

Влияние фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом и валсартана в комбинации с индапамидом на функциональное состояние почек у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией

Т.В. Малых, А.П. Бабкин*

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко. Воронеж, Россия

Effects of the fixed-dose combination therapy with indapamide and valsartan on renal function in patients with Type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension

T.V. Malykh, A.P. Babkin*

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy. Voronezh, Russia

Цель. Изучить влияние комбинированной антигипертензивной терапии (КАГТ) (Нолипрелом А форте, Валсаторс в комбинации с индапамидом) и оценить динамику функционального состояния почек у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией (СД-2 + АГ).

Материал и методы. Обследованы 40 пациентов с СД-2 + АГ, которые были рандомизированы на 2 группы (гр.). Пациенты I гр. получали Нолипрел А форте, II гр. — Валсаторс в сочетании с индапамидом. Препараты назначались в течение 2 мес. Клиническая эффективность КАГТ оценивалась с помощью суточного мониторинга артериального давления (СМ АД), биохимических показателей крови, показателей функционального состояния почек до и через 8 нед. лечения.

Результаты. Терапия этими препаратами отличалась значительным снижением АД, улучшением циркадных профилей АД, метаболической нейтральностью. Лечение Нолипрелом А форте привело к существенному улучшению циркадных профилей АД, достоверному улучшению показателей функционального состояния почек по микроальбуминурии, пробе Реберга-Тареева на 11 мл/мин $\pm$ 0,56, по формуле Кокрофта-Гаулта на 12 мл/мин $\pm$ 0,36, по формуле MDRD на 10 мл/мин/1,73 м² $\pm$ 0,16.

Заключение. У больных СД-2 + АГ прием Нолипрела А форте достоверно улучшает функциональное состояние почек.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Aim. To study the effects of the fixed-dose combination antihypertensive therapy (noliprel A forte, valsartan, and indapamide) and the renal function dynamics in patients with Type 2 diabetes mellitus (DM-2) and arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, 40 patients with DM-2 and AH were randomised into two groups: Group I received noliprel A forte, and Group II received valsartan and indapamide for two months. The clinical effectiveness of the fixed-dose combination antihypertensive therapy was assessed by 24-hour blood pressure monitoring (BPM), blood biochemistry, and renal function parameters measured at baseline and 8 weeks after the start of the treatment.

Results. The treatment was associated with a substantial reduction in BP levels, improved circadian BP profiles, and metabolic neutrality. The therapy with noliprel A forte resulted in markedly improved circadian BP profiles and renal function, as demonstrated by the microalbuminuria dynamics (Rehberg-Tareev test: by 11 $\pm$ 0,56 ml/min; Cockcroft-Gault formula: by 12 $\pm$ 0,36 ml/min; MDRD formula: by 10 $\pm$ 0,16 ml/min/1,73 m²).

Conclusion. In patients with DM-2 and AH, the therapy with noliprel A forte significantly improved renal function parameters.

Key words: Arterial hypertension, Type 2 diabetes mellitus, ACE inhibitors.

©Коллектив авторов, 2011

E-mail: babkinap@mail.ru

Тел./факс: 8 4732 273 41 82

[Малых Т.В. — аспирант кафедры, Бабкин А.П. (*контактное лицо) — заведующий кафедрой поликлинической терапии].

Сахарный диабет 2 типа (СД-2) является самым распространенным заболеванием эндокринной системы. Неблагоприятный прогноз у больных СД-2 определяется главным образом развитием макро- и микро-сосудистых осложнений [1-4]. Причиной развития макрососудистых осложнений является атеросклеротическое поражение основных артериальных бассейнов, приводящее к развитию ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений, cerebro-vasкулярной болезни (ЦВБ) и облитерирующего поражения артерий нижних конечностей. В основе развития микро-сосудистых осложнений лежит специфическое для СД поражение сосудов микроциркуляторного русла (МЦР), связанное с утолщением базальных мембран капилляров. Важнейшими клиническими проявлениями микроангиопатии являются диабетическая нефропатия и ретинопатия.

Наибольшую угрозу для жизни больных СД представляет диабетическое поражение почек, которое длительное время остается незамеченным и приводит к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) [5-8]. Происходящий "каскад" патофизиологических явлений в почках при СД-2 — внутриклубочковая гипертензия, гиперфильтрация, МАУ, обусловлен, прежде всего, длительным воздействием гипергликемии. Доказано, что именно гипергликемия является пусковым фактором, инициирующим функциональные нарушения почек и структурные изменения почечной ткани на ранних стадиях диабетической нефропатии [11-13]. МАУ — маркер эндотелиальной дисфункции (ЭД), является ранним, сильным и независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и прогрессирования ХПН, в т.ч. у больных СД-2.

Коррекция артериального давления (АД) у больных СД — не менее важная задача, чем компенсация метаболических нарушений, и должна проводиться одновременно с ней. В соответствии с результатами многоцентровых рандомизированных исследований: HOT (Hypertension Optimal Treatment Study), UKPDS 36 (UK Prospective Diabetes Study), UKPDS 38, целевой уровень АД у больных СД-2 должен быть $\leq 130/80$ мм рт. ст. [7,11,12]. Более низкое снижение АД показано больным СД с высоким риском макроангиопатий, включая ССЗ и ЦВЗ, а также при патологии периферических сосудов. Одним из основных факторов риска (ФР) развития АГ является избыточное потребление с пищей поваренной соли. В ряде работ показано, что избыточное потребление поваренной соли может быть связано со снижением вкусовой чувствительности рецепторов языка к хлориду натрия, что вызывает непроизвольное увеличение его потребления. Результатом этого служит повышение чувствительности гладкомышечных клеток (ГМК) артериол к действию прессорных факторов, главным образом к норадреналину, ангиотензину II и повышению АД. Рекомендации по снижению суточного потребления поваренной соли зачастую оказываются малоэффек-

тивными ввиду повышенного порога вкусовой чувствительности к NaCl у значительной части больных СД. Открытыми остаются вопросы оценки эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) и качества жизни (КЖ) у больных СД с различной вкусовой чувствительностью к поваренной соли [9,10].

Необходимым требованием к антигипертензивным препаратам (АГП), которые выбраны для лечения больных СД, является их патогенетическая направленность на снижение или устранение признаков поражения органов-мишеней (ПОМ).

К таким препаратам относятся ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА), и, в меньшей степени, антагонисты кальция (АК). В качестве препарата, оказывающего антигипертензивный эффект рассматривается применение у больных с такой патологией индапамида.

Большинству больных для достижения целевого АД необходимо назначение комбинированной АГТ (КАГТ) с участием диуретика (Д).

Цель исследования — изучение влияния КАГТ Нолипрелом® А форте, Валсаторсом в комбинации с индапамидом и оценка динамики функционального состояния почек у больных СД-2 в сочетании с АГ (СД-2 + АГ).

Материал и методы

Обследованы 40 пациентов с СД-2 + АГ 1-2 степени (ст.). Средний возраст пациентов — $63,2 \pm 1,2$ лет, длительность СД-2 — $7,0 \pm 0,69$ лет. Для коррекции углеводного обмена 24 (60 %) больных принимали Диабетон МВ в дозе 30 мг/сут., 8 (20 %) — манинил в дозе 3,5 мг/сут., и 8 (20 %) — глидиаб в дозе 80 мг/сут. Лечение СД в процессе исследования не менялось.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы (гр.) (по $n=20$ в каждой), сопоставимые по возрасту, полу, длительности заболевания. Пациенты I гр. получали фиксированную комбинацию 2 препаратов — периндоприла 5 мг и индапамида 1,25 мг (Нолипрел® А форте, Лаборатории Сервье, Франция), пациенты II гр. — комбинацию валсартана 160 мг/сут. (Валсаторс) и индапамида 1,5 мг/сут. Препараты назначались в течение 2 мес. Больные за 2 нед. до включения в исследование прекращали регулярный прием АГП, включая тиазидные Д (тД), за исключением ситуационного сублингвального приема нифедипина в дозе 5 мг/сут. или каптоприла 5 мг/сут. при чрезмерном повышении АД.

Всем больным дважды выполняли суточное мониторирование (СМ) АД на аппарате АВРМ-04 (Венгрия) по общепринятой методике (Ж.Д.Кобалава, Ю.В.Котовская, 1999). В динамике (до и через 2 мес. лечения) проводились биохимические исследования крови с определением уровней липидного, углеводного, пуринового обменов и свертывающей системы крови. Определяли МАУ количественным методом. Функциональное состояние почек оценивалось по показателям скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определяемой по пробе Реберга-Тареева, формулам Кокрофта-Гаулта, MDRD (Modification of Diet in all Disease Study) 2002. Также производился расчет реабсорбции с учетом показателей минутного диуреза.

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых гр.

Признаки	Гр I (Нолипрел® А форте) M±m	Гр. II (Валсаторс и индапамид) M±m
Возраст (лет)	63,2±1,22	63,1±1,20
Мужчин, n (%)	3 (15 %)	2 (10 %)
Женщин, n (%)	17 (85 %)	18 (90 %)
Рост (см)	163,9±1,09	163,7±1,08
Вес (кг)	84,85±1,19	84,7±1,13
ИМТ (кг/м2)	31,3±0,57	31,1±0,57
Длительность АГ, лет	7,4±0,96	7,7±0,69
Длительность СД, лет	7,7±0,96	8,05±0,69

Таблица 2

Динамика СМАД и показателей функции почек у больных СД-2 + АГ при лечении Нолипрелом® А форте и Валсаторсом с индапамидом.

Показатели	I гр.		II гр.	
	до лечения M±m	после лечения M±m	до лечения M±m	после лечения M±m
СрСАД, мм рт.ст.	152,75±1,5	128,4±0,9**	153,2±2,3	133,7±0,9**
СрДАД, мм рт.ст.	88,95±1,9	75,45±0,7**	89,15±1,1	77,85±0,6**
СрСАДАП, мм рт.ст.	156,9±1,7	123,0±1,1**	161,1±2,2	137,0±0,9**
СрДАДАП, мм рт.ст.	91,65±1,6	79,4±0,8**	101,6±1,1	83,95±2,6**
СрСАДПП, мм рт.ст.	144,65±2,0	120,3±0,9**	160,0±3,3	125,7±1,0**
СрДАДПП, мм рт.ст.	82,9±2,7	68,45±0,9**	99,6±2,1	73,65±0,5**
СИ САД, мм рт.ст.	7,76±1,0	10,0±0,6*	7,7±1,0	8,18±0,7
СИ ДАД, мм рт.ст.	9,98±1,9	13,3±0,8*	9,99±1,9	9,87±0,8

Примечание: достоверность различий показателей в сравниваемых гр. до и после лечения: * - p<0,05, ** - p<0,01.

Таблица 3

Динамика ЦП АД в гр. лечения

Характер ЦП	I гр.		II гр.	
	до лечения n (%)	после лечения n (%)	до лечения n (%)	после лечения n (%)
Dipper	4 (20 %)	15 (75 %)	4 (20 %)	8 (40 %)
Non-dipper	10 (50 %)	5 (25 %)	11 (55 %)	9 (45 %)
Over-dipper	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Night-peaker	6 (30 %)	0 (0 %)	5 (25 %)	3 (15 %)

Порог вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) определяется по методу Henkin R. путем нанесения раствора хлорида натрия в возрастающей концентрации на передне-боковую поверхность языка. Для тестирования использовали набор из 12 разведений NaCl от 0,02 % до 2,54 % с двукратным увеличением концентрации в каждой последующей пробе. За ПВЧПС принимают наименьшую концентрацию, при которой обследуемый ощущает вкус соли. Низкому ПВЧПС соответствуют значения < 0,16 %, среднему — 0,16 %, высокому ПВЧПС ≥ 0,32 %.

Выполнена статистическая обработка результатов исследования. Использовали пакет программ Statistica 6,0. Достоверность различий между выборками оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, при необходимости — критерия Манна-Уитни. Результаты были представлены в виде M±m. Различия считали достоверными при p<0,05. При анализе данных применялся коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты

Клиническая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1.

Результаты лечения Нолипрелом® А форте и Валсаторсом с индапамидом у больных СД-2 + АГ приведены в таблице 2.

Оба препарата обладают достаточным антигипертензивным эффектом, при этом в I гр. больных САД ср. уменьшилось со 152,75 до 128,4 мм рт.ст. (p<0,01), ДАД ср. уменьшилось с 88,95 до 75,45 мм рт.ст. (p<0,05); во II гр. со 153,2 до 133,7 мм рт.ст. (p<0,05) и с 89,15 до 77,85 мм рт.ст. (p<0,05), соответственно.

Обращает на себя внимание тот факт, что все больные имели исходно неблагоприятные циркадные профили (ЦП) АД (преобладали “non-dipper”). В ходе лечения отмечена благоприятная тенденция, про-

Таблица 4

Динамика показателей у больных СД-2 + АГ при лечении
Нолипрелом® А форте и Валсафорсом с индапамидом

Показатели	I гр.		II гр.	
	до лечения M±m	после лечения M±m	до лечения M±m	после лечения M±m
Мочевая кислота, мкмоль/л	312,4±13,3	303,2±13,25	321,8±23,9	296,75±18,6
Холестерин, ммоль/л	5,74±0,2	5,57±0,2	5,97±0,2	5,65±0,1
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,1	1,61±0,1	1,5±0,1	1,41±0,1
ХС ЛВП, ммоль/л	1,54±0,1	1,66±0,1	1,56±0,1	1,5±0,1
ХС ЛНП, ммоль/л	3,43±0,1	3,15±0,1	3,84±0,2	3,36±0,1
КА	2,78±0,1	2,41±0,1*	3,23±0,1	2,82±0,1*
Глюкоза, ммоль/л	8,0±0,5	7,34±0,3	6,86±0,1	6,65±0,1
Фибриноген, г/л	2,52±0,1	2,51±0,1	2,2±0,2	2,43±0,1
Кр сыворотки крови, мкмоль/л	96,4±2,7	84,8±2,7**	98,8±1,9	89,35±1,0*
Кр мочи, ммоль/л	5095,0±567,7	5560±213,7	4650,0±307,0	5540,0±430,7
Реберг-Тареев	105,49±9,7	116,72±5,0	103,72±8,9	114,34±2,8
Кокрофт-Гаулт	71,45±3,41	83,05±4,7*	68,05±2,3	74,55±2,0
MDRD	60,55±2,57	70,4±3,1*	53,05±1,3	59,45±0,9
МАУ	25,7±0,64	20,4±1,0**	25,3±0,6	22,1±0,8*
Минутный диурез	2,16±0,1	1,76±0,1**	2,20±0,1	1,85±0,1*
Реабсорбция	97,54±0,2	98,32±0,1*	97,72±0,1	98,24±0,5

Примечание: достоверность различий показателей в сравниваемых группах до и после лечения: *- p<0,05; ** - p<0,01; ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 5

Динамика показателей функционального состояния почек (СКФ) по пробе Реберга-Тареева

СКФ	I гр.		II гр.	
	до лечения n (%)	после лечения n (%)	до лечения n (%)	после лечения n (%)
Гиперфильтрация	9 (45 %)	4 (20 %)	9 (45 %)	7 (35 %)
Нормофильтрация	1 (5 %)	14 (70 %)	2 (5 %)	7 (35 %)
Гипофильтрация	10 (50 %)	2 (10 %)	9 (45 %)	4 (30 %)

явившаяся в улучшении ЦП АД в представленных гр. больных (таблица 3).

В ходе лечения отмечено явное улучшение функционального состояния почек (таблица 4).

За период лечения в гр. Нолипрела® А форте наблюдалось достоверное уменьшение уровня креатинина (Кр) крови с 96,4±2,7 до 84,8±2,7 мкмоль/л (p<0,05), уменьшилась МАУ с 25,7±0,64 мг/сут. до 20,4±1,0 мг/сут. Отмечалось значительное улучшение фильтрационной способности почек по пробе Реберга-Тареева на 11,0 мл/мин ± 0,56, по формуле Кокрофта-Гаулта на 12 мл/мин ± 0,36, по формуле MDRD на 10 мл/мин/1,73 м² ± 0,16, что свидетельствует о явном улучшении функционального состояния почек. Соответственно отмечено улучшение процесса реабсорбции в указанной гр. больных. В гр. Валсафорса отмечена тенденция к нормализации фильтрационной способности почек (p>0,05) (таблица 5).

В I гр. пациентов и, в меньшей степени, у больных во II гр. отмечено снижение ПВЧПС, что может косвенно свидетельствовать об уменьшении потребления поваренной соли в процессе лечения.

Показатели обмена веществ — липидного, углеводного, пуринового, и свертывающей системы крови, не выявили неблагоприятных метаболических эффектов препаратов.

Обсуждение

В настоящее время закончено много многоцентровых исследований, целью которых была оценка клинической эффективности комбинированной терапии различных АГП [11-15].

Было показано, что у больных СД-2 + АГ не всегда удается достичь целевого уровня АД — 130/80 мм рт.ст. [4,8]. В большинстве работ не удалось продемонстрировать значимой нефропротекции, что является важнейшей проблемой современной клинической медицины.

В настоящей работе было показано, что Нолипрел® А форте оказал сопоставимое с комбинацией Валсафорса с индапамидом антигипертензивное действие, но продемонстрировал значительно более выраженное положительное влияние на функциональное состояние почек. В многоцентровом, рандомизированном, плацебо-контроли-

Динамика показателей ПВЧПС у больных СД-2 + АГ

ПВЧПС	I гр.		II гр.	
	до лечения n (%)	после лечения n (%)	до лечения n (%)	после лечения n (%)
< 0,16	3 (15 %)	4 (20 %)	2 (10 %)	3 (5 %)
0,16	3 (15 %)	10 (50 %)	4 (20 %)	7 (35 %)
> 0,16	14 (70 %)	6 (30 %)	14 (70 %)	10 (50 %)

руемом исследовании было подтверждено, что фиксированная комбинация периндоприла и индапамида (Нолипрел® А форте) не только позволяет достичь целевого АД у больных СД-2, но и способна замедлять прогрессирование почечного поражения, что, вероятно, связано с уменьшением внутриклубочкового давления [7-9]. В исследовании был продемонстрирован более выраженный нефропротективный эффект Нолипрела® А форте по сравнению с другими комбинациями препаратов.

Также обнаружен положительный эффект — преимущественно у больных, получавших Нолипрел®, который направлен на нормализацию ЦП АД, и, прежде всего, уменьшения числа больных с отсутствием снижения АД в ночное время, что, как известно, способствует прогрессированию ПОМ и прежде всего почек.

КАГТ Нолипрелом® и Вальсаторсом с индапамидом привела к понижению ПВЧПС. В ряде работ показано — что высокий ПВЧПС ассоциируется

с более высоким потреблением поваренной соли, что снижает эффективность АГТ [9,10].

Предложенный комплекс методов исследования функционального состояния почек позволяет, не прибегая к дорогостоящим и поэтому малодоступным методам обследования, мониторировать состояние почек в процессе лечения АГ.

Выводы

Проведенные исследования показали, что Вальсаторс в комбинации с индапамидом и Нолипрел® А форте оказали выраженный антигипертензивный эффект, проявляющийся не только в снижении средних показателей СМАД, но и в улучшении ЦП АД.

В гр. больных, получающих Нолипрел® А форте выявлено достоверное улучшение показателей фильтрационной способности почек.

КАГТ привела к улучшению ВЧПС и, вероятно, уменьшению потребления натрия с пищей, что может рассматриваться в качестве потенциального критерия эффективности проводимой терапии.

Литература

- Аметов А.С., Балаболкин М.И., Моисеев В.С. Сахарный диабет II типа: метаболический аспект и сосудистые осложнения. Клин фармакол тер 2006; 3: 64-5.
- Громнацкий Н.И., Мельчинская Е.Н. Состояние липидного обмена у больных сахарным диабетом с сопутствующей гипертонической болезнью. Диагностика, первичная и вторичная профилактика ИБС и гипертонической болезни: (клинико-экспериментальное исследование). Курск 2008; 35-7.
- Демидова Т.Ю. Особенности патогенеза артериальной гипертонии и применения ингибиторов АКФ у больных с различными клиническими формами сахарного диабета II типа. Автореф дис канд мед наук. Москва 2007.
- Джонссон Д., Деркс Ф. Гипертензия и диабет. Диабетогрфия 2007; 2: 4-6.
- Зимин Ю.В. Артериальная гипертония при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор). Тер архив 2008; 10:15-20.
- Ослопов В.Н., Талантов В.В., Хасанов Э.Н. Взаимосвязь артериальной гипертензии и сахарного диабета с позиций нарушения транспорта ионов через мембрану клетки. Акт. вопросы клинич. диабетологии. Научные труды. Казань 2006; 3: 22-7.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Артериальная гипертензия при сахарном диабете. РМЖ 2009; 340-4.
- Шестакова М.В. Артериальная гипертония и сахарный диабет: механизмы развития и тактика лечения. Сахарный диабет 2003; 3: 19-23.
- Пат. № 2296502. Способ определения порога чувствительности артериального давления к солевой нагрузке. А.П.Бабкин, В.Н.Старов, В.В.Гладких, Е.В.Игнатова. М. 2007; опубл. 15.02.2006.
- Бабкин А.П., Игнатова Е.В. Оценка эффективности антигипертензивной терапии у больных с метаболическим синдромом с различной вкусовой чувствительностью к поваренной соли. 13 Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": сб материалов конгресса. М 2006; 356.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике. Под ред. В.С.Моисеева, Р.С. Карпова. М: Реафарм 2004; 384.
- Alessandrini P, McRae J, Feman S, FitzGerald GA. Thromboxane biosynthesis and platelet function in Type I diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 319: 208-12.
- Andersen AR, Sandahl Christiansen J, Andersen JK, et al. Diabetic nephropathy in type I (insulin-dependent diabetes): an epidemiological study. Diabetologia 2007; 37: 1499-504.
- Anderson S, Brenner BM. Experimental diabetes and hypertensive vascular disease. In: Hypertension Pathophysiology, Diagnosis and Management. Ed. by Laragh J.H., Brenner B.M. New York: Raven Press 2009; 1677-87.
- Barkis GL. Pathogenesis of hypertension in diabetes. Diabetes Rev 2010; 3: 460-76.

Поступила 11/05-2011