

Эффективность и безопасность применения Локрена у больных с артериальной гипертензией, сочетанной с сахарным диабетом и нарушенной функцией почек

И. Г. Палий, И. М. Шифрис

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

Винницкая городская клиническая больница № 1

Артериальная гипертензия встречается у больных сахарным диабетом приблизительно в 2 раза чаще, чем в популяции в целом. Частота артериальной гипертензии среди больных сахарным диабетом колеблется от 20% до 60% в зависимости от используемых критериев повышенного артериального давления (АД) и типа сахарного диабета. Артериальная гипертензия оказывает значительное влияние на состояние больных сахарным диабетом, повышая риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений, которые часто являются основными причинами преждевременной смерти этой категории пациентов [3, 5]. Так, по данным Фремингемского исследования [6], артериальная гипертензия в 5 раз увеличивает смертность больных сахарным диабетом (СД). У больных СД с артериальной гипертензией эффективная медикаментозная терапия в значительной мере предупреждает развитие сердечно-сосудистых осложнений и почечной недостаточности.

И артериальная гипертензия, и сахарный диабет часто сочетаются с ожирением и дислипидемией, что способствует формированию так называемого синдрома инсулинорезистентности — возможно, общего звена в развитии обеих заболеваний. Однако еще не установлена причинно-следственная связь по отношению к синдрому инсулинорезистентности и его составляющих — сахарного диабета и артериальной гипертензии. Последняя предшествует развитию СД II типа почти в 50% случаев.

У большинства больных сахарным диабетом II типа артериальная гипертензия является эссенциальной. И если врач обосновывает свой выбор антигипертензивного средства результатами доказательной медицины, то препаратами первого ряда целесообразно считать блокаторы β_1 -адренорецепторов и диуретики [1, 2].

Согласно опубликованным результатам Британского проспективного исследования сахарного диабета (UK PDS) [5], у больных СД II типа с артериальной гипертензией (АД — 160/95 мм рт. ст.) была доказана важность антигипертензивной терапии. При этом польза от лечения, в том числе уменьшение выраженности микроальбуминурии или протеинурии, была одинаковой при применении как атенолола, так и каптоприла. То есть одним из выводов британского исследования является то, что кардиоселективные β -адреноблокаторы не противопоказаны больным СД II типа при артериальной гипертензии и ИБС. Не было отмечено негативных метаболических эффектов β_1 -адреноблокаторов, которые возможны при гипотензивной терапии у больных СД (влияние на липидный спектр крови и чувствительность к инсулину, действие на функцию почек и т. п.) [4].

Конечно, одного исследования, даже двойного слепого и рандомизированного недостаточно, чтобы коренным образом изменить представления врачей, поэтому мы избрали целью нашей работы определение влияния нового селективного β_1 -адреноблокатора Локрена (бетаксолон производства фирмы Sanofi-Synthelabo) на состояние и функциональную способность почек у больных СД II типа с артериальной гипертензией.

Материалы и методы

Исследование было открытым и неконтролируемым. Действие бетаксолола (Локрена) изучали в ходе 8-недельного лечения фиксированной дозой 20 мг (1 таблетка) в сутки, которая принималась однократно. В исследование были включены 28 больных артериальной гипертензией I-II степени. Возраст больных составлял 40–75 лет, средняя продолжительность АГ равнялась $12,7 \pm 1,4$ года (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

№ п/п	Показатель	СД + АГ (n = 6)	СД + АГ + нефропатия (n = 22)
1.	Возраст, год	$61,6 \pm 1,2$	$61,9 \pm 1,4$
2.	Продолжительность АГ, год	$14,2 \pm 1,2$	$12,2 \pm 1,2$
3.	САД, мм рт.ст*	$168,0 \pm 2,3$	$175 \pm 2,5$
4.	ДАД, мм рт. ст.**	$98,9 \pm 0,3$	$99,1 \pm 0,6$
5.	ЧСС, уд/мин.***	$76,1 \pm 1,8$	$73,8 \pm 1,3$
6.	Глюкоза, ммоль/л	$9,0 \pm 0,2$	$8,7 \pm 0,5$
7.	Креатинин, ммоль/л	$0,08 \pm 0,0004$	$0,23 \pm 0,05$

*САД - систолическое артериальное давление

**ДАД - диастолическое артериальное давление

***ЧСС - частота сердечных сокращений

Всем больным, которые регулярно принимали гипотензивные препараты, за 7 дней до начала исследования гипотензивная терапия была отменена.

Диагноз верифицирован на основании анамнеза, анализа медицинской документации, физикального исследования — измерение АД в покое, сидя, утром, одним и тем же исследователем, определение признаков гипертрофии миокарда левого желудочка сердца (по данным ЭКГ или эхокардиографии), исследование глазного дна, определение белка в моче, уровня креатинина и глюкозы в сыворотке крови.

Критериями исключения из исследования считались злокачественная и вторичная формы АД, перенесенный в предыдущие месяцы инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, тяжелые нефропатии (креатинин сыворотки крови $> 0,5$ ммоль/л), недостаточность кровообращения III и IV функциональных классов (по классификации NYHA). Другие сопутствующие заболевания пациентов на момент включения в исследование активной фармакотерапии не требовали.

В период наблюдения больные получали лечение гипогликемическими средствами. Полностью исключалось применение препаратов, которые изменяют системную и почечную гемодинамику: α -адреноблокаторов, диуретиков, антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, миотропных вазодилататоров.

В начале исследования, через 2, 4 и 8 недель больным измеряли АД, ЧСС, изучали результаты ЭКГ, оценивали субъективное состояние пациентов. Определяли общий белок,

глюкозу, билирубин, холестерин, креатинин и мочевину в плазме крови, белок в моче по общепринятым методикам. Наличие побочных эффектов оценивали во время каждого визита больных, а также путем систематических телефонных опросов пациентов. При этом состояние пациентов оценивали по 3-балльной шкале: 1 — хорошее, 2 — удовлетворительное, 3 — неудовлетворительное.

Результаты и обсуждение

Спустя семь дней (в этот период больные не получали антигипертензивную терапию) САД у пациентов, включенных в исследование, составляло от 145 до 250 мм рт. ст. (в среднем $171 \pm 1,4$ мм рт. ст.), ДАД — от 95 до 120 мм рт. ст. (в среднем $99 \pm 0,2$ мм рт. ст.). После 2 недель лечения значительно снизилось как САД, так и ДАД у всех обследованных. При этом наибольший эффект в отношении САД был достигнут у больных без нефропатии ($D = 16,5 \pm 2,1$ мм рт. ст.; $p < 0,001$), а для ДАД — в группе больных с нефропатией ($D = 11,9 \pm 2,0$ мм рт. ст.; $p < 0,001$).

В последующие две недели достоверного увеличения антигипертензивного эффекта не наблюдалось. Констатировалась стабилизация уровней САД и ДАД в сравнении с предыдущим визитом больных. Последующие 4 недели лечения привели еще к некоторому снижению АД во всех группах, что продемонстрировало нормализацию средних уровней как САД, так и ДАД у всех больных, до конца прошедших исследование. Только у 2 больных монотерапия бетаксололом (Локреном) была признана неэффективной и требующей изменения врачебной тактики, что сопровождалось исключением этих больных из исследования.

Средняя ЧСС у больных несколько снизилась — с $75,2 \pm 1,5$ до $72,9 \pm 1,3$ уд./мин. ($p < 0,05$).

Со снижением АД значительно коррелировало исчезновение основных жалоб, предъявляемых больными при первичном обследовании и в ходе контрольных визитов (головная боль, головокружение, сердцебиение, ортостаз).

При изучении биохимических показателей достоверных изменений уровней глюкозы и креатинина в крови не выявлено.

Большинство больных хорошо переносили лечение бетаксололом (Локреном). Из 26 больных, завершивших исследование, 24 оценили переносимость препарата как хорошую и очень хорошую, 2 считали ее удовлетворительной, неудовлетворительных оценок не было. Несколько случаев головной боли, которые имели место в процессе лечения и не нуждались в отмене препарата, нельзя с полной уверенностью отнести на счет бетаксолола.

У больных не наблюдалось аллергических реакций на прием препарата.

Кроме непосредственного антигипертензивного влияния бетаксолола мы изучали его влияние на показатели гомеостаза организма на основании определения динамики содержания в сыворотке крови основных биохимических показателей (табл. 2).

Таблица 2

Динамика биохимических параметров у больных в процессе лечения бетаксололом (n = 28)

№ п/п	Лабораторные показатели	До лечения	Срок лечения			
			2 недели	4 недели	6 недель	8 недель
1.	Общий белок, г/л	70,8 ± 3,4	69,3 ± 3,2	73,1 ± 3,2	68,9 ± 2,9	69,1 ± 3,0
2.	Глюкоза крови, ммоль/л	8,8 ± 0,4	9,0 ± 0,2	8,7 ± 0,5	8,9 ± 0,4	8,9 ± 0,6
3.	Билирубин, ммоль/л	14,1 ± 0,8	14,5 ± 1,1	13,8 ± 0,9	12,1 ± 0,9	13,9 ± 0,8
4.	Холестерин, ммоль/л	6,88 ± 0,39	6,21 ± 0,34	5,92 ± 0,32	6,22 ± 0,35	6,21 ± 0,33
5.	Мочевина, ммоль/л	9,2 ± 0,42	9,3 ± 0,37	9,4 ± 0,38	9,3 ± 0,40	9,3 ± 0,39
6.	Креатинин, ммоль/л	0,18 ± 0,08	0,19 ± 0,07	0,17 ± 0,08	0,18 ± 0,09	0,19 ± 0,08

Как видно из полученных данных, у больных, получавших бетаксолол (Локрен) в клинически эффективной дозе (20 мг) на протяжении 8 недель, не выявлено отрицательной динамики со стороны основных биохимических параметров (общий белок, глюкоза, билирубин, холестерин, креатинин), что указывает на отсутствие отрицательного влияния препарата на показатели гомеостаза и, соответственно, на состояние органов, которые его обеспечивают, в первую очередь печени, почек, эндокринной системы.

Таким образом, проведенное нами исследование по изучению клинической эффективности бетаксолола (Локрена) у больных с артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета II типа позволяют сделать такие выводы:

1. Локрен является эффективным препаратом первого ряда для лечения больных с артериальной гипертензией.
2. В процессе лечения больных с артериальной гипертензией, протекающей на фоне сахарного диабета II типа, не выявлено отрицательной динамики со стороны основных биохимических параметров, что свидетельствует об отсутствии патологического влияния препарата на гомеостаз.
3. Преимуществом Локрена является продолжительность его действия и хорошая переносимость при лечении терапевтическими дозами.

Литература

1. Алмазов В. А., Шляхто Э. В. Артериальная гипертензия и почки // С-Пб., 1999.— С. 203–216.
2. Арабидзе Г. Г., Арабидзе Гр. Г. Гипотензивная терапия // Кардиология.— 1997.— № 3.— С. 89–95.
3. Cooper M. E. Pathogenesis, prevention and treatment of diabetic nephropathy // Lancet.— 1998.— № 352.— P. 213–219.
4. Houston M. C. The effects of antihypertensive drugs on glucose intolerance in hypertensive nondiabetics and diabetics // Amer. Heart J.— 1988.— № 115 (3).— P. 640–656.
5. UK Prospective Diabetes Study Group Efficacy of atenolol and cartopril in reducing risk of makrovaskular and microvaskular complications in type 2 diabets // 4 KPDS 39.— Med. S.— 1998.— № 317.— P. 713–720.
6. Wilson P. W., Cupples C. F., Kannel W. B. Is hyperglycemia associated with cardiovascular disease? The Framingham Study // Amer.Heart.J.— 1991.— № 121.— P. 586–590.

