

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ВЕРАПАМИЛОМ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ И ИНДАПАМИДОМ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Е.М. Идрисова, Т.П. Калашникова*, Е.И. Мананко, Е.В. Воробьева

Сибирский государственный медицинский университет, 634050 Томск, Московский тракт, 2

Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии верапамилом пролонгированного действия и индапамидом пролонгированного действия у больных метаболическим синдромом

Е.М. Идрисова, Т.П. Калашникова*, Е.И. Мананко, Е.В. Воробьева

Сибирский государственный медицинский университет, 634050 Томск, Московский тракт, 2

Цель. Изучить влияние комбинированной терапии верапамилом пролонгированного действия (Изоптин SR) и индапамидом пролонгированного действия (Арифон ретард) на артериальное давление (АД), состояние углеводного, липидного и электролитного обменов у больных метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. Обследовали 20 женщин с МС в возрасте 35-65 лет. На протяжении 24 нед им назначали комбинацию верапамила ретард и индапамида ретард. До и после лечения всем пациентам проводили суточное мониторирование АД (СМАД), исследовали липидный профиль, определяли сывороточные уровни электролитов и глюкозы.

Результаты. Целевой уровень систолического АД (САД) достигнут у 90% больных, диастолического АД (ДАД) – у 75%. По данным СМАД, указанная комбинация эффективно снижала уровни САД, ДАД и пульсового АД, а также индексы времени и площади АД, не оказывая негативного влияния на профиль АД. Препараты не ухудшали показатели углеводного, липидного, электролитного обменов.

Заключение. Высокая антигипертензивная эффективность и метаболическая нейтральность комбинации верапамила ретард и индапамида ретард позволяют использовать ее у пациентов с МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, верапамил, индапамид.

РФК 2008;4:32-35

Antihypertensive efficacy of verapamil plus indapamide in patients with metabolic syndrome

Е.М. Idrisova, Т.П. Kalashnikova*, Е.И. Mananko, Е.В. Vorobyeva

Siberian State Medical University, Moscovsky tract 2, Tomsk, 634050 Russia

Aim. To study effect of combination of verapamil retard (Isoptinum SR) with indapamide retard (Arifon retard) on blood pressure (BP) level as well as lipid profile, glucose and electrolytes serum level in patients with metabolic syndrome (MS).

Material and methods. 20 women of 35-65 y.o. with MS were examined. The combination of verapamil retard and indapamide retard were prescribed to patients during 24 weeks. Ambulatory BP monitoring (ABPM), lipid profile tests, electrolytes and glucose serum level tests were performed in all patients initially and after treatment.

Results. Target systolic BP (SBP) was achieved in 90% of patients. Target diastolic BP (DBP) was achieved in 75% of patients. Drug combination effectively reduced SBP, DBP and pulse BP levels and improved other BP indices. This drug combination did not affect BP profile as well as glucose and electrolytes serum level, lipid profile.

Conclusion. High antihypertensive efficacy and metabolic neutrality of verapamil retard and indapamide retard allows to use this combination in patients with MS.

Keywords: metabolic syndrome, arterial hypertension, verapamil, indapamide.

Rational Pharmacother. Card. 2008;4:32-35

*Автор, которому следует направлять корреспонденцию (Corresponding author): E-mail: kalashnikova-t@mail.ru

Метаболический синдром (МС) в последние годы привлекает пристальное внимание врачей различных специальностей. Причина тому - высокая распространенность МС во взрослой популяции (до 24%), особенно среди лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (до 60%) [1]. Выделение МС в отдельное состояние имеет большое клиническое значение. С одной стороны, это состояние является обратимым, т.е. при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений. С другой стороны, оно предшествует развитию таких болезней, как сахарный диабет 2-го типа и атеросклероз, являющихся в настоящее время основными причинами смертности [2]. МС – это сложный симптомокомплекс, представляющий собой сочетание артериальной гипертензии (АГ), абдоминально-висцерального ожирения, дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе (НТГ),

инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, гиперурикемии, микроальбуминурии и патологии гемостаза [3]. В основе патогенеза АГ при МС лежит инсулинорезистентность и вызванная ею компенсаторная гиперинсулинемия. Инсулин повышает реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах почек, что приводит к гиперволемии и повышению содержания натрия и кальция в стенках сосудов, спазму последних и повышению общего периферического сопротивления (ОПС). Инсулин повышает активность симпатической нервной системы, что также ведет к увеличению сердечного выброса, спазму сосудов и повышению ОПС. Действуя как митогенный фактор, инсулин усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, сужая их просвет и еще более повышая ОПС. Повышенное ОПС приводит к снижению почечного кровотока, что вызывает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и формирование АГ

[4]. Течение АГ при МС нередко приобретает трудно-управляемый характер. У 40-60% больных монотерапия неспособна стабилизировать артериальное давление (АД) на уровне целевых значений [5]. В отечественных и зарубежных рекомендациях по лечению АГ обосновано преимущество рациональной комбинированной терапии, действующей на разные звенья патогенеза этого заболевания [6].

Сочетание антагониста кальция и диуретика появилось в списке эффективных комбинаций только в рекомендациях ВНОК 2004 г. В настоящее время в литературе не встречается упоминаний об исследовании данной комбинации у больных с МС, что и послужило поводом для проведения данного исследования.

Цель исследования – изучение влияния комбинированной терапии Изоптином SR в дозе 240 мг/сут (ЭБ-БОТТ Лэбораториз, США) и Арифоном-ретард в дозе 1,5 мг/сут (Сервье, Франция) на уровни АД, глюкозы, липопротеидов и электролитов в сыворотке крови у пациентов с МС.

Материал и методы

В исследование включены 20 женщин с МС в возрасте 35-65 лет. Диагноз МС был установлен по критериям АТР III (2001 г.). Обязательным критерием включения было наличие АГ. Наличие сахарного диабета явилось критерием исключения.

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $50,3 \pm 7,1$ лет при анамнестической длительности АГ $11,9 \pm 7,0$ лет. Уровень систолического АД (САД), по данным офисных измерений, в среднем по группе составил $156,8 \pm 20,7$ мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) – $98,6 \pm 9,5$ мм рт.ст. Индекс массы тела в среднем составил $32,9 \pm 3,6$ кг/м², средний показатель окружности талии – $105,2 \pm 11,8$ см.

После 2-недельного перерыва в антигипертензивной терапии проводили офисное измерение САД и ДАД, антропометрию. Также проводили суточное мониторирование АД (СМАД) в течение 24 часов с помощью системы "Space Labs Medical 90702" (США). Лабораторное обследование включало определение уровней общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), калия. Уровень глюкозы в крови определялся через 2 часа после сахарной нагрузки в ходе стандартного теста толерантности к глюкозе.

Исследование суточного профиля АД (СП АД) проводилось с интервалами 15 мин днем и 30 мин ночью. Рассчитывался комплекс показателей согласно [7]. Определяли средние значения САД и ДАД; пульсовое АД (ПАД); "нагрузку давлением" по индексу времени (ИВ) и нормированному индексу площади (ИП); вариабельность АД (В); суточный ритм (СР) АД. За нор-

мальный СР принимали значения степени ночного снижения (СНС) АД, равные 10-20% [7]. ПАД считалось повышенным при его значениях больше 53 мм рт.ст. [8]. Кроме того, рассчитывали показатели, характеризующие подъем АД с 6 до 10 ч утра, величину (ВУП) и скорость (СУП) утреннего подъема САД и ДАД [9]. После этого больным назначали Изоптин SR 240 мг однократно утром. Впоследствии каждые 3-5 дней проводили офисное измерение АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), регистрацию ЭКГ. Критерием эффективности было достижение целевого уровня АД < 140/90 мм рт.ст. При отсутствии достижения целевых уровней АД через 4 нед терапии добавляли Арифон ретард по 1,5 мг утром 1 раз в день. Через 24 нед комбинированной терапии повторяли СМАД, определение уровней ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, калия, глюкозы в сыворотке крови. По данным офисного измерения АД, целевые значения не были достигнуты ни у одной пациентки на этапе монотерапии.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 for Windows. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для оценки изменений параметров на фоне лечения применяли парный непараметрический метод Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Комбинация Изоптина SR и Арифона ретард хорошо переносилась больными на протяжении 24 нед и не вызывала побочных явлений. Длительность интервала P – Q ни у одного из пациентов не превысила 0,20 секунд.

Целевой уровень САД (< 140 мм рт.ст.), по данным офисного измерения, был достигнут через 28 нед терапии у 18 из 20 (90%) больных, а ДАД (< 90 мм рт.ст.) – у 15 из 20 (75%). По данным офисных измерений, САД снизилось со $156,8 \pm 20,7$ до $132,4 \pm 17,8$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), а ДАД – с $98,6 \pm 9,5$ до $87,8 \pm 10,5$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). ЧСС исходно составила $79,2 \pm 8,6$ уд/мин, через 28 нед терапии она снизилась до $73,4 \pm 6,9$ уд/мин ($p < 0,001$).

По данным СМАД, отмечено статистически значимое снижение среднего САД за сутки, день и ночь на 16,1, 17 и 13 мм рт.ст., соответственно. Среднесуточное, дневное и ночное ДАД снизилось на 7,3, 7,9 и 4,8 мм рт.ст. На фоне лечения отмечался статистически значимый антигипертензивный эффект в отношении как САД (табл. 1), так и ДАД (табл. 2).

"Нагрузка давлением", судя по показателям ИВ и ИП, значительно уменьшилась для средних САД и ДАД за сутки, день и ночь. Статистически значимого изменения показателей вариабельности АД не было отмечено. Средняя по группе СНС САД исходно составляла

Таблица 1. Динамика САД по данным суточного мониторингирования на фоне терапии Изоптином SR и Арифеном ретард (n=20)

Показатель	Исходно	Через 24 нед терапии
САДсутки, мм рт.ст.	144,0±8,1	127,9±8,4***
САДдень, мм рт.ст.	146,5±7,5	129,5±8,2***
САДночь, мм рт.ст.	132,7±15,6	119,7±11,3**
В САДсутки, мм рт.ст.	15,1±3,5	13,0±3,3
В САДдень, мм рт.ст.	13,8±3,7	12,4±3,9
В САДночь, мм рт.ст.	11,9±4,8	11,0±4,2
ИБ САДсутки, %	65,5±16,8	24,7±19,2***
ИБ САДдень, %	64,3±15,1	20,8±19,4***
ИБ САДночь, %	70,7±34,0	47,1±31,5*
ВУП САД, мм рт.ст.	46,7±20,2	40,2±12,9
СУП САД, мм рт.ст./ч	10,4±4,5	8,9±2,9
ИП САДсутки, мм рт.ст./ч	179,5±74,5	53,6±63,1***
ИП САДдень, мм рт.ст./ч	272,2±140,3	53,2±119,0***
ИП САДночь, мм рт.ст./ч	98,1±75,1	34,6±40,6**
Здесь и в табл. 2, 3 * - p<0,05 в сравнении с исходными значениями; ** - p<0,01 в сравнении с исходными значениями; *** p<0,001 в сравнении с исходными значениями		

Таблица 2. Динамика ДАД по данным суточного мониторингирования на фоне терапии Изоптином SR и Арифеном ретард (n=20)

Показатель	Исходно	Через 24 нед терапии
ДАДсутки, мм рт.ст.	88,9±5,7	81,6±18,0**
ДАДдень, мм рт.ст.	90,9±6,0	83,0±17,9**
ДАДночь, мм рт.ст.	78,6±7,9	73,8±19,0*
В ДАДсутки, мм рт.ст.	12,0±2,4	11,3±2,8
В ДАДдень, мм рт.ст.	11,2±2,6	10,8±3,2
В ДАДночь, мм рт.ст.	8,1±2,6	9,0±3,4
ИБ ДАДсутки, %	51,4±18,8	21,3±20,0***
ИБ ДАДдень, %	53,1±20,6	20,9±19,8***
ИБ ДАДночь, %	42,8±32,8	22,6±26,7*
ВУП ДАД, мм рт.ст.	36,0±12,7	30,2±10,8
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	10,3±3,6	8,6±3,2
ИП ДАДсутки, мм рт.ст./ч	180,7±79,1	84,7±92,3**
ИП ДАДдень, мм рт.ст./ч	118,1±58,3	49,0±60,8**
ИП ДАДночь, мм рт.ст./ч	62,6±42,2	35,7±34,7*

9,6±8,1%, СНС ДАД – 13,4±8,4%, и на фоне терапии эти показатели достоверно не изменялись. На фоне терапии отмечено статистически значимое снижение среднего ПАД как в дневные, так и в ночные часы.

Динамика лабораторных показателей представлена в табл. 3.

Обсуждение

Результаты исследования продемонстрировали, что

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии Изоптином SR и Арифеном ретард (n=20)

Показатель	Исходно	Через 24 нед терапии
ОХС, ммоль/л	6,2±1,1	6,3±1,0
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,0±1,1	3,9±1,1
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,3	1,5±0,4*
ТГ, ммоль/л	1,8±0,6	1,9±0,6
Глюкоза через 2 ч после сахарной нагрузки, ммоль/л	6,0±1,6	6,0±2,1
Калий, ммоль/л	4,3±0,6	4,2±0,4

комбинация Изоптина SR с Арифеном ретард, применяемая у пациентов с МС, обладает достаточным антигипертензивным эффектом. Она эффективно снижает САД и ДАД и существенно улучшает ИВ и ИП – показатели нагрузки давлением.

Данная комбинация снижала ПАД на протяжении суток, что имеет большое значение, т.к. повышение ПАД ассоциируется с возрастанием частоты органических поражений и неблагоприятным прогнозом заболевания [8]. Отсутствие ухудшения суточного профиля АД является немаловажным положительным моментом лечения. Однократный прием вышеуказанной комбинации обеспечивает достаточный и равномерный антигипертензивный эффект на протяжении суток.

Важным результатом явилось и достижение целевых уровней АД у большинства пациентов с МС. Это особенно актуально, учитывая многогранность патогенеза АГ у данной категории пациентов. Комбинация Изоптина SR и Арифона ретард подтвердила свою метаболическую нейтральность, несмотря на наличие в ее составе диуретика. Данный факт согласуется с литературными данными о безопасности применения Арифона ретард [10, 11]. Более того, на фоне проводимой терапии отмечено повышение антиатерогенной фракции ХС ЛПВП, что свидетельствует о снижении коронарного риска [12] у больных МС, учитывая наличие у них атерогенного липидного профиля.

Заключение

Применение комбинации Изоптина SR с Арифеном ретард у пациентов с МС обеспечивает достоверное снижение систолического, пульсового и диастолического АД. Данный эффект при однократном приеме препаратов сохраняется на протяжении суток. Отсутствие неблагоприятного влияния на суточный профиль АД, высокая частота достижения целевого уровня АД являются неоспоримыми преимуществами данной комбинации. Учитывая хорошую переносимость и метаболическую нейтральность, можно рекомендовать данную комбинацию для лечения пациентов с МС.

Литература

1. Мамедов М.Н. Алгоритмы диагностики и лечения метаболического синдрома в клинко-амбулаторных условиях. Кардиология 2005;(5):92-100.
2. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика; 2004.
3. Бутрова С.А. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета. Consilium medicum 2003;5(9):524-8.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., редакторы. Ожирение. М.: МИА; 2006.
5. Ольбинская Л.И., Боченков Ю.В., Железных Е.А. Фармакотерапия больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом. Врач 2001;(4):19-21.
6. Чихладзе Н.М., Самедова Х.Ф., Блинова Е.В. и др. Эффективность применения комбинации трандолаприла и верапамила SR у больных артериальной гипертонией. Кардиоваск тер профилактик 2007;(2):12-17.
7. Арабидзе Г.Г., Атьков О.Ю., редакторы. Суточное мониторирование АД (методические вопросы). М: РКНПК; 1997.
8. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C. et al. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. Hypertension 1998;32(6):983-8.
9. Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В., Зелвеян П.А. и др. Методические подходы в оценке утреннего подъема артериального давления у больных гипертонической болезнью. Тер арх 2004;(4):65-9.
10. Мамедов М.Н. Артериальная гипертония в рамках метаболического синдрома: особенности течения и принцип медикаментозной коррекции. Кардиология 2004;(4):95-100.
11. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Российская доказательная медицина – программа МИНОТАВР: преимущества ретардной формы индапамида при лечении метаболического синдрома. Consilium medicum 2006;8(5):46-50.
12. Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Дислипидемии: липиды и липопротеины, метаболизм и участие в атерогенезе. РМЖ 2000;8(7):269-75.