

Хамидуллаева Г.А., Срождинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж., Шакирова Н.Ш., Хафизова Л.Ш.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНДАПАМИДА И ВАЛСАРТАНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

Республиканский Специализированный центр кардиологии
МЗ Республики Узбекистан,
г. Ташкент, Узбекистан

Khamidullaeva G.A., Srojedinova N.Z., Abdullaeva G.J., Shakirova N. Sh., Khafizova L.Sh.

IEFFICACY OF INDAPAMIDE AND VALSARTAN COMBINED THERAPY PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND METABOLIC DISORDERS

Republican Specialized Center of Cardiology
Tashkent, Uzbekistan

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение антигипертензивной и органопротективной эффективности комбинированного применения валсартана и индапамида у больных АГ с высоким риском ССО и метаболическими осложнениями.

Материал и методы. В исследование были включены 37 больных АГ (I-III степень АГ, ЕОК/ЕОГ 2007), мужского (48,6%) и женского (51,4%) пола в среднем возрасте $47,67 \pm 10,02$ лет. Офисное измерение АД по методу Короткова. Всем больным проводили эхокардиографию в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации ЭхоКГ в М- и В-режимах. Функцию эндотелия сосудов оценивали с помощью пробы реактивной гиперемии при компрессии плечевой артерии в течение 5 минут. Оценивали толщину комплекса интима-медиа (КИМ) каротидных артерий методом дуплексного сканирования ультразвуком высокого разрешения (7,5 МГц). Определение липидного спектра крови, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови, глюкозы крови проводилось ферментативным методом биохимическим анализатором «Daytona TM».

Результаты. На фоне 12-недельной комбинированной терапии индапамидом и валсартаном в среднесуточных дозах 2,5 мг и $80 \pm 40,16$ мг отмечена отличная антигипертензивная эффективность по снижению АД среднего на $19,7 \pm 7,0\%$ с достижением целевого АД у 92% пациентов (по САД и ДАД). Достоверный регресс ГЛЖ со снижением ИММЛЖ на 16,2%, эффективная вазопротекция при незначительных незначительных сдвигах метаболических показателей, что характеризует данную комбинацию препаратов метаболически безопасной.

Заключение. Комбинированная антигипертензивная терапия индапамидом и валсартаном характеризуется высокой антигипертензивной, кардио- и вазопротективной эффективностью при её метаболической нейтральности и является комбинацией препаратов выбора для лечения больных АГ с высоким и очень высоким ССР и метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, индапамид, валсартан, комбинированная терапия.

SUMMARY

Aim of the study: to study antihypertensive and organoprotective efficacy of indapamide and valsartan combined therapy hypertensive patients with high cardiovascular risk and metabolic disorders.

Methods: The study included 37 patients with stage I-III hypertension (ESH 2007), with an average age of 47.67 ± 10.02 years, 48.6% men and 51.4% woman. Blood pressure was measured by Korotkov method. All patients were performed by M- and B-mode echocardiography. Flow-mediated endothelium dependent vasodilatation was measured during reactive hyperaemia due to 5 minute brachial occlusion. A 7.5 MHz high-resolution ultrasound was used to measure carotid artery intima-media thickness (IMT). Blood lipid and glucose level, serum creatinin and uric acid level were estimated by enzyme assay method on biochemical analyzer "Daytona TM".

Results: 12-weekly combined therapy with indapamide and valsartan were shown very good antihypertensive efficacy in average daily doses 2.5 mg and 80 ± 40.6 mg respectively, with reducing average blood pressure on $19.7 \pm 7.0\%$ and attained goal level of BP in 92% cases. During the treatment were found significantly regress of left ventricular hypertrophy by reducing left ventricular mass index on $16.2 \pm 11.3\%$, effective vasoprotection, without significantly changes of metabolic disorders, which characterized indapamide and valsartan combination like metabolic neutral drug combination.

Conclusion: Indapamide and valsartan combined therapy characterize with high antihypertensive, cardio- and vasoprotective efficacy and metabolic neutrality choosing for treatment hypertensive patients with high cardiovascular risk and metabolic disorders.

Key words: hypertehsion, indapamide, valsartan, combination therapy.

Сведения об авторах:

Хамидуллаева Гульноз Абдусаттаровна	д.м.н., заведующая лабораторией Артериальной гипертензии Республиканского Специализированного Центра Кардиологии Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан, тел. +99893-576-99-55
Срождинова Нигора Зайнидиновна	к.м.н., с.н.с. лаборатории Артериальной гипертензии Республиканского Специализированного Центра Кардиологии Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан, тел. +99893-378-55-05
Абдуллаева Гузаль Жалаловна	к.м.н., м.н.с. лаборатории Артериальной гипертензии Республиканского Специализированного Центра Кардиологии Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан, тел.+99894-644-95-36
Шакирова Нодира Шухратовна	к.м.н., м.н.с. лаборатории Артериальной гипертензии Республиканского Специализированного Центра Кардиологии Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан, тел. +998903532221
Хафизова Лола Шухратовна	к.м.н., м.н.с. лаборатории Артериальной гипертензии Республиканского Специализированного Центра Кардиологии Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан, тел. +99890-189-31-38.
Автор, ответственный за связь с редакцией: Хамидуллаева Гульноз Абдусаттаровна	Республиканский Специализированный Центр Кардиологии Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан, Отделение Артериальной гипертензии, 100052, Узбекистан, г. Ташкент, МирзоУлугбекский район, ул. Осиё 4, тел. +99893-576-99-55; +99871-234-27-36; +99871-237-38-16, e-mail: gulnoz0566@mail.ru;

Оптимизация фармакотерапии артериальной гипертензии (АГ) является одной из актуальных задач современной кардиологии, дающая возможность контролировать артериальное давление (АД) и снизить риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Контроль АД до целевого уровня (<140/90 мм рт.ст.) препятствует развитию или приводит к регрессу имеющихся поражений органов-мишеней, улучшает прогноз больных и предупреждает развитие сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, мозговой инсульт, сердечная и почечная недостаточность). Однако даже в экономически развитых странах, таких как США, западноевропейские страны, удается достичь контроля АД в среднем у 1/3 больных АГ (20-40%) [1]. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ указано, что при выборе антигипертензивного препарата в первую очередь определить эффективность, вероятность развития побочных эффектов и преимущества лекарственного средства в определенных клинических ситуациях, стоимость препарата не должна быть основным решающим фактором [2]. Исследования показывают, что уровень контроля АД зависит от дифференцировки уровня сердечно-сосудистого риска (ССР). При этом даже у пациентов с низким ССР АД контролируется в 37,5% случаев, и в свою очередь при возрастании риска уровень контроля АД снижается: у пациентов с коронарной болезнью сердца АД контролируется в 27,4% случаях, у больных с метаболическим синдромом – 17,2%, с коронарным риском – 15,4% и у больных АГ и сахарным диабетом контроль АД в 6,3% случаях [3]. Это свидетельствует о том, что большая часть пациентов с АГ для контроля АД нуждаются, по крайней мере, в двух препаратах. К одной из рациональных (эффективных) комбинаций АГПо международным рекомендациям относится комбинация блокаторов рецепторов 1 типа ангиотензинаII (БРА) и диуретика[2]. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение антигипертензивной и органопротективной эффективностикомбинации валсартана и индапамида у больных АГ с высоким риском ССО и метаболическими осложнениями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в лаборатории артериальной гипертензии Республиканского специализированного центра кардиологии Минздрава Республики Узбекистан. В исследование были включены 37 больных АГ (I-III степень АГ, ЕОК/ЕОГ 2007), мужского (48,6%) и женского (51,4%) пола в среднем возрасте $47,67 \pm 10,02$ лет. Критериями не включения в исследование было наличие ассоциированных клинических состояний, требующих комплексной терапии (перенесенный инфаркт миокарда, мозговой инсульт и транзиторные ишемические атаки, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, нарушения ритма сердца, сопутствующая патология органов и систем). За неделю до включения в исследование больным отменяли все гипотензивные препараты, при подъеме АД рекомендовали прием метамизола (дибазол) в инъекциях.

Согласно протоколу исследования больным проводился физикальный осмотр с определением антропометрических показателей, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле $ИМТ = \text{вес} / \text{рост}^2$ (кг/м²). Офисное измерение АД проводилось по методу Короткова. Всем больным проводили эхокардиографию в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации ЭхоКГ в М- и В-режимах. По результатам ЭХОКГ рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле B.R. Devereux и соавт. [4]: $ММЛЖ = 1,04 \times [(КДРлж + ТМЖП + ТЗСЛЖ)^3 - КДРлж^3] - 13,6(г)$, где КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ, ТМЖП и ТЗСЛЖ – толщина межпредсердной перегородки и задней стенки ЛЖ. Гипертрофию ЛЖ диагностировали по индексу ММЛЖ (ИММЛЖ) – отношение ММЛЖ к площади поверхности тела: для мужчин при значениях $ИММЛЖ > 125$ г/м², для женщин > 110 г/м².

Функцию эндотелия сосудов оценивали с помощью плечевой компрессионной пробы по методике S. Laurent и соавт.

[5]. Оценивали эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) по приросту диаметра ($\Delta D\%$) плечевой артерии (ПА) с использованием формулы: $\Delta D = [(D1' - \text{Дисх}) / \text{Дисх}] \times 100\%$, где $D1'$ – диаметр артерии на первой минуте декомпрессии, Дисх – диаметр артерии на исходе исследования. Нормальной реакцией ПА считалось ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного диаметра. Оценивали толщину комплекса интима-медиа (КИМ) каротидных артерий методом дуплексного сканирования. Измерение проводилось датчиком 7,5 МГц на аппарате ультразвуковой системы «Sonolineverzapro» («Siemens», Германия).

Определение липидного спектра крови, креатинина в сыворотке крови, глюкозы крови и уровня мочевой кислоты проводилось ферментативным методом биохимическим анализатором «Daytona TM» фирмы «Rendox» (Великобритания).

Всем больным назначалась 12-недельная комбинированная терапия индапамидом (Индап, Pro.Med.CS, Чешская Республика) и валсартаном (Нортиван, «Gedeon Richter», Венгрия). Средняя суточная доза препаратов составила: индапамид – фиксированная доза 2,5 мг, доза валсартана титровалась от 40 мг до 160 мг и составила $80,00 \pm 40,86$ мг. Критерием целевого снижения АД был выбран уровень САД < 140 мм рт. ст., ДАД < 90 мм рт. ст. или снижение среднего артериального давления (АДср) на 10% и более. По уровню снижения АДср оценивали: до 5% как неудовлетворительный антигипертензивный эффект; 5-10% как удовлетворительный антигипертензивный эффект; 10-15% как хороший антигипертензивный эффект; более 15% как отличный гипотензивный эффект.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ из пакета Microsoft Office Excel 2007 и Statistics 6.0 для Windows. Для оценки различий между сравниваемыми средними значениями независимых и зависимых выборок использовали t -критерий Стьюдента, в том числе парный; при малых объемах выборки и несоответствии числовых данных нормальному закону распределения использовались критерии Манна-Уитни и Уилкоксона. Для анализа достоверности различий между качественными признаками использовали критерий χ^2 . Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$. Результаты представлены $X \pm SD$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные с I и II степенью АГ в равном количестве составили 83%, с АГ III степенью 17%. 81% пациентов были с повышенной массой тела по ИМТ, из них 40,5% с ожирением (I степень). До начала терапии были выявлены следующие поражения органов мишеней и факторы риска: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) в 83,8% случаев, нарушение эндотелиальной функции – снижение ЭЗВД ПА в 70% случаев, утолщение КИМ общей сонной артерии в 21,6%. Дислипидемия III а и б типа по Фредериксону была выявлена в 67,5% случаев, IV типа – в 32,5% случаев. У 18,9% больных в анамнезе ИБС со стенокардией напряжения I-II ФК. Изученная выборка больных сформировалась поровну из мужчин и женщин. В связи с этим рассмотрена клиническая характеристика больных по гендерным различиям. Несмотря на гендерные различия в значениях ГЛЖ у мужчин и женщин, у женщин также отмечалась высокая частота выявления ГЛЖ, в то же время у женщин наблюдались менее выраженные изменения сосудистой

стенки и степени дилатации плечевой артерии по показателям толщины КИМ общей сонной артерии и ЭЗВД ПА. Клиническая характеристика больных АГ представлена в таблице №1.

На фоне 12-недельной терапии индапамидом и валсартаном был отмечен отличный антигипертензивный эффект с достоверным снижением САД на 21,32% и ДАД на 19,46%. Такой же результат был выявлен при распределении больных по половому признаку, при этом отмечено более выраженное снижение ДАД у мужчин по сравнению с женщинами без межгрупповых достоверных различий: на $20,5 \pm 7,87\%$ и $17,95 \pm 8,2\%$, соответственно. Целевого уровня САД достигли 96% больных, ДАД 92%, одновременно САД и ДАД – 92% больных (табл. 2).

Как было отмечено, у более 80% пациентов была выявлена ГЛЖ. Анализ кардиопротективной эффективности 12-недельной терапии индапамидом и валсартаном показал достоверный регресс ГЛЖ по снижению показателей ММЛЖ и ИММЛЖ. При этом, не смотря на различия в исходных показателях ММЛЖ и ИММЛЖ у женщин и мужчин, степень снижения ИММЛЖ была одинаковой и составила в общей группе $16,2 \pm 11,3\%$, среди женщин $17,16 \pm 13,3\%$, у мужчин $16,4 \pm 10,3\%$.

Нарушение ЭЗВД характеризовалось снижением прироста диаметра ПА в ответ на реактивную гиперемию у более чем 70% больных и составило $\Delta D = 7,36 \pm 3,99\%$. Хотя по частоте выявления нарушения ЭЗВД не было отмечено межгрупповых различий, в женской группе нарушение ЭЗВД было менее выражено, что достоверно отличалось от мужской группы ($p = 0,015$) (табл. 2). Вазопротективная эффективность комбинированного применения индапамида и валсартана характеризовалась улучшением ЭЗВД – отмечен достоверный прирост диаметра ПА, как в общей группе, так и в отдельных группах мужчин и женщин. При этом $\Delta D (> 10\%)$ достиг нормативных значений только в женской выборке.

Утолщение КИМ общей сонной артерии более 0,9 мм выявлено у 21,6% больных, при этом в группе мужчин утолщение КИМ отмечалось у 44% больных, у женщин толщина КИМ соответствовала нормативным значениям, что достоверно различалась с мужской группой (табл. 1). Вазопротективная эффективность индапамида и валсартана в отношении динамики толщины КИМ общей сонной артерии не достигла достоверных различий в течение 12-недельной терапии, как в общей группе, так и при разделении по половому признаку, отмечалась тенденция к уменьшению данного показателя. Хотя не было отмечено достоверных различий в исходных показателях толщины КИМ в изученных группах, к концу наблюдения выявленная тенденция к уменьшению толщины КИМ в группе женщин достоверно отличалась от показателей в группе мужчин (табл. 2).

Одно из основных требований к современным гипотензивным препаратам наряду с высокой фармакологической эффективностью, их метаболическая нейтральность, не ухудшающая липидный, углеводный и пуриновые обмены, а возможно и положительно влияющая на метаболические процессы. До начала лечения не было отмечено межгрупповых достоверных различий в показателях липидного спектра, уровня глюкозы, креатинина и мочевой кислоты. Как показали результаты исследования, на фоне 12-недельной комбинированной антигипертензивной терапии индапамидом и валсартаном не отмечено негативного влияния препаратов

Таблица 1. Клиническая характеристика больных АГ

Показатели	Общая группа, N=37	Женщины, N=19	Мужчины, N=18
Возраст, годы	47,67±10,0	49,33±9,73	49,33±9,73
Длительность АГ, лет	6,05±4,09	6,0±4,2	6,33±4,11
ИМТ, кг/м ²	29,7±4,43	31,08±4,76	28,65±3,67
Объем талии, см	99,37±10,13	100,08±8,62	98,82±12,0
САД, мм рт.ст.	157,02±13,51	157,22±12,74	157,77±14,37
ДАД, мм рт.ст.	98,1±7,4	98,33±7,07	98,34±7,86
АД ср., мм рт.ст.	117,7±8,24	117,96±7,85	118,14±8,6
ЧСС, уд.в мин.	77,11±8,89	76,0±9,1	78,28±9,07
ГЛЖ, %	83,7%	89,5%	77,7%
ΔD<10%	70,3	57,9%	77,7%
тКИМ>0,9 мм, %	21,6%	0	44,4%*
Стенокардия ФК I-II (n, %)	7 (18,9%)	2 (10,5%)	5 (27,8%)
ДЛП	гипер ОХС, %	67,5%	78,9%
	гипер ТГ, %	40,5%	36,8%
	гипо ХСЛПВП, %	16,2%	0
	гипер ХСЛПНП, %	59,46%	68,4%

Примечание: ДЛП – дислипидемия; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

*P=0,047 при $\chi^2=3.95$ – достоверность различий по показателю тКИМ между группами женщин и мужчин.

®P=0,021 при $\chi^2=5.33$ – достоверность различий по уровню ХС ЛПВП между группами женщин и мужчин.

Таблица 2. Динамика показателей АД, ГЛЖ, эндотелиальной дисфункции, КИМ на фоне 12-недельной терапии валсартаном и индапамидом

Показатели	Общая группа, N=37	P	Женщины, N=19	P	Мужчины, N=18	P
САД, мм рт.ст.	$\frac{157,0 \pm 13,5}{124,0 \pm 8,74}$	0,000	$\frac{157,2 \pm 12,74}{125,0 \pm 8,16}$	0,000	$\frac{157,77 \pm 14,4}{123,3 \pm 9,76}$	0,000
ДАД, мм рт.ст.	$\frac{98,1 \pm 7,4}{79,2 \pm 6,96}$	0,000	$\frac{98,33 \pm 7,07}{80,3 \pm 8,26}$	0,000	$\frac{98,33 \pm 7,86}{78,0 \pm 5,6}$	0,000
АД ср., мм рт.ст.	$\frac{117,7 \pm 8,24}{94,16 \pm 6,9}$	0,000	$\frac{117,96 \pm 7,85}{95,2 \pm 7,8}$	0,000	$\frac{118,14 \pm 8,6}{93,11 \pm 6,1}$	0,000
ИММЛЖ, г/м ²	$\frac{169,9 \pm 49,4}{138,6 \pm 35,2}$	0,003	$\frac{157,1 \pm 33,05}{133,62 \pm 28,9}$	0,025	$\frac{183,0 \pm 60,9}{145,55 \pm 37,9}$	0,034
ΔD, %	$\frac{7,36 \pm 3,99}{9,86 \pm 4,13}$	0,01	$\frac{8,95 \pm 4,25^*}{10,4 \pm 5,0}$	нд	$\frac{5,76 \pm 3,2^*}{8,85 \pm 2,95}$	0,005
КИМ, мм	$\frac{0,81 \pm 0,13}{0,78 \pm 0,18}$	нд	$\frac{0,8 \pm 0,08}{0,76 \pm 0,13^*}$	нд	$\frac{0,89 \pm 0,2}{0,88 \pm 0,23^*}$	нд
Δ САД, %	-20,6±7,41		-19,9±7,1		-21,42±7,9	
Δ ДАД, %	-18,9±8,0		-17,95±8,2		-20,5±7,87	
Δ АД ср., %	-19,7±7,0		-18,9±6,9		-21,0±7,1	
иММЛЖΔ, %	-16,2±11,3		-17,16±13,3		-16,4±10,3	

Примечание: в числителе показатели до лечения, в знаменателе показатели после 12-недельной терапии;

* – P< 0,05 – достоверность различий между группами женщин и мужчин.

на изученные показатели, выявленные некоторые динамические изменения были недостоверны. Однако при рассмотрении динамики липидного спектра между группами женщин и мужчин, исходно достоверно не различавшийся показатель уровня триглицеридов крови на фоне терапии оказался достоверно выше у мужчин, в связи с тенденцией к повышению, в то время как в группе женщин этот показатель снижался (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Обследованная нами выборка пациентов характеризовалась наличием высокого и очень высокого риска ССО и метаболических нарушений по рекомендациям ВНОК 2010г.: 17% пациентов имели АГ 3 степени, почти у всех пациентов имелись более 3-х факторов риска, включая семейный анамнез, дислипидемию, курение, пол и возраст, у 83% выявилась ГЛЖ, утолщение стенки общей сонной артерии выявлена у 40%, у 70% – нарушение ЭЗВД, у 18,9% пациентов клинически выставлен диагноз ИБС. Стенокардия напряжения I-II ФК, не требующая активной антиангинальной терапии и характеризующая наличие очень высокого риска ССО. Таким образом, была обоснована тактика комбинированной антигипертензивной терапии. Комбинация двух антигипертензивных препаратов (АГП) различного механизма действия обеспечивает усиление антигипертензивного эффекта путём разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы АГ, уменьшение возникновения частоты побочных эффектов, эффективную органопroteкцию и уменьшение риска ССО [2]. Выбор индапамида и валсартана для проведения данного исследования привлек внимание из-за рациональности данной комбинации в снижении АД, доказанной органопroteкции и метаболической нейтральности препаратов. Оба препарата данной комбинации имеют доказанную эффективность в плане кардио-, вазо- и нефропротекции, характеризуются длительностью эффекта при однократном приёме.

Терапевтическая эффективность индапамида обусловлена

его двойным действием. Индапамид обладает натрийуретическим действием, характерным для всех тиазидных диуретиков, и дополнительными вазодилатирующими свойствами. Антигипертензивный эффект индапамида обусловлен, с одной стороны, натрийуретическим действием, которое устраняет перегрузку сосудистой стенки натрием и уменьшает её гиперактивность к различным вазопрессорным агентам (каптоламинам, ангиотензину II, эндотелину и др.). С другой стороны, прямым вазодилатирующим действием благодаря блокированию медленных кальциевых каналов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, т.е. оказывает действие подобное блокаторам кальциевых каналов. Индапамид отличается высокой биодоступностью (90-95%), длительным периодом полувыведения (15-25ч), что позволяет обеспечить стойкий антигипертензивный эффект в течение суток [6,7].

Сегодня доказано, что терапия тиазидовыми и тиазидоподобными диуретиками обладает органопroteктивным действием. Это наиболее наглядно продемонстрировано при ГЛЖ и поражениях почек по данным исследований LIVE и NESTOR [8,9]. В 6 контролируемых исследованиях доказано достоверное уменьшение массы гипертрофированного миокарда ЛЖ на фоне терапии индапамидом. По способности вызывать регрессию ГЛЖ индапамид не уступает ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента и блокаторам кальциевых каналов [10,11]. Это совсем нетипичное для диуретиков свойство делает индапамид в определенной степени уникальным диуретическим средством для лечения АГ. Особое значение имеют метаболические эффекты тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, их негативная направленность при использовании высоких доз (50-100мг гидрохлортиазида). Отсутствие влияния на липидный обмен является важным свойством индапамида, так как тиазидные диуретики повышают уровни ОХС и ХС ЛПНП в крови, следовательно, потенциально увеличивают риск развития атеросклероза [12]. Индапамид выгодно отличается от традиционных диуретиков, которые приблизительно в 30% случаев вызывают нарушение толерантности к глюкозе [13].

Таблица 3. Динамика показателей липидного спектра, сахара крови, креатинина и мочевой кислоты сыворотки крови на фоне 12-недельной терапии валсартаном и индапамидом

Показатели	Общая группа, N=37	P	Женщины, N=19	P	Мужчины, N=18	P
Глюкоза натощак, ммоль/л	$\frac{5,5 \pm 0,44}{5,43 \pm 0,58}$	нд	$\frac{5,63 \pm 0,49}{5,47 \pm 0,63}$	нд	$\frac{5,41 \pm 0,3}{5,4 \pm 0,58}$	нд
Креатинин, мкмоль/л	$\frac{86,19 \pm 13,2}{87,5 \pm 14,8}$	нд	$\frac{81,01 \pm 7,71}{80,64 \pm 11,6}$	нд	$\frac{93,6 \pm 11,5}{96,71 \pm 16,45}$	нд
Мочевая кислота мг/дл	$\frac{5,96 \pm 1,11}{6,31 \pm 1,72}$	нд	$\frac{5,82 \pm 1,11}{5,75 \pm 0,98}$	нд	$\frac{6,33 \pm 1,09}{6,92 \pm 1,8}$	нд
ОХС, мг/дл	$\frac{224,45 \pm 40,64}{226,61 \pm 44,34}$	нд	$\frac{219,55 \pm 32,33}{219,0 \pm 34,8}$	нд	$\frac{230,0 \pm 50,0}{236,0 \pm 53,6}$	нд
ТГ, мг/дл	$\frac{152,77 \pm 78,34}{148,06 \pm 72,09}$	нд	$\frac{141,66 \pm 73,52}{123,0 \pm 54,75^*}$	нд	$\frac{163,7 \pm 83,6}{174,13 \pm 83,08^*}$	нд
ХС ЛПВП, мг/дл	$\frac{49,57 \pm 10,81}{52,32 \pm 14,4}$	нд	$\frac{52,4 \pm 9,7}{55,5 \pm 10,15}$	нд	$\frac{46,12 \pm 11,6}{50,26 \pm 14,57}$	нд
ХС ЛПНП, мг/дл	$\frac{144,42 \pm 38,72}{142,0 \pm 44,22}$	нд	$\frac{138,8 \pm 35,6}{139,0 \pm 34,09}$	нд	$\frac{150,0 \pm 43,4}{145,26 \pm 55,5}$	нд

Примечание: в числителе показатели до лечения, в знаменателе показатели после 12-недельной терапии;

* – $P < 0,05$ – достоверность различий между группами женщин и мужчин.

Валсартан один из наиболее изученных БРА. Проведено более 150 клинических исследований с изучением более 45 точек оценки эффективности препарата. Ряд широкомасштабных рандомизированных исследований подтвердил антигипертензивную эффективность валсартана, в том числе и в сравнении с другими антигипертензивными препаратами, при этом по возникновению серьёзных побочных эффектов валсартан значимо уступал другим препаратам, в частности энalapрилу [14]. Следует отметить, что БРА обладают специфичным действием и блокируют только биологические эффекты ангиотензина II, не вмешиваясь в кининовую систему, что улучшает их переносимость. В исследовании PREVAIL была показана лучшая переносимость валсартана в сравнении с лизиноприлом, кашель в группе валсартана встречался в 2 раза меньше [15].

Влияние валсартана на выживаемость пациентов и выживаемость без ССО изучалось в ряде крупных рандомизированных многоцентровых исследований: способность улучшать сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с АГ (VALUE) [16], сердечной недостаточностью (Val-HeFT) [17], инфарктом миокарда (VALIANT) [18] и высоким риском ССО (JIKI Heart Study) [19]. Органопротективные свойства сартанов проявляются у пациентов с ГЛЖ, диабетической и недиабетической нефропатией, перенесенным инфарктом миокарда, метаболическим синдромом, сердечной недостаточностью. Установлены механизмы кардио-, вазо- и нефропротекции терапии БРА, заключающиеся в регрессии ГЛЖ, предотвращении дилатации левого предсердия, влиянии на функцию эндотелия и уровни биомаркеров высокого риска, прямой нейропротекции, опосредованной действием AT II через AT2-рецепторы. Важные результаты, свидетельствующие о вазопротективной и антипролиферативной эффективности валсартана, получены в исследовании Val-PREST и VALVACE [14].

Валсартан по фармакокинетическим свойствам является активным лекарственным веществом, необратимо связывается с AT1-рецепторами и действует как неконкурентный блокатор рецепторов. Антигипертензивный эффект валсартана поддерживается в течение 24 часов после однократного приёма, не нарушая циркадный профиль АД. Терапевтическая доза препарата при регулярном однократном приёме обеспечивает коррекцию систолического и диастолического АД более чем у 70% больных. Стабильность эффекта препарата обусловлена прочностью связи валсартана с рецепторами AT1-рецепторами и длительным (около 9 часов) периодом полувыведения. Валсартан не оказывает отрицательного влияния на уровень гликемии, не вызывает изменений липидного профиля и уровня триглицеридов [14,20].

Результатами многоцентровых рандомизированных исследований доказано, что ни один из основных классов АГП не имеет существенного преимущества, как в плане снижения АД, так и эффективности снижения риска ССО и смерти от них. В то же время даже при АГ I степени и отсутствии ССО возможно достижение целевого АД на фоне монотерапии примерно у 50% больных [2]. Изученная нами комбинация индапамидом и валсартаном показала высокую антигипертензивную эффективность при их однократном приёме у больных АГ I-II степени с высоким ССР и метаболическими нарушениями, с достижением целевого САД у 96% больных, целевого ДАД у 92% больных. Высокая антигипертензивная эффективность препаратов сопровождалась выраженной

органопротекцией. Критерием кардиопротективной эффективности препаратов в отношении регресса ГЛЖ в нашем исследовании использована величина относительного сдвига – уменьшение ИММЛЖ на 8,5% [21]. Как показали результаты исследования, на фоне 12-недельной антигипертензивной терапии достигнут достоверный регресс ГЛЖ, уменьшение ИММЛЖ на 16,2%.

Увеличение толщины стенок артерий и уменьшение просвета сосудов играют важную роль в повышении периферической сосудистой резистентности, жесткости сосудов. Индапамид и валсартан характеризуются вазотропностью, валсартан в дополнение к терапии индапамидом, наряду с реализацией своих эффектов через блокаду AT1-рецепторов, при ожидаемом увеличении уровня АII в указанной ситуации, возможно обеспечивает позитивные дополнительные вазорегуляторные эффекты через влияние на AT2-рецепторы. Так на фоне комбинированной терапии отмечен достоверный прирост диаметра ПА в пробе с «реактивной гиперемией» до $\Delta D\% 9,86 \pm 4,13\%$ ($p=0,01$). Хотя нет нормативных различий в показателях нарушения ЭЗВД ($<10\%$) и толщины КИМ ($>0,9$ мм) между мужчинами и женщинами, указанные нарушения были значимыми в мужской группе. На фоне терапии ЭЗВД ПА нормализовалась у женщин, в мужской группе достоверно улучшилась без достижения критериев нормализации. При этом не было отмечено достоверных метаболических сдвигов в липидном спектре крови, уровней глюкозы крови натощак, креатинина и мочевой кислоты сыворотки крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования комбинированная терапия индапамидом и валсартаном в среднесуточных дозах 2,5 мг и 80±40,16 мг обеспечивает достоверное снижение АД с достижением целевого АД у 92% пациентов (по САД и ДАД), достоверный регресс ГЛЖ со снижением ИММЛЖ на 16,2%, эффективную вазопротекцию, является метаболически безопасной комбинацией. Таким образом, комбинированная антигипертензивная терапия индапамидом и валсартаном характеризуется высокой антигипертензивной, кардио- и вазопротективной эффективностью при её метаболической нейтральности и является комбинацией препаратов выбора для лечения больных АГ с высоким и очень высоким ССР и метаболическими нарушениями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cheung BM, Ong KL, Man YB, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension: United States National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2002. *J Clin Hypertens* 2002; 8: 93-98
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Журнал «Системные гипертензии» 2010; 3: 5-26
3. Barrios V, Escobar C, Calderon A, et al. CONTROL RISK Investigators. Cardiovascular risk profile and risk stratification of the hypertensive population attended by general practitioners and specialists in Spain. The CONTROL RISK Study. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 479-485
4. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the

- method. *Circulation* 1977; 55:613-618
5. Laurent S., Lacolley P., Brunel P. Et al. Flow-dependent vasodilatations of brachial artery in essential hypertension. *Am J Physiology* 1990; 258: H1004-H1011
 6. Bataillard A., Schiavi P., Sassard J., et al. Pharmacological properties of indapamide. *Clin. Pharmacol.* 1999; V 37, Suppl. 1: 7-12
 7. Трисветова Е.Л., Бова А.А. тиазидные и тиазидоподобные диуретики в лечении артериальной гипертензии. *Клин. Медицина* 2003; 3: 4-8
 8. Gosse P., Sheridan DJ., Lannard F. Regression of left ventricular hypertrophy in patients treated with indapamide SR 1.5mg versus enalapril 20mg: the LIVE Study. *J Hypertens* 2000; 18:1465-1475
 9. Marre M., Puig JG., Kokot F., et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004; 22: 1613-1622
 10. Abbou C. The efficacy and tolerance of indapamide in essential hypertension: a multicenter study in 981 patients. *Curr Med Res Opin* 1985; 9: 494-499
 11. Jennings G., Wong J. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertension: changing patterns with successive meta-analysis. *J Hypertens* 1998; 16: 29-34
 12. Spense JD., Huff M., Barnett VA. Effect of Indapamide versus Hydrochlorothiazide on plasma lipids and lipoproteins in hypertensive patients: a direct comparison. *Can J Clin Pharmacol* 2000; 7: 32-37
 13. Amery A., et al. Glucose intolerance during diuretic therapy. Results of trial by the European Working Party on Hypertension in the Elderly. *Lancet* 1978; 1: 681-683
 14. Стрюк Р.И. Обоснованность использования сартанов у больных артериальной гипертензией. *Системные гипертензии* 2009; 4: 38-42
 15. Mallaco E., Santonastaso M., Vari NA., et al. Comparison of valsartan 160mg with lisinopril 20mg, given as monotherapy or in combination with diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study. *Clin Ther* 2004; 26: 855-865
 16. Julius S., Kjeldsen SE., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-2031
 17. Cohn JN., Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1667-1675
 18. Pfeffer MA., McMurray JJ., Velazquez EJ., et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-1906
 19. Mochizuki S., Dahlof B., Shimizu M et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomized, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369: 1431-1439
 20. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А. и соавт. Сравнительное изучение эффективности и переносимости дженерического и оригинального препаратов валсартан в виде монотерапии или в комбинации с гидрохлортиазидом и бисопрололом у больных артериальной гипертензией 1-2 степени и метаболическим синдромом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2012; 8: 17-22
 21. Грачев А.В., Аляви А.Л., Мостовщиков С.Б. и соавт. К вопросу о гемодинамической норме в кардиологических исследованиях. *Медицинский журнал Узбекистана* 2001; 2-3: 12-16