

МИКРОГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНДАПАМИДА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Елисеева Л.Н., Басте З.А., Оранский С.П., Бледнова А.Ю., Авакимян З.А.

Кубанская государственная медицинская академия, кафедра факультетской терапии

Резюме

Целью настоящего исследования исследование явилось изучение микроциркуляторных изменений в сопоставлении с концентрацией эндотелина-1 на фоне 3-месячного курса терапии индапамидом. Обследовано 33 больных артериальной гипертонией (АГ) I-II стадии. Контрольную группу составили 12 здоровых лиц. Изучалось состояние микроциркуляции методом лазерной доплерфлоуметрии и концентрация эндотелина-1 с использованием иммуноферментного метода. У обследуемого контингента больных выявлена гетерогенность типов микроциркуляции с увеличением доли патологических типов. Индапамид является эффективным и безопасным средством для терапии АГ, оказывающим благоприятное воздействие на систему микроциркуляции. Установлена корреляционная зависимость между уровнем сывороточной концентрации эндотелина-1 и показателями доплерфлоуграммы - Аа/ПМ и амплитудой альфа-ритма, а также уровнем АД.

Ключевые слова: гипертония, индапамид, эндотелин-1, микроциркуляция, доплерфлоуметрия.

Концепция кардиологического континуума позволяет рассматривать систему микроциркуляции в качестве обязательного компонента, реализующего повреждающее действие различных патогенных факторов, включая гипертоническую болезнь (ГБ), которой отводится ведущая роль в развитии тяжелых инвалидизирующих осложнений [1]. Тяжесть экономических затрат, связанных с необратимыми изменениями в сердечно-сосудистой системе у пациентов страдающих ГБ, заставляет уделять особое внимание изучению возможностей медикаментозной коррекции патологических сдвигов на уровне микроциркуляции. Среди гипотензивных препаратов первого ряда наиболее изучены тиазидоподобные диуретики. Показано, что препараты этой группы способны длительно корректировать артериальное давление [2], уменьшать выраженность гипертрофии левого желудочка, предотвращать развитие мозгового инсульта [3-4]. Имеются экспериментальные исследования, подтверждающие вазодилатирующее влияние тиазидоподобных диуретиков [5], однако особенности реализации гипотензивного действия этих препаратов на уровне периферического звена кровообращения недостаточно изучены.

В связи с этим, целью настоящего исследования явилась оценка особенностей влияния индапамида (Немофарм, Югославия) на систему микроциркуляции и эндотелиальные факторы у больных гипертонической болезнью.

Материалы и методы

В исследование включены 33 больных (21 мужчина, 12 женщин) с 1-2 степенью I и II стадий ГБ при индивидуальном риске 2-3, в возрасте $54,2 \pm 6,4$ года, без клинически выраженной сердечной недостаточности, не получавших систематической гипотензивной терапии. Группу контроля, рандомизированную

по полу и возрасту с обследуемыми больными, составили 12 относительно здоровых лиц с нормальным уровнем артериального давления. Исследуемые показатели регистрировались в исходном состоянии и через 3 месяца терапии индапамидом при повторных визитах пациентов.

Оценивали самочувствие больных, переносимость препарата, гипотензивный эффект по динамике офисного и домашнего артериального давления (АД). У 17 больных выполнено суточное мониторирование АД.

Система микроциркуляции исследовалась с помощью лазерной доплерфлоуметрии на аппарате ЛАКК-01 (производство НПО ЛАЗМА, РФ) [6]. Датчик располагали в области наружной поверхности левого предплечья на 2 см выше запястья. Оценивались следующие параметры: показатель микроциркуляции (ПМ), амплитуда низкочастотных колебаний (ALF), амплитуда пульсовых колебаний кожного кровотока (ACF), амплитуда быстрых волн флуксуций (АНФ); индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ), нейрогенный тонус стенки микрососудов (НТ), их миогенная активность (МА), внутрисосудистое сопротивление (СС), коэффициент вариации (Kv), среднее квадратическое отклонение (СКО). Проводилась окклюзионная проба, во время которой рассчитывался резерв капиллярного кровотока (РКК). На основе соотношения ПМ в покое и РКК при окклюзионной пробе выделялся преобладающий тип микроциркуляции (ТМ): гиперемический (ГТМ), нормоциркуляторный (НТМ), спастический (СТМ), застойно-статический (ЗСТМ) [7].

Об эндотелиальной дисфункции судили по амплитуде медленных волн флуксуций и их относительным величинам к ПМ и СКО [7], а также по концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови. Для определения уровня эндотелина-1 сыворотка крови пациен-

Таблица 1

Показатели артериального давления, лазерной доплеровской флоуметрии, концентрации в сыворотке крови эндотелина-1, электролитов у больных гипертонической болезнью I-II стадии на фоне 3-месячной терапии индапамидом

Показатели	Группа контроля (n=12)	Индапамид (n=33)	
		Исходно	3 мес.
САД, мм рт.ст.	121±3	165±9*	138±9†
ДАД, мм рт.ст.	82±2	97±4*	87±6†
ALF, перф. ед.	1,1±0,27	1,63±0,27*	1,2±0,21†
ACF, перф. ед.	0,47±0,18	0,22±0,14*	0,32±0,08†
АНФ, перф. ед.	0,31±0,1	0,1±0,06*	0,17±0,09†
МА, %	25,2±15,7	12,1±4,9*	17,1±9,1†
НТ, %	49,3±17,9	68,4±23,2*	57,3±9,4†
СС, %	1,3±0,22	1,9±1,2	1,6±1
СРФК, отн.ед.	0,22±0,07	0,25±0,07	0,23±0,06
РРФК, отн.ед.	0,54±0,18	0,37±0,17*	0,43±0,16
ИЭМ, отн.ед.	1,9±0,09	1,3±0,8*	1,5±0,9
Эндотелиальная активность, перф. ед.	0,21±0,08	0,39±0,07*	0,3±0,1†
Концентрация эндотелина-1, фмоль/мл	0,1±0,05	0,64±0,25*	0,49±0,2
Калий крови, ммоль/л	3,9±0,7	3,75±0,69	3,76±0,41
Натрий крови, ммоль/л	145,3±6,2	141,71±5,56	140,38±1,98

Обозначения: ПМ – показатель микроциркуляции; ALF – амплитуда медленных волн флуксуций; ACF – амплитуда пульсовых волн флуксуций; АНФ – амплитуда быстрых волн флуксуций; ИЭМ = ALF/АНФ+ACF (индекс эффективности микроциркуляции); МА = ALF/ПМ (показатель миогенной активности вазомоторов); НТ = у/ALF (показатель нейрогенного тонуса стенки микрососудов); СС = ACF/ПМ (показатель внутрисосудистого сопротивления); СРФК = ACF/у (сердечный ритм флюктуаций кровотока); РРФК = АНФ/у (респираторный ритм флюктуаций кровотока).

Данные представлены в виде $M \pm SD$;

* - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой (критерий Стьюдента с поправкой Бонферонни);

† - $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения (парный критерий Стьюдента).

тов хранилась при температуре $-70^{\circ}C$ до проведения исследования. Концентрацию биологически активной формы эндотелина-1 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на планшетном ридере Anthos 2010 с использованием диагностического набора производства компании Biomedica (Австрия) с чувствительностью 0,05 фмоль/мл.

Всем пациентам определяли уровень калия и натрия в крови, а также показатель микроальбуминурии.

Данные представлены в виде $M \pm SD$. Для оценки статистически значимых различий между независимыми группами использовался параметрический критерий Стьюдента с поправкой Бонферонни, для оценки различий между показателями на фоне лечения использовался парный параметрический критерий Стьюдента и непараметрический критерий Вилкоксона. Данные обрабатывались путем использования пакета статистических программ Statistica 6.0.

Индапамид (Nemofarm, Югославия) назначали в дозе 2,5 мг в сутки при однократном приеме.

Результаты и обсуждение

Все пациенты отмечали хорошую переносимость индапамида. Гипотензивный эффект начинался в течение первых суток и достигал стабильных цифр к концу второй недели. В течение первого месяца отмечали снижение систолического АД (САД) в пределах 11,5% и

16,4% к концу третьего месяца. Диастолическое АД (ДАД) у большинства пациентов к концу наблюдения достигало нормальных значений, снижаясь на 10,4%.

Наряду с коррекцией артериального давления, практически все пациенты отмечали улучшение общего самочувствия в виде нормализации сна, исчезновения головных болей, головокружения, уменьшения болевых ощущений в области сердца, снижения утомляемости и слабости. Никаких клинических признаков повышения АД до лечения 17% больных не испытывали, но от проводимой терапии не отказывались.

Анализ электролитных изменений показал, что при первичном обследовании у 4 пациентов уровень калия был ниже нормальных значений (от 2,85 до 3,47 ммоль/л) и, несмотря на проводимую терапию индапамидом, у всех этих пациентов отмечена его нормализация, сохранявшаяся на протяжении всех трех месяцев наблюдения (табл. 1).

Особый интерес для нас представляли изменения в системе микроциркуляции. У включенных в исследование пациентов преобладали нормоциркуляторный (у 42,4% пациентов) и стазический (у 30,3% больных) типы микрогемодициркуляции. Спастический и застойный типы встречались, соответственно, в 16% и 12%. Гиперемический тип в исследуемой группе не регистрировался.

Таблица 2.

Динамические изменения показателей доплеровской флоуметрии и концентрации эндотелина-1 на фоне трехмесячной терапии индапамидом в зависимости от типа микроциркуляции у больных гипертонической болезнью I-II стадии

Показатель	Нормоциркуляторный тип		Спастический тип		Стазический тип		Застойный тип	
	Исходно (n=14)	3 мес (n=18)	Исходно (n=10)	3 мес (n=8)	Исходно (n=5)	3 мес. (n=3)	Исходно (n=4)	3 мес. (n=4)
ALF, перф. ед.	1,77±0,11	0,55±0,07*	0,97±0,12	0,64±0,1*	1,04±0,07	0,3±0,07*	0,08±0,02	0,19±0,07*
ACF, перф. ед.	0,32±0,16	0,24±0,1	0,05±0,01	0,26±0,05*	0,3±0,08	0,23±0,1	0,7±0,07	0,25±0,07*
МА, %	21,6±3,5	15,1±3,1*	16,72±4,4	8,2±1,9*	7,2±3,3	14,9±8,4	2,4±0,7	9,7±1,2
НТ, %	51±8,2	50±9,5	68±8,7	45±3,4*	56±7,3	51±3,8	38±7,3	37±6,4
СС, %	2,7±0,08	2,72±0,06	1,34±0,1	2,7±0,06*	3,7±0,06	2,2±0,1	0,99±0,07	1,75±0,08*
СРФК, отн. ед.	0,42±0,04	0,35±0,08	0,33±0,05	0,44±0,2	0,71±0,11	0,7±0,16	0,25±0,07	0,5±0,1*
РРФК, отн. ед.	1,1±0,07	0,76±0,08*	0,7±0,11	1,1±0,2*	1,2±0,07	0,7±0,05*	0,34±0,05	0,28±0,07
ИЭМ, отн. ед.	1,31±0,06	1,22±0,07	1,37±0,08	1,92±0,08*	1,14±0,08	1,44±0,05	0,85±0,03	1,23±0,03*
Амплитуда альфа-ритма, перф. ед.	0,172±0,07	0,106±0,08*	0,341±0,09	0,144±0,04*	0,09±0,01	0,08±0,03	0,09±0,05	0,05±0,04
Концентрация эндотелина-1, фмоль/мл	0,34±0,25	0,2±0,09	0,51±0,08	0,2±0,09*	0,41±0,07	0,33±0,2	0,35±0,06	0,31±0,08

Примечание: Данные представлены в виде M±SD; * - p<0,05 по сравнению с исходными показателями (критерий Вилкоксона).

Изменения на уровне терминального отдела кровообращения наступали в течение первого, однако стабильные сдвиги фиксировались только к концу третьего месяца наблюдения. Наиболее существенные изменения касались активности вазомоторных реакций, которые изменялись в разной степени в зависимости от исходного типа микроциркуляции. В частности, через 3 месяца терапии индапамидом, наряду с клиническим улучшением и нормализацией артериального давления, отмечено увеличение числа пациентов с нормоциркуляторным типом до 54% с одновременным снижением частоты спастического и стазического типов (соответственно, до 24,2 и 6%).

Определено выраженное статистически значимое уменьшение показателя ALF, отражающего возможное влияние индапамида на прекапиллярное звено микроциркуляции, при нормоциркуляторном и стазическом типах – на 69 и 71%, соответственно. Показатель миогенной активности вазомоторных сосудов достоверно уменьшался при нормоциркуляторном и спастическом типах – соответственно, на 30 и 54,5%.

Определено также значимое уменьшение показателей нейрогенного тонуса микрососудов и внутрисосудистого сопротивления при спастическом и застойном типах МЦ (табл. 2).

Особый интерес для нас представляла оценка эндотелиальной функции, активация которой рассматривается в качестве маркера повреждения эндотелия и прогноза дальнейшего развития структурных изменений на уровне микроциркуляции [8-9]. При оценке показателей лазерной доплерфлоуметрии, рассматриваемых в качестве косвенных параметров, характеризующих активность эндотелия (в частности - амплитуда альфа-ритма), установлено значимое его повышение по сравнению со здоровыми пациентами (табл.1). Длительная терапия индапамидом снижала этот показатель на 23%, в такой же степени снижался и уровень эндотелина-1 (хотя его изменения оказались статистически незначимыми). Наиболее существенные изменения амплитуды медленного ритма выявлены у пациентов со спастическим типом МЦ (снижение составило 56,8%). Изменения этого показателя происходили параллельно уровню эндотелина-1, который также значимо уменьшался при спастическом типе МЦ на 60,8% (p<0,05).

Исходная концентрация эндотелина-1 значимо превышала значения контрольной группы. Эндотелин-1 относится к наиболее мощным вазоконстрикторам тканевого уровня с преимущественным действием на артериолярном уровне [10,11]. Вопрос об изменении сывороточного уровня эндотелина-1 под воздействием различных групп гипотензивных препаратов изучен недостаточно, а представленные в доступной литературе данные противоречивы [12,13,14].

Исходная концентрация эндотелина-1 значимо превышала значения контрольной группы. Эндотелин-1 относится к наиболее мощным вазоконстрикторам тканевого уровня с преимущественным действием на артериолярном уровне [10,11]. Вопрос об изменении сывороточного уровня эндотелина-1 под воздействием различных групп гипотензивных препаратов изучен недостаточно, а представленные в доступной литературе данные противоречивы [12,13,14].

Нами был проведен корреляционный анализ (с расчетом рангового коэффициента корреляции Спирмена) показателя концентрации эндотелина-1 у пациентов в исходном состоянии с уровнем САД и относительным показателем эндотелиальной дисфункции по ЛДФ (отношение амплитуды альфа-ритма к показателю микроциркуляции). Установлена положительная корреляционная связь средней степени между концентрацией эндотелина-1 и уровнем САД (r = 0,48, p = 0,02), а также с относительным показателем эндотелиальной дисфункции на уровне капил-

ляров по доплерофлуограмме (Аа/ПМ) $r = 0,57$ ($p = 0,03$) и амплитудой альфа-ритма ($r = 0,42$, $p = 0,04$). Проведенные исследования позволяют подтвердить достаточно высокую информативность доплерофлуометрических исследований капиллярного кровотока в качестве скрининговой оценки уровня эндотелиальной дисфункции.

По нашим данным, при оценке всей когорты обследованных больных, индапамид не оказывал значимого влияния на концентрацию этого пептида в сыворотке крови при наличии тенденции к его снижению на фоне терапии. Вместе с тем, у пациентов в подгруппе спастического типа МЦ определено значимое снижение уровня эндотелина-1 на фоне трехмесячной терапии индапамидом, что, вероятно, можно связать со вторичным улучшением функции эндотелия на фоне более значимого снижения вазомоторной активности и улучшения трофических функций капиллярного звена, характерного для данной группы больных гипертонической болезнью.

Таким образом, проведенные нами исследования позволили установить высокую гипотензивную эффективность индапамида у больных гипертонической болезнью I-II стадий, реализация которой опосредована положительными изменениями на уровне ка-

пиллярного кровотока, выраженность и направленность которых во многом определяется исходным состоянием терминального отдела кровообращения.

Выводы

1. У больных гипертонической болезнью I и 2 степени при I-II стадиях выявлена неоднородность типов микроциркуляции с увеличением доли патологического спастического и стазического типов.

2. Сывороточная концентрация эндотелина-1, определенная иммуноферментным методом, имеет положительную прямую корреляцию средней силы с показателями лазерной доплерофлуограммы - Аа/ПМ и амплитудой альфа-ритма, что позволяет подтвердить возможность использования метода ЛДФ для скринингового контроля за уровнем эндотелиальной дисфункции в клинических условиях.

3. Индапамид является эффективным и безопасным препаратом для гипотензивной монотерапии I и II стадий гипертонической болезни, реализация действия которого осуществляется с участием системы микроциркуляции.

4. По данным исследования системы микроциркуляции более рационально применение индапамида при спастическом и нормоциркуляторном типах МЦ.

Литература

1. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертонии Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям//Клин. фарм. и терапия 2000; 3, С.5-30.
2. Flack J.M., Neaton J., Grimm R.Jr. et al. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group// Circulation 1995; 92: 2437-2445.
3. Wing L.M., Reid C.M., Ryan P. et al. A comparison of outcomes with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors and diuretics for hypertension in elderly//N.Engl.J.Med 2003; 348: 583-592.
4. Новый взгляд на лечение артериальной гипертонии диуретиками у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты исследования NESTOR//Кардиоваскулярная профилактика и терапия 2003; № 2: 42-45.
5. Луканова Ю.Р., Трофимова Н.П., Пушкарев А.А. и др. Гипотензивная активность индапамида у больных гипертонической болезнью// Артериальная гипертензия 1997; 3, С.37-38.
6. Козлов В.И., Мач Э.С., Сидоров В.В. Инструкция по применению лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-01. - М. - 2002. - 40 с.
7. Маколкин В.И. и соавт. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии. Пособие для врачей. - М. - 1999. - 48 с.
8. Hlubocka Z., Umnerova V., Heller S. et al. Circulating intercellular cell adhesion molecule-1, endothelin-1 and von Willebrand factor-markers of endothelial dysfunction in uncomplicated essential hypertension: the effect of treatment with ACE inhibitors//J. Hum. Hypertens. 2002; 16(8): 557-562.
9. Hayakawa H., Coffee K., Raij L. Endothelial dysfunction and cardiorenal injury in experimental salt-sensitive hypertension: effects of antihypertensive therapy//Circulation 1997; 7; 96(7):2407-2413.
10. Lind H, Adner M, Erlinge D, Brunkwall J, Edvinsson L. Selective increase of the contractile response to endothelin-1 in subcutaneous arteries from patients with essential hypertension//Blood Press. 1999; 8(1): 9-15.
11. Grossman J.D., Morgan J.P. Cardiovascular effects of endothelin. New Physiol. Sci. 1997; 12; P. 113-117.
12. Abdel-Sayed S., Nussberger J., Aubert J.F., Gohlke P., Brunner H.R., Brackch N. Measurement of plasma endothelin-1 in experimental hypertension and in healthy subjects//Am. J. Hypertens. 2003; 16(7): 515-521.
13. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L., Sudano I., Notari M., Salvetti A. Vasoconstriction to endogenous endothelin-1 is increased in the peripheral circulation of patients with essential hypertension//Circulation 1999; 19; 100(16): 1680-1683.
14. Endothelin-1 induced vasoconstriction in humans. Reversal by calcium channel blockade, but not by nitrovasodilators//Circulation. 1991; 83; P.469-475.

Abstract

The aim of this study was to investigate microcirculatory (M) changes and endothelin-1 levels in 3-month indapamide treatment. The study included 22 patients with essential arterial hypertension (EAH), Stage I-II, and 12 normotensive controls. Microcirculation was assessed by laser Doppler flowmetry, endothelin-1 level - by enzyme immunoassay method. The EAH patients demonstrated M heterogeneity, with high prevalence of pathologic M types. Indapamide was effective and safe in EAH treatment, improving M status. Serum levels of endothelin-1 correlated with Doppler flowmetric indices - Aa/IM, alpha-rhythm amplitude, as well as with blood pressure levels.

Keywords: Hypertension, indapamide, endothelin-1, microcirculation, Doppler flowmetry.

Поступила 12/05-2005