

Необходимость применения диуретиков у больных с метаболическими нарушениями

И.Е. Чазова, В.Б. Мычка

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росздрава. Москва, Россия

Diuretics in patients with metabolic disturbances

I.E. Chazova, V.B. Mychka

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Оценить антигипертензивную эффективность терапии индапамидом ретард, ее влияние на показатели углеводного, липидного, пуринового обменов и электролитного баланса у больных мягкой артериальной гипертонией и метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. Исследование состояло из трех фаз: вводной фазы (скрининг), 12-недельной фазы активного лечения и 36-недельной фазы самоконтроля пациентов. В исследование были включены 619 больных, которые были рандомизированы на две группы. Пациентам группы активного лечения назначали индапамид ретард в сочетании с немедикаментозными мероприятиями для снижения веса, а пациенты группы контроля использовали только немедикаментозные мероприятия без медикаментозной антигипертензивной терапии. Исходно определяли уровни общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, мочевой кислоты, калия, натрия; тест толерантности к глюкозе. После завершения фазы активного лечения всем пациентам, получавшим индапамид ретард и достигшим целевого уровня АД было рекомендовано самостоятельно продолжить терапию; не достигшим – было рекомендовано присоединение к терапии периндоприла. Пациентам контрольной группы также при необходимости назначалась антигипертензивная терапия.

Результаты. Через 12 недель лечения целевого уровня АД достигли 61,8% пациентов, принимавших индапамид ретард и 48,4% пациентов контрольной группы, а через 12 месяцев – 69,4% и 52,7% соответственно. Масса тела снизилась достоверно у пациентов обеих групп, в среднем на 3 кг, окружность талии – на 3 см. Значительно улучшились показатели углеводного и липидного обменов: у 37% больных группы активного лечения и у 25,2% группы контроля нормализовалась толерантность к глюкозе, снизился индекс атерогенности. Переносимость лечения индапамидом ретард была хорошей.

Заключение. Индапамид ретард обладает хорошей антигипертензивной эффективностью, оказывает положительное действие на углеводный, липидный обмены у больных с МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертония, лечение, индапамид ретард.

Aim. To study antihypertensive effectiveness of indapamide retard, its effects on carbohydrate, lipid, purine, electrolyte metabolism in patients with mild arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS).

Material and methods. The study included three phases: initial (screening), 12-week active treatment, and 36-week self-control phase. In total, 619 patients were randomized into two groups. Active treatment group received indapamide retard combined with non-pharmaceutical weight reduction measures; control group received non-pharmaceutical intervention only. At baseline, total cholesterol (CH), low-density lipoprotein CH (LDL-CH), uric acid, potassium, sodium levels were measured; glucose tolerance test was performed. After active treatment phase, all patients receiving indapamide retard and achieving target blood pressure (BP) levels were recommended to continue the treatment under self-control. Individuals failing to achieve target BP levels were recommended to take perindopril in addition. If needed, control group patients were also administered antihypertensive therapy.

Results. After 12-week therapy, target BP levels were achieved in 61,8% of patients receiving indapamide retard, and 48,4% participants of control group; after 12 months - in 69,4% and 52,7%, respectively. Body weight significantly reduced in both groups, by 3 kg on average, waist circumference - by 3 cm. Carbohydrate and lipid metabolism parameters also improved: in 37% of active treatment patients and 25,2% of control group individuals glu-

cose tolerance improved, atherogenicity index decreased. Indapamide retard therapy was well tolerated.

Conclusion. Indapamide retard demonstrated good antihypertensive effectiveness and beneficial effects on carbohydrate and lipid metabolism in MS patients.

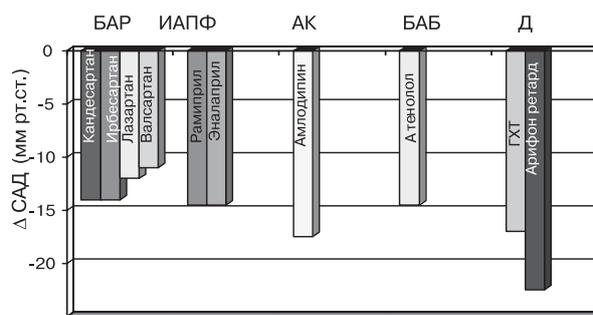
Key words: Metabolic syndrome, arterial hypertension, treatment, indapamide retard.

Артериальная гипертензия (АГ) при метаболическом синдроме (МС) – это больше, чем один из его симптомов. Она может быть одной из причин развития инсулинорезистентности (ИР), МС и сахарного диабета 2 типа (СД-2) или их прогрессирования. Поэтому очень важны своевременная диагностика и лечение АГ с достижением целевых уровней артериального давления (АД).

Одним из классов антигипертензивных препаратов, необходимых для лечения АГ у больных с МС, являются диуретики. Целесообразность назначения диуретиков для лечения АГ у больных с МС обусловлена повышенной реабсорбцией натрия в почечных канальцах и задержкой жидкости, что является одним из механизмов генеза повышения АД у этой категории больных. Этот механизм запускает гиперинсулинемию (ГИ), которая является следствием ИР [1].

К выбору антигипертензивных препаратов, в частности к диуретикам, для лечения больных с МС нужно подходить осторожно. Ранее антигипертензивные препараты назначались только с целью воздействия на механизмы регуляции АД, но не на метаболические процессы. Известно, что некоторые классы антигипертензивных препаратов или отдельные их представители неблагоприятно влияют на метаболизм углеводов и липидов. Все виды мочегонных препаратов обладают

диабетогенным действием. Известно, что у лиц молодого возраста нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) выявляется, в среднем, после 5 лет непрерывного приема тиазидных мочегонных препаратов, а у больных > 65 лет – в течение первых 1-2 лет приема препарата. У больных СД показатели гликемии ухудшаются в течение нескольких дней от начала приема тиазидных диуретиков, тогда как у пациентов с АГ без сопутствующего СД – через 2-6 лет непрерывного приема препарата. Тиазидные диуретики помимо неблагоприятного влияния на метаболизм углеводов, могут оказывать негативное действие на липидный обмен в виде повышения содержа-



Примечание: Арифон® ретард показал наиболее выраженное снижение САД -22,2 мм рт.ст.; ИАПФ –ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АК – антагонисты кальция; БАБ – β-адреноблокаторы; Д – диуретики; БАР – блокаторы ангиотензиновых рецепторов; ГХТ – гидрохлортиазид.

Рис. 1 Новые данные мета-анализа 72 рандомизированных, двойных слепых, контролируемых исследований пациентов с МС (n=9094)



Рис. 2. Достижение целевого уровня АД через 12 недель проводимого лечения.

Таблица 1

Исходное сравнение групп

Группа	M ± std	
	1	2
Количество пациентов, n	114	459
Пол, мужчины/женщины, %	25,4 / 74,6	27,9 / 72,1
Возраст, лет	50,2±12,3	51,4±11,8
ОТ, см	101,4±12,3	102,7±12,0
Длительность ожирения, лет	11,9±7,6	12,1±7,8
САД, мм рт.ст.	150,3±8,3	153,2±8,1*
ДАД, мм рт.ст.	93,1±6,6	95,3±5,9*
ИМТ, кг/м ²	32,6±4,1	33,4±4,7
Избыточный вес/ Ожирение, %	30 / 70	24 / 76

Примечание : *-p<0,0001.

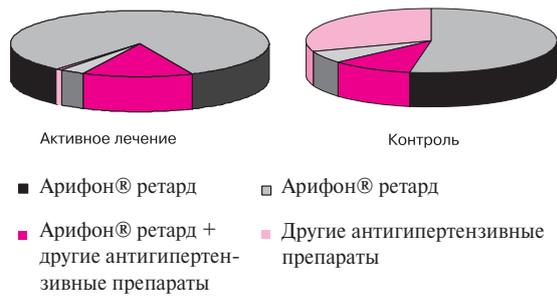


Рис. 3 Антигипертензивная терапия на последнем визите (12 месяцев)

ния в крови общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) [2-4]. Петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота и др.) также могут вызывать НТГ, глюкозурию и развитие некетонемической комы. Влияние калий-сберегающих диуретиков на углеводный и липидный обмены недостаточно изучено, и к настоящему времени отсутствуют убедительные сведения об их неблагоприятном метаболическом эффекте. Применение этого класса мочегонных препаратов ограничено у больных СД из-за высокого риска развития гиперкалиемии.

Лишь об одном мочегонном препарате известно из литературных источников, что он не оказывает негативного влияния на метаболизм углеводов, липидов и мочевой кислоты, т.е. является метаболически нейтральным [5]. Это — индапамид (Арифон® ретард 1,5 мг, Лаборатории Сервье, Франция). Новые результаты мета-анализа 72 рандомизированных, двойных слепых, контролируемых исследований с участием > 9 тыс. пациентов с МС показали, что Арифон® ретард более значительно снижал систолическое АД (САД) (на 22 мм рт.ст.) по сравнению с препаратами других классов антигипертензивных лекарств (рисунок 1) [6]. Результаты научных испытаний продемонстрировали выраженные кардио- и нефропротективные эффекты Арифона® ретард. Установлено, что назначение Арифона® ретард существенно снижает микроальбуминурию (МАУ) [7]; этот эффект индапамида сопоставим с влиянием ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — эналаприла [7]. В другой ра-

боте было показано, что Арифон® ретард более эффективно уменьшает concentрическую гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) по сравнению с эналаприлом [8].

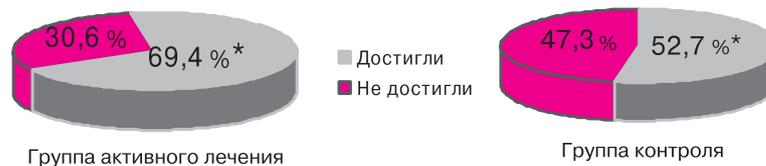
Все эти литературные сведения об Арифоне® ретард послужили основанием для выбора этого диуретика в программе МИНОТАВР (Пациенты с Метаболическим сИНдрОмом — эффективностью и переносимостью Арифона ретард В лечении артериальной гипертонии). Эта программа служит продолжением серии крупных, российских, многоцентровых программ, проводимых отделом системных гипертензий НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова и направленных на поиск и разработку эффективных и безопасных методов лечения АГ у больных с МС. Цели, задачи и дизайн программы МИНОТАВР уже были подробно описаны в публикациях о промежуточных результатах [9].

Материалы и методы

В этой программе принимали участие больные мягкой АГ с МС, которые были рандомизированы методом конвертов в группы лечения Арифоном® ретард и контрольную — без антигипертензивной терапии. Основными целями программы являлись: оценка антигипертензивной эффективности терапии Арифоном® ретард, ее влияния на показатели углеводного, липидного, пуринового обменов и электролитного баланса у больных мягкой АГ при САД >140 и < 160 мм рт.ст., диастолическом АД (ДАД) > 90 и < 100 мм рт.ст.) и МС через 12 и 48 недель. На протяжении исследования всем пациентам давались рекомендации, направленные на снижение массы тела (МТ), включающие умеренно гипокалорийную диету и повышение физической активности (ФА). Немедикаментозные мероприятия определили вторичные цели исследования: оценить влияние немедикаментозных методов лечения ожирения на МТ, показатели углеводного, липидного, пуринового метаболизма и течение АГ у больных с МС и мягкой АГ и их приверженность (комплаентность) этому лечению.

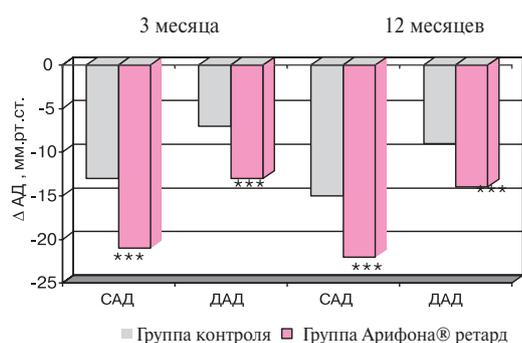
В программе МИНОТАВР принимали участие 14 исследовательских центров из 12 городов России: Москвы, Санкт-Петербурга, Вологды, Ростова-на-Дону, Казани, Иркутска, Тюмени, Томска, Новосибирска, Рязани, Самары, Челябинска.

Первый этап программы (12 недель) завершили 619 пациентов: 489 — из группы активного лечения Арифоном® ретард и 130 пациентов — из контрольной группы.



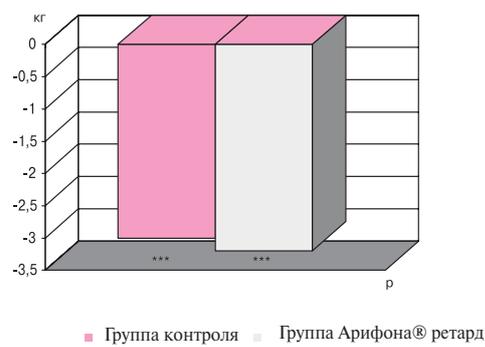
Примечание: * - p<0,05.

Рис. 4 Достижение целевого уровня АД (12 месяцев проводимого лечения).



Примечание: *** - $p < 0,0001$

Рис. 5 Динамика АД (12 месяцев).



Примечание: *** - $p < 0,0001$

Рис. 6 Динамика МТ через 12 недель.

По возрасту, полу, антропометрическим показателям обе группы были сопоставимы. Достоверно группы различались по исходным уровням САД, ДАД, которые были выше у больных в группе активного лечения (таблица 1).

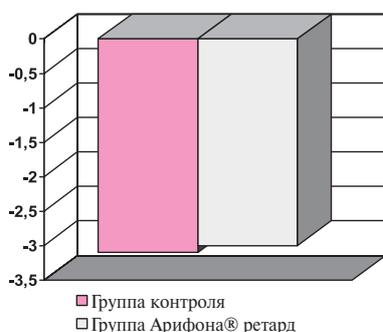
Результаты

Через 12 недель в результате лечения целевого уровня АД достигли 61,8% пациентов, принимавших Арифон® ретард и 48,4% пациентов из контрольной группы (рисунок 2). После этого визита лечащие врачи дали всем пациентам рекомендации для дальнейшей антигипертензивной терапии. К последнему завершающему визиту, спустя 12 месяцев от начала программы 82,3% пациентов группы активного лечения принимали Арифон® ретард; 13,7% – комбинированную терапию Арифоном® ретард и периндоприлом (Прес тариум®, Лаборатории Сервье, Франция); 3,2% – Арифоном® ретард и другими антигипертензивными препаратами; 0,8% – другими антигипертензивными препаратами. Пациенты контрольной группы лечились: 52,7% – Арифоном® ретард; 10,5% – комбинацией Арифона® ретард и периндоприла; 6,3% – комбинацией Арифона® ретард с другими антигипертензивными средствами; 30,5% – другими антигипертензивными препаратами (рисунок 3). На завершающем визите увеличилось число пациентов, достигших целевого

уровня АД в обеих группах, но по-прежнему в группе активного лечения, где было значимо больше пациентов, принимавших Арифон® ретард в виде моно- и комбинированной терапии, существенно большее число лиц достигли целевого уровня АД по сравнению с контрольной группой – 69,4% и 52,7% соответственно ($p=0,006$) (рисунок 4).

Через 12 недель в группе активного лечения САД и ДАД снизились достоверно больше – $\Delta -20,6 \pm 9,5$ мм рт.ст. ($p=0,0001$) и $-12,6 \pm 7,7$ мм рт.ст. ($p=0,0001$), соответственно, чем в контрольной группе – $\Delta -13,2 \pm 8,8$ мм рт.ст. ($p=0,0001$) и $-7,2 \pm 7,3$ мм рт.ст. ($p=0,0001$), соответственно (межгрупповое $p=0,0001$). Спустя 12 месяцев отмечалось дальнейшее снижение САД и ДАД у больных из обеих групп с явным преимуществом в пользу группы активного лечения – $\Delta -21,5 \pm 12,9$ мм рт.ст., $-13,8 \pm 9,8$ мм рт.ст. ($p=0,0001$) и $-15,6 \pm 11,6$ мм рт.ст., $-9,5 \pm 9,2$ мм рт.ст. ($p=0,0001$), соответственно (межгрупповое $p=0,0001$) (рисунок 5).

К 4 визиту, через 12 недель, в результате активных немедикаментозных мероприятий МТ снизилась достоверно у пациентов обеих групп, в среднем на 3 кг (рисунок 6). Также достоверно понизился индекс МТ (ИМТ) и показатель абдоминального типа ожирения



Примечание: *** - $p < 0,0001$.

Рис. 7 Динамика ОТ через 12 недель.

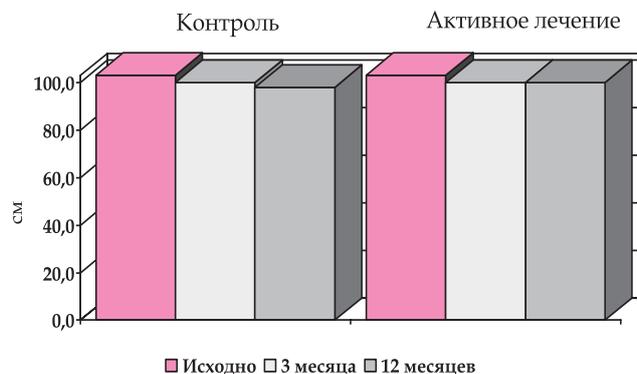
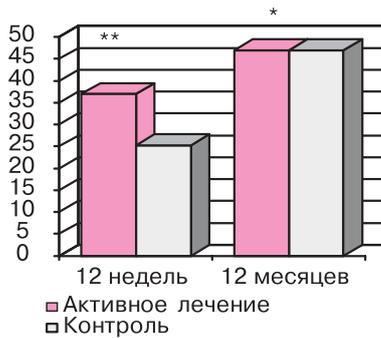
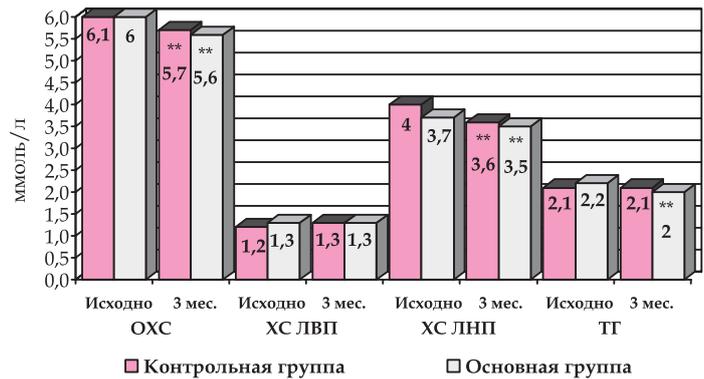


Рис. 8 Динамика ОТ.



Примечание: * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$.

Рис. 9 Нормализация теста толерантности к глюкозе.



Примечание: ** $p < 0,001$.

Рис. 10 Динамика липидного обмена.

(АО) – окружность талии (ОТ), в среднем на 3 см (рисунок 7). Достоверные различия между динамикой этих показателей в обеих группах отсутствовали. После этого и до завершающего визита всем пациентам было рекомендовано самостоятельно продолжить мероприятия по снижению МТ и повышению ФА. После заключительного визита выяснилось, что дальнейшего снижения МТ не отмечалось ни в одной из групп. Тем не менее, пациентам удалось хотя бы сохранить достигнутые результаты и существенно не увеличить МТ. В контрольной группе к последнему визиту более значимо уменьшился показатель АО (рисунок 8).

Через 12 недель лечения АГ и немедикаментозных мероприятий существенно улучшились показатели углеводного и липидного обмена в обеих группах. У 37% пациентов группы активного лечения и у 25,2% группы контроля нормализовалась толерантность к глюкозе. Через год число таких пациентов повысилось и сравнялось в процентном соотношении в обеих группах – 47% и 47,9% соответственно (рисунок 9).

У всех больных через 12 недель отмечалось значительное улучшение показателей липидного обмена – ОХС, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и ТГ (рисунок 10). Достоверной разницы между группами в динамике показателей липидного обмена не отмечено. Однако у больных, лечившихся Арифеном® ретард более существенно снизился индекс атерогенности (ИА) по сравнению с пациентами контрольной группы (рисунок 11). На последнем визите через 12 месяцев было отмечено дальнейшее значимое снижение уровней ОХС и ТГ в группе актив-

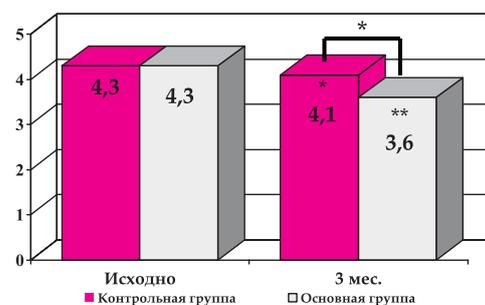
ного лечения по сравнению с контрольной – $\Delta -0,7+1,3$ ммоль/л ($p=0,003$) и $-0,4+1,2$ ммоль/л соответственно ($p=0,001$).

Через 12 недель, и через год на фоне терапии Арифеном® ретард наблюдали небольшое снижение содержания мочевой кислоты, однако, недостоверно. Динамика показателей электролитного состава крови – натрия и калия у больных обеих групп отсутствовала.

Переносимость лечения Арифеном® ретард была хорошей. Нежелательные явления встречались в 0,7% случаев у пациентов группы контроля и в 0,4% случаев у пациентов в группе активного лечения. По оценке лечащих врачей эти нежелательные действия не имели причинно-следственной связи с проводимой терапией.

Заключение

Результаты программы МИНОТАВР убедительно доказали безопасность Аифона® ретард у больных с МС в отношении его влияния на метаболизм углеводов и липидов при хорошей антигипертензивной эффективности, что согласуется с литературными данными [5]. Терапия Аифеном® ретард показала не только его нейтральное, но, вероятно, и поло-



Примечание: ИА = (ОХС-ХС ЛВП)/ХС ЛВП; нормальное значение – < 4 ; * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$.

Рис. 11 Липидный обмен (ИА).

жительное влияние на метаболические процессы. Уже через 12 недель лечения препаратом значительно большее число пациентов достигли целевых уровней глюкозы, у них больше снизился ИА, чем у пациентов контрольной группы. При этом в обеих группах одинаково уменьшились МТ и степень выраженности АО в результате немедикаментозных мероприятий, направленных на снижение веса. Спустя последующие 9 месяцев самоконтроля пациентам удалось сохранить МТ практически без изменений, наблюдалось дальнейшее улучшение показателей углеводного и липидного обменов в обеих группах. Достоверно снизились показатели ОХС и ТГ в группе активного лечения по сравнению с 12-недельным визитом. ИА и постпрандиальный уровень глюкозы одинаково снизился в обеих группах. Процент пациентов, достигших целевых уровней глюкозы возрос в обеих группах и сравнялся. Необходимо отметить, что > 60% пациентов контрольной группы после 12-недельного визита стали принимать Арифон® ретард, 10% из них – в комбинации с периндоприлом. Уровень мочевой кислоты, как через 12 недель приема Арифона® ретард, так и через 12 месяцев существенно не менялся по сравнению с исходным. Аналогичные результаты были получены в другом исследовании с применением Арифона® ретард на протяжении 12 месяцев [10]. Также отсутствовали существенные изменения показателей

электролитного обмена на протяжении всего исследования. Результаты работы, в которой сравнивали метаболические эффекты Арифона® ретард (индапамид 1,5 мг) и индапамида в дозе 2,5 мг показали, что Арифон® ретард на 63,5% реже вызывает гипокалиемию [5].

Таким образом, в программе МИНОТАВР у больных с МС и АГ Арифон® ретард в комбинации с немедикаментозным лечением ожирения проявил себя как препарат, способный не только эффективно снижать уровень АД, но и позитивно влиять на показатели углеводного, липидного и пуринового обменов. Вероятно, эти положительные метаболические эффекты препарата обусловлены его дополнительными механизмами действия. Известно, что наряду с мочегонным эффектом, он оказывает прямое вазодилатирующее влияние, опосредованное увеличением синтеза простагландинов и регуляцией поступления кальция в гладкомышечные клетки сосудов. Выявленные в ходе программы МИНОТАВР дополнительные позитивные метаболические эффекты Арифона® ретард при лечении больных с МС наряду с его антигипертензивной эффективностью и известным из литературных источников выраженным кардио- и нефропротективным действием делают его препаратом выбора из группы диуретиков для лечения больных с ожирением и нарушениями углеводного, липидного и пуринового обменов.

Литература

1. И.Е. Чазова, В.Б. Мычка. Метаболический синдром. Москва «Медиа Медика» 2004.
2. Ames RP, Hill PH. Antihypertensive therapy and risk of coronary heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4(Suppl.2): S206-16.
3. Ames RP. Negative effects of diuretic drugs on metabolic risk factors of coronary heart disease: possible alternative drug therapies. *Amer J Cardiol* 1983; 51: 632-8.
4. Bauer JH, Brooks CS, Weidmann I, et al. Effects of diuretic and propranolol on plasma lipoprotein lipids. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 35-43.
5. Ambrosioni E, Safar M, Degaute JP, et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: Results of randomised double-blind controlled studies. *J Hypertens* 1998; 16: 1677-84.
6. Baguet JP, Robitail S, Boyer L, et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 131-40.
7. Marre M, Fernandez M, Puig Garcia J, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR* study. *J Hypertens* 2002; 20(Suppl 4): S338-47.
8. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18(Suppl 4): S58-68.
9. Мычка В.Б., Чазова И.Е.. Российская доказательная медицина – программа МИНОТАВР: преимущества ретардной формы индапамида при лечении метаболического синдрома. *Cons Med* 2006; 8(5): 46-50.
10. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies. *Drug Safety* 2001; 24(15): 1155-65.

Поступила 21/12-2006
Принята к печати 28/12-2006