

Эффективность и безопасность ретардного индапамида в лечении женщин с гипертензией после родов

И.Р.Гайсин^{1,2}, А.С.Исхакова^{1,2}, Л.В.Шилина^{1,2}, Н.И.Максимов¹, Ж.В.Вавилкина², Н.П.Сава²

¹ГБОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России. 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281;

²БУЗ УР Республиканский клинико-диагностический центр Минздрава Удмуртской Республики, Ижевск. 426009, Россия, Ижевск, ул. Ленина, д. 87Б

Актуальность. Гипертензивные нарушения при беременности признаны важным фактором риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. Для предотвращения осложнений последующих беременностей и уменьшения материнского сердечно-сосудистого риска в будущем женщинам после родов рекомендованы модификация образа жизни, регулярный контроль артериального давления (АД) и метаболических факторов. Однако общепринятых рекомендаций по лечению послеродовой гипертензии нет.

Материалы и методы. В открытом контролируемом годичном исследовании наблюдались 54 женщины с артериальной гипертензией после родов (возраст 22–38 лет; индекс массы тела $26,7 \pm 3,8$ кг/м²; 18 – с перенесенной преэклампсией, 18 – с гипертензивной болезнью (ГБ), 18 – с преэклампсией на фоне ГБ. Кормящие грудью матери (n=27) принимали подобранные по контролю АД дозы метилдопы (Допегит®, Egis) 500–2000 мг/сут, не кормящие матери (n=27) – ретардный индапамид (Арифон® ретард, Servier) 1,5 мг в день. Исходных существенных различий между группами не было.

Результаты. В ходе наблюдения клиническое АД достоверно не различалось в группах ретардного индапамида и метилдопы ($124,8 \pm 3,2/83,2 \pm 2,1$ мм рт. ст. vs $125,3 \pm 3,8/81,5 \pm 2,9$ мм рт. ст. соответственно; $p > 0,05$), однако индапамид в отличие от метилдопы значительно улучшил суточный профиль АД. Нежелательных явлений терапии обоими препаратами со стороны матери не было, за исключением сонливости и ухудшения настроения у 18,5% женщин, принимавших метилдопу. Существенные различия в пользу индапамида были отмечены в снижении массы тела ($-11,3$ кг vs $-2,7$ кг; $p = 0,032$), микроальбуминурии ($-189,2$ мг/24 ч vs $-51,4$ мг/24 ч; $p < 0,001$) и индекса массы миокарда левого желудочка ($-25,3$ г/м² vs $-10,5$ г/м²; $p = 0,021$). Достоверных изменений метаболизма липидов и глюкозы в обеих группах отмечено не было. Лечение индапамидом значительно улучшило эндотелиальную функцию, неинвазивно оцененную по потоквызванной дилатации плечевой артерии с помощью ультразвука высокого разрешения ($+9,3\%$ vs $+2,9\%$; $p = 0,041$).

Индапамид продемонстрировал хороший профиль безопасности и вел к высокой приверженности лечению. В группе метилдопы не было отмечено снижения количества грудного молока и нежелательных явлений со стороны детей.

Заключение. Результаты исследования доказывают эффективность и безопасность ретардного индапамида и его существенное превосходство над метилдопой в лечении артериальной гипертензии после родов.

Ключевые слова: гипертензия после родов, ретардный индапамид.

✉ igaisin@mail.ru

Для цитирования: Гайсин И.Р., Исхакова А.С., Шилина Л.В. и др. Эффективность и безопасность ретардного индапамида в лечении женщин с гипертензией после родов. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 24–28.

Effectiveness and safety of indapamide sustained-release in the treatment of post partial hypertension

I.R.Gaisin^{1,2}, A.S.Iskchakova^{1,2}, L.V.Shilina^{1,2}, N.I.Maksimov¹, Zh.V.Vavilkina², N.P.Sava²

¹Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 426034, Russian Federation, Izhevsk, ul. Kommunarov, d. 281;

²The Republican Clinical Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Republic of Udmurtia. 426009, Russian Federation, Izhevsk, ul. Lenina, d. 87B.

Background. Hypertensive disorders in pregnancy have been recognized as an important risk factor for atherosclerotic CVD in women. Therefore, lifestyle modifications, regular blood pressure control, and control of metabolic factors are recommended after delivery, to avoid complications in subsequent pregnancies and to reduce maternal cardiovascular risk in the future. There are no uniform recommendations for the treatment of post partial hypertension (HT) yet.

Methods. In a case-control, open-label 1-year study, 54 post-partum hypertensive women (aged 22–38 years; body mass index 26.7 ± 3.8 kg/m²; 18 with previous pre-eclampsia, 18 pre-existing HT, 18 pre-existing HT plus superimposed pre-eclampsia) were studied. Nursing mothers (n=27) received adjusted-dose methylodopa (Egis) 500–2000 mg daily, 27 non-feeding women received indapamide SR (Servier) 1.5 mg daily. No significant differences observed between two groups at baseline.

Results. After comprehensive follow-up, clinical blood pressure was not found to differ substantially between indapamide and methylodopa groups ($124.8 \pm 3.2/83.2 \pm 2.1$ mmHg vs $125.3 \pm 3.8/81.5 \pm 2.9$ mmHg respectively; $p = NS$), but indapamide significantly better improved diurnal BP patterns. No maternal adverse effects were registered in both groups, except for sleepiness and bad mood in 18.5% of methylodopa patients. There was a significant difference in weight reduction, in favour of indapamide (-11.3 kg vs -2.7 kg; $p = 0.032$), as well as in decrease of microalbuminuria (-189.2 mg/24 h vs -51.4 mg/24 h; $p < 0.001$) and left ventricular mass index (-25.3 g/m² vs -10.5 g/m²; $p = 0.021$). No significant changes in lipid and glucose metabolism were found in both groups. Treatment with indapamide significantly improved endothelial function, non-invasively assessed by flow-mediated dilatation of the brachial artery using high-resolution ultrasound ($+9.3\%$ vs $+2.9\%$; $p = 0.041$). Moreover, indapamide demonstrated a good safety profile and led to high adherence to treatment. In the methylodopa group, no reduced milk production and offspring adverse effects were observed.

Conclusions. The results provide support for indapamide SR as an effective and safe therapy of hypertension after delivery. Indapamide is superior to methylodopa in women with post partial hypertension.

Key words: post-partum hypertension, indapamide SR.

✉ igaisin@mail.ru

For citation: Gaisin I.R., Iskchakova A.S., Shilina L.V. et al. Effectiveness and safety of indapamide sustained-release in the treatment of post partial hypertension. Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 24–28.

Гипертензивные расстройства во время беременности признаны важным фактором риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [1]. Беременные, у которых развивается гестационная гипертензия, или преэклампсия, имеют в последующем повышенный риск артериальной гипертензии (АГ), мозгового инсульта, ишемической болезни сердца [2–4]. Относительный риск развития коронарной болезни сердца после преэклампсии в 2 раза выше и АГ – почти в 4 раза выше, чем у женщин с анамнезом нормальных беременностей [4]. Женщинам, перенесшим гипертензивные состояния в гестационном периоде, современные руководства предписывают изменение образа жизни после родов, регулярный контроль артериального давления (АД) и оценку метаболических факторов во избежание осложнений последующих беременностей и для снижения материнского кардиоваскулярного риска в будущем [1, 5, 6]. Однако общепринятых рекомендаций по медикаментозному лечению АГ после родов нет.

Материалы и методы

В открытое рандомизированное контролируемое годичное исследование вошли 54 женщины с АГ после родов: возраст 22–38 лет; средний исходный индекс массы тела $26,7 \pm 3,8$ кг/м²; 18 больных с анамнезом преэклампсии, 18 – с гипертонической болезнью (ГБ), 18 – с перенесенной преэклампсией на фоне ГБ. При прерывании лактации (1-я группа; n=27) женщины принимали индапамид (Арифон® ретард, Servier, Франция) 1,5 мг в день, 27 кормящих матерей 2-й контрольной группы сравнения – подобранные по контролю АД дозы метилдопы (Допегит®, Egis, Венгрия) 500–2000 мг/сут в 2–3 приема. Исходных различий между группами отмечено не было.

В динамике оценивали показатели клинического АД, уровни липидов, электролитов (K⁺, Na⁺), глюкозы плазмы крови, печеночных трансаминаз, микроальбуминурии (МАУ), массу тела, расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле MDRD, эхокардиографию и эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД).

ЭЗВД определяли по приросту диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией через 60 с после снятия манжеточной компрессии. При ЭЗВД менее 10% судили о вазомоторной эндотелиальной дисфункции.

Для суточного мониторирования АД (СМАД) использовали аппарат «VPLab» («Петр Телегин», Нижний Новгород). Регистрацию параметров осуществляли в условиях свободного двигательного режима в течение 26 ч с интервалом в 20 мин, в утренний период с 07:00 до 10:00 ч, 30 мин – с 10:00 до 22:00 ч и 60 мин – с 22:00 до 07:00 ч, с последующим исключением из обработки первых 3–4 измерений как показателей адаптационных реакций женщин на исследование. Границы ночного периода корректировали по дневникам больных. При такой частоте измерений исследование значительно легче переносится женщинами, чем при «стандартном» интервале 15 мин днем и 30 мин ночью, и при этом не приводит к статистически значимым изменениям показателей СМАД [7].

Расшифровку и анализ данных СМАД проводили с помощью специальной компьютерной программы, предлагаемой изготовителем. Для оценки состояния и динамики АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) использовали суточные диаграммы уровней систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), среднего (среднегеометрического) АД (АД_{ср}) и частоты пульса и ряд следующих показателей: максимальное, минимальное, среднестатистическое САД, ДАД и их вариабельность, величину нагрузки гипертензией (ИВ – индекс времени: процент измерений АД, превышающих, согласно рекомендациям [8], 130/80 мм рт. ст. за сутки: 135/85 мм рт. ст. в дневные часы и 120/70 мм рт. ст. в ночные часы) и суточный индекс $[SI = (АД_{\text{день}} - АД_{\text{ночь}}) \times 100\% / АД_{\text{день}}]$ САД и ДАД, по которому больные распределялись на дипперов (dipper, т.е. имеющих физиологическое снижение АД ночью, СИ 10–20%), нон-дипперов (non-dipper, т.е. сохраняющих АД в среднем на одном уровне в течение суток, СИ < 10%), овер-дипперов (over-dipper, т.е. имеющих чрезмерное снижение АД ночью, СИ > 20%) и найт-пикеров (night-peaker, т.е. АД которых имело подъем ночью, СИ < 0). Кроме того, рас-

Таблица 1. Динамика показателей факторов риска и бессимптомного поражения органов у женщин с АГ после родов (M±m)

Показатель	1-я группа (индапамид)		2-я группа (метилдопа)		Межгрупповое p	
	После родов	Через год лечения	После родов	Через год лечения	После родов	Через год лечения
АД, мм рт. ст.	153,8±4,5/ 102,6±4,1	124,8±3,2**/ 83,2±2,1**	152,9±4,8/ 103,2±4,2	125,3±3,8**/ 81,5±2,9**	>0,05	>0,05
Масса тела, кг	75,3±5,1	64,0±2,7*	75,8±5,3	73,1±3,8	>0,05	0,032
ХС, ммоль/л	7,28±0,18	6,82±0,13	7,24±0,19	6,78±0,15	>0,05	>0,05
ТГ, ммоль/л	3,18±0,09	3,09±0,08	3,15±0,10	3,11±0,09	>0,05	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,35±0,15	4,12±0,13	4,32±0,14	4,15±0,12	>0,05	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,03±0,04	1,09±0,05	1,05±0,03	1,10±0,02	>0,05	>0,05
Апо-В/Апо-А1	1,38±0,05	1,35±0,04	1,35±0,05	1,32±0,03	>0,05	>0,05
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,83±0,48	5,51±0,35	5,87±0,44	5,58±0,32	>0,05	>0,05
АЛТ, МЕ/л	28,2±3,2	15,3±2,1*	26,8±3,5	20,4±3,8	>0,05	>0,05
АСТ, МЕ/л	25,7±3,0	13,2±1,9*	24,5±3,2	18,3±2,4	>0,05	>0,05
K ⁺ плазмы, ммоль/л	3,92±0,2	3,86±0,2	3,93±0,3	3,99±0,2	>0,05	>0,05
Na ⁺ плазмы, ммоль/л	138,5±2,8	135,8±2,4	140,1±3,0	141,5±2,9	>0,05	>0,05
МАУ, мг/24 ч	251,3±7,8	62,1±5,3***	248,2±9,2	196,8±7,5*	>0,05	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	108,3±8,7	83,0±4,1*	105,6±8,5	95,1±4,8	>0,05	0,021
ЭЗВД, %	8,7±1,1	18,0±1,5**	8,9±1,2	11,8±1,3	>0,05	0,041
pСКФ, мл/мин/1,73 м ² (ППТ)	76,8±8,4	92,4±4,8	78,3±8,2	85,1±4,5	>0,05	>0,05

Примечание. ХС – холестерин, ТГ – триглицериды, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, Апо- – аполипопротеин, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаргатаминотрансфераза, ППТ – площадь поверхности тела. При сравнении с исходными данными: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

Таблица 2. Динамика показателей СМАД у женщин с АГ после родов (M±m)

Показатель	1-я группа (индапамид)		2-я группа (метилдопа)		Межгрупповое <i>p</i>	
	После родов	Через год лечения	После родов	Через год лечения	После родов	Через год лечения
САД _{24 ч}	149,3±3,2	122,4±1,9***	148,6±3,5	121,8±2,0**	>0,05	>0,05
ДАД _{24 ч}	96,3±2,3	78,3±1,8**	95,4±2,4	73,5±1,7**	>0,05	>0,05
ПАД _{24 ч}	53,8±1,5	44,8±0,9**	53,5±1,8	49,8±1,3	>0,05	<0,05
АД _{ср 24 ч}	106,8±2,4	87,3±1,7**	105,9±2,5	89,3±2,0*	>0,05	>0,05
ЧСС _{24 ч}	86,4±2,2	78,4±2,0	87,2±2,0	75,4±1,8*	>0,05	>0,05
ДП _{24 ч}	128,7±2,4	90,3±1,5***	127,5±2,3	91,3±1,4***	>0,05	>0,05
Вариаб. САД _{24 ч}	18,7±1,3	9,8±1,0*	18,1±1,5	15,6±1,3	>0,05	<0,05
Вариаб. ДАД _{24 ч}	17,3±1,4	9,4±0,9*	17,4±1,5	14,4±1,2	>0,05	<0,05
ИВ САД _{24 ч}	78,3±1,5	9,3±0,8***	76,5±1,7	21,4±1,5***	>0,05	<0,001
ИВ ДАД _{24 ч}	82,5±1,6	8,5±0,6***	84,1±1,8	18,6±1,2***	>0,05	<0,01
САД _{день}	154,1±3,5	128,3±2,1**	153,5±3,5	129,4±2,2***	>0,05	>0,05
ДАД _{день}	98,3±2,9	80,2±1,9**	97,5±3,2	78,2±1,5***	>0,05	>0,05
ПАД _{день}	56,7±1,8	48,3±1,5*	55,8±1,9	51,4±1,6	>0,05	>0,05
АД _{ср день}	109,5±3,2	90,2±1,2**	108,4±3,2	93,5±1,1*	>0,05	>0,05
ЧСС _{день}	89,3±2,9	82,8±2,3	90,3±2,2	78,6±1,5*	>0,05	>0,05
ДП _{день}	135,2±3,2	101,2±2,2***	136,3±3,4	99,3±2,1***	>0,05	>0,05
Вариаб. САД _{день}	19,5±1,5	8,7±0,6**	18,9±1,3	13,5±1,2*	>0,05	<0,05
Вариаб. ДАД _{день}	18,2±1,3	8,2±0,5**	18,3±1,2	13,8±1,3*	>0,05	<0,05
ИВ САД _{день}	86,4±2,2	7,2±0,8***	87,6±2,2	23,8±1,8***	>0,05	<0,001
ИВ ДАД _{день}	82,5±2,1	8,7±0,9***	81,5±2,2	21,5±1,7***	>0,05	<0,01
САД _{ночь}	128,3±2,2	110,5±1,7**	129,4±2,0	115,1±1,8**	>0,05	>0,05
ДАД _{ночь}	79,8±1,8	68,1±1,5**	80,2±1,5	67,5±1,5**	>0,05	>0,05
ПАД _{ночь}	50,4±1,5	45,6±1,5	50,1±1,8	48,3±1,4	>0,05	>0,05
АД _{ср ночь}	95,3±2,1	78,2±1,5**	95,6±2,0	82,5±1,7*	>0,05	>0,05
ЧСС _{ночь}	76,4±1,7	62,4±1,5**	78,3±1,8	55,6±1,5***	>0,05	<0,05
ДП _{ночь}	99,2±2,2	67,8±1,7***	98,7±2,1	62,4±1,7***	>0,05	>0,05
Вариаб. САД _{ночь}	15,6±1,5	8,3±0,6**	15,2±1,5	10,2±0,9*	>0,05	>0,05
Вариаб. ДАД _{ночь}	15,3±1,3	7,8±0,5**	14,9±1,5	10,5±0,8*	>0,05	<0,05
ИВ САД _{ночь}	83,7±2,1	5,3±0,5***	84,5±2,1	15,5±1,6***	>0,05	<0,01
ИВ ДАД _{ночь}	87,6±2,2	5,1±0,4***	88,2±2,2	14,8±1,5***	>0,05	<0,01
СУП САД	14,8±1,5	8,5±0,4**	14,4±1,4	10,5±0,4*	>0,05	<0,05
СУП ДАД	13,5±1,4	8,3±0,3**	13,8±1,4	8,5±0,3**	>0,05	>0,05
СИ САД	5,6±2,2	15,3±1,3**	5,8±2,3	15,3±1,3*	>0,05	>0,05
СИ ДАД	6,7±3,2	15,7±1,4*	6,8±2,9	14,8±1,3*	>0,05	>0,05
Дипперы, %	11,1	100***	11,1	63,0**	>0,05	<0,05
Нон-дипперы, %	59,3	0**	63,0	29,6*	>0,05	<0,05
Овер-дипперы, %	0	0	0	0	>0,05	>0,05
Найт-пикеры, %	29,6	0*	25,9	7,4	>0,05	>0,05

Примечание. ДП – двойное произведение, вариаб. – вариабельность АД (мм рт. ст.), СУП – скорость утреннего подъема АД (мм рт. ст.), СИ – суточный индекс (%).

При сравнении с исходными данными: **p*<0,05, ***p*<0,01, ****p*<0,001.

считывали пульсовое АД (ПАД), скорость утреннего подъема АД (СУП САД и ДАД), «двойное произведение» (ДП=САД×ЧСС/100) [9].

Проведение работы одобрено Комитетом по биомедицинской этике ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Для математической обработки данных использовали стандартные методы вариационной статистики. После проверки характера распределения данные представлены в виде средних (M) с ошибкой репрезентативности (m) и относительных (P) величин. Для установления достоверности различий между группами использовали критерии *t*, *U*, χ^2 . Различия считали достоверными при вероятности ошибок *p*<0,05.

Результаты и их обсуждение

В ходе наблюдения показатели клинического АД существенно не различались в обеих группах. Так, через 6 мес терапии САД/ДАД составило в 1-й группе 128,3±5,1/84,5±3,5 мм рт. ст. и 129,2±5,2/85,6±4,1 мм рт. ст. – во 2-й (*p*>0,05), через год – 124,8±3,2/83,2±2,1 мм рт. ст. и 125,3±3,8/81,5±2,9 мм рт. ст. соответственно (*p*>0,05); табл. 1.

Нежелательных явлений терапии обоими препаратами со стороны матерей отмечено не было, за исключением развития сонливости и ухудшения настроения у 5 (18,5%) женщин, принимавших метилдопу. В обеих группах не зарегистрировано существенных изменений липидного, углеводного и электролитного профиля плазмы крови женщин (см. табл. 1), что подтверждает метаболическую нейтральность низких доз тиазидоподобного диуретика индапамида [10]. Уровни печеночных трансаминаз суще-

ственно снизились в ходе лечения индапамидом, тогда как в группе метилдопы они не претерпели достоверных изменений (см. табл. 1).

Метилдопа – пока единственный антигипертензивный препарат, при применении которого у беременных изучались отдаленные последствия в отношении развития детей. В ходе наблюдения в течение 7,5 года за группой детей (*n*=242), матери которых принимали метилдопу во время беременности, не было выявлено неблагоприятного влияния препарата на постнатальное физическое и интеллектуальное развитие [11]. Однако при применении препарата у женщин встречались нарушения функции печени [11], депрессия, седация и ортостатическая гипотензия [6]. В нашем исследовании кормящие матери не отметили уменьшения количества грудного молока и отказа младенцев от груди. Известно, что выраженность воздействия метилдопы на организм ребенка при кормлении грудью невелика, и в целом прием препарата в период лактации считается безопасным, тогда как применение диуретиков (фуросемид, гидрохлоротиазид и спиронолактон) может вызывать уменьшение образования молока, а индапамид из-за отсутствия данных противопоказан при кормлении грудью [6].

Женщины, принимавшие индапамид, имели высокую приверженность лечению, тогда как в группе метилдопы больные иногда пропускали прием препарата. Согласно Европейским рекомендациям по ведению беременных с сердечно-сосудистой патологией, метилдопу не следует применять после родов также из-за риска развития у женщин постнатальной депрессии [5].

Исходно выраженные показатели изученных нами различных факторов риска и бессимптомного поражения

органов свидетельствовали о наличии среднего и высокого добавочного сердечно-сосудистого риска у женщин с анамнезом гипертензивных состояний во время беременности (см. табл. 1). Известно, что преэклампсия как системный эндотелиоз запускает процессы кардиоваскулярного ремоделирования, раннего развития атеросклероза и хронической болезни почек и способствует более быстрому «продвижению» женщин по кардиоренальному континууму [7].

Считается, что своевременное назначение медикаментозной терапии женщинам, перенесшим преэклампсию, позволит улучшить отдаленный прогноз [6]. Поскольку статины строго противопоказаны во время беременности и кормления грудью, актуальным в эффективном лечении дислипидемий становится применение альтернативных липидснижающих препаратов [12]. Модуляторы ренин-ангиотензиновой системы – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и сартаны – также не должны применяться у беременных и кормящих женщин, что делает важным поиск других эффективных, но безопасных антигипертензивных средств. Современные руководства по ведению АГ называют индапамид (наряду с тиазидными диуретиками и хлорталидоном), β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина равнозначными препаратами для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии [8].

К концу года нашего наблюдения статистически существенные межгрупповые различия в пользу индапамида были отмечены у женщин в снижении массы тела (-11,3 кг vs -2,7 кг; $p=0,032$), уменьшении МАУ (-189,2 мг/24 ч vs -51,4 мг/24 ч; $p<0,001$) и индекса массы миокарда левого желудочка – ИММЛЖ (-25,3 г/м² vs -10,5 г/м²; $p=0,021$), улучшении ЭЗВД (+9,3% vs +2,9%; $p=0,041$); см. табл. 1. Способность ретардного индапамида вызывать обратное развитие поражения органов при АГ (МАУ и гипертрофии левого желудочка – ГЛЖ) была продемонстрирована в больших рандомизированных клинических исследованиях [13, 14]. Увеличенный прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией при лечении индапамидом свидетельствует об улучшении вазодилатирующей функции эндотелия.

Известно, что патологическая прибавка массы тела во время беременности часто сопровождается гипертензивными состояниями и различными осложнениями гестационного периода. Женщины, набравшие за беременность лишнюю массу тела, часто не могут в дальнейшем избавиться от нее, нередко отказываются от кормления детей грудью, иногда имеют признаки послеродовой депрессии. В целом отдаленный прогноз женщин, имевших АГ в период беременности, характеризуется повышенной частотой развития ожирения и сахарного диабета [6]. Даже при отсутствии клинически значимого увеличения диуреза индапамид, вероятно, способен удалять избыток межклеточной жидкости, накопившейся во время гестации, что может приводить к снижению массы тела. К эффективному похудению женщин в группе индапамида скорее вела и возможность соблюдения диеты при прерывании лактации.

Отсутствие значимых органопротективных эффектов метилдопы, ее невысокая антигипертензивная активность, наличие гепатотоксических и седативных свойств, неспособность обеспечивать позитивные сосудистые и метаболические эффекты должны ограничить прием этого «стандартного» препарата в период после родов.

Российское исследование эффективности ретардного индапамида в сравнении с произвольной терапией в амбулаторной практике у небеременных женщин с неконтролируемой АГ ($n=2686$) продемонстрировало более высокую частоту достижения целевого АД (55% больных в группе индапамида через 12 нед лечения vs 37% в контрольной группе), более выраженное улучшение самочувствия женщин и уменьшение частоты обращений за медицинской помощью [15].

Показатели АД у женщин с АГ после родов в нашем исследовании при первичном мониторинге характеризовались значительным повышением уровня САД, ДАД, ПАД и АДср, тахикардией, ростом «двойного произведения», высокой вариабельностью АД и продолжительностью систолодиастолической АГ, низким двухфазным перепадом АД «день–ночь», а также повышенной величиной утреннего подъема САД и ДАД – косвенными признаками избыточной нейрогуморальной активации (табл. 2).

При сравнении показателей суточного профиля АД у женщин, получавших в течение года в качестве антигипертензивной терапии ретардный индапамид, с группой больных, принимавших метилдопу, было обнаружено, что у первых имели место значительно более низкие средние значения ПАД, вариабельности АД, скорости утреннего подъема САД и ДАД, нагрузки гипертензией и более выраженное, чем исходно, снижение уровня АДночь с более высокими значениями суточного индекса (см. табл. 2). О более выраженном снижении ПАД, предиктора риска развития сердечно-сосудистых осложнений, за счет уменьшения жесткости сосудов при приеме индапамида-ретард сообщалось в работе А.И.Мартынова и соавт. [16]. Среди наших женщин в группе метилдопы было существенно меньше, чем в группе индапамида, дипперов, и больше нон-дипперов – больных с ночным, глубинным, бессознательным характером АГ (см. табл. 2). Терапия ретардным индапамидом, таким образом, позволила более существенно, нежели

применение метилдопы, нормализовать показатели СМАД, а также в целом уменьшить нагрузку гипертензией у женщин с гипертензией после родов.

В условиях необходимости создания высокоэффективной системы преемственности ведения женщин с анамнезом АГ во время беременности между службами родовспоможения, терапевтической (участковой) и кардиологической [6, 17], ретардный индапамид, по данным нашего исследования, может стать препаратом выбора в антигипертензивной терапии после родов.

Заключение

Женщины с анамнезом преэклампсии и/или ГВ во время беременности имеют средний и высокий послеродовой добавочный сердечно-сосудистый риск.

Монотерапия ретардным индапамидом не кормящих грудью женщин с АГ после родов является более эффективной, чем монотерапия метилдопой у кормящих матерей. В ходе годичного лечения индапамидом-ретард отмечены нормализация суточного профиля АД, снижение излишней массы тела и существенные кардио-, нефро- и вазопротективные эффекты (уменьшение ГЛЖ и микроальбуминурии, рост эндотелийзависимой вазодилатации). Нежелательных явлений терапии индапамидом со стороны матери не было.

Результаты исследования свидетельствуют о возможности и необходимости применения ретардного индапамида у женщин с сохраняющейся АГ после родов.

Литература/References

- Mosca L, Benjamin EJ, Berra K et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a Guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1243–62.
- Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* 2003; 326: 845.
- Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2005; 366: 1797–803.
- McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q et al. Cardiovascular sequel of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008; 156: 918–30.
- Regitz-Zagrosek V, Lundqvist CB, Borghi C et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. <http://doi:10.1093/eurheartj/ehr218>
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных: клинические рекомендации. М., 2010. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii u beremennykh: klinicheskie rekomendatsii. M., 2010. [in Russian]
- Гайсин И.Р. Артериальная гипертензия у беременных – новый кардиоренальный континуум. *Тер. архив*. 2012; 84 (1): 48–53. / Gaisin I.R. Arterial'naia gipertenziia u beremennykh – novyi kardiorenal'nyi kontinuum. *Ter. arkhiv*. 2012; 84 (1): 48–53. [in Russian]
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–219.
- Сидорова Н.В., Белькин Ю.А. Мониторирование артериального давления. Учебное пособие для врачей. М., 2001. / Sidorova N.V., Bel'kin Ju.A. Monitorirovanie arterial'nogo davleniia. Uchebnoe posobie dlia vrachei. M., 2001. [in Russian]
- Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. Data from three randomized double-blind studies. *Drug Safety* 2001; 24: 1155–65.
- Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982; 1: 647–9.
- Гайсин И.Р., Исхакова А.С., Шилина Л.В. Урсодезоксихолевая кислота в коррекции дислипидемии у кормящих грудью женщин, перенесших преэклампсию. *Рос. мед. вестн.* 2014; 19 (1): 71–5. / Gaisin I.R., Iskhakova A.S., Shilina L.V. Ursodezokskholevaia kislota v korrektsii dislipidemii u kormiashchikh grud'iu zhenshchin, perenesshikh preeklampsiiu. *Ros. med. vesti*. 2014; 19 (1): 71–5. [in Russian]
- Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg vs. enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465–75.
- 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: 1613–22.
- Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Лечение женщин с артериальной гипертензией: результаты эпидемиологического исследования АФИНА. *Consilium Medicum*. 2009; 1: 21–9. / Glezer M.G., Saigitov R.T. Lechenie zhenshchin s arterial'noi gipertoniei: rezul'taty epidemiologicheskogo issledovaniia AFINA. *Consilium Medicum*. 2009; 1: 21–9. [in Russian]
- Мартынов А.И., Терновой С.К., Остроумова О.Д. и др. Особенности изменения растяжимости аорты у пожилых больных на фоне длительной терапии различными классами гипотензивных средств (по данным магнитно-резонансной томографии). *Кардиология*. 2002; 42 (5): 19–22. / Martynov A.I., Ternovoi S.K., Ostroumova O.D. i dr. Osobennosti izmeneniia rastiazhimosti aorty u pozhilykh bol'nykh na fone dlitel'noi terapii razlichnymi klassami gipotenzivnykh sredstv (po dannym magnitno-rezonansnoi tomografii). *Kardiologiya*. 2002; 42 (5): 19–22. [in Russian]
- Гайсин И.Р., Валева Р.М., Шилина Л.В. и др. Структура сердечно-сосудистой патологии у беременных женщин и эффективность региональной специализированной помощи. *Кардиология*. 2013; 53 (2): 68–74. / Gaisin I.R., Valeeva R.M., Shilina L.V. i dr. Struktura serdechno-sosudistoi patologii u beremennykh zhenshchin i effektivnost' regional'noi spetsializirovannoi pomoshchi. *Kardiologiya*. 2013; 53 (2): 68–74. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гайсин Ильшат Равилевич – д-р мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО ИжГМА. E-mail: igaisin@mail.ru

Исхакова Альфия Сабитовна – врач-кардиолог отд-ния артериальной гипертензии поликлиники БУЗ УР РҚДЦ, заочный аспирант каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО ИжГМА

Шилина Лариса Валерьевна – канд. мед. наук, зав. женским кардиологическим отд-нием БУЗ УР РҚДЦ, и.о. ассистента каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО ИжГМА

Максимов Николай Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО ИжГМА

Вавилкина Жанна Владимировна – врач-кардиолог женского кардиологического отд-ния БУЗ УР РҚДЦ

Сава Наталия Перфиловна – зав. отд-нием артериальной гипертензии поликлиники БУЗ УР РҚДЦ