

Изучение эффективности и безопасности индапамина ретард у пациентов с артериальной гипертонией и СД типа 2

Ж.Д. Кобалава

Российский Университет Дружбы народов, Москва

Артериальная гипертония (АГ) и сахарный диабет типа 2 (СД) — широко распространенные заболевания. Для пациентов с этой сочетанной патологией характерны высокие показатели смертности от сердечно-сосудистых осложнений.

Анализ клинических исследований (НОТ, UKPDS) показал, что в результате активного лечения больных с АГ и СД типа 2 произошло значительное снижение сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании НОТ при активном лечении больных СД в группе с целевым ДАД < 80 мм рт. ст. риск сердечно-сосудистых осложнений был снижен в 2 раза по сравнению с группой с целевым ДАД < 90 мм рт. ст. Эффекты интенсивной антигипертензивной терапии у больных СД продемонстрированы в исследовании UKPDS, где при достижении АД 144/82 мм рт. ст. риск сердечно-сосудистых осложнений был на 24% ниже по сравнению с пациентами с АД 154/87 мм рт.ст.

Несмотря на создание новых классов антигипертензивных препаратов, диуретики остаются в числе препаратов первого выбора для лечения АГ. До последнего времени использование диуретиков у больных АГ и СД было ограничено в связи с негативным влиянием на метаболические показатели, однако это касалось использования их в высоких дозах.

Среди диуретиков средством выбора является индапамид ретард, гипотензивный эффект которого связан с вазодилатирующим и натрийуретическими свойствами, что особенно ценно, так как у пациентов с АГ и СД 2 типа преобладает натрий-объемзависимая гипертония. Кроме того, препарат не оказывает негативного влияния на углеводный и липидный обмен, поэтому безопасен для применения у больных СД 2 типа. Вышеперечисленные свойства индапамида ретард обосновывают целесообразность его применения у больных АГ и СД 2 типа. В последних рекомендациях по лечению АГ диуретики отнесены к классу препаратов, использование которых возможно у больных с АГ и СД 2 типа.

Целью исследования было изучение эффективности и безопасности монотерапии индапамидом ретард артериальной гипертонии у пациентов с СД типа 2.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 26 пациентов (6 мужчин и 20 женщин) с ранее установленными диагнозами АГ II-III

стадии высокого/очень высокого риска и СД типа 2 в стадии компенсации на фоне соблюдения диеты и/или приема гипогликемических препаратов. Средний возраст составил $60,2 \pm 0,8$ года, длительность течения АГ $16,3 \pm 1,3$ года, СД 2 типа $4,3 \pm 0,5$ года.

В исследование не включали пациентов с симптоматической и злокачественной гипертонией, страдающих ИБС, сердечной недостаточностью II-IV класса по NYHA, с выраженными нарушениями ритма, тяжелыми нарушениями функции печени и почек, подагрой, декомпенсированным и СД I типа.

До начала лечения всем пациентам проводили определение солечувствительности, для чего в течение 7 дней назначалась высокосолевая диета — 13-15 г NaCl в день, затем в течение 7 дней — низкосолевая диета — 1-2 г NaCl в день. По окончании каждого периода проводили измерение АД. Если разница среднего клинического АД между высокосолевой и низкосолевой диетой составляет более 10%, то пациенты считаются солечувствительными.

Всем больным исходно и в конце 12-недельной терапии проводили исследование общего и биохимического анализа крови (общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, глюкоза, креатинин, мочевины, мочевого кислоты, калий, натрий, АСАТ, HbA1c), определение клиренса креатинина, ЭКГ, бифункциональное суточное мониторирование АД и ЭКГ с определением вариабельности сердечного ритма (BCR).

В исследовании использован индапамид ретард (Арифон ретард, «Сервье»), который назначали однократно в сутки в постоянной дозе 1,5 мг. Бифункциональное суточное мониторирование АД и ЭКГ проводилось на аппарате Meditech CardioTens 01 (Венгрия). Автоматическая запись ЭКГ осуществлялась по двум каналам одновременно в течение 24 ч. Манжету для регистрации АД подбирали индивидуально, с учетом окружности плеча больного. Регистрация АД производилась по стандартной схеме. Во время исследования пациентам рекомендовали вести обычный образ жизни. Периоды «дня» и «ночи» устанавливали индивидуально, с учетом дневниковых записей пациентов, которые соответствовали периодам сна и бодрствования.

BCR изучали в спектральной и временной областях. Для анализа использовали следующие показатели: SDRR, мс^2 — стандартное отклонение всех RR интервалов; HRVti — интеграл плотности распределения, отнесенный к максимуму плотности распределения; LF, мс^2 — мощность в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц), отражает симпатический тонус; HF, мс^2 — мощность в диапазоне высоких частот (0,15-0,4 Гц), отражает парасимпатический тонус; LF/HF — отношение низкочастотной к высокочастотной составляющей спектра.

По данным суточного мониторирования АД (СМ АД) анализировали следующие показатели: средние показатели САД, ДАД за сутки, день и ночь; среднесуточное среднее АД-АДСр; ПАД-

пульсовое АД; ЧСС за сутки; индекс времени гипертензии САД и ДАД в дневное и ночное время, индекс площади гипертонии за день и ночь; вариабельность САД и ДАД, суточный индекс, перепад «день-ночь» для САД и ДАД. Статистическую обработку результатов проводили методом вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ SPSS 10.0. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Исходный уровень клинического АД в группе составил $159,7 \pm 3,7$ мм рт.ст., на фоне лечения АД снизилось до $140,1 \pm 3,4$ мм рт.ст. В нашей работе 61% больных с АГ и СД типа 2 являлись солечувствительными. Целевого клинического АД менее 130/85 мм рт.ст. в целом по группе удалось достичь у 57% больных (у 60% солечувствительных больных и у 54% солечувствительных больных). Динамика показателей СМ АД на фоне 12-недельной монотерапии индапамидом ретард приведена в табл. 1.

Через 12 нед. терапии отмечается отчетливое снижение среднесуточного САД, ДАД, АДср., дневного и ночного САД, ночного ДАД, ИВ САД и ИП САД в дневные и ночные часы, ИВ ДАД в ночные часы. Изменений «нормального» двухфазного ритма АД не наблюдалось. Эффект индапамида ретард по степени снижения АД в группах солечувствительных и солечувствительных больных не различался. На

Таблица 1

Динамика показателей СМАД на фоне терапии индапамидом-ретард (n=26)			
Показатель	Исходно	Через 12 нед	Δ %
САД-24ч, мм рт.ст.	148,6±2,1	139,3±2,4	5,8*
ДАД-24ч, мм рт.ст.	86,4±1,9	80,8±1,4	5,7*
АДср., мм рт.ст.	107,2±1,7	100,4±1,6	5,9**
ПАД, мм рт.ст.	62,2±1,8	58,5±1,8	5,7
ЧСС, уд./мин/сут.	77,8±1,4	74,7±1,5	4,1
САДд, мм рт.ст.	152,7±1,5	144,4±2,1	5,2**
ДАДд, мм рт.ст.	90,4±1,7	86,8±1,2	3,3
В САДд, мм рт.ст.	18±0,8	18,7±0,8	-7,2
В ДАДд, мм рт.ст.	13,7±0,5	14,6±0,8	-9,6
ИВ САДд, %	70,4±3	55,5±4,3	19,7**
ИВ ДАДд, %	44,9±5,3	35,1±3,6	33,3
ИИ САДд, мм рт.ст./сут.	366,5±30,2	261,9±31,5	14,5*
ИИ ДАДд, мм рт.ст./сут.	155,4±22,4	106,9±12,8	30,2
САДн, мм рт.ст.	140,6±3,2	128,4±3,6	8,0*
ДАДн, мм рт.ст.	78,1±2,3	68,5±2	11,4**
В САДн, мм рт.ст.	15,9±0,8	15,8±1	5,3
В ДАДн, мм рт.ст.	11,5±0,8	11,3±0,7	8,2
ИВ САДн, %	81,8±3,9	57,2±6,4	33,9*
ИВ ДАДн, %	33,9±5,1	21,8±3,7	44,4
ИП САДн, мм рт.ст./сут.	538,4±68,8	235,9±32,5	19,7*
ИП ДАДн, мм рт.ст./сут.	332,6±64,9	155,2±14,5	53,9*

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, достоверность различий между группами.

фоне терапии индапамидом ретард наблюдается улучшение показателей ВСР, однако эти изменения недостоверны (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей ВСР на фоне терапии индапамидом-ретард (n=26)			
Показатель	Исходно	Через 12 нед	Δ %
SDRR, мс	122,4±2,9	129,3±5,1	-7,2
HRVTi	28,8±1,2	29,6±2	-12,8
LF-24ч, мс ²	400,9±70,3	397,4±71,9	0,8
HF-24ч, мс ²	165±24,7	184,3±24,2	-36,1
LF/HF-24ч	2,6±0,3	2,1±0,1	7,2

Через 12 нед. лечения отмечена тенденция к повышению общей вариабельности SDRR, HRVTi. При спектральном анализе ВСР отмечена тенденция к повышению значений парасимпатического тонуса, снижению значений индекса отношений симпатического к парасимпатическому тонусу. Достоверной разницы динамики показателей ВСР на фоне терапии между солечувствительными и солечувствительными больными не наблюдалось.

С учетом особых требований, предъявляемых к гипотензивному препарату у больных с СД – отсутствие негативного влияния на метаболические показатели, нами было проведено изучение влияния 12-недельного применения индапамида ретард на углеводный, липидный и электролитный спектры (табл. 3).

На фоне лечения не отмечено достоверного повышения уровней глюкозы крови, общего холестерина, ЛПНП, ТГ, креатинина, мочевины, калия и натрия и мочевой кислоты.

В последние годы активно обсуждается вопрос о применении диуретиков у больных СД типа 2 в связи с возможным отрицательным влиянием на метаболические показатели и увеличение заболеваемости СД типа 2. Однако это касается использо-

Таблица 3

Динамика метаболических показателей на фоне терапии индапамидом-ретард (n=26)		
Показатель	Исходно	Через 12 нед
Глюкоза, ммоль/л	7,7±0,8	7,9±0,5
ХЛ, ммоль/л	6,5±0,2	6,0±0,1
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,1	1,4±0,1
ЛПНП, ммоль/л	4,5±0,3	4,0±0,3
ТГ, ммоль/л	1,7±0,1	1,4±0,2
Креатинин, мкмоль/л	89,3±5,0	95,4±5,6
Мочевина, ммоль/л	7,7±0,7	8,4±0,7
Мочевая кислота, мкмоль/л	365,3±16,7	360,0±14,2
Калий, ммоль/л	4,5±0,1	4,5±0,2
Натрий, ммоль	136,6±3,5	137,7±2,6
Клиренс креатинина, мл/мин	88,6±7,2	82,5±7,2
HbA1c, %	7,3±0,7	7,5±0,9

индапамида ретард у пациентов с

вания их в высоких дозах, кроме того, не учитывался такой немаловажный фактор, как наличие гипертонии, которая сама по себе увеличивает риск развития СД. В крупном исследовании с участием 3804 пациентов в течение 6 лет сравнивали количество случаев возникновения СД 2 типа на фоне приема тиазидовых диуретиков, ингибиторов АПФ, β -блокаторов, антагонистов кальция. Согласно полученным данным, частота заболевания СД при приеме диуретиков не отличалась от таковой при приеме ингибиторов АПФ, антагонистов кальция и была сопоставима с частотой СД в группе больных без лечения. В отличие от других диуретиков, индапамид ретард не оказывает неблагоприятного влияния на углеводный и липидный обмен. Отсутствие влияния индапамида на глюкозу было показано по всем основным показателям углеводного обмена: глюкоза крови, HbA1c, инсулин плазмы. Индапамид ретард не нарушает липидный обмен. Продemonстрировано что при приеме индапамида содержание ХС и ТГ не изменилось. В нашей работе 12-недельная терапия индапамидом ретард не оказывала существенно влияния на углеводный и липидный обмен. С учетом принадлежности индапамида ретард к классу мочегонных препаратов важным вопросом является

влияние его на уровень калия, так как именно неблагоприятное снижение уровня калия у части больных ограничивает использование гипотиазида. Анализ полученных данных показал, что через 12 нед. лечения индапамидом содержание калия в плазме существенно не изменилось. В нашей работе ни у одного больного не наблюдалось снижения уровня калия менее 3,5 ммоль/л.

Индапамид ретард через 12 нед. терапии оказывал выраженное влияние на среднесуточные показатели АД. Мы не получили достоверной разницы по степени снижения АД в зависимости от солечувствительности. Полученные результаты свидетельствуют, что вазодилатирующий эффект является основным механизмом гипотензивного действия индапамида ретард, а натрийуретическое свойство является дополнительным. Последнее, по-видимому, и определяет положительное влияние индапамида ретард на показатели ВСР: улучшение показателей общей вариабельности, уменьшение симпатического тонуса, увеличение парасимпатического тонуса и уменьшение отношения тонуса симпатической парасимпатической нервной системе.

Таким образом, результаты исследования подтвердили эффективность и безопасность применения индапамида ретард у пациентов с АГ и СД 2 типа.