

группе больных с центральной дегенерацией сетчатки (макулодистрофия не является причиной, вызванной СД). В этой группе у 3 больных наблюдали повышение остроты зрения от 0,6 до 0,8. Это, по-видимому, связано с улучшением липидного обмена у этих больных [1, 7]. У остальных пациентов состояние глазного дна оставалось без изменений. Сосудистые изменения на глазном дне не прогрессировали в течение периода наблюдения. Острота зрения у обследованных сохранялась на прежнем уровне (см. таблицу).

Несмотря на небольшой срок наблюдения, у больных с СД II типа и непролиферативной ДР отмечено уменьшение количества твердых экссудативных очагов, ретинальных геморрагий в 37,5% случаев. У больных с центральной дегенерацией сетчатки наблюдали уменьшение экссудативных изменений, отека сетчатки в 25% случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Collier A., Watson H. H. K., Patrick A. W. et al. // *Diabetes Metab.* — 1989. — Vol. 15, N 6. — P. 420–425.
2. Klein R., Klein B. E., Moss S. E., Cruickshanks K. J. // *Arch. Ophthalmol.* — 1994. — Vol. 112, N 9. — P. 1217–1228.
3. Klein R., Klein B. E., Moss S. E., Cruickshanks K. L. // *Ophthalmology.* — 1995. — Vol. 102, N 1. — P. 7–16.
4. Lugari R., Scoccianti P., Bianco M., Dell'Anna C. // *Minerva endocr.* — 1995. — Vol. 20, N 2. — P. 127–134.
5. Martin T. L., Selby J. V., Zhang D. // *Diabetes Care.* — 1995. — Vol. 18, N 8. — P. 1124–1134.
6. Morisaki N., Yokota K., Tashiro J. et al. // *J. Amer. Geriatr. Soc.* — 1994. — Vol. 42, N 9. — P. 965–967.
7. Nagi D. K., Yudkin J. S. // *Diabetes Care.* — 1993. — Vol. 16, N 4. — P. 621–629.
8. Porta M. // *Eur. J. Ophthalmol.* — 1993. — Vol. 3, N 4. — P. 207–215.
9. Sharp P. S. // *Metabolism.* — 1995. — Vol. 44, N 10. — Suppl. 4. — P. 72–75.
10. Tan M. H., Mac Lean D. R. // *Clin. invest. Med.* — 1995. — Vol. 18, N 4. — P. 240–246.

Поступила 27.01.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 615.225.2.03:616.379-008.64-06:616.12-008.331.1].036

А. С. Аметов, Е. В. Губина

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АЛТИАЗЕМА РР У БОЛЬНЫХ ИНСУЛИННЕЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В СОЧЕТАНИИ С МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПО ДАННЫМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. А. С. Аметов) РМАПО, Диабетологический отдел Воронежского областного клинического лечебно-диагностического центра (главный врач С. Л. Петросян)

Алтиазем РР — селективный блокатор медленных кальциевых каналов, относящийся к группе бензодиазепинов пролонгированного действия, который используют для лечения артериальной гипертензии (АГ). У 20 больных инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД) в сочетании с мягкой и умеренной АГ изучали эффективность и переносимость 3-месячной монотерапии алтиаземом РР (в дозе 180–360 мг в сутки). При проведении острого фармакологического теста с помощью суточного мониторирования АД установлено, что на кратность приема алтиазема РР достоверно влияли тяжесть АГ ($r = 0,68$) и характер суточного ритма АД ($r = 0,83$). При суточном мониторировании АД через 3 мес лечения выявлено достоверное снижение среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей АД. У 75% больных диастолическое АД нормализовалось, а у 25% снизилось на 10 мм рт. ст. и более. Установлено достоверное снижение "нагрузки давлением" в дневные и ночные часы на 29,1 и 31,3% соответственно, уменьшение патологически повышенной суточной вариабельности систолического АД на 12,5% в период бодрствования и на 9,8% в период сна. Частота сердечных сокращений достоверно не изменялась. Не выявлено отрицательного влияния препарата на нормальный двухфазный ритм АД. Алтиазем РР снижал утренний пик АД, существенно не меняя величину и скорость повышения АД в ранние утренние часы. Отрицательного влияния алтиазема РР на углеводный и липидный обмен не установлено. Препарат был отменен только у 1 пациентки в связи с выраженными головными болями. Полученные данные подтверждают высокую эффективность и хорошую переносимость алтиазема РР в монотерапии АГ у больных ИНСД.

Althiazem PP is a selective blocker of slow calcium channels belonging to long-acting benzodiazepines, used for treating arterial hypertension. The efficacy and tolerance of 3-month monotherapy with althiazem PP in a daily dose of 180–360 mg was studied in 20 patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) combined with mild and moderate arterial hypertension. Acute drug test with daily arterial pressure (AP) monitoring showed that the number of the drug doses was determined by the severity of arterial hypertension and the circadian rhythm ($r=0.68$ and $r=0.83$, respectively). Daily monitoring of AP showed a significant decrease in the mean 24-h, mean daily, and mean nightly AP values. Diastolic AP normalized in 75% patients and decreased by 10 mm Hg and more in 25%. "Pressure loading" in the daytime and at night decreased by 29.1 and 31.3%, respectively. Increased variability of systolic AP for 24-h period decreased by 12.5% during awakening hours and by 9.8% during sleeping. Heart rate virtually did not change. The drug exerted no negative effects on normal biphasic AP rhythm. Althiazem PP decreased the morning AP peak without notably changing the extent and rate of AP rises during the early morning hours. The drug had no negative effects on carbohydrate and lipid metabolism. Althiazem PP therapy had to be discontinued in only one female patient because of strong headaches. These data confirm high efficacy and good tolerance of althiazem PP as monotherapy for arterial hypertension in patients with NIDDM.

Препаратами выбора в лекарственной терапии артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с неосложненным инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД) являются пролонгированные ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента и

антагонисты кальция [3]. Данные группы лекарственных средств дают мощный кардиопротективный и нефропротективный эффект и не оказывают отрицательного влияния на углеводный и липидный обмен [5, 6].

Алтиазем РР ("Berlin-Chemie"/"Menarini Group"; Германия/Италия) является селективным блокатором медленных кальциевых каналов группы бензодиазепинов пролонгированного действия. Вопросам проведения клинических испытаний данного лекарственного средства у больных АГ в сочетании с ИНСД и посвящена настоящая статья.

Целью клинического испытания явилось определение эффективности гипотензивного действия алтиазема РР на суточную динамику артериального давления (АД) и переносимости препарата в группе больных ИНСД со стабильной мягкой (диастолическое АД—ДАД — 90—104 мм рт. ст.) и умеренной (ДАД 105—110 мм рт. ст.) АГ.

Материалы и методы

В открытое контролируемое исследование включили 20 больных ИНСД (6 мужчин и 14 женщин) со стабильной АГ. Продолжительность АГ составила от 1 года до 15 лет, ИНСД — от 1 года до 10 лет. На диете находились 7 пациентов, на диете с применением манинила (1—3 таблетки по 3,5 мг в день) — 13 больных. Средний возраст пациентов составил 46 ± 5 лет. Все пациенты имели избыточную массу тела.

За 10 дней до включения в исследование, проводившееся на добровольной основе, пациенты не принимали гипотензивных средств (разрешали прием клофелина при повышении АД более 200/100 мм рт. ст.). У больных оценивали исходную тяжесть АГ и возможность участия в исследовании. Критериями исключения из исследования явились тяжелые нарушения функции печени и почек, вторичная или прогрессирующая АГ, тяжелая сердечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада II—III степени, инфаркт миокарда и(или) инсульт в течение последних 3 мес, склонность к ангионевротическим отекам, декомпенсация углеводного обмена, массивное ожирение, беременность или лактация. Диагноз, степень тяжести АГ, ИНСД и уровень компенсации углеводного обмена оценивали в соответствии с критериями ВОЗ (1980 г.).

Для диагностики ожирения использовали индекс массы тела (ИМТ), который определяли как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. Умеренное ожирение диагностировали при ИМТ 25—30 кг/м², выраженное — при ИМТ 30—40 кг/м², массивное — при ИМТ > 40 кг/м².

Гипотензивное действие алтиазема РР изучали по динамике АД пациентов исследуемой группы до начала лечения, в 1-й день приема препарата (острый фармакологический тест — ОФТ) и через 3 мес монотерапии данным лекарственным средством с помощью монитора АД "Spacelabs 90207" по осциллометрическому методу. Суточное мониторирование АД (СМ АД) проводили амбулаторно. В дневное время (с 6 до 22 ч) АД регистрировали через 30 мин, ночью (с 22 до 6 ч) — через 1 ч. Рассчитывали максимальные и средние величины систолического АД (САД), ДАД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) за сутки, день и ночь. "Нагрузку давлением" оценивали по индексу времени (ИВ) гипертонии [1] — проценту значений АД более 140/90 мм рт. ст. днем и 120/80 мм рт. ст. ночью. Выраженность двухфазного ритма АД оценивали по суточному индексу (СИ) — степени снижения САД и ДАД (в %) в пе-

риод сна по сравнению с периодом бодрствования. Величину утреннего повышения АД рассчитывали как разницу между максимальным и минимальным значениями АД в период с 4 до 10 ч отдельно для САД и для ДАД, скорость утреннего повышения АД — как отношение величины утреннего повышения АД к времени роста АД. Вариабельность САД, ДАД и ЧСС в период бодрствования и сна определяли как стандартное отклонение от средних значений.

Для определения чувствительности пациентов к алтиазему РР, установления дозы и кратности приема препарата для длительного лечения проводили ОФТ с использованием 1 капсулы данного лекарственного средства (180 мг), принятой в утренние часы. Чувствительными к алтиазему РР считали пациентов, у которых среднесуточное ДАД снижалось на 10% и более. Критерием нормализации показателей СМ АД на фоне 3-месячной монотерапии алтиаземом РР было снижение среднесуточного ИВ САД и ДАД менее 25%, удовлетворительного эффекта — снижение среднесуточного ИВ САД и ДАД на 50% и более по сравнению с исходным.

Исследовали зависимость показателей СМ АД от длительности и степени тяжести ИНСД и АГ, а также от уровня компенсации углеводного обмена.

Переносимость алтиазема РР оценивали на основании жалоб больных и лабораторных исследований (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ): "очень хорошая", если побочные эффекты отсутствовали; "хорошая", если побочные эффекты были нерезко выражены и не требовали коррекции дозы; "удовлетворительная", если были побочные эффекты, проходящие после коррекции дозы; "неудовлетворительная", если имели место тяжелые побочные эффекты, требующие отмены препарата.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью пакета программ "Basic Statistics for Windows" с использованием стандартных методов вариационной статистики (критерия Стьюдента), корреляционного анализа и непараметрических методов с применением критерия χ^2 .

Результаты и их обсуждение

Результаты СМ АД, проводимого до курса монотерапии алтиаземом РР, у больных исследуемой группы приведены в таблице. Анализ полученных результатов показал, что для больных ИНСД с мягкой АГ более выраженными являются повышение САД и значения систолической перегрузки, а у больных с умеренной АГ — повышение ДАД и диастолическая перегрузка. У 9 пациентов суточный профиль АД характеризовался недостаточным снижением его в ночные часы, а у 1 из них преобладала ночная гипертония, СИ был отрицательным. В соответствии с данными работы [7], ночная гипертония ассоциируется с высоким риском развития гипертонии миокарда левого желудочка, которая позволяет прогнозировать неблагоприятное течение гипертонической болезни.

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, наблюдаемые при ИНСД, вносят существенный вклад в поддержание высокого АД. Выявлена зависимость средненочных показателей САД ($r = 0,49$)

и ДАД ($r = 0,5$), максимального ночного ДАД ($r = 0,52$), ночной вариабельности САД ($r = 0,56$), дневной ($r = 0,43$) и суточной ($r = 0,54$) вариабельности ДАД от уровня инсулина. Кроме этого, выявлены зависимость средненочных показателей САД ($r = 0,44$) и ДАД ($r = 0,45$), а также ИВ повышения САД в ночные часы ($r = 0,52$) от длительности ИНСД и слабовыраженная зависимость ($r = 0,36$) максимальных значений и вариабельности САД днем, а также "нагрузки давлением" САД ночью ($r = 0,37$) от показателей глюкозы крови через 2 ч после еды.

Гипотензивное действие алтиазема РР по данным ОФТ. Чувствительными к алтиазему РР оказались 12 (60%) пациентов, участвующих в исследовании, у которых среднесуточное ДАД снизилось на 10% и более. При этом среднесуточное ДАД снизилось до 90 мм рт. ст. и менее у 10 (100%) больных с мягкой АГ и у 2 (20%) пациентов с умеренной АГ. Максимальное снижение АД отмечалось в среднем через 3 ч (у больных с мягкой АГ максимум действия препарата наблюдался несколько раньше — через 2,5 ч, а у больных с умеренной АГ — через 4 ч). Показатели снижения САД на максимуме действия суще-

ственно не различались у больных с мягкой и умеренной АГ и составили 13,8 и 14,2% соответственно. Выявлены различия в выраженности гипотензивного влияния алтиазема РР на максимуме действия препарата на уровень ДАД у больных с разной степенью тяжести АГ. У пациентов с мягкой формой АГ ДАД снизилось на 13,1%, с умеренной — на 17,8% ($p < 0,05$). Установлены различия в продолжительности гипотензивного действия у пациентов с разной степенью тяжести АГ. У больных с мягкой формой АГ длительность гипотензивного эффекта препарата сохранялась более чем 12 ч, и ДАД находилось на уровне $88 \pm 1,9$ мм рт. ст. даже через 24 ч. Это дало возможность однократного применения алтиазема РР в этой группе пациентов, а также у 3 (15%) больных с умеренной АГ и СИ $> 10\%$, в том числе у 1 пациента $> 20\%$. У 7 (35%) больных с умеренной формой АГ и недостаточным снижением уровня АД в ночные часы ($< 10\%$) продолжительность гипотензивного действия алтиазема РР оказалась менее 12 ч, что требовало увеличения кратности дозирования препарата до 2 раз в сутки. Таким образом, суточная доза алтиазема РР составила 1 капсулу в день для больных ИНСД с мягкой АГ, 1—2 капсулы в день для пациентов с умеренной АГ.

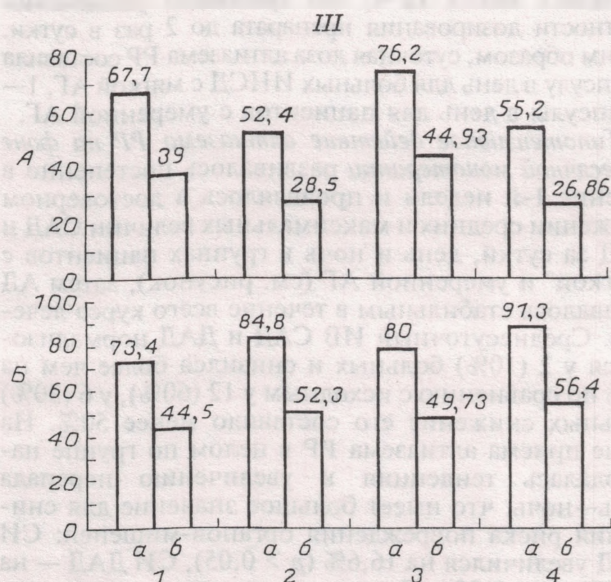
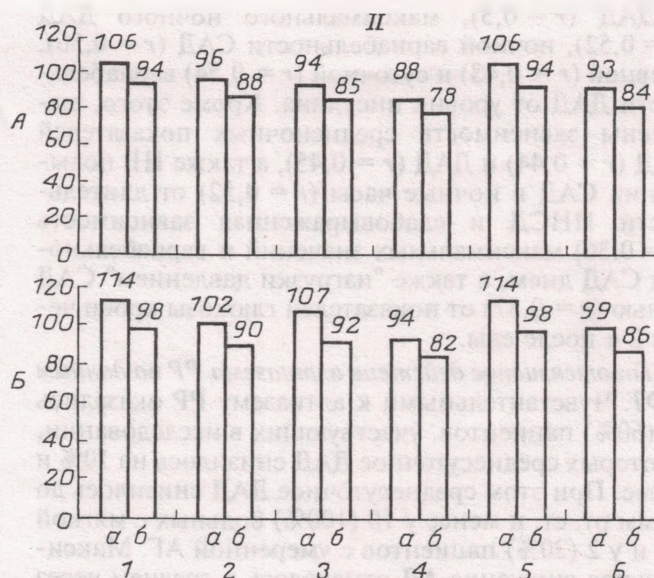
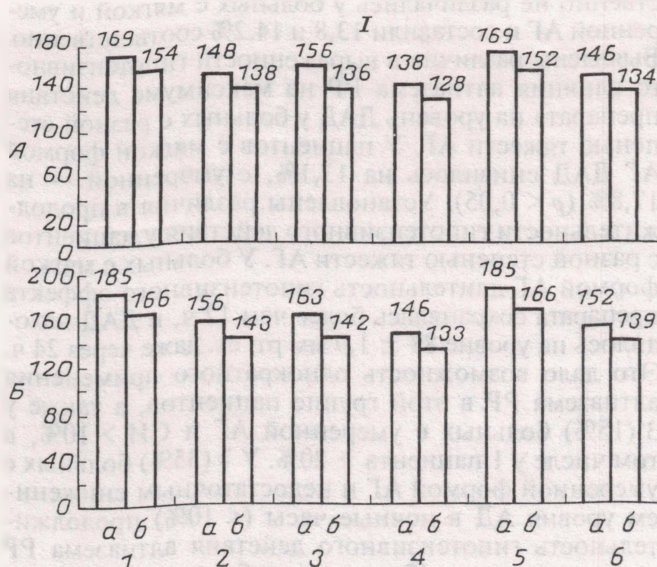
Гипотензивное действие алтиазема РР на фоне 3-месячной монотерапии развивалось постепенно в течение 1-й недели и проявлялось в достоверном снижении средних и максимальных величин САД и ДАД за сутки, день и ночь в группах пациентов с "мягкой" и умеренной АГ (см. рисунок), затем АД оставалось стабильным в течение всего курса лечения. Среднесуточный ИВ САД и ДАД нормализовался у 2 (10%) больных и снизился более чем на 50% по сравнению с исходным у 12 (60%), у 6 (30%) больных снижение его составило менее 50%. На фоне приема алтиазема РР в целом по группе наблюдалась тенденция к увеличению перепада день—ночь, что имеет большое значение для снижения риска повреждения органов-мишеней: СИ САД увеличился на 16,6% ($p > 0,05$), СИ ДАД — на 29,4% ($p < 0,05$). При этом отмечено сохранение исходного нормального суточного ритма АД и улучшение характеристик двухфазного ритма АД у больных с ночной гипертонией. У 2 из 10 пациентов с СИ $< 10\%$ нормализовалось ночное снижение АД. Снижение АД сопровождалось уменьшением исходно повышенной вариабельности САД на 12,5% в период бодрствования и на 9,8% в период сна. Изменения ЧСС под влиянием алтиазема РР были недостоверными.

С утренним пиком АД связывают большинство сердечно-сосудистых катастроф: мозговых инсультов, как тромботических, так и ишемических, симптомной и бессимптомной ишемии миокарда, инфарктов миокарда [4]. В то же время одним из основных требований к антигипертензивным препаратам является отсутствие чрезмерного снижения АД, которое может привести к осложнениям, связанным с гипоперфузией сердца и головного мозга. Прием алтиазема РР 1—2 раза в сутки снижал утренний пик АД, существенно не меняя (снижая на 2—3%) величину и скорость повышения АД в ранние утренние часы.

При анализе полученных в ходе исследования материалов выявлено, что на кратность приема алтиазема РР достоверно влияли тяжесть АГ ($r = 0,68$) и характер суточного ритма АД ($r = 0,83$).

Усредненные показатели АД больных ИНСД в сочетании с АГ по данным СМ АД ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	
	мягкая АГ ($n = 10$)	умеренная АГ ($n = 10$)
Суточные показатели		
САД _{max} , мм рт. ст.	169 ± 7	185 ± 10
ДАД _{max} , мм рт. ст.	106 ± 4	114 ± 6
САД _{ср} , мм рт. ст.	146 ± 6	152 ± 5
ДАД _{ср} , мм рт. ст.	93 ± 4	99 ± 2
ЧСС _{max} , в мин	97 ± 9	104 ± 8
ЧСС _{ср} , в мин	80 ± 7	81 ± 7
Вариабельность САД, мм рт. ст.	$16,4 \pm 2,4$	$17 \pm 3,78$
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	$12,9 \pm 2,2$	$13,4 \pm 2,6$
Величина утреннего повышения АД, мм рт. ст.	$45,9 \pm 3,2$	$47,3 \pm 4,1$
Скорость утреннего повышения АД, мм рт. ст.	$30,8 \pm 2,8$	$34,1 \pm 3,1$
	$19,1 \pm 1,4$	$19,7 \pm 1,5$
	$14,9 \pm 1,1$	$16,1 \pm 1,3$
Дневные показатели		
САД _{max} , мм рт. ст.	169 ± 7	185 ± 10
ДАД _{max} , мм рт. ст.	106 ± 4	114 ± 6
САД _{ср} , мм рт. ст.	148 ± 6	156 ± 5
ДАД _{ср} , мм рт. ст.	96 ± 2	102 ± 3
ЧСС _{max} , в мин	97 ± 8	104 ± 7
ЧСС _{ср} , в мин	80 ± 6	82 ± 4
ИВ САД, %	$67,7 \pm 7,5$	$73,4 \pm 10,4$
ИВ ДАД, %	$52,4 \pm 3,9$	$84,8 \pm 10,3$
Вариабельность САД, мм рт. ст.	$16,1 \pm 1,9$	$16,8 \pm 2,4$
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	$12,9 \pm 1,5$	$13,6 \pm 1,96$
Ночные показатели		
САД _{max} , мм рт. ст.	156 ± 9	163 ± 6
ДАД _{max} , мм рт. ст.	94 ± 6	107 ± 6
САД _{ср} , мм рт. ст.	138 ± 8	146 ± 9
ДАД _{ср} , мм рт. ст.	86 ± 7	94 ± 2
ЧСС _{max} , в мин	79 ± 9	82 ± 9
ЧСС _{ср} , в мин	68 ± 7	68 ± 9
ИВ САД, %	$76,2 \pm 11,9$	$80 \pm 6,1$
ИВ ДАД, %	$55,2 \pm 7$	$91,3 \pm 7,8$
Вариабельность САД, мм рт. ст.	$14,7 \pm 2,8$	$14,55 \pm 3,8$
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	$10,6 \pm 2$	$11,95 \pm 4,7$



Гипотензивный эффект алтиазема РР у больных ИНСД в сочетании с АГ (при иллюстрации гипотензивного эффекта алтиазема РР приводятся только значения математических ожиданий оцениваемых показателей).

а — усредненные значения оцениваемых показателей до применения алтиазема РР; б — усредненные значения оцениваемых показателей после 3-месячного приема алтиазема РР.
I — изменения САД в группе больных ИНСД в сочетании с мягкой (А) и умеренной (Б) АГ. Здесь и на рисунке, II: дневные показатели: 1 — максимальные, 2 — средние; ночные показатели: 3 — максимальные, 4 — средние; суточные показатели: 5 — максимальные, 6 — средние. По осям ординат — АД (в мм рт. ст.).

II — изменения ДАД в группе больных ИНСД в сочетании с мягкой (А) и умеренной (Б) АГ. III — изменения ИВ САД и ДАД в группе больных ИНСД в сочетании с мягкой (А) и умеренной (Б) АГ. Дневные показатели: 1 — САД, 2 — ДАД; ночные показатели: 3 — САД, 4 — ДАД. По осям ординат — ИВ (%).

Переносимость алтиазема РР оценена как "очень хорошая" у 10 (50%) больных, как "хорошая" — у 9 (45%). Были зарегистрированы нерезко выраженные побочные эффекты алтиазема РР, не требовавшие отмены и корректировки дозы препарата: головная боль, покраснение кожи лица и шеи, пастозность голеней, обусловленные вазодилатирующим фармакологическим свойством данного лекарственного средства. У 1 больной препарат был отменен в связи с выраженными головными болями. В ходе исследования не выявлено отрицательного влияния алтиазема РР на углеводный и липидный обмен, что особенно важно для больных ИНСД.

Выводы

1. На основании 3-месячного исследования выявлена высокая эффективность гипотензивного действия алтиазема РР на уровень АД больных ИНСД с АГ (1 капсула в день при монотерапии мягкой АГ и 1—2 капсулы в день при умеренной АГ).

2. Назначение алтиазема РР при лечении АГ у больных ИНСД не оказывает отрицательного влияния на нормальный двухфазный ритм АД, не вызывает чрезмерного снижения АД в ночные часы.

3. Алтиазем РР снижает утренний пик АД, существенно не меняя величину и скорость повышения АД в ранние утренние часы.

4. Алтиазем РР при лечении АГ у больных ИНСД уменьшает повышенную суточную вариабельность САД.

5. Переносимость алтиазема РР при лечении АГ у больных ИНСД была оценена как "хорошая" и "очень хорошая" в 95% случаев. Отрицательного влияния препарата на углеводный и липидный обмен не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА

- Горбунов В. М. // Кардиология. — 1997. — № 6. — С. 96—104.
- Математическая статистика / Под ред. В. М. Иванова и др. — М., 1981.
- Рекомендации Объединенного национального комитета (1988 г.).
- Casiglia E., Gava R., Giacomito M. et al. // Clin. Ther. — 1988. — Vol. 38. — P. 186—188.
- Lithell H. O. // Diabetes Care. — 1991. — Vol. 14. — P. 203—209.
- Maschio G., Alberti D. et al. // New Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 336.
- Verdecchia P., Schilattci G., Guerrieri M. et al. // Circulation. — 1990. — Vol. 81, N 2. — P. 528—536.

Поступила 10.02.99