

Престариум и Арифон в терапии изолированной систолической артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2

В.В. Трусов, М.А. Филимонов

Ижевская государственная медицинская академия

Уровень артериального давления (АД) далеко не единственный фактор, определяющий прогноз у пациентов с гипертонией. Наличие ассоциированных клинических состояний, сопутствующих факторов риска, степень вовлечения в процесс органов-мишеней имеют большое значение. Артериальная гипертензия у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД 2) увеличивает риск и ускоряет развитие атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, нефропатии, ретинопатии и поражений центральной нервной системы [1, 4, 6].

Две трети пожилых больных с артериальной гипертензией – это пациенты с изолированной систолической артериальной гипертензией (ИСАГ). У части больных с возрастом происходит трансформация обычной (систола-диастолической) артериальной гипертензии в ИСАГ. Центральным патогенетическим механизмом развития ИСАГ у пожилых лиц считают снижение растяжимости крупных артерий. С возрастом эластичность артериальной стенки снижается, что приводит к уменьшению объема аорты и крупных сосудов.

В норме в систолу в артериальную систему из аорты поступает около 40% ударного объема левого желудочка, остальные 60% – в диастолу, что обеспечивает непрерывность кровотока, в том числе и коронарного. Снижение растяжимости аорты приводит к тому, что в систолу из аорты в ее ветви поступает уже 50% ударного объема левого желудочка. Это приводит к увеличению систолического АД и снижению диастолического. Данный феномен усиливается также вследствие повышения скорости распространения пульсовой волны, возникающей из-за снижения растяжимости аорты [3, 7, 9].

Крупные многоцентровые эпидемиологические исследования SHEP, SYST-EUR, HOT, UKPDS, ABCD, ARGUS и др. [2, 8, 10, 11, 12, 13] показали, что систолическое АД является сильным, постоянным и независимым фактором риска всех сердечно-сосудистых осложнений, роль которых усиливается у пожилых людей, особенно в сочетании с СД 2.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности комбинации ингибитора АПФ – периндоприла (Престариума) и тиазидоподобного диуретика индапамида (Арифона ретард) у больных, страдающих ИСАГ, ассоциированной с СД 2.

Под динамическим наблюдением находилось 52 больных СД 2 и ИСАГ (18 мужчин и 34 женщины), средний возраст составил $69,6 \pm 2,4$ г. Наследственность по СД отмечали 73% больных, по артериальной гипертензии – 60%. Длительность ИСАГ составляла в среднем $11,8 \pm 1,5$ лет, а СД типа 2 – $12,2 \pm 3,2$ лет. В зави-

симости от компенсации СД больные подразделялись на группу с компенсированным СД – 69% и субкомпенсированным – 31%.

Получали диабетон 22 больных, манинил – 16, новонорм – 8 и сиофор – 6; инсулинотерапию получали 18 (35%) больных. Все пациенты находились под наблюдением в городском эндокринологическом центре, где прошли программу школы больного СД с аргументированной мотивацией на лечение.

ИБС отмечалась у 94% больных. Явления хронической сердечной недостаточности I и II функционального класса установлены у всех пациентов. Ожирение отмечалось у 42 человек, из них индекс массы тела (ИМТ) $27-30$ кг/м² – у 10 (19%), ИМТ более 30 кг/м² – у 32 (62%). Изменения на глазном дне имели место в 50% случаев, церебральные нарушения – в 23%.

Престариум назначали в дозе 4 мг, Арифон ретард 1,5 мг утром натощак. Продолжительность наблюдений составила 3-4 мес.

Всем больным измеряли АД (принимая во внимание большой риск постуральной гипотонии, АД измеряли в положении стоя и сидя). У 35 больных проводилось бифункциональное мониторирование АД и ЭКГ с помощью портативной системы «Кардиотехника – 4000 АД» фирмы «ИНКАРД» (Россия). У всех больных до и после лечения проводилась эхокардиография на аппарате «Тошиба 140 А» (Япония). Оценивали следующие характеристики сердца: ФВ% – фракцию выброса; %ΔS – степень передне-заднего укорочения сердечной мышцы; Vcf – скорость циркулярного укорочения волокон миокарда; МЛЖ – массу левого желудочка; ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов; ОЦК – объем циркулирующей крови; ТЗСЛЖ – толщину задней стенки левого желудочка; ТМЖП – толщину межжелудочковой перегородки.

Влияние комбинированной терапии Престариумом и Арифоном на липидный обмен изучали по динамике уровней общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и высокой плотности. Липиды изучали с помощью автоматического биохимического анализатора «Labsystems-FP-901m» (Финляндия). Инсулинорезистентность определяли по методу [13].

На комбинированную терапию Престариумом и Арифоном положительно ответили все больные. Отличный и хороший гипотензивный эффект отмечен у 85% больных, удовлетворительный – у 15%.

Среднее значение САД до лечения составило $176,3 \pm 8,7$ мм рт. ст., ДАД – $88,3 \pm 6,2$ мм рт. ст. После курса лечения Престариумом и Арифоном САД снижалось до $142,2 \pm 4,6$ мм рт. ст. у 20% ($p < 0,01$), ДАД – до $79,4 \pm 3,1$ мм рт. ст. у 11% ($p < 0,05$). Особое внимание уделялось снижению пульсового давления, одного из

факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Под влиянием Престариума и Арифона исходное высокое пульсовое АД $83,2 \pm 2,3$ мм рт. ст. достоверно снижалось до $64,3 \pm 1,8$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

В результате суточного мониторирования АД выявлены следующие особенности. В основном превалировал трехфазный ритм с подъемами АД утром, днем и вечером у 70% больных, отсутствие ночного снижения АД «non dippers» было у 40%, подъемы АД по ночам «night-peckers» у — 30%. После комбинированной антигипертензивной терапии отмечено достоверное снижение систолического давления как в ночное время, так и период бодрствования (на 13 и 19%). Практически не стало больных с подъемами АД по ночам и достоверно уменьшилось число больных с ночным снижением АД с 40% до 15%. Обращает на себя внимание неодинаковая динамика показателей вариабельности АД. У больных с нормальной исходной вариабельностью она не изменялась, а у больных с высокой вариабельностью АД выявлено достоверное снижение вариабельности преимущественно систолического АД. Стандартное отклонение систолического и диастолического АД снизилось днем на 19% ($p < 0,05$) и 9% ($p > 0,05$) соответственно, ночью на 34% ($p < 0,05$) и 11% ($p > 0,05$), что можно расценивать как снижение риска поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений. Суточный индекс, показывающий, на сколько процентов средний уровень АД ночью ниже, чем днем, равный до лечения $6,5 \pm 0,3\%$, возростал до $11,7 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$). Престариум и Арифон способствовали снижению скорости утреннего подъема систолического АД на 75%, а также величины утреннего подъема АД на 66%. Достоверно уменьшалась перегрузка давлением (индекс времени и индекс площади) как в дневное, так и ночное время.

При трансторакальной ЭхоКГ установлено положительное влияние комбинации Престариума и Арифона на морфофункциональные показатели сердца. Отмечалась увеличение фракции выброса с $55,2 \pm 0,7$ до $68,4 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$) и степени передне-заднего укорочения сердечной мышцы с $26,6 \pm 0,6$ до $33,2 \pm 0,7\%$ ($p < 0,05$). Данное обстоятельство может быть объяснено увеличением скорости циркулярного укорочения волокон миокарда на 23%. Отмечалось достоверное снижение ОПСС и ОЦК, основных показателей объемной нагрузки на миокард, на 36 и 14%. Установлено достоверное снижение массы миокарда левого желудочка в среднем на 20% — с $352,5 \pm 2,7$ до $292,3 \pm 3,6$ г ($p < 0,01$), а также уменьшение (в среднем на 12%) тол-

щины стенок левого желудочка с $12,8 \pm 0,4$ до $10,9 \pm 0,4$ мм ($p < 0,05$), ТМЖП — с $12,6 \pm 0,3$ до $11,0 \pm 0,3$ мм ($p < 0,05$). О кардиопротекторном действии комбинации Престариума и Арифона свидетельствует купирование проявлений сердечной недостаточности и повышение толерантности к физическим нагрузкам.

Изменения метаболических параметров после антигипертензивной терапии Престариумом и Арифоном выражались в снижении уровня тошаковой и постнагрузочной гликемии с $8,3 \pm 0,8$ до $7,2 \pm 0,5$ ммоль/л и с $12,5 \pm 0,9$ до $10,2 \pm 1,8$ ммоль/л; ($p < 0,05$). Показатель инсулинорезистентности, составлявший до лечения $3,8 \pm 0,8$, снижался на фоне лечения до $2,2 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). Снижение уровня гликированного гемоглобина более чем на 10% отмечено у 33% больных, на 10% у 42% и менее чем на 10% — у 25%. Эти данные говорят о снижении инсулинорезистентности на уровне периферических тканей на фоне действия ингибиторов АПФ.

При анализе показателей липидного обмена до лечения выявлено увеличение уровней триглицеридов, которое в среднем составило $2,3 \pm 0,08$ ммоль/л (норма $1,7 \pm 0,07$ ммоль/л), и липопротеинов низкой плотности — $4,1 \pm 0,4$ ммоль/л (норма $2,8 \pm 0,3$ ммоль/л) и снижение уровня липопротеинов высокой плотности до $0,9 \pm 0,1$ ммоль/л (норма $1,3 \pm 0,3$ ммоль/л). Установлена положительная корреляция уровня общего холестерина $6,2 \pm 0,5$ ммоль/л (норма $4,7 \pm 1,1$ ммоль/л) с длительностью СД типа 2 ($r = +0,44$) и артериальной гипертензией ($r = +0,38$).

При анализе показателей липидного обмена у больных на фоне комбинированной антигипертензивной терапии установлено достоверное снижение уровней триглицеридов на $14,5 \pm 2,4\%$ и липопротеинов низкой плотности на $11,3 \pm 2,2\%$. Отмечалось некоторое повышение уровня липопротеинов высокой плотности ($1,2 \pm 0,5$ ммоль/л; $p < 0,05$), что приводило к снижению индекса атерогенности липидов на 24%. Престариум за счет брадикининного эффекта нормализует продукцию монооксида азота, способствуя коррекции эндотелиальных дисфункций. Арифон обладает салуретическим эффектом, кроме того, он способен нормализовать кальциевый обмен в клетках, стимулировать продукцию простаглицина и способствовать обратному развитию гипертрофии миокарда.

Таким образом, комбинация двух антигипертензивных препаратов — престариума и арифона — может быть рекомендована для лечения изолированной систолической артериальной гипертензии у больных СД типа 2.

Литература

1. Аметов А.С., Демидова Т.Ю. // Русский медицинский журнал. - 1997. - №5. - С.583-586.
2. Анциферов М.Б. // Научно-практический симпозиум. Тезисы. М., 2000. - С.3-5.
3. Арабидзе Г.Г., Фатрад Р., Петров В.В., Стасен Я. // Тер. архив. - 1996. Т.68. №11. - С.77-80.
4. Балаболкин М.И. Диабетология. - М. Медицина, 2000. - 672 с.
5. Гогин Е.Е. // Тер. архив. - 2001. Т.72. №10. - С.32-34.
6. Дедов И.И., Фадеев В.В. // Введение в диабетологию. - М. Изд-во Берг. 1998. - 199 с.
7. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. // Кардиология. - 2000. - Т.40. - №12. - С.68-71.
8. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Склизкова Л.А., Асеева О.А., Максименко В.В. // Кардиология. - 2000. - Т.40. - № 12. - С.68-71.
9. Лазебник Л.Б., Комисаренко И.А., Микимова О.М. // Актуальные вопросы артериальной гипертензии. - 2000. - №2. - С.2-8.
10. Estacio R.O., Jeffers b.W., Hiatt W.R., Biggerstaff S.L., Gifford N., Schrier R.W. // N.Engl. J. Med. - 1998. Vol.338. - №10. - P.645-652.
11. Hansson L. // Clin. Exp. Hypertens. - 1999. - Vol 21. P.507-515.
12. SHEP // JAMA - 1991. - Vol 265. - P.347-352.
13. Sosenko J.M., Kato M., Soto R. // Diabetes Care. - 1988. Vol.11. - P.481-483.
14. Syst-EUR // Lancet. - 1997. Vol 350. P.3255-3264.