

ГИПОТЕНЗИВНЫЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ИНДАПАМИДА И ПЕРИНДОПРИЛА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

М.М.Аскеров

*Азербайджанский медицинский университет,
Кафедра внутренних болезней, г. Баку, mic_amu@mail.ru*

Целью данного исследования было изучить влияние индапамида и периндоприла на артериальное давление и метаболизм у больных сахарным диабетом типа 2 с вновь выявленной артериальной гипертензией. Показано, что монотерапия индапамидом снижала систолическое и диастолическое артериальное давление и позволяла добиться полной нормализации артериального давления в $36,4 \pm 6,55\%$ случаев. Монотерапия периндоприлом также снижала систолическое и диастолическое артериальное давление и позволяла добиться полной нормализации артериального давления в $37,5 \pm 6,53\%$ случаев ($P > 0,05$). Индапамид и периндоприл не оказывали отрицательного влияния на гликемию (гликогемоглобин) и были метаболически нейтральны в отношении липидов.

Ключевые слова: сахарный диабет, артериальная гипертензия, индапамид, периндоприл.

HYPOTENSIA AND METABOLIC EFFECT INDAPAMID AND PERINDROPIL AT PATIENTS WITH THE DIABETES OF TYPE 2 WITH THE ARTERIAL HYPERTENSIA

M.M.Asgarov

*Azerbaijan medical university,
Department of internal illnesses, Baku, mic_amu@mail.ru*

The aim of this work was to research influence of indapamid and perindopril on blood pressure and metabolism at patients with type 2 diabetes and new diagnosed arterial hypertension. It was shown that monotherapy with indapamide lowered systolic and diastolic arterial pressure and allowed to achieve full normalization of arterial pressure in $36,4 \pm 6,55\%$ of cases. Monotherapy with perindopril also lowered systolic and diastolic arterial pressure and allowed to achieve full normalization of arterial pressure in $37,5 \pm 6,53\%$ of cases ($P > 0,05$). Indapamid and perindopril had no negative effect on glycemia (HbA1c) and have shown a metabolic neutrality concerning lipids.

Keywords: a diabetes, an arterial hypertension, indapamid, perindopril.

Артериальная гипертензия (АГ) — величайшая в истории человечества неинфекционная пандемия, определяющая структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Она представляет собой самое распространенное заболевание сердечно-

сосудистой системы во многих странах мира [1]. Медицинское и социальное значение сахарного диабета (СД) также не вызывает сомнений. 20 декабря 2006 года Генеральной Ассамблеей ООН была принята специальная резолюция по сахарному диабету. Таким об-

разом, СД стал первым неинфекционным заболеванием, угроза которого здоровью населения Земли была признана всеми государствами мира [2].

До настоящего времени не выработано единого подхода к лечению артериальной гипертензии при СД2 [3].

Целью данного исследования было изучить влияние применения двух широко используемых при лечении артериальной гипертензии препаратов — индапамида и периндоприла — на течение умеренно выраженной артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2 без нарушения функции почек и макропротеинурии в условиях компенсированного или умеренно декомпенсированного течения сахарного диабета.

Материалы и методы

Методом случайной выборки из больных, обратившихся в VM центр эндокринологии, диабета и метаболизма с 10 января 2006 г. по 30 апреля 2006 г., были сформированы 3 группы больных:

- группа индапамида (ГИ) — больные СД2 с впервые выявленной АГ (n=60; 30 женщин и 30 мужчин), которым наряду с противодиабетической и антилипидной терапией 1 раз в день утром назначалась 1 таблетка Арифон-ретард, содержащая 1,5 мг индапамида («Servier International», Франция);

- группа периндоприла (ГП) — больные СД2 с впервые выявленной АГ (n=60; 30 женщин и 30 мужчин), которым наряду с противодиабетической и антилипидной терапией 1 раз в день утром назначалась 1 таблетка «Престариум», содержащая 4 мг периндоприла («Servier International», Франция);

- контрольная группа (КГ) — больные СД2 без АГ (n=60; 30 женщин и 30 мужчин), которым назначалась противодиабетическая и антилипидная терапия.

Критериями включения в исследование были: наличие сахарного диабета типа 2; воз-

раст заболевания диабетом старше 45 лет; давность заболевания диабетом до 10 лет; возраст больных моложе 70 лет; уровень HbA1c ниже 9,0%; отсутствие острой и хронической почечной недостаточности (уровень креатинина у мужчин менее 1,10 мг/дл и у женщин менее 0,90 мг/дл; уровень мочевины от 10 до 50 мг/дл у мужчин и женщин) при отсутствии в анамнезе данных о приеме лекарственных препаратов по поводу почечной недостаточности. Больные включались в группу контроля в случае, если у них: в анамнезе отсутствовали данные о наличии артериальной гипертензии и/или приеме гипотензивных препаратов; уровень систолического давления был ниже 140 мм рт.ст. и уровень диастолического давления был ниже 90 мм. рт.ст. при двукратном исследовании в условиях клиники в течение 1 недели. Больные включались в группу индапамида или периндоприла в случае, если у них: в анамнезе отсутствовали данные о наличии артериальной гипертензии и/или приеме гипотензивных препаратов; уровень систолического давления был не ниже 140 мм рт.ст. и не выше 159 мм рт.ст., а уровень диастолического давления был не ниже 90 мм рт.ст. и не выше 99 мм рт.ст. при двукратном исследовании в условиях клиники в течение 1 недели.

Критериями исключения из исследования, которые могли быть применены ко всем участникам, были: неявка больного на обследование по какой-либо причине; прекращение приема препарата или его нерегулярный прием; уровень HbA1c выше 9,0%. Критериями исключения из исследования, которые могли быть применены к пациентам группы контроля были: повышение систолического артериального давления более 139 мм рт.ст. и/или повышение диастолического артериального давления более 89 мм рт.ст. Критериями исключения из исследования, которые могли быть применены к пациентам группы индапамида или периндоприла были: наличие побочных действий

индапамида или периндоприла, требующих отмены лекарственного препарата; повышение систолического артериального давления более 159 мм рт.ст. и/или повышение диастолического артериального давления более 99 мм.рт.ст.

До начала лечения и через 3 месяца лечения проводилось обследование больных. Для диагностики артериальной гипертензии применялись критерии ВОЗ в 1999 г. [4]. Индекс массы тела (ИМТ) определялся как отношение массы тела в кг к квадрату роста (в метрах). Для исследования гликемии натощак применялся глюкометр «Elite» фирмы Bayer (Геомания) с соответствующими тест-полосками. Определение гликогеоглобина (HbA1c) проводилось на фотометре 5010 фирмы Boehringer Mannheim с помощью наборов реактивов фирмы Human. При исследовании обмена липидов определяли уровни общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), а также уровни триглицеридов (ТГ). Исследование проводилось на фотометре 5010 фирмы Boehringer Mannheim с помощью наборов реактивов фирмы Human. Статистический анализ проводился в соответствии со стандартным пакетом статистических исследований программы Excel [8]. Статистические данные представлены в виде средней \pm стандартное отклонение.

Результаты и их обсуждение

ГИ, ГП и КГ не различались между собой по возрасту больных (55,7 \pm 6,76 года; 55,8 \pm 5,70 года; 55,9 \pm 6,60 года соответственно), давности заболевания сахарным диабетом (4,9 \pm 2,46 года; 4,7 \pm 2,31 года; 4,8 \pm 2,24 года соответственно), возрасту заболевания больных сахарным диабетом (50,8 \pm 5,87 года; 51,1 \pm 5,09 года; 51,2 \pm 5,93 года соответственно) и росту (1,656 \pm 0,1036 м; 1,659 \pm 0,0928 м; 1,651 \pm 0,1047 м соответственно). Указанные три группы не различались также по мас-

се тела (84,66 \pm 16,404 кг; 83,89 \pm 14,451 кг; 82,08 \pm 12,980 кг соответственно), индексу массы тела (30,74 \pm 4,082 кг/м²; 30,39 \pm 4,037 кг/м²; 30,13 \pm 4,097 кг/м² соответственно), показателям HbA1c (8,25 \pm 0,694%; 8,15 \pm 0,806%; 8,12 \pm 0,849% соответственно) и показателям обмена липидов: (ОХ — 244,4 \pm 58,24 мг/дл; 249,2 \pm 75,23 мг/дл; 238,4 \pm 60,58 мг/дл соответственно), (ХЛПВП — 41,0 \pm 9,88 мг/дл; 38,7 \pm 9,99 мг/дл; 40,4 \pm 11,63 мг/дл соответственно), (ЛПНП — 150,9 \pm 65,3 мг/дл; 156,2 \pm 71,70 мг/дл; 144,4 \pm 63,03 мг/дл соответственно), (ЛПОНП — 52,5 \pm 17,65 мг/дл; 54,3 \pm 17,87 мг/дл; 53,7 \pm 16,28 мг/дл соответственно), (ТГ — 262,6 \pm 88,28 мг/дл; 271,4 \pm 89,68 мг/дл; 270,1 \pm 86,15 мг/дл соответственно). Показатели САД не различались в ГИ (150,2 \pm 6,16 мм.рт.ст.) и ГП (149,8 \pm 6,26 мм.рт.ст.) и были значительно выше (в обоих случаях P<0,001) в ГК (121,7 \pm 7,30 мм.рт.ст.). Величины ДАД не различались в ГИ (93,1 \pm 4,24 мм.рт.ст.) и ГП (92,5 \pm 4,62 мм.рт.ст.) и были значительно выше (в обоих случаях P<0,001) в ГК (77,9 \pm 4,67 мм.рт.ст.).

Общее число больных, которые были исключены из исследования в ГИ, составило 5 человек (3 женщины и 2 мужчин), или 8,3 \pm 3,59%. В конце исследования количество больных в ГИ составило 55 человек. В ГП были исключены из исследования 4 больных (2 женщины и 2 мужчин), или 6,7 \pm 3,26%, и количество больных в конце исследования составило 56 человек. В КГ были исключены из исследования 4 больных (2 женщины и 2 мужчин), или 6,7 \pm 3,26%, и количество больных в конце исследования составило 56 человек. Различия в числе исключенных между группами не были статистически значимым (P > 0,05).

В табл. 1 представлены данные о САД и ДАД у больных трех групп до и через 3 месяца после начала исследования.

Таблица 1

САД и ДАД у больных трех групп до и в конце исследования

Наименование группы	САД (средняя \pm SD* в мм рт.ст.)		
	до исследования	в конце исследования	P
ГИ	150,2 \pm 6,36	142,1 \pm 8,12	< 0,001
ГП	149,9 \pm 6,43	141,7 \pm 6,27	< 0,001
ГК	121,4 \pm 7,36	122,4 \pm 6,78	> 0,05
	ДАД (средняя \pm SD* в мм.рт.ст.)		
ГИ	92,9 \pm 3,83	87,3 \pm 5,81	< 0,001
ГП	92,4 \pm 4,75	87,5 \pm 5,11	< 0,001
ГК	77,6 \pm 4,68	78,9 \pm 4,05	> 0,05

*SD – стандартное отклонение

Как видно из табл. 1, в ГИ в результате 3-месячного приема индапамида САД снизилось со 150,2 \pm 6,36 мм рт.ст. до 142,1 \pm 8,12 мм рт.ст., причем указанное снижение было статистически значимым (P<0,001). В группе периндоприла САД в результате 3-месячного приема периндоприла снизилось со 149,9 \pm 6,43 мм рт.ст. до 141,7 \pm 6,27 мм рт.ст. (P< 0,001). В КГ за 3 месяца существенного изменения САД не произошло: оно составляло 121,4 \pm 7,36 мм рт.ст. в начале исследования и 122,4 \pm 6,78 мм рт. ст. в конце этого этапа (P > 0,05).

В ГИ среднее ДАД в результате 3-месячного приема индапамида снизилось с 92,9 \pm 3,83 мм рт.ст. до 87,3 \pm 5,81 мм рт. ст. (P<0,001). В ГП среднее ДАД снизилось со 92,4 \pm 4,75 мм рт.ст. до 87,5 \pm 5,11 мм рт. ст. (P<0,001). В КГ существенного изменения диастолического артериального давления не произошло: оно составляло 77,6 \pm 4,68 мм. рт.ст. в начале исследования и 78,9 \pm 4,05 мм.рт.ст. в конце этого этапа (P>0,05).

В ГИ снижение САД имело место у 49 из 55 больных, т.е. в 89,1 \pm 4,50% случаев. В ГП снижение САД у 50 из 56 больных, т.е. в 89,3 \pm 4,42%. Различия в частоте встречаемости снижения САД между группами индапамида и периндоприла не были статистически

значимы (P<0,05). В КГ снижение САД имело место у 14 больных из 56, т.е. в 25,0 \pm 12,01% случаев. Различия между ГИ и КГ группой были статистически значимы (P<0,001), как и различия между ГП и КГ (P<0,001). Нормализация САД в ГИ имела место в 23 случаях из 55 (41,8 \pm 6,71% случаев). В ГП нормализация САД имела место в 24 случаях из 56, т.е. в 42,9 \pm 6,67% случаев. Различия между группами не были статистически значимы (P>0,05).

Снижение ДАД в ГИ имело место у 50 из 55 больных, т.е. в 90,9 \pm 9,62% случаев. В ГП снижение ДАД отмечено у 46 из 56 больных, т.е. в 82,1 \pm 5,71% случаев. Различия между ГИ и ГП не были статистически значимы (P>0,05). В КГ снижение диастолического артериального давления произошло у 18 из 56 больных, т.е. в 32,1 \pm 11,33% случаев. Различия между ГИ и КГ, а также между ГП и КГ были статистически значимы (P<0,001).

Нормализация ДАД в ГИ имела место в 28 случаях из 55 (50,9 \pm 9,62% случаев). В ГП нормализация ДАД имела место в 32 случаях из 56, т.е. в 57,1 \pm 8,89% случаев. Различия между группами не были статистически значимы (P>0,05). Полная нормализация артериального давления в ГИ произошла у 20 из 55 больных, т.е. в 36,4 \pm 6,55% случа-

**Клинико-метаболические показатели
в ГИ, ГП и ГК до и в конце исследования**

Группа	ИМТ (средняя \pm SD* в кг/м ²)		
	до исследования	в конце исследования	P
ГИ	30,80 \pm 4,007	30,48 \pm 3,765	> 0,05
ГП	30,62 \pm 4,055	30,03 \pm 3,784	> 0,05
ГК	30,03 \pm 4,193	29,70 \pm 3,957	> 0,05
Группа	HbA1c (средняя \pm SD* в %)		
ГИ	8,25 \pm 0,673%	7,44 \pm 0,640	< 0,001
ГП	8,17 \pm 0,823%	7,33 \pm 0,815	< 0,001
ГК	8,11 \pm 0,869%	7,29 \pm 0,861	< 0,001
Группа	ОХ (средняя \pm SD* в мг/дл)		
ГИ	242,2 \pm 56,79	187,7 \pm 44,25	< 0,001
ГП	247,0 \pm 75,46	194,2 \pm 67,64	< 0,001
ГК	238,6 \pm 62,07	181,9 \pm 47,35	< 0,001
Группа	ЛПВП (средняя \pm SD* в мг/дл)		
ГИ	40,7 \pm 10,00	43,4 \pm 8,6	> 0,05
ГП	38,5 \pm 9,39	41,4 \pm 7,16	> 0,05
ГК	40,1 \pm 11,92	43,0 \pm 6,29	> 0,05
Группа	ЛПНП (средняя \pm SD* в мг/дл)		
ГИ	149,3 \pm 65,81	102,6 \pm 51,4	< 0,001
ГП	155,0 \pm 71,47	111,4 \pm 62,93	< 0,001
ГК	144,9 \pm 64,53	99,6 \pm 47,84	< 0,001
Группа	ЛПОНП (средняя \pm SD* в мг/дл)		
ГИ	52,2 \pm 17,56	41,7 \pm 13,52	< 0,001
ГП	53,5 \pm 17,42	41,4 \pm 14,39	< 0,001
ГК	53,7 \pm 16,85	40,7 \pm 15,34	< 0,001
Группа	ТГ (средняя \pm SD* в мг/дл)		
ГИ	261,1 \pm 87,76	208,5 \pm 67,85	< 0,001
ГП	267,4 \pm 87,43	216,4 \pm 73,75	< 0,001
ГК	270,3 \pm 82,96	216,5 \pm 76,23	< 0,001

*SD – стандартное отклонение.

ев. В ГП полная нормализация артериального давления имела место у 21 из 56 больных (37,5 \pm 6,53%).

В табл. 2 представлены данные о клинико-метаболических показателях в ГИ, ГП и ГК до и в конце исследования.

Как видно из табл. 2, в ГИ за время исследования отмечено снижение индекса массы

тела с 30,80 \pm 4,007 кг/м² до 30,48 \pm 3,765 кг/м² (P>0,05). В ГП в ходе исследования также отмечено небольшое снижение индекса массы тела — с 30,62 \pm 4,055 кг/м² до 30,03 \pm 3,784 кг/м². В ГК отмеченная выше тенденция к снижению величины индекса массы тела также имела место: с 30,03 \pm 4,193 кг/м² он снизился до 29,70 \pm 3,957 кг/м² (P>0,05).

Индивидуальные изменения индекса массы тела в ГИ в среднем были равны « $-0,32 \pm 0,791$ кг/м²», в ГП — « $-0,36 \pm 0,787$ кг/ м²», в КГ — « $-0,33 \pm 0,767$ кг/м²». Статистически значимые различия между тремя группами отсутствовали. В ГИ за время исследования отмечено снижение уровня HbA1c с $8,25 \pm 0,673\%$ до $7,44 \pm 0,640\%$ ($P < 0,001$). Аналогичная ситуация имела место и в ГП: HbA1c снизился с $8,17 \pm 0,823\%$ до $7,33 \pm 0,815\%$ ($P < 0,001$). В КГ уровень HbA1c снизился с $8,11 \pm 0,869\%$ до $7,29 \pm 0,861\%$ ($P < 0,001$). Степень снижения уровня HbA1c не различалась в трех группах (во всех случаях $P > 0,05$) и составила « $-0,81 \pm 0,567\%$ » в ГИ, « $-0,84 \pm 0,575\%$ » в ГП и « $-0,83 \pm 0,575\%$ » в КГ.

Таким образом, снижение уровня гликогемоглобина во всех трех группах позволяет считать, что оно было результатом влияния общей противодиабетической терапии и не было связано с действием арифона-ретарда или престариума. Отсутствие различий в степени снижения уровня HbA1c в трех группах позволяет прийти к выводу о том, что, несмотря на свое происхождение, из группы тиазидовых диуретиков арифон-ретард в отличие от других препаратов этой группы не оказывает отрицательного действия на углеводный обмен и может применяться для лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом. Во всех трех группах отмечены значительные ($P < 0,001$) изменения со стороны обмена липидов (ОХ, ЛПГП, ЛПОНП, ТГ), направленные на его улучшение. Во всех группах была отмечена тенденция к улучшению показателей ЛПВП, которая, однако, не достигла необходимой степени статистической значимости ($P > 0,05$).

Наличие однонаправленных и с количественной точки зрения одинаково выраженных изменений со стороны обмена липидов во всех трех группах позволяет считать, что причиной этих изменений являлся общий комплекс терапии, назначенной больным. То есть эти изменения не были вызваны индапамидом или периндопри-

лом. Эти же данные позволяют считать, что оба препарата метаболически нейтральны в отношении обмена липидов.

Выводы

1. Монотерапия индапамидом пролонгированного действия (Арифон-ретард производства компании Servier, Франция, по 1,5 мг 1 раз в сутки) позволяет снизить систолическое и диастолическое артериальное давление у больных сахарным диабетом типа 2 с впервые выявленной артериальной гипертензией и добиться полной нормализации артериального давления в $36,4 \pm 6,55\%$ случаев.

2. Монотерапия периндоприлом (Престариум производства компании Servier, Франция, по 4 мг 1 раз в сутки) позволяет снизить систолическое и диастолическое артериальное давление у больных сахарным диабетом типа 2 с впервые выявленной артериальной гипертензией и добиться полной нормализации артериального давления в $37,5 \pm 6,53\%$ случаев.

3. Арифон-ретард в отличие от других тиазидовых диуретиков не оказывает отрицательного действия на углеводный обмен и может применяться для лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом.

4. Арифон-ретард и Престариум при применении в качестве монотерапии артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2 показали метаболическую нейтральность в отношении обмена липидов.

Список литературы

1. Азизов В. и др., 2006.
2. <http://www.unitefordiabetes.org>
3. Аскеров М. Лечение артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2: результаты исследования «AYPARA». Баку, 2008.
4. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. // J Hypertens. — 1999. — 17: 51–183.