почек. Устранение эпизодов значительного повышения АД (даже кратковременных), безусловно, должно улучшать и стабилизировать гемодинамические условия функционирования почек. Для того чтобы доказать это, мы проанализировали влияние индапамида, добавляемого к монотерапии атенололом, на величину суточной протеинурии. При этом содержание белка в моче использовалось в качестве интегрального показателя фун-

Таблица 2. Динамика суточной протеинурии (граммы) у больных основной и контрольной групп ($M \pm m$)

	Момент рандомизации	21-й день лечения
Основная группа	$0,58 \pm 0,05$	$0,37 \pm 0,02^*$
Контрольная группа	$0,51 \pm 0,07$	$0,49 \pm 0,05$

* – $p < 0,05$.

кционального состояния почек. Проведенный анализ показал, что на фоне приема индапамида величина суточной протеинурии достоверно уменьшалась (табл. 2), что служит доказательством существования нефропротективного эффекта индапамида.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индапамид (Индап) в суточной дозе 2,5 мг, назначаемый в сочетании с ателололом (100 мг в сутки), хорошо переносится при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста и оказывает специфическое влияние на целый ряд клинико-лабораторных показателей, отражающих функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и почек. Препарат не усиливает суммарное антигипертензивное действие ателолола (по данным анализа средних суточных показателей АД). При этом индапамид в значительной мере влияет на суточный профиль АД, устраняя высокоамплитудные его колебания. Возможно, этим объясняется достоверное уменьшение суточной протеинурии на фоне приема препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куимов А.Д. и др. Лечение индапамидом больных артериальной гипертензией. Актуальные вопросы современной медицины. Новосибирск, 1998. С. 282-283.
2. Campbell D. and Moore R. The pharmacology and clinical pharmacology of indapamide//Postgrad. Med. J. 1981. v. 57. p. 7-17.
3. Fiddes R., Blumenthal J., Dawson J. et al. Evaluation of indapamide 1.25 mg once daily in elderly patients with mild to moderate hypertension// J. Hum. Hypertens. 1997. v. 11. p. 239-244.
4. Flack J., Molyneaux L., Willey K. et al. Regression of Microalbuminuria: Results of a Controlled Study. Indapamide Versus Captopril// J. Cardiovasc. Pharmacol. 1993. v. 22 (Suppl. 6). p. S75-S77.
5. Fratolla A., Parati G., Cuspidi C. et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. J. Hypertens. 1993. v. 11. p. 1133-1137.

6. Guez D., Mallion J., Degaute J. et al. Treatment of hypertension with indapamide 1,5 mg sustained-release form: synthesis of results // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 1996. v. 89. p. 17-25.

7. Mallion J., Asmar R., Ambrosioni E. et al. Evaluation of trough/peak ratio of indapamide 1,5 mg sustained-release form assessed by ambulatory blood pressure monitoring//Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 1996. v. 89. p. 27-38.

8. Mancia G., Gamba P., Omboni S. et al. Ambulatory blood pressure monitoring. J. Hypertens. 1996. v.14 (Suppl. 2). p. S61-S68.

9. Martins M., Meyers A., Whalley N. et al. Indapamide (Natrilix): the agent of choice in the treatment of recurrent renal calculi associated with idiopathic hypercalciuria//Br. J. Urol. 1996. v. 78. p. 176-180.

10. Passeron J., Pauly N. and Desprat J. International multicentre study of indapamide in the treatment of essential arterial hypertension// Postgrad. Med. J. 1981. v. 57. p. 57-59.

11. Zempel G., Ditlevsen J., Hoch M. et al. Effects of indapamide on Ca^{2+} entry into vascular smooth muscle cells//Nephron. 1997. v. 76. p. 460-465.