

СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И РЕОЛОГИИ КРОВИ У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ I СТЕПЕНИ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНДАПАМИДОМ

Л.В. Карабунт

Национальный фармацевтический университет (Харьков)

Вступление

Артериальная гипертензия (АГ) в последние годы достигла небывалой распространенности в высокоразвитых странах мира и охватила практически все возрастные группы. Она служит основной причиной нетрудоспособности и инвалидности, наносит большой экономический и моральный ущерб. Она выявляется у 30% взрослого населения и согласно прогнозу ВОЗ, к 2025 году количество больных с АГ во всем мире составит около 2 миллиарда человек. Осуществление мер, направленных на борьбу с АГ, является одной из первостепенных задач современной терапии. Особенно перспективными в плане терапии могут быть ранние стадии АГ. Эта проблема привлекает все большее внимание исследователей [1,2,3]. Но до настоящего времени не существует единого мнения относительно патогенеза АГ. Одни авторы объясняют повышение артериального давления (АД) изолированным увеличением минутного объема крови [1,2,4], другие - ведущее значение предают повышению тонуса артериол [5,6,7], третьи - нарушениям в системе микроциркуляции и реологии крови [8,9,10].

Согласно современным представлениям микроциркуляция это фундаментальный процесс, благодаря которому осуществляется адекватный обмен в органах и тканях организма и патогенетически зависит прежде всего от медиаторно-сосудистого звена. Уже при ранних стадиях АГ обнаруживаются нарушения микроциркуляции и реологии крови: вазоконстрикция микрососудов, сброс крови по анастомозам, появление внутрисосу-

дистой агрегации в различных отделах микроциркуляторного русла, повышение уровня гематокрита, общей вязкости крови, что играет важную роль в патогенезе заболевания [10,11]. АГ, как хроническое заболевание поддается коррекции лишь при условиях постоянной и адекватной терапии [12,13,14]. Назначаемые антигипертензивные препараты должны эффективно снижать АД, быть безопасными и не иметь побочных эффектов.

Согласно Европейским рекомендациям по артериальной гипертензии [15,16] для инициации и поддерживающего антигипертензивного лечения рекомендованы тиазидоподобные диуретики второго поколения - производные хлорбензамида - индапамид, содержащие метилиндоловую группу. Его гемодинамический эффект обусловлен фармакологическим действием [17,18]. При этом рекомендуется тактика "последовательной монотерапии", особенно у больных с АГ на ранних стадиях, с низким или средним риском развития сердечно-сосудистых осложнений [19,20,21]. Лечение АГ начинается с назначения одного препарата в низкой дозе. При этом, если АГ не контролируется, но достигнут нормальный ответ, то препарат дается в полной дозе [22,23]. Действие индапамида направлено на ингибирование реабсорбции Na^+ , Cl^- , H^+ и в меньшей степени K^+ и Mg^{++} в проксимальных и дистальных канальцах короткого сегмента нефрона. Одновременно устраняется избыточное содержание ионов Na^+ в сосудистой стенке, повышается синтез простагландина E_2 и простоциклина I2, замедляется вход ионов Ca^{++} в гладкомышечные клетки сосудов, снижается их чувствительность к прессорным агентам (катехоламины, тромбосан), повышается эластичность стенок артерий, снижается общее периферическое сосудистое сопротивление. Установлено, что индапамид не вызывает синдрома "отмены", не оказывает отрицательного влияния на обмен глюкозы, оказывает кардиопротекторный эффект. Большой интерес представляют исследования характера воздействия на микроциркуляцию и реологию крови препарата индапамид.

Целью настоящего исследования было изучение характера и степени выраженности нарушений микроциркуляции и реологии

крови у лиц с АГ I-й степени и фармакологическая коррекция этих нарушений препаратом индапамид.

Материалы и методы исследования

Обследован 31 пациент с АГ I-й степени по классификации ВОЗ, 15 мужчин и 16 женщин в возрасте от 26 до 30 лет, средний возраст ($27,8 \pm 1,3$) года. Средняя продолжительность заболевания составила ($8,1 \pm 2,6$) лет. Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста. Все больные были обследованы клинически, лабораторно, инструментально до начала и после 8 недельной терапии индапамидом 1,25 мг в сутки. Изучалось состояние микроциркуляции с помощью телевизионной капилляроскопии (капилляроскоп ТМ-1); биомикроскопии конъюнктивы склеры (капилляроскоп М-70А), соединенный с блоком подсветки зеркальной фотокамеры. При помощи электронной вспышки (ЛУЧ-70) проводилось микрофотографирование сосудов конъюнктивы склеры, с последующим расчетом конъюнктивального показателя по системе Л.Т. Малой и соавторами в баллах. Время диффузного обмена воды через мембрану эритроцитов определялось методом ЯМР-релаксометрии; показатель агрегационной способности эритроцитов определялся методом реоскрипции, с расчетом показателя агрегации эритроцитов по системе критериев Л.Т. Малой с соавторами в баллах. Уровень гематокрита определялся методом микроцентрифугирования по Шкляру; общая вязкость крови изучалась методом ротационной вискозиметрии. Гипотензивная эффективность препарата расценивалась, как "хорошая" - при нормализации среднего уровня АД: снижение систолического АД (САД) ниже 140 мм.рт.ст. днем и 125 мм.рт.ст. ночью; диастолического (ДАД) ниже 90 мм.рт.ст. днем и 75 мм.рт.ст. ночью. "Удовлетворительная" - при снижении среднего АД больше, чем на 10 мм.рт.ст., от исходного уровня, без его нормализации; "неудовлетворительная" - при снижении среднего АД менее чем на 10 мм.рт.ст. без его нормализации. Переносимость лечения оценивали следующим образом: отсутствие побочных эффектов - "отличная", слабо выраженные побочные эффекты, не

требующие коррекции дозы - "хорошая", побочные эффекты, проходящие после коррекции дозы - "удовлетворительная", тяжелые побочные эффекты, требующие отмены препарата - "неудовлетворительная".

Статистическую обработку, полученных результатов проводили методом вариационной статистики, с помощью стандартных пакетов программ EXCEL. При сравнении результатов между двумя группами использовали модифицированный параметрический t-критерий Стьюдента для выборок с неравными дисперсиями.

Полученные результаты и их обсуждение

На момент лечения у всех больных наблюдалось стойкое повышение АД. Средний уровень САД у пациентов составил ($150,0 \pm 6,2$) мм.рт.ст.; ДАД - ($94,0 \pm 3,1$) мм.рт.ст. В группе контроля уровень САД составил $129,0 \pm 4,3$ мм.рт.ст., ДАД - ($80,0 \pm 3,0$) мм.рт.ст. "Хорошая" эффективность терапии индапамидом была отмечена у 76% больных АГ I-й степени, "удовлетворительная" - у 24%.

При изучении состояния микроциркуляции методом телевизионной капилляроскопии у больных АГ I-й степени было обнаружено: ухудшение капиллярной перфузии, изменение цвета, погугнение капилляроскопического фона. В группе контроля капилляроскопический фон был прозрачным, розовым в 94,3% случаев у лиц с АГ I-й степени в 38,8% наблюдений фон становился умеренно мутным. В 16,5% - резко мутным, по-видимому за счет спазма венозного сплетения подсосочкового слоя, увеличением коллагена в пераваскулярном пространстве. Изменение тонуса капиллярных петель отражает компенсаторные реакции в микроциркуляторном русле, в 53% наблюдений отмечено спастическое состояние капиллярных петель, появление извилистости капиллярных ветвей. В 26% наблюдения кровотоков был быстрым, в 25 становился ускоренным, в 23%- замедленным. В 41% наблюдения капиллярный кровоток оставался гомогенным, у 37% случаев становился зернистым, в 16% - глыбчатым. в подавляющем большинстве капилляры имели формы "шпильки" - в 86,5%, "гребенки" - у 10,4%, а у 3,1% наблюдений они были многослойными, де-

формированными, в сравнении с группой контроля, где капиллярный кровоток был быстрым, гомогенным в 98% наблюдений. Капилляры имели форму "восьмерок" в 95%.

При исследовании кровотока в терминальных отделах сосудистой системы методом биомикроскопии и микрофотографирования сосудов конъюнктивы склеры, было обнаружено, что в группе контроля артериолы и венулы представляют собой параллельно расположенные сосуды, кроток в них быстрый, гомогенный. Соотношение их диаметров 1:3. капиллярная сеть образуется в результате последовательного ветвления артериол. У лиц с АГ I-й степени были выявлены изменения микроциркуляции, выражающееся в бесплановом строении капиллярной сети, удлинении капиллярных ветвей, умеренной внутрисосудистой агрегации в венулах, неравномерности калибра, меандрической извилистости микрососудов, аневризмировании артериол. Характерным являлась констрикция артериол, дилатация венул, изменение артериоллярно-венулярного соотношения до 1:5. Средний конъюнктивальный показатель составил $(5,38 \pm 0,18)$ баллов, в сравнении с группой контроля $(2,75 \pm 0,18)$ баллов ($p < 0,01$).

Исследование времени диффузного обмена воды через мембрану эритроцитов, методов ЯМР - релаксометрии, свидетельствуют о том, что у лиц с АГ I-й степени время диффузного обмена воды составило $(10,12 \pm 0,15)$ мсек., в сравнении с группой контроля $(7,21 \pm 0,19)$ мсек. ($p < 0,01$).

При проведении качественного и количественного анализа показателей агрегационного гемостаза было установлено, что у лиц с АГ I-й степени эритроциты имели форму множественных монетных столбиков, в скоплениях по 14-15 эритроцитов. Показатель агрегации эритроцитов составил $(11,12 \pm 0,14)$ баллов. В группе контроля эритроциты были в виде единичных монетных столбиков в скоплениях до 10 эритроцитов. Показатель агрегации эритроцитов равнялся $(6,07 \pm 0,09)$ баллов ($p < 0,01$).

Методом центрифугирования было установлено, что у лиц с АГ I-й степени уровень гематокрита составлял $(45,17 \pm 0,05)$ %, в сравнении с группой контроля $(41,22 \pm 0,05)$ % ($p < 0,01$).

Методом ротационной вискозиметрии было обнаружено, что у лиц с АГ I-й степени общая вязкость крови равнялась при сдвиге 43 сек.^{-1} $(8,44 \pm 0,06)$ мПа·с, а при сдвиге 1 сек.^{-1} - составила $(28,32 \pm 0,06)$ мПа·с, в сравнении с группой контроля, где при сдвиге 43 сек.^{-1} общая вязкость крови равнялась $(6,52 \pm 0,06)$ мПа·с, а при сдвиге 1 сек.^{-1} - $(25,57 \pm 0,44)$ мПа·с ($p < 0,01$).

Таким образом исследованием было установлено, что у лиц с АГ I-й степени происходят изменения показателей системы микроциркуляции и реологических свойств крови, статистически достоверно отличающиеся от таковых показателей у лиц группы контроля.

У лиц с АГ I-й степени искомые показатели изучались до и после 8 недельной терапии индапамидом, в дозировке 1,5 мг в сутки. Из 31 пациента с АГ I-й степени полный курс лечения завершили 26 пациентов. 90% пациентов отмечали снижение АД, заметное улучшение общего состояния, проявляющееся уменьшением или исчезновением головных болей, головокружения, шума в ушах. У 72% пациентов повысилась трудоспособность, переносимость повседневных физических нагрузок. У 22% пациентов побочных эффектов не зарегистрировано. "Хорошая" переносимость препарата была выявлена в 63% наблюдений. Побочными реакциями были: сухость полости рта у 30,7% человек, головокружения у 15,4%, головные боли у 7,7%. Тяжелых побочных эффектов не было выявлено. У лиц с АГ I-й степени показатели состояния микроциркуляции и реологии крови изучались в динамике до и после терапии индапамидом. Основными критериями эффективности лечения являлось снижение или нормализация АД, отсутствие жалоб, если они ранее имели место, улучшение состояния микроциркуляции и реологии крови.

После фармакотерапии индапамидом по данным биомикроскопии конъюнктивы склеры конъюнктивальный показатель равнялся $(4,11 \pm 0,17)$ баллов, за счет уменьшения констрикции артериол, дилатации венул, неравномерности калибра микрососудов ($p < 0,01$). Время диффузного обмена воды через мембрану эритроцитов составило $(9,02 \pm 0,14)$ мсек. ($p < 0,05$), что сви-

детельствует об улучшении мембранной проницаемости. Показатель агрегации эритроцитов стал $(9,88 \pm 0,11)$ баллов ($p < 0,05$). Уровень гематокрита не изменился и составил $(44,98 \pm 0,05)$ %. Общая вязкость крови при сдвиге 43 сек.^{-1} составила $(7,18 \pm 0,06)$ мПа·с, а при сдвиге 1 сек.^{-1} - $(26,30 \pm 0,07)$ мПа·с ($p < 0,05$).

Выводы

1. Индапамид оказывает гипотензивный эффект при монотерапии у лиц с АГ I-й степени, хорошо переносится больными.

2. У лиц с АГ I-й степени развиваются изменения в системе микроциркуляции и реологии крови: повышение тонуса микрососудов, вазомоторные нарушения, ограничение капиллярной перфузии в сочетании с изменениями процессов спонтанной агрегации эритроцитов, увеличение времени диффузного обмена воды через мембрану эритроцитов, увеличение уровня гематокрита и общей вязкости крови.

3. Применение индапамида для терапии АГ I-й степени оказывает положительный клинический эффект, а также улучшает состояние микроциркуляции и реологии крови, о чем свидетельствует улучшение капиллярной перфузии, снижение агрегационной способности эритроцитов, что легло в основу назначения препарата для лечения лиц с АГ I-й степени.

Література

1. Шляхто Е.В. Патогенез гипертонической болезни / Е.В. Шляхто // Сердечная недостаточность. - 2002. - №3 (1). - С. 12-23.
2. Свищенко Е.П. Артериальная гипертензия / Е.П. Свищенко, В.Н. Коваленко. - Киев: Морион, 2001. - 527 с.
3. Кабалава Ж.Д. Динамика показателей суточного мониторинга артериального давления и качества жизни у больных с систолической гипертензией при монотерапии арифеном / Ж.Д. Кабалава, Ю.В. Котовская, К.Э. Школьников // Тер. архив. - 1998. - № 9. С 67-69.
4. Devereux R. Echocardiographic assessment of left ventricular mass in man / R. Devereux, N. Reicher // Circulation. - 1987. - Vol. 55. - P. 613 - 618.

5. The 7th report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure // JAMA. - 2003. - Vol. 289. - P. 2560-2572.

6. Resnick L. M. Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease and related disorders. The mechanism of "syndrome X" / L. M. Resnick // Am. J. Hypertens. - 1993. - Vol. 6. - P. 123S-134S.

7. Каде А.Х. Нарушение периферического кровообращения в клинике / А.Х. Каде, А.Н. Петровский // Микроциркуляция в клинической практике : Материалы Всероссийской научной конференции (Москва 27-28 октября 2004 г.). - Тез. докл. - М., 2004. - С. 74-75.

8. Покалев Г.М. Резерв микроциркуляции, его роль в механизмах адаптации, системного и периферического кровообращения / Г.М. Покалев, Л.Ф. Костров // Микроциркуляция в клинической практике : Материалы Всероссийской научной конференции (Москва 27-28 октября 2004 г.). - Тез. докл. - М., 2004. - С. 51-57.

9. Маколкин В.И. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни / В.И. Маколкин, В.И. Невлов, В.В. Самойленко // Кардиология. - 2003. №5. С. 60-69.

10. Царев О.А. Возможности неинвазивного контроля показателей характеризующих реологические свойства крови / О.А. Царев, Ф.Т. Прокин, А.И. Набегеев // Микроциркуляция в клинической практике : Материалы Всероссийской научной конференции (Москва 27-28 октября 2004 г.). - Тез. докл. - М., 2004. - С. 132-136.

11. Швыдкая Е.П. Состояние микроциркуляции у молодых больных с артериальной гипертензией / Е.П. Швыдкая, И.В. Тентелова, О.А. Назарова // Микроциркуляция в клинической практике : Материалы Всероссийской научной конференции (Москва 27-28 октября 2004 г.). - Тез. докл. - М., 2004. - С. 119-126.

12. Диуретики в современной терапии артериальной гипертензии / Д.В. Преображенский, И.М. Шатунова, А.В. Марини [и др.] // Consilium medicum. - 2005. - Т. 11, № 3. - С.52-62.

13. *Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization: International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension // J. Hypertens. - 1999. - Vol. 17, № 2. - P. 151-183.*

14. *2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee // J. Hypertens. - 2003. - Vol. 21. - P. 1011-1053.*

15. *The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. - 2007. - Vol. 25. - P.1105-1187.*

16. *Евсюков Е.М. Индапамид - современный гипотензивный препарат с сочетанным механизмом действия / "Индапамид": метод. реком. для врачей. - М., 2000. - С. 26-51.*

Резюме

Карабут Л.В. Состояние микроциркуляции и реологии крови у лиц с артериальной гипертензией I степени в динамике лечения индапамидом.

Изучено состояние микроциркуляции и реологических свойств крови и влияние индапамида на эти показатели. Проведено исследование длительностью 8 недель, в которое был включен 31 пациент с артериальной гипертензией I-й степени в возрасте от 26 до 30 лет. Средняя длительность заболевания артериальной гипертензией I-й степени составила $(3,1 \pm 2,6)$ лет. В процессе терапии индапамидом осуществлялся контроль за уровнем артериального давления, состоянием микроциркуляции по данным: телевизионной капилляроскопии, биомикроскопии конъюнктивы склеры, реоскопии, ЯМР-релаксометрии; реологических свойств крови: по данным уровня гематокрита и общей вязкости крови до и после 8 недель терапии индапамидом, в дозировке 1,25 мг в сутки.

Установлено, что индапамид оказывает выраженный гипотензивный эффект при монотерапии артериальной гипертензии I-й степени и улучшает показатели состояния микроциркуляции и реологии крови.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, микроциркуляция, реология крови, индапамид, лечение.

Резюме

Карабут Л.В. Стан мікроциркуляції і реології крові у осіб артеріальною гіпертензією I ступеню в динаміці лікування індапамідом.

Вивчений стан мікроциркуляції і властивостей реології крові і вплив індапаміда на ці показники. Проведено дослідження тривалістю 8 тижнів, в яке було включено 31 пацієнт з артеріальною гіпертензією I-го ступеня у віці від 24 до 29 років. Середня тривалість захворювання артеріальною гіпертензією I-го ступеня склала $(8,1 \pm 2,6)$ років. В процесі терапії індапамідом здійснювався контроль за рівнем артеріального тиску, станом мікроциркуляції за даними: телевізійної капилляроскопії, біомікроскопії, кон'юнктиви склери, реоскопії, ЯМР-релаксометрії; властивостей реології крові: за даними рівня гематокриту і загальної в'язкості крові до і після 8 тижнів терапії індапамідом, в дозуванні 2,5 мг на добу.

Встановлено, що індапамід надає виражений гіпотензивний ефект при монотерапії артеріальною гіпертензією I-го ступеня і покращує показники стану мікроциркуляції і властивостей реології крові.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, мікроциркуляція, реологія крові, індапамід, лікування.

Summary

Karabout L.V. The condition of microcirculation and blood rheological in persons with hyperpiesion in a dynamic of trerapy by indapamid.

The indapamide influence to the condition of microcirculation and Blood rheological in patients with hypertension. The 8 week open randomized study that 31 patients aged 24 to 29years, who had grades I arterial hypertension, was carry into affect. The middle long illness by hypertension $(8,1 \pm 2,6)$ yeas. The blood pressure, the condition of microcirculation and blood rheological monitoring during therapy 26 patients were performed before and 8 week after therapy. It was determined, that the indapamide exert one's hypertensive influence during monotherapy of hypertension.

Key words: hypertension, microcirculation, blood rheology, indapamide, treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.Д. Лук'янчук