

УДК 616.12-008.331.1:615.015

СОСТОЯНИЕ РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ I–II СТАДИИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНДАПАМИДОМ

Самородская Н.А., Бочарникова М.И., Покровский В.М., Елисеева Л.Н.

ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия (352000, г. Краснодар, ул. Седина 4) E-mail: docsam@mail.ru

Изучено изменение регуляторно-адаптивных возможностей организма у больных ГБ под влиянием тиазидоподобного диуретика – индапамида, методом СДС. Обследовано 98 больных с ГБ I–II стадии 1–2 степени, в возрасте $54,3 \pm 6,4$ года. Больных, после получения письменного информированного согласия, рандомизировали в две группы. Первую группу составили 53 больных ГБ I ст., вторую группу – 45 больных ГБ II ст., больным назначена терапия тиазидоподобным диуретиком индапамидом в суточной дозе 1,5 мг/сут. Терапия индапамидом позволила оптимизировать регуляторно-адаптивный статус у пациентов с ГБ II ст., и обратная ситуация сложилась у пациентов с ГБ I ст.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, амлодипин, сердечно-дыхательный синхронизм, регуляторно-адаптивный статус.

STATE REGULATORY STATUS OF ADAPTIVE-HYPERTENSIVE PATIENTS STAGE I–II DURING TREATMENT INDAPAMIDE

Samorodskaya N.A., Bocharnikova M.I., Pokrovsky V.M., Eliseeva L.N.

HBO UVPO Kuban State Medical University, Krasnodar, Krasnodar, Russia (350000, Krasnodar, ul. Sedin, 4).
Email: docsam@mail.ru

The change of the regulatory – the adaptive capacity of the organism in patients with EH under the influence of the diuretic – indapamide by PIF. We examined 98 patients with EH I–II stage of 1–2 degrees, at the age of $54,3 \pm 6,4$ years. Patients after obtaining written informed consent, were randomized into two groups. The first group consisted of 53 patients with EH I st., a second group of 45 patients with EH II st., patients assigned diuretic indapamide therapy a daily dose of 1.5 mg / day. Indapamide therapy has allowed to optimize the regulatory and adaptive status in patients with EH II st. The reverse situation has developed in patients with EH I st.

Key words: hypertension, amlodipine, cardio-respiratory synchronism, regulatory and adaptive status.

Введение

Среди различных классов антигипертензивных препаратов тиазидные и тиазидоподобные диуретики, учитывая доказательства их способности улучшать отдаленный прогноз, несомненно, являются препаратами выбора для лечения неосложненных форм ГБ [1]. Среди них особое место занимает индапамид, который превосходит другие по антигипертензивной

эффективности, лучше переносится и не вызывает существенных нарушений пуринового, углеводного и липидного обмена [7]. Традиционно, эффективность антигипертензивной терапии оценивается по динамике АД, некоторых морфометрических и метаболических параметров, а также клинической переносимости и частоте побочных и нежелательных явлений. Однако воздействие различных фармакологических групп АГП на функциональное состояние организма может существенно отличаться у каждого конкретного больного. В настоящее время, по последним литературным данным, недостаточно сведений об изменении регуляторно-адаптивных возможностей организма у больных ГБ под влиянием медикаментозной терапии, что, несомненно, представляет научный и практический интерес. Указанные факты обосновывают необходимость поиска объективных методов контроля за регуляторно-адаптивными изменениями в организме на фоне антигипертензивной терапии. Одним из наиболее адекватных и объективных количественных методов, позволяющих исследовать и оценить комплексное взаимодействие вегетативных составляющих нейрогуморальной регуляции организма в целом может стать проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС). Ее принципиальным отличием является новый методологический подход к оценке уровня адаптации, использования комплексной реакции двух важнейших вегетативных функций – дыхания и сердечной [4].

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния индапамида на регуляторно-адаптивные возможности организма при помощи пробы сердечно-дыхательного синхронизма.

Материалы и методы

Обследовано 98 больных с ГБ I–II стадии 1–2 степени, из них 52 женщины и 46 мужчин в возрасте $54,3 \pm 6,4$ года, при этом давность ГБ колебалась от 3 до 14 лет ($7,2 \pm 1,4$). Пациенты включались в исследование

после подтверждения диагноза ГБ (диагноз ГБ верифицировали в соответствие с рекомендациями ВНОК 2010 г.) и степени повышения АД по результатам офисного измерения АД при трехкратном посещении врача с последующим проведением суточного мониторирования АД (СМАД). Больных, после получения письменного информированного согласия, рандомизировали в две группы. Первую группу составили 53 больных ГБ I ст., вторую группу – 45 больных ГБ II ст., всем назначался индапамид (Арифон-ретард «Сервье», Франция) в суточной дозе 1,5 мг/сут. Пациенты, включенные в исследование, не принимали антигипертензивную терапию вообще или лечились нерегулярно, с последним приемом препаратов более 7–10 дней до начала исследования. В исследование не включали больных, не достигших целевого уровня АД к 12 недели, с симптоматическими АГ, острыми формами ИБС, диагностированными нарушениями ритма и проводимости, перенесенными или имеющимися нарушениями мозгового кровообращения (геморрагический или ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки), наличием сахарного диабета 1 и 2 типов, ХСН выше I стадии II функционального класса по NYHA, с состоянием эмоциональных и физических перегрузок, с гематологическими, онкологическими заболеваниями, принимающих психотропные или вегетокорректирующие препараты. Исходно и через 1, 3, 6 месяцев наблюдения выполнялись следующие обследования: суточное мониторирование АД (СМАД) на аппарате «МН СДП 2» (Россия), анализировались стандартные показатели [8]; эхокардиографическое (ЭХОКГ) на аппарате «АЛОКА SSD 5500» (Япония) датчиком 3,25 мГц по стандартной методике [10] для определения структурного и функционального состояния миокарда; проба СДС для оценки состояния регуляторно-адаптивного статуса (РАС) [3], на аппарате РНС МИКРО (Россия), заключающаяся в установлении синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердцебиением при высокочастотном дыхании в такт вспышкам фотостимулятора, где анализировались исходная ЧСС, минимальная и максимальная границы диапазона синхронизации,

диапазон синхронизации (ДС), длительность развития СДС на минимальной и максимальной его границах, индекс РАС [5].

Статистическая обработка результатов исследования производилась методами вариационной статистики при помощи пакета анализа Microsoft Excel 2007 с применением алгоритма прямых разностей по Монцевичюте-Эрингене, расчетом средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m) и коэффициента достоверности Стьюдента (t). Различия признавались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Анализ основных показателей СДС позволил выявить, что на фоне длительной (6 месяцев) монотерапии индапамидом (табл. 1) у пациентов с ГБ I ст уменьшились: исходная ЧСС (на 9,1%), минимальная граница диапазона (на 3,6 %), максимальная граница диапазона (на 2,1 %), ДС (на 6,9 %), ИРАС (на 15,5 %) и увеличились: длительность развития СДС на минимальной границе (на 4,9 %), длительность развития СДС на максимальной границе (на 5,8 %). К 6 месяцу терапии (табл. 1) у пациентов с ГБ II ст. уменьшались: ЧСС (на 16 %), длительность развития СДС на минимальной границе (на 5,4 %), длительность развития СДС на максимальной границе (на 7,4 %) и увеличилась: минимальная граница диапазона (на 3,8 %), максимальная граница диапазона (на 7,4 %), ДС (на 4,3 %), ИРАС (на 6,3 %). По данным СМАД, в зависимости от суточного профиля АД, исходно, до приема гипотензивной терапии, были выявлены следующие типы суточного профиля АД у пациентов с ГБ I ст. и ГБ II ст. «dipper» – (48,4 % и 40,1 % соответственно), «non dipper» (32,1 % и 46,4 % соответственно), «night riser» 5,2 % у пациентов с ГБ II ст., что отражает нарушение суточной регуляции и определяется многими исследователями [9].

Таблица №1

Основные параметры СДС у больных с ГБ I–II ст., на фоне монотерапии

индапамидом исходно и через 6 месяцев (M±m)

Параметры	ГБ I ст. (n=53)		ГБ II ст. (n=45)	
	До начало терапии	Через 6 мес. терапии	До начало терапии	Через 6 мес. терапии
Исходная ЧСС, уд. в минуту	75,3±0,5	68,4±1,6*	78,1±0,3	65,6± 2,0*
Мин граница диапазона, кардиореспираторные циклы в минуту	72,0±0,7	69,4±1,1*	68,1±0,4	70,8±1,4*
Макс. граница диапазона, кардиореспираторные циклы в минуту	80,3±0,9	78,6±1,4*	74,1±0,8	78,4±2,1*
Длительность развития СДС на минимальной границе, кардиоциклы	15,3±0,1	16,1±0,3*	21,8±0,6	19,8±0,8*
Длительность развития СДС на максимальной границе, кардиоциклы	22,4±0,2	23,8±0,8*	30,9±0,4	28,6±0,2*
Диапазон синхронизации, (кардиореспираторные циклы в минуту)	10,1±0,02	9,4±1,2*	8,7±0,01	9,1±1,2*
Индекс РАС	50,1±0,6	42,3±0,5*	45,5±0,2	48,6±0,3*

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений, СДС – сердечно-дыхательный синхронизм, ИРАС – индекс регуляторно-адаптивного статуса.

*– p<0,05 по сравнению с исходными значениями.

На фоне терапии по результатам СМАД (табл. 2) отмечалось достоверное снижение как САД у больных с ГБ I ст. на 12,1 % и с ГБ II ст. на 15,7 %, так и ДАД (на 12,6 % и на 13,8 % соответственно). По данным ЭХОКГ на фоне терапии индапамидом через 6 месяцев у пациентов с ГБ II ст. (табл. 2) отмечалось достоверное увеличение: ФВЛЖ на 3,8 %, соотношения пикового кровотока в период раннего наполнения левого желудочка и систолы левого предсердия (Е/А) – на 17,8 %; достоверное уменьшение: времени изоволюметрического расслабления (IVRT) – на 11,3 %, толщины ЗСЛЖ – на 11,8% и МЖП – на 9,8%.

Таблица 2

Основные параметры артериального давления и центральной гемодинамики у больных с ГБ I–II ст., на фоне монотерапии индапамидом исходно и через 6

месяцев (M±m)

Показатели	ГБ I ст. (n=53)		ГБ II ст. (n=45)	
	Исходно	Через 6 мес. терапии	Исходно	Через 6 мес. терапии
Длительность наблюдения				
Ср. САД ммрт.ст.	146,1±2,4	128,3±1,6*	154,7±1,4	130,1±1,3*
Ср. ДАД ммрт.ст.	87,6±1,8	76,5±1,0*	90,9±1,3	78,3±1,0*
ФВ ЛЖ, мм	63,2±2,1	63,4±2,2	62,0±2,0	64,5±1,6*
Е/А	0,92±0,003	0,93±0,005	0,78±0,004	0,95±0,002*
IVRT, мс	89,5±2,4	89,2±2,1	101,6±2,6	90,1±2,2*
ЗСЛЖ, мм	9,1±0,7	9,0±0,2	11,8±0,5	10,4±0,3*
МЖП, мм	10,0±0,3	9,9±0,4	11,2±0,5	10,1±0,3*

Примечание: Ср. САД, Ср. АД – средние систолическое и диастолическое АД, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка.

*– $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

Нежелательных побочных явлений, потребовавших отмены препарата, в нашем наблюдении не выявлено.

Обсуждение

Полученные данные, длительной терапии индапамидом (6 месяцев), продемонстрировали у пациентов с ГБ I–II стадии безопасность и эффективность в качестве монотерапии. По данным ЭХОКГ, у пациентов с ГБ II ст. достоверно улучшалась диастолическая функция сердца, увеличивалась ФВЛЖ, уменьшались признаки гипертрофии миокарда, что сопоставимо с литературными данными [7]. Анализ полученных результатов СМАД, до назначения антигипертензивной терапии, установил наличие нарушений суточного профиля АД. На фоне проведенной терапии в обеих группах полностью исчезли больные с профилем «night picker», уменьшилось количество «non dipper» и увеличилось количество больных «dipper» Исходный нормальный двухфазный суточный ритм АД не был изменен приемом индапамида, что свидетельствует в пользу физиологического действия препарата. Изменения уровня АД под влиянием антигипертензивной терапии индапамидом в целом по группам у обследованных пациентов были сопоставимы с известными литературными данными [2]. Анализ основных

показателей СДС позволил выявить индивидуальную неоднородность и разнонаправленность, как состояния пациентов, так и реакции их регуляторно-адаптивных систем на фоне лечения индапамидом. Терапия тиазидоподобным диуретиком – индапамидом, не обладающим хронотропным эффектом, позволила оптимизировать регуляторно-адаптивный статус у пациентов с ГБ II ст., что выразалось в расширении ДС, укорочении времени его развития на минимальной и максимальной границах, а также увеличении интегрированного показателя ИРАС [6]. Обратная ситуация сложилась у пациентов с ГБ I ст., у которых уменьшились: исходная ЧСС, минимальная граница диапазона, максимальная граница диапазона, ДС, интегрированный показатель ИРАС; и увеличилась длительность развития СДС на максимальной и минимальной границах, что свидетельствует о снижении регуляторно-адаптивных возможностей [4]. Проанализировав фармакодинамический эффект изучаемого АГП, который мог бы повлиять на описанные процессы, можно предположить, что улучшение параметров СДС связано с рефлекторной активацией симпатической нервной системы, которая играет ведущую адаптационно-трофическую роль в изменяющихся условиях внутренней и внешней среды. Возникает вопрос, почему на фоне терапии индапамидом у пациентов с ГБ I ст. происходит снижение регуляторно-адаптивного статуса и будут ли данные выводы применимы равнозначно ко всей группе пациентов, так как анализ основных показателей СДС выявил индивидуальную неоднородность и разнонаправленность исходного состояния пациентов. Данная ситуация требует дополнительного анализа с формированием групп пациентов по индивидуальной реакции на действие препарата.

Заключение

Новые факты, полученные в исследовании, позволяют расширить представление об информативности и значимости пробы СДС, которая, наряду с традиционными методами обследования при ГБ, открывает новые

перспективы использования ее в качестве метода оценки эффективности и безопасности медикаментозной терапии, так как учитывает не только динамику сердечно-сосудистого ремоделирования, но и способность организма к регуляции и адаптации у каждого пациента.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации. Сборник / Под ред. Р.Г. Оганова. 3-е изд.– М.: Изд-во «Силиция-Полиграф», 2010. – С. 478–484.
2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В. Возможности улучшения контроля артериальной гипертензии путем рационального использования диуретиков по результатам Российской научно-практической программы АРГУС–2 // Кардиоваск. тер. и проф. –2007.– Т.6. – № 3. – С. 61–67.
3. Покровский В.М. и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека / Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В., и др. // Россия, патент № 86860, 2009 г.
4. Покровский В.М., Абушкевич В.Г. и др. Сердечно-дыхательный синхронизм у человека / В.М. Покровский, В.Г Абушкевич и др. // Физиология человека. – 2002. – Т. 28, № 6. – С.101–103.
5. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм – метод количественной интегративной оценки регуляторно-адаптивного статуса (состояния). Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. – Краснодар: «Кубань-Книга», 2010. – С.183–185.
6. Покровский В.М., Потягайло Е.Г., Абушкевич В.Г. и др. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма // Успехи физиологических наук. –2003. – № 3. – С. 68–77.

7. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шатунова И.М, и др. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики как краеугольный камень современной антигипертензивной терапии // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 4. – С. 5–13.
8. Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления (по материалам методических рекомендаций ESH 2003) // Функциональная диагностика. –2004. – № 4. – С. 29–44.
9. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии // Consilium medicum. Системные гипертензии. – 2007. – № 1. – С. 18–26.
10. Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. – М.: Практика, 2005. – С. 344–345.

Рецензенты:

Кокуева О.В., д.м.н., профессор кафедры терапии № 2 ФПК ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России, г. Краснодар.

Борисов Ю.Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии с курсом педиатрии МАОУ ВПО Краснодарский муниципальный медицинский институт высшего сестринского образования, г. Краснодар.