

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОЛОНГИРОВАННОГО АНТАГОНИСТА КАЛЬЦИЯ - АЛТИАЗЕМА-РР У БОЛЬНЫХ С МЯГКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Тваладзе И.А., Небиеридзе Д.В., Бритов А.Н., Бувальцев В.И., Горбунов В.М., Яровая Е.Б.

Государственный научно-исследовательский Центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва

### Резюме

*Изучена антигипертензивная эффективность и влияние на липидные показатели и глюкозу в плазме крови пролонгированного антагониста кальция - алтиазема-РР у 18 больных с мягкой артериальной гипертонией и дислипидемиями. Установлено, что алтиазем-РР в суточной дозе 180 мг является эффективным антигипертензивным средством у большинства больных с мягкой артериальной гипертонией. Он обеспечивает стабильное снижение АД в течение суток и вызывает умеренное снижение ЧСС. При этом препарат не вызывает отрицательных метаболических эффектов – не ухудшает липидный профиль и не влияет на уровень глюкозы в плазме крови. Препарат безопасен и хорошо переносится большинством больных. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что алтиазем-РР может быть средством выбора при лечении артериальной гипертонии с сопутствующими метаболическими нарушениями.*

**Ключевые слова:** мягкая артериальная гипертония, алтиазем РР, дислипидемии, метаболические эффекты.

Современная терапия артериальной гипертонии предполагает не только адекватное снижение АД в течение суток, но и отсутствие у препарата отрицательных метаболических эффектов (ухудшение показателей липидного спектра, гипергликемия, повышение чувствительности тканей к инсулину). Риск развития осложнений, связанных с АГ (ИБС, инсульты мозга) определяется не только повышением уровня АД, но и другими факторами риска, среди которых важное значение имеют нарушение липидного обмена, гипергликемия, инсулинорезистентность [3,4]. Поэтому при длительном применении антигипертензивных препаратов необходимо иметь в виду и указанные выше эффекты.

Целью данного исследования явилась оценка метаболических эффектов пролонгированного антагониста кальция алтиазема РР (торговое название дилтиазема резината) при лечении больных с мягкой артериальной гипертонией (АГ).

### Материалы и методы

В исследование продолжительностью 12 недель были включены 18 мужчин с мягкой АГ (диастолическое АД 90-104 мм рт. ст., согласно рекомендациям ВОЗ / МОГ, 1993), сочетающейся с дислипидемиями (ДЛП). Исследование началось раньше, чем была принята новая классификация АГ в 1999 г, поэтому при определении мягкой АГ использована предыдущая классификация АГ. Больные включались в исследование при условии подтверждения повышения АД результатами суточного мониторирования АД (с помощью аппарата Spacelab). ДЛП диагностировали при уровне общего холестерина (ХС)  $\geq 240$  мг/дл или уровне ХС липопротеидов низкой плотности  $\geq 180$  мг/дл. Кроме этих липидных показателей определяли содержание в плазме крови ХС-ЛПВП и глюкозы. Вся предыду-

щая антигипертензивная терапия отменялась не менее чем за 2 недели до начала исследования, кроме сублингвального приема средств для купирования гипертонического криза. Из исследования исключались лица со вторичной или злокачественной гипертонией, тяжелыми хроническими заболеваниями ЖКТ, печени и почек, влияющие на абсорбцию, метаболизм или экскрецию препарата, тяжелой застойной сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией, перенесенным инфарктом миокарда менее чем за 3 месяца до включения в исследование, декомпенсированным сахарным диабетом, признаками цереб्रो-сосудистой недостаточности или инсульта/преходящего нарушения мозгового кровообращения в течение 6 месяцев, препятствующих включению в исследование.

Доза препарата составила 180 мг в сутки (однократно) в течение всего периода исследования. Целью антигипертензивной терапии алтиаземом РР явилось достижение уровня АД 140/90 мм. рт. ст. или ниже (отличный эффект) или снижение диастолического АД на 10 мм рт. ст. от исходного (хороший эффект). Оценка динамики АД в результате лечения проводилась, как по результатам обычного измерения АД, так и данным суточного мониторирования АД. Оценка метаболического эффекта проводилась по динамике уровня общего ХС, ХСЛПВП, ТГ и глюкозы (уровень которых в плазме крови определялся до и после лечения). Для оценки безопасности и переносимости препарата в течение всего периода исследования регистрировались побочные эффекты, а также изучалась динамика клинического и биохимического анализов крови (общий анализ крови, креатинин, общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЩФ), проведенных до начала исследования и после его окончания.

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica. Данные представлены в виде средних арифметических значений

и ошибки средней ( $M \pm m$ ). Достоверным считался уровень значимости  $p < 0,05$ .

Для анализа результатов суточного мониторингирования АД дополнительно были использованы специальные статистические пакеты ABPM-FIT и CV-SORT (P. Zuther, K. Witte, B. Lemmer, 1996).

Результаты данного исследования являются частью рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по оценке антигипертензивного эффекта правастатина, в котором алтиазем РР был выбран в качестве эталонного препарата для сравнения.

### Результаты исследования

На рис. 1 представлены средние уровни систолического и диастолического АД до и после 12-недельного лечения больных алтиаземом РР. Видно, что после лечения алтиаземом РР, как систолическое, так и диастолическое АД, снизились достоверно: систолическое АД - в среднем на 17 мм рт. ст. (до лечения  $159 \pm 7,4$  мм рт. ст. и  $142 \pm 5,8$  мм рт. ст. после лечения;  $p < 0,02$ ); снижение диастолического АД составило в среднем 12 мм рт. ст. (до лечения  $101 \pm 5,1$  мм рт. ст. и  $89 \pm 4,1$  мм рт. ст. после лечения;  $p < 0,02$ ). У 7 (38%) из 18 пациентов после лечения алтиаземом РР удалось достичь целевого снижения АД ( $140/90$  мм рт. ст. и ниже). Еще у 6 (33%) пациентов удалось добиться снижения диастолического АД на 10 мм рт. ст. от исходного.

Динамика суточного АД представлена на рис. 2 и 3. Средние уровни как систолического, так и диастолического АД снизились на 10 мм рт.ст. Так, среднесуточное систолическое АД до лечения составил  $147 \pm 6,7$  мм рт.ст., после лечения -  $137 \pm 6,9$  мм рт.ст.,  $p < 0,02$ . Среднесуточное диастолическое АД до лечения -  $93 \pm 4,2$  мм рт.ст. и  $83 \pm 4,1$  мм рт.ст. после лечения,  $p < 0,02$ . Как видно из рис. 3, алтиазем РР обеспечивает стабильное снижение АД в течение суток. При этом не происходит существенного изменения суточного профиля АД, а ЧСС снижается незначительно.

Динамика липидного профиля и глюкозы до и после лечения алтиаземом РР представлена в табл/ 1. Как видно, неблагоприятных изменений указанных метаболических показателей не произошло. Более того, отмечались

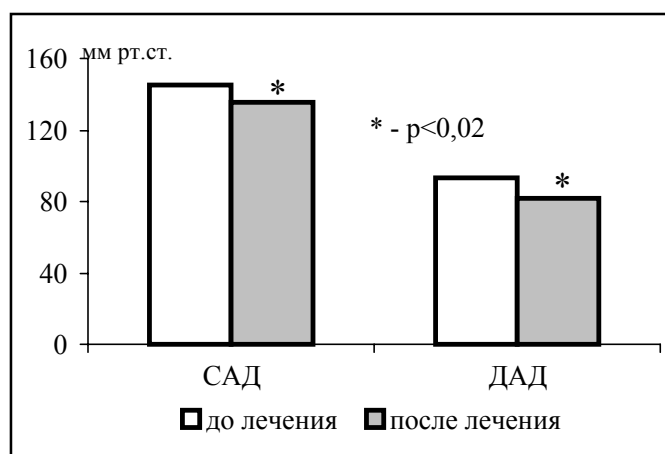


Рис 1. Динамика АД в результате лечения алтиаземом-РР больных с мягкой артериальной гипертензией

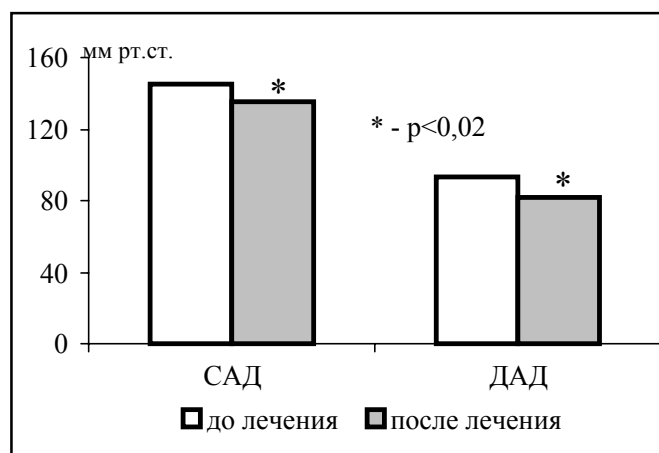


Рис 2. Динамика АД по данным суточного мониторингирования в результате лечения алтиаземом-РР больных с мягкой артериальной гипертензией

благоприятные сдвиги ХС и ХС-ЛПВП. Например, до лечения уровень ХС в плазме составил  $264 \pm 26,7$  мг/дл, а после лечения -  $245 \pm 15,7$  мг/дл ( $p < 0,01$ ). Уровень ХСЛПВП до лечения -  $44 \pm 6,7$ ; после лечения -  $47 \pm 7,5$  мг/дл ( $p < 0,001$ ). Что касается ТГ, то хоть и отмечалось снижение этого показателя после лечения, результаты оказались недостоверны: до лечения -  $198 \pm 35,2$  мг/дл.; после лечения -  $180 \pm 52,5$  мг/дл ( $p < 0,16$ ). Уровень глюкозы до лечения составил  $5,2 \pm 0,55$  ммоль/л, после лечения -  $5,0 \pm 0,46$  ммоль/л ( $p < 0,04$ ).

В результате лечения алтиаземом РР только у 4 (22%) пациентов отмечалась головная боль, головокружение, гипостения. Выраженность указанных симптомов характеризовалась не более, как умеренная и это не привело к отмене препарата. Никаких изменений в клиническом и биохимическом анализе крови после лечения не наблюдалось, что свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности препарата.

### Обсуждение результатов

В результате 12-недельного лечения алтиаземом РР у большинства больных с мягкой АГ (71%) был достигнут отличный или хороший эффект. Сходные данные получены и в другом российском исследовании, в котором алтиазем РР обеспечивал адекватное снижение АД у 66,7% больных с мягкой АГ[1].

По данным суточного мониторингирования АД, алтиазем РР благоприятно влияет на суточный профиль АД. В ис-

Таблица 1

Динамика липидного профиля и глюкозы в плазме крови в результате лечения алтиаземом-РР больных с мягкой артериальной гипертензией

|               | Общий холестерин, мг/дл ( $M \pm m$ ) | ХС-ЛПВП, мг/дл ( $M \pm m$ ) | Триглицериды, мг/дл ( $M \pm m$ ) | Глюкоза, Ммоль/л ( $M \pm m$ ) |
|---------------|---------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| До лечения    | $264 \pm 26,7$                        | $44 \pm 6,7$                 | $198 \pm 35,2$                    | $5,2 \pm 0,55$                 |
| После лечения | $245 \pm 15,7$                        | $47 \pm 7,5$                 | $180 \pm 52,4$                    | $5,0 \pm 0,46$                 |

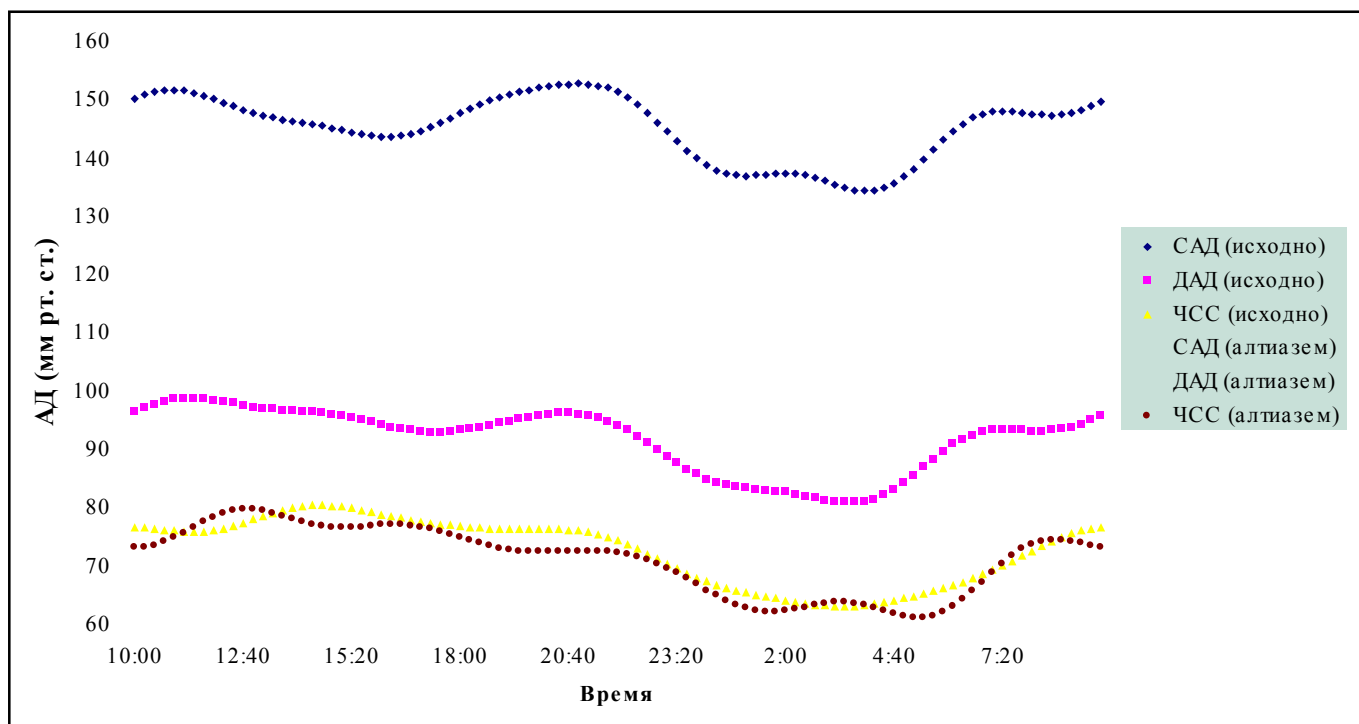


Рис 3. Динамика суточного ритма АД и ЧСС на фоне лечения алтиаземом (анализ Фурье)

следовании, проведенном Леоновой М. В. и сотр., сравнивавших антигипертензивный эффект различных антагонистов кальция, алтиазем РР благоприятно влиял на суточный профиль АД у больных как с нормальным, так и с нарушенным циркадным ритмом АД, приводя к его нормализации более, чем у половины больных [2]. В нашем исследовании у всех больных исходно отмечался нормальный суточный профиль АД и поэтому ее существенного изменения не произошло. Препарат обеспечивал стабильное снижение АД в течение суток и при этом не происходило резкого уменьшения ЧСС.

Данные нашего исследования свидетельствуют, как минимум, о метаболической нейтральности алтиазема РР. В результате лечения алтиаземом РР произошли благоприятные сдвиги липидного профиля (отмечалось достоверное увеличение уровня ХС и ХС-ЛПВП). Данные других

исследований свидетельствуют о метаболической нейтральности алтиазема РР. Они показали, что пролонгированная терапия алтиаземом РР не приводила к сдвигам показателей общего холестерина, ХС-ЛПНП, ТГ и ХС-ЛПВП [3,4]. Более того, препарат не влияет на чувствительность тканей к инсулину и уровень гликемии [5,6].

Таким образом, как полученные нами результаты, так и данные других исследований свидетельствуют о том, что алтиазем РР является безопасным, хорошо переносимым препаратом, обеспечивающим стабильное снижение АД в течение суток у большинства больных с мягкой АГ и обладающим нейтральным метаболическим эффектом. Это позволяет отнести указанный препарат к современному средству выбора при лечении АГ, сочетающейся с метаболическими нарушениями и рекомендовать его для применения в широкой клинической практике.

### Литература

1. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Алтиазем РР-новая лекарственная форма дилтиазема длительного действия. «Универсум Паблишинг».
2. Леонова М. В., Демонина А.В., Малышева Е.А., Белоусов Ю. Б. Влияние антагонистов кальция длительного действия на суточный профиль АД у больных с артериальной гипертензией. Росс. кардиол. ж. 1999; 3: 36-39.
3. Карпов Ю. А. Влияние гипотензивных средств на уровень липидов в плазме. Международный журнал медицинской практики. 1996. 1: 46-47.
4. Ames R. P. Antihypertensive drugs and lipid profiles. Am.J. of hypertension 1988.1: 421-427.
5. Chaffman N., Brodgen R. N. Diltiazem. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs, 1985; 29 (5):387-454.
6. Andren L., Hoglund P., Dotevall A., Eggertsen R., Svensson A., Olson S. O., Wadenvik H. Diltiazem in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. Am. J. Cardiol. 62: 114 G-120G.

### Abstract

*Antihypertensive efficacy and metabolic influence of long-acting calcium channel blocker – altiagem RR (diltiazem) was studied in 18 mild hypertensive patients with dislipoproteinemias. It was established that the daily use of 180 mg of*

*the drug led to the effective control of blood pressure in majority of pts. The drug provided 24-hour control of blood pressure and induced mild decrease of pulse rate. Moreover, it appeared to be metabolically neutral : it did not affect lipid profile and blood glucose level. We conclude that altiazem RR is a modern drug of choice in hypertensive pts with accompanying metabolic disorders.*

**Keywords:** mild hypertension, altiazem RR, dislipoproteinemias, metabolic effects.

*Поступила 20/03-2001*

\* \* \*