

ВИКОРИСТАННЯ ІНДАПАМІДУ В КОМБІНОВАНІЙ ТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЖІНОК З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИЙ ПЕРІОД

О.М. Лисунець, І.Я. Ханюкова, О.В. Танцура

*Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних
проблем інвалідності, Дніпропетровськ*

Ключові слова: надмірна маса тіла, артеріальна гіпертензія, лікування, індапамід.

Адекватне лікування артеріальної гіпертензії (АГ) залишається одним з найактуальніших питань сучасної кардіології. Серед значного арсеналу антигіпертензивних засобів лікарю щодня доводиться обирати препарати, які б не тільки ефективно знижували артеріальний тиск (АТ), а й запобігали ураженню органів-мішеней, не впливали б на супутні чинники ризику.

Попри переконливі докази потреби знижувати АТ до цільового рівня, адекватно в процесі лікування контролюється незначний відсоток хворих з АГ. Серед причин можна вказати багатофакторність патогенезу АГ, неадекватність використовуваних доз, високу вартість терапії.

Питання про те, чи є переваги застосування тієї або іншої групи антигіпертензивних засобів у жінок порівняно з чоловіками, залишається невирішеним. У дослідженнях з вивчення гіпотензивних препаратів (MRC, TOMHS та ін.), що включали чоловіків і жінок, не виявлено відмінностей в ефективності й переносності препаратів основних класів [4, 6]. Встановлено, що при АГ жінкам лікарі частіше призначають діуретики, тоді як у чоловіків в США, Фінляндії і Норвегії більше застосовують бета-блокатори. Відмінності у використанні інгібіторів АПФ і антагоністів кальцію були статистично невірні.

Жінки в період постменопаузи становлять категорію високого ризику розвитку серцево-судинних захворювань, передусім АГ та ішемічної хвороби серця (ІХС). У разі АГ перехід в постменопаузальний стан призводить до погіршення перебігу захворювання, у хворих із неконтрольованою АГ частіше реєструють тяжкі форми клімактеричного синдрому.

З настанням менопаузи зменшується вміст естрогену до 30%. Естроген має багатобічну дію на серцево-судинну систему, прямо і опосередковано впливаючи на судинну стінку і міокард, а також

зумовлює низку метаболічних особливостей. Збільшення маси тіла, що спостерігається у жінок після настання менопаузи [1], може призводити до інсулінорезистентності й гіперінсулінемії. Це супроводжується підвищенням реабсорбції натрію в дистальному нефроні без зміни клубочкової фільтрації і рівня альдостерону плазми. Гіперінсулінемія таким чином пояснює не тільки підвищення АТ, й збільшення відношення Na/K в сечі у разі збільшення маси тіла.

Однією з нагальних проблем у жінок в постменопаузі, як медичного, так і соціально-економічного значення, є остеопороз та пов'язані з ним ускладнення, передусім компресійні переломи хребта і перелом шийки стегна. Щільність кісткової тканини в жінок результатно нижча, ніж у чоловіків. Після 40 років спостерігається фізіологічне зниження щільності кісток, проте цей процес помітно прискорюється через 5 років після настання менопаузи. Останніми роками особливу увагу приділяють зниженню частоти остеопорозу в осіб, які вживають тіазидні й тіазидоподібні діуретики. R. Wasnich і співавт. виявили, що в разі використання цих препаратів ступінь втрати кісткової тканини був нижчим, тоді як прийом інших гіпотензивних препаратів характеризувався тенденцією до збільшення втрати кісткової тканини. Захисну дію тіазидних і тіазидоподібних діуретиків щодо ризику перелому шийки стегна виявили L. Transbol і співавт. через 6 років терапії. За даними Фремінгемського дослідження, зниження частоти переломів шийки стегна у жінок в постменопаузі спостерігається у разі використання тіазидних діуретиків при монотерапії, але не в комбінації з іншими гіпотензивними засобами. Автори припускають, що це пов'язано з вищою дозою препарату при монотерапії. Доведена ефективність діуретиків щодо зниження ризику серцево-судинних захворювань разом з позитивним впливом на кістко-

ву тканину і низькою вартістю робить тiazидні і тiazидоподібні діуретики препаратами вибору для лікування АГ у жінок в постменопаузі.

Крім того, тiazидоподібні діуретики можуть бути препаратами вибору в пацієнтів із цукровим діабетом без протеїнурії. Не виявлено переваг антагоністів кальцію та інгібіторів АПФ у хворих на цукровий діабет [5].

Тiazидоподібні діуретики також ефективніші за антагоністи кальцію і інгібітори АПФ в профілактиці СН (як мінімум у разі нетривалого лікування). Цей висновок зроблено після аналізу всіх випадків госпіталізації і смерті внаслідок СН.

Пік застосування тiazидних і тiazидоподібних діуретиків припадає на середину 1980 років. Потім їхня популярність спала: у рекомендаціях JNC III (1984) з'явилися бета-адреноблокатори, а в JNC IV (1988) — антагоністи кальцію та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту. Ширше застосовувати діуретики знову стали із середини 1990-х років. Вони з'явилися в рекомендаціях JNC V (1993), а потім і JNC VI як препарати вибору.

Завдяки базисній терапії тiazидними і тiazидоподібними діуретиками в США вдалося досягти найвищого рівня цільового зниження АТ під час лікування АГ — 34%.

Спільні рекомендації Європейського товариства з АГ (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) з лікування АГ (ESH/ESC, 2003) [3] визнають еквівалентність основних класів антигіпертензивних препаратів, але без особливого виділення якогось одного класу. Проте зазначимо, що в разі такого підходу успіхи в лікуванні хворих з АГ у Європі значно скромніші: нормалізація АТ варіює від 6 до 27%.

В останніх рекомендаціях американських фахівців з АГ (JNC 7) діуретики рекомендовано більшості пацієнтів з АГ як у вигляді монотерапії, так і для комбінованого антигіпертензивного лікування [2]. Ці рекомендації ґрунтуються на результатах тривалих клінічних досліджень, які продемонстрували позитивний вплив діуретиків для профілактики серцево-судинних ускладнень у хворих з АГ, особливо щодо інсультів та серцевої недостатності. До цього слід додати, що діуретики мають найбільший «стаж» клінічного застосування при АГ — з 1956 року. Нині доведено, що недостатнє використання діуретиків є найчастішою причиною резистентності до антигіпертензивної терапії. Цей факт можна пояснити тим, що приблизно у 1/3 випадків АГ захворювання перебігає з підвищенням внутрішньосудинним об'ємом, причини появи якого можуть бути різними. Це зумовлено генетичними дефектами, які призводять до підвищеної реабсорбції натрію і води в каналцях нирок, зловживанням сіллю, прийомом вазодилаторів і низькою іншими причинами. Діуретики відіграють головну роль у корекції цих станів [7].

Тiazидні та тiazидоподібні діуретики — єдина група антигіпертензивних препаратів, що пройшла плацебоконтрольовані випробування. Численні клінічні дослідження в осіб із систолодіастолічною та систолічною м'якою і помірною АГ, у молодих і

пацієнтів похилого віку, жінок і чоловіків показали схожі результати, що свідчать про ефективність тiazидних та тiazидоподібних діуретиків у профілактиці серцево-судинних ускладнень АГ: інфаркту міокарда (ІМ), інсульту і СН (VA, 1970; USPHS, 1977; VANHLBI, 1978; ATTMN, 1980; EWPHE, 1985; MRC-1, 1985; SHEP, 1991; STOP, 1991; MRC-II, 1992).

Тiazидоподібні діуретики показані при об'ємному, низькорениновому типі гіпертензії, а також є препаратами вибору при АГ в похилому віці, оскільки у таких хворих АГ, як правило, низькоренинова, а метаболічні обмеження стосовно тiazидоподібних діуретиків не мають істотного значення. Тiazидоподібні діуретики переважніше слід призначати при систолічній АГ.

Тiazидоподібні діуретики не є препаратами вибору, проте часто їх застосовують у пацієнтів з АГ і супутнім ожирінням, зменшуючи масу тіла, а також із СН у разі недостатньої ефективності інгібіторів АПФ (A. Sharmal і співавт., 2001).

Нині найоптимальнішими діуретиками для лікування хворих на АГ вважаються тiazидоподібні препарати групи індапаміду, які мають хороший гіпотензивний ефект і метаболічно нейтральні. Кількість препаратів цієї групи останніми роками також збільшилася. Разом з оригінальним індапамідом з'явилися генерики. Одним з генеричних препаратів індапаміду на фармацевтичному ринку України є «Індапен» виробництва ЗФ «Polpharma» С. А. (Польща).

Мета дослідження — визначення антигіпертензивної ефективності індапаміду («Індапен», ЗФ «Polpharma» С. А., Польща), впливу препарату на показники ліпідного, вуглеводного обміну та масу тіла в жінок в постменопаузальному стані з помірною АГ і надмірною масою тіла.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено 46 жінок в постменопаузальному стані з помірною АГ і надмірною масою тіла. Середній вік обстежених становив $(51,6 \pm 4,5)$ року; індекс маси тіла (ІМТ) — $33,6 \pm 1,7$. У середньому АГ тривала $(9,7 \pm 4,1)$ року. Діагноз есенціальної АГ встановлювали із запереченням усіх причин, які могли викликати симптоматичну АГ. Критеріями виключення хворих із дослідження також були інфаркт міокарда, інсульт протягом 3 міс до дослідження, стеноз аорти, тяжкі порушення ритму і провідності, хронічні неспецифічні захворювання легенів, ниркова або печінкова недостатність.

Постменопаузальний стан діагностовано на підставі гінекологічного обстеження.

Пацієнтів було розділено на дві групи. До контрольної групи увійшли 20 обстежених, яким було призначено еналаприлу малеат у добовій дозі 20 мг і 5 мг амлодипіну. Основну групу становили 26 жінок, котрим на тлі терапії еналаприлу малеатом у дозі 10 мг і 5 мг амлодипіну призначено індапамід («Індапен») 2,5 мг/добу.

Пацієнти проходили стаціонарне лікування, а потім амбулаторне спостереження в кардіологіч-

ному відділенні Українського державного НДІ МСПІ протягом 3 міс. Після виписки зі стаціонару хворих запрошували для контролю кожні два тижні та в разі потреби.

У початкових умовах усім хворим проводили стандартні клінічні, біохімічні та діагностичні дослідження. АТ за методом Короткова пацієнтам вимірювали ручним сфигмоманометром уранці до прийому препарату в положенні сидячи після 5-хвилинного відпочинку тричі, розраховуючи середнє значення. Частоту скорочень серця (ЧСС) визначали після другого вимірювання.

Добове моніторування АТ (ДМАТ) проводили до і після закінчення дослідження за допомогою комплексу «Кардіотехніка 4000АД» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург). Протокол включав вимірювання кожні 30 хв у денний період (6.00 — 23.00) і кожні 60 хв уночі (23.00—6.00). За допомогою комп'ютерної програми обчислювали в кожному випадку ЧСС, середньодобові САТ (САТс) і ДАТ (ДАТс), їхні середньоденні (САТд і ДАТд) та середньонічні показники (САТн) і (ДАТн), а також фіксували максимальні значення.

Загальноклінічні й біохімічні дослідження проводили за стандартними методиками в науково-дослідній лабораторії інституту під час госпіталізації і через 3 міс спостереження. Здійснювали загальний аналіз крові, сечі, визначали рівні креатиніну, сечової кислоти, загального холестерину, тригліцеридів, печінкових ферментів (АЛТ, АСТ), протромбінового індексу, фібриногену, глюкози.

Ефективність лікування оцінювали в балах: відмінний ефект (4 бала) — зниження АТ до цільового рівня; добрий ефект (3 бала) — зниження САТ і ДАТ більше ніж на 10% від початкових значень; задовільний ефект (2 бала) — зниження САТ і ДАТ не більше ніж на 10 мм рт. ст. від початкових; незадовільний ефект (1 бал) — немає значущої динаміки АТ, зміни менше ніж на 10 мм рт. ст.

Статистичну обробку результатів проводили після створення бази даних у системі Windows Excel за допомогою пакета програм, інтегрованих у неї. Вірогідність різниці середніх показників визначали за допомогою t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

Динаміка середніх показників АТ, за даними реєстрації АТ стандартною методикою сфигмоманометрії за Коротковим уранці до вживання препаратів (табл. 1) свідчить, що середній показник САТ в

основній групі, початковий рівень якого дорівнював $(176,8 \pm 2,21)$ мм рт. ст., до кінця 3-го місяця знизився до $(139,3 \pm 4,34)$ мм рт. ст. (на 37 мм рт. ст.), $P < 0,01$, ДАТ — зі $(116,3 \pm 4,87)$ до $(94,5 \pm 4,71)$ мм рт. ст. (на 21 мм рт. ст.), $P < 0,01$.

У контрольній групі офісний САТ знизився зі $(175,2 \pm 4,3)$ до $(152,3 \pm 4,21)$ мм рт. ст. (на 22,9 мм рт. ст.) ($P < 0,001$), ДАТ — зі $(115,4 \pm 3,36)$ до $(103,5 \pm 3,2)$ мм рт. ст. (на 11 мм рт. ст.) ($P < 0,05$).

Вірогідних змін ЧСС у процесі комбінованої терапії як у пацієнтів основної, так і у хворих контрольної групи не спостерігалось.

За даними ДМАТ, у пацієнтів основної групи, які отримували комбіновану антигіпертензивну терапію, що включала 5 мг амлодипіну, 10 мг еналаприлу і 2,5 мг індапаміду спостерігалось вірогідне зниження середньодобового САТ — зі $(158,4 \pm 34,8)$ до $(135,3 \pm 24,6)$ мм рт. ст. ($P < 0,05$) і ДАТ — з $(95,6 \pm 2,47)$ до $(86,4 \pm 3,21)$ мм рт. ст. ($P < 0,01$), що становило в середньому відповідно 23 і 9 мм рт. ст. Окрім цього, виявлено вірогідне зниження середньодобової ЧСС — із $(75,5 \pm 2,14)$ до $(68,4 \pm 3,11)$ за 1 хв ($P < 0,05$).

При цьому у 12 пацієнтів-диперів залишився нормальний добовий ритм АТ, що і був спочатку, а з 7 нон-диперів внаслідок істотнішого зниження САТ і ДАТ уночі 5 пацієнтів перейшли до групи диперів. Найт-пикерів під час моніторування АТ у групах дослідження як до, так і після 3-місячного курсу комбінованої терапії не було.

У контрольній групі за період спостереження середньодобовий САТ знизився зі $(159,3 \pm 4,29)$ до $(144,2 \pm 3,44)$ мм рт. ст. ($P < 0,05$), середньодобовий ДАТ — з $(97,2 \pm 2,35)$ до $(90,3 \pm 2,27)$ мм рт. ст. ($P < 0,05$), що в середньому становило 15 і 7 мм рт. ст., ЧСС знизилася із $(75,5 \pm 2,4)$ до $(68,4 \pm 3,11)$ за 1 хв, ($P < 0,05$) (табл. 2). Добовий ритм АТ у пацієнтів цієї групи не змінився і відповідав початковому.

Цільових рівнів АТ (140/90 мм рт. ст.) (відмінний результат) досягнуто до кінця спостереження в основній групі у 11 (64%) пацієнтів, у 6 (36%) спостерігалось зниження АТ понад 10% від результатного (добрий результат). У контрольній групі добрий результат спостерігався у 7 (47%) випадках, задовільний — у 6 (40%), у 2 (13%) — незадовільний результат.

Вживання препаратів протягом 3 міс не призвело в пацієнтів обох груп до вірогідних змін у показниках загального аналізу крові та сечі.

Таблиця 1. Динаміка показників САТ, ДАТ і ЧСС на тлі терапії в основній і контрольній групах

Показник	Основна група (n = 26)		Контрольна група (n = 20)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
САТ, мм рт. ст.	$176,8 \pm 2,21$	$139,3 \pm 4,34^{**}$	$175,2 \pm 4,32$	$152,3 \pm 4,21^{**}$
ДАТ, мм рт. ст.	$116,3 \pm 4,87$	$94,5 \pm 4,71^{**}$	$115,4 \pm 3,36$	$103,5 \pm 3,24^*$
ЧСС, за 1 хв	$79,4 \pm 1,77$	$69,3 \pm 1,71^*$	$76,4 \pm 1,69$	$73,3 \pm 1,83^*$

Примітка. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

Таблиця 2. Динаміка показників ДМАТ на тлі терапії в основній і контрольній групах

Показник	Основна група (n = 26)		Контрольна група (n = 20)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	158,4 ± 3,48	135,32 ± 4,61*	159,3 ± 4,29	144,2 ± 3,44**
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	95,6 ± 2,47	86,4 ± 3,21**	97,2 ± 2,35	90,3 ± 2,27*
Середньодобова ЧСС за 1 мин	75,5 ± 2,14	68,4 ± 3,11*	74,21 ± 2,49	70,32 ± 4,24*

Примітка. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

Таблиця 3. Динаміка біохімічних показників та ІМТ на тлі терапії в основній і контрольній групах

Показник	Основна група (n = 26)		Контрольна група (n = 20)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Глюкоза крові, ммоль/л	6,1 ± 2,1	5,9 ± 3,2	6,0 ± 2,8	6,1 ± 3,2
Холестерин загальний, ммоль/л	6,8 ± 3,1	5,8 ± 3,9	6,3 ± 4,1	6,2 ± 3,4
Тригліцериди, ммоль/л	2,7 ± 0,8	2,5 ± 0,9	2,3 ± 0,6	2,5 ± 0,7
Індекс маси тіла	33,6 ± 1,9	30,5 ± 2,7	32,6 ± 3,3	32,9 ± 2,9

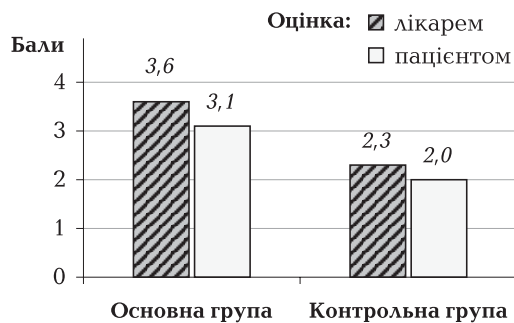


Рисунок. Оцінка результатів лікування індапамідом у пацієнтів з есенціальною гіпертензією

На тлі терапії в обох групах рівень глікемії вірогідно не змінився, середній показник рівня глюкози в плазмі крові натще залишався вище ніж 5,6 ммоль/л.

У 90% хворих обох груп початковий рівень загального холестерину перевищував 5,2 ммоль/л, середній показник у пацієнтів основної групи відповідав $6,8 \pm 3,1$ і вірогідно не змінився після 3-місячного курсу комбінованої терапії. Суттєвих змін фракцій холестерину та тригліцеридів не зареєстровано. У контрольній групі також не виявлено змін ліпідного профілю. Середнє значення ІМТ через 3 міс у хворих основної групи вірогідно не змінилося, простежувалася тільки тенденція до зменшення. В контрольній групі цього не було. Стабілізацію ІМТ

експерти трактують як позитивний результат і надають цьому велике значення в превентивній терапії ожиріння (табл. 3).

У процесі лікування у 17 пацієнтів основної групи зникали периферійні набряки. Хворі основної групи переносність призначеної терапії розцінювали як добру.

За оцінкою лікаря, ефект лікування в середньому по основній групі становив 3,6 бала, в контрольній — 2,3 бала. Хворі в середньому ефект по групах оцінили дещо нижче: в основній групі — 3,1 бала, в контрольній — 2 бала (рисунок).

ВИСНОВКИ

Включення індапаміду до комплексної антигіпертензивної терапії в жінок у постменопаузальному стані з помірною АГ і надмірною масою тіла дає змогу досягти цільового рівня АТ у 64% випадків.

Перевагою включення індапаміду до комбінованої терапії цього контингенту хворих є швидке, стійке зниження АТ при метаболічній нейтральності препарату щодо ліпідного і вуглеводного обміну, безпечність та зручність вживання (немає потреби в титруванні дози, однократний прийом).

Індапамід не порушує водно-електролітного балансу, і при його застосуванні спостерігається тенденція до зниження ІМТ у разі 3-місячного вживання.

Індапамід добре переносять пацієнти, він не спричиняє побічних ефектів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мітченко О.І. Менопаузальний метаболічний синдром // Нова медицина.— 2004.— № 4.— С. 20—24.
2. Сиренко Ю.Н. Новые рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии для Европы и Северной Америки (комментарий) // Укр. кардіол. журн.— 2003.— Дод. 1.— С. 3—4.
3. European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens.— 2003.— Vol. 21, N 6.— P. 1011—1053.
4. Grimm R.N., Grandist G.A., Culter J.A. et al. Relationship of quality of life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the treatment of mild hypertension study (TOMHS) // Arch. Intern. Med.— 1997.— N 157.— P. 638—648.
5. Hypertension and diabetes. Ed. C.E. Mogensen.— London: Lippincott Williams, 2003.— 131 p.
6. MRC Working Party. The Medical Research Council Trial of treatment of hypertension in older adults: principal results // B.M.J.— 1992.— Vol. 304.— P. 405—412.
7. Whelton P., Barzilay J., Cushman W. For the ALLHAT collaborative research group // Arch. Intern. Med.— 2005.— N 165.— P. 1401—1409.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНДАПАМИДА В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЖЕНЩИН С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД**Е.М. Лисунец, И.Я. Ханюкова, О.В. Танцура**

В последние годы появились сообщения о снижении частоты остеопороза у лиц, принимающих тиазидные и тиазидоподобные диуретики и о целесообразности назначения их женщинам в постменопаузе.

Мы исследовали антигипертензивную эффективность индапамида («Индапен», ЗФ «Polpharma» С. А., Польша), влияние препарата на показатели липидного, углеводного обмена у женщин в постменопаузальный период с умеренной артериальной гипертензией и избыточной массой тела.

Через 3 мес лечения удалось достичь целевого уровня артериального давления в 64% случаев. Препарат быстро и стойко снижает давление, метаболически нейтрален относительно липидного и углеводного обмена, не нарушает водно-электролитный баланс, безопасен и удобен для приема. Отмечено снижение индекса массы тела в случае 3-месячного лечения.

THE USE OF INDAPAMID IN THE COMBINED THERAPY OF ARTERIAL HYPERTENSION IN POST-MENOPAUSAL WOMEN WITH THE EXCESSIVE BODY MASS**O.M. Lisunets, I.Ya. Khanyukova, A.V. Tantsura**

Last years has been reported that osteoporosis incidence decreases in subjects receiving thiazide and thiazide-like diuretics as well as that administration of these agents are rational for the post-menopausal women.

The investigation has been held for the indapamid (Indapen, ZF Polpharma S. A., Poland) antihypertensive efficacy, the effects of the drug on the indices of lipid and carbohydrate exchange in post-menopausal women with moderate hypertension and excessive body mass.

The target arterial pressure level was achieved in 64% cases after 3 months of treatment. The drug quickly and permanently reduced blood pressure, it is neutral as regards lipid and carbohydrate metabolism, did not alter the water-electrolytic balance, it was safe and comfortable for intake. In the case of 3 months treatment the decrease of body mass was observed.