

Окончательные результаты программы МИНОТАВР

(пациенты с Метаболическим сИНдрОмом – эффективность и переносимость Арифона ретард В лечении артериальной гипертензии)

И.Е.Чазова, В.Б.Мычка*

Отдел системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ и СР РФ (ген. дир. – акад. Е.И.Чазов), Москва

* от имени исследователей: Бойцов С.А. (Москва), Фурсов А.Н. (Москва), Остроумова О.Д. (Москва), Кастанаян А.А. (Ростов-на-Дону), Банщиков Г.Т. (Вологда), Симаненков В.И. (Санкт-Петербург), Галявич А.С. (Казань), Ортенберг Э.А. (Тюмень), Кравец Е.Б. (Томск), Руюткина Л.А. (Новосибирск), Якушин С.С. (Рязань), Меньшикова Л.В. (Иркутск), Ускова А.Н. (Самара), Шапошник И.И. (Челябинск).

Проблема метаболического синдрома (МС) с каждым годом все больше волнует кардиологов. Это обусловлено прогрессирующим ростом численности больных с ожирением и сахарным диабетом (СД), осложнениями которых являются сердечно-сосудистые заболевания [1]. И умирают эти больные преждевременно от инфаркта миокарда, мозгового инсульта и сердечной недостаточности [2].

У лиц с ожирением вероятность развития артериальной гипертензии (АГ) на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела, а 80% больных СД типа 2 страдают АГ [3]. Одним из ведущих патогенетических механизмов формирования АГ у боль-

ных с МС является задержка натрия и жидкости, вызванная воздействием гиперинсулинемии на почки. В связи с этим возникает необходимость назначения таким больным мочегонных препаратов для лечения АГ. К сожалению, все известные классы мочегонных средств (тиазидные, тиазидоподобные, петлевые и калийсберегающие) негативно влияют на электролитный обмен, метаболизм углеводов, липидов, чувствительность к инсулину, способствуя развитию нарушения толерантности к глюкозе, СД типа 2, подагры [4].

В настоящее время единственным безопасным средством с мочегонным действием является тиазидоподобный диуретик индапамид

ретард, что было доказано уже в многочисленных зарубежных исследованиях. Индапамид ретард при длительной терапии не влияет на углеводный и липидный обмен, не ухудшает функцию почек и даже способен снижать микроальбуминурию. Пролонгированная форма индапамида ретард содержит 1,5 мг препарата. При ее применении эффективная концентрация индапамида сохраняется на протяжении 24 ч, обеспечивая стойкий антигипертензивный эффект в течение суток.

В рамках Российской федеральной программы по борьбе с АГ и научно-исследовательской работы, проводимой отделом системных гипертензий НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, направленной на по-

Таблица 1. Исходное сравнение групп (1) (M±std)

Показатель	Группа 1	Группа 2
Число пациентов	114	459
Мужчины/женщины, %	25,4/74,6	27,9/72,1
Возраст, лет	50,2±12,3	51,4±11,8
Объем талии, см	101,4±12,3	102,7±12,0
Длительность ожирения, годы	11,9±7,6	12,1±7,8
САД, мм рт. ст.	150,3±8,3	153,2±8,1
ДАД, мм рт. ст.	93,1±6,6	95,3±5,9
ИМТ, кг/м²	32,6±4,1	33,4±4,7
Избыточная масса тела/ ожирение, %	30/70	24/76

Рис. 1. Фазы исследования.

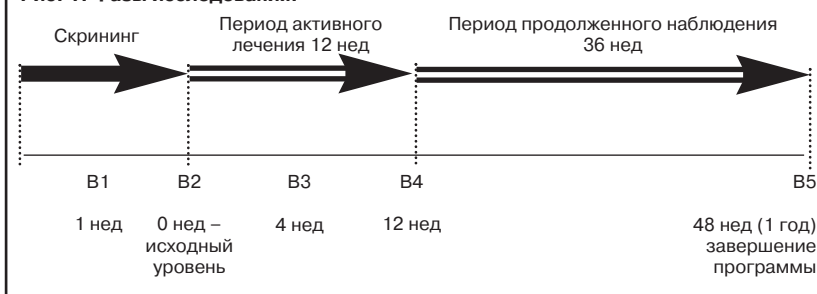


Рис. 2. Достижение целевого уровня АД через 12 нед проводимого лечения.

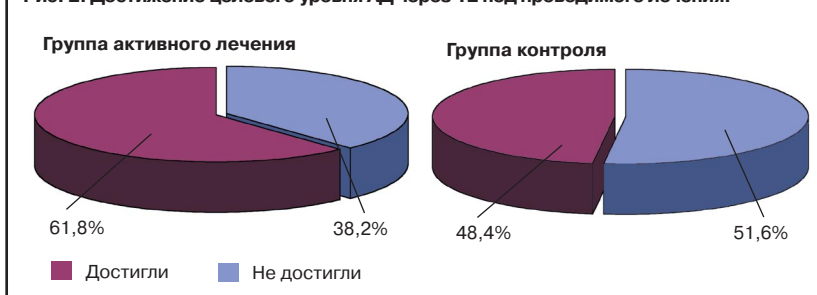
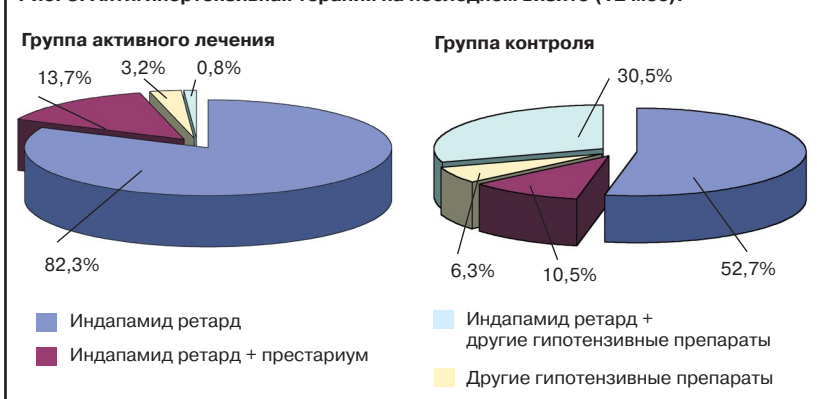


Рис. 3. Антигипертензивная терапия на последнем визите (12 мес).



иск и разработку эффективных и безопасных методов лечения больных с МС, была проведена Российская многоцентровая программа МИНОТАВР. О промежуточных результатах программы мы уже сообщали на страницах медицинских печатных изданий. В апреле 2006 г. программа завершилась, и в настоящей статье мы представляем ее окончательные результаты.

Необходимо напомнить, что в этой программе участвовали больные с мягкой АГ и МС. Основными целями программы являлись: оценка антигипертензивной эффективности терапии индапамидом ретард (препарат "Арифон ретард"), его

влияние на показатели углеводного, липидного, пуринового обмена и электролитного баланса у больных мягкой АГ (систолическое артериальное давление – САД ≥ 140 и < 160 мм рт. ст., диастолическое АД – ДАД ≥ 90 и < 100 мм рт. ст.) и МС через 12 и 48 нед лечения. Кроме того, предполагалось оценить приверженность больных к антигипертензивной терапии индапамидом ретард при интенсивном (ежемесячные визиты к врачу в течение 3 мес) врачебном контроле и последующем длительном самоконтроле (контрольный визит через 9 мес).

Учитывая тесную патогенетическую взаимосвязь абдоминального

ожирения и АГ, очевидно, что невозможно достичь желаемого успеха в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений, применяя антигипертензивную терапию без сопутствующего лечения ожирения. Не случайно в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2003 г. по лечению АГ у пациентов с нарушением углеводного обмена немедикаментозные методы, включающие лечение ожирения, стоят на первом месте. В связи с этим на протяжении исследования всем пациентам давались рекомендации, направленные на снижение массы тела, включающие умеренную гипокалорийную диету и повышение физической активности. Умеренную гипокалорийную диету с дефицитом в 600 ккал рассчитывали индивидуально для каждого больного. Кроме того, немедикаментозные мероприятия включали в себя: выдачу печатных рекомендаций по изменению образа жизни, рекомендации по ведению дневника питания, беседы о необходимости соблюдения ограничений в питании и повышении физической активности для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, анализ исследователем дневника питания каждого пациента. На первом визите пациент заполнял опросник о качестве жизни, пищевых привычках и физической активности, а на заключительном визите – об их возможных изменениях. Немедикаментозные мероприятия определили вторичные цели исследования: оценить влияние немедикаментозных методов лечения ожирения на массу тела, показатели углеводного, липидного, пуринового метаболизма и течение АГ у больных с МС и мягкой АГ и их приверженность (комплаентность) к этому лечению.

Дизайн программы

Данная программа представляла собой открытую рандомизированную многоцентровую программу с параллельными группами пациентов с МС и мягкой АГ (табл. 1). Исследование состояло из трех фаз: **вводной фазы** (скрининг пациентов не ранее 7 дней до рандомизационного визита), **12-недельной фазы активного лечения и наблюдения** и **36-недельной фазы самоконтроля** пациентов (рис. 1).

После предварительного скрининга подходящие для участия пациенты были рандомизированы методом "конвертов" на две группы. Пациентам группы активного лечения был назначен индапамид ретард (препарат "Арифон ретард", "Сервье") в сочетании с немедикаментозными мероприятиями, направленными на снижение массы тела, а пациенты группы контроля

применяли только немедикаментозные мероприятия без медикаментозной антигипертензивной терапии. На этом визите у всех пациентов осуществлялся забор крови для определения уровня общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), мочевой кислоты, калия и натрия. Также всем больным проводился тест толерантности к глюкозе. Через 4 нед (на визите 3) после начала приема препарата проводили контроль для оценки клинического состояния пациента и возможной коррекции терапии в группе активного лечения. Общая продолжительность участия каждого пациента на активном этапе исследования составила 12 нед. После завершения всеми пациентами 12-недельного этапа лечения был проведен промежуточный анализ эффективности и переносимости терапии индапамидом ретард, эффективности немедикаментозных мероприятий и комплаентности больных.

После завершения 12-недельной фазы активного лечения всем пациентам группы активного лечения, достигшим целевого уровня АД, было рекомендовано самостоятельно продолжить терапию индапамидом ретард, не достигшим целевого уровня АД рекомендовано присоединение к терапии периндоприла. Пациентам контрольной группы также при необходимости назначали антигипертензивную терапию по усмотрению врача. Через 12 мес после рандомизационного визита проводили завершающий визит.

Результаты

В программе МИНОТАВР участвовали 14 исследовательских центров из 12 городов России: Москвы, Санкт-Петербурга, Вологды, Ростова-на-Дону, Казани, Иркутска, Тюмени, Томска, Новосибирска, Рязани, Самары, Челябинска.

Первый этап программы (12 нед) завершили 619 пациентов: 489 больных группы активного лечения индапамидом ретард и 130 пациентов контрольной группы. По возрасту, полу, антропометрическим показателям обе группы были сопоставимы. Достоверно группы различались по исходному уровню как САД, так и ДАД, которое было выше у больных группы активного лечения (см. таблицу).

Через 12 нед в результате проводимого лечения целевого уровня АД достигли 61,8% пациентов, принимавших индапамид ретард, и 48,4% пациентов контрольной группы (рис. 2). После этого визита лечащие врачи дали всем пациентам рекомендации для дальнейшей антигипертензивной терапии. К последнему завершающему визиту, спустя 12 мес от начала программы, 82,3% пациентов группы активного лечения принимали индапамид ретард, 13,7% – комбинированную терапию индапамидом ретард и периндоприлом, 3,2% – индапамидом ретард и другими антигипертензивными препаратами и 0,8% другими антигипертензивными препаратами. Пациенты контрольной группы принимали: 52,7% – индапамид ретард, 10,5% – комбинацию индапамида ретард и периндоприла, 6,3% – комбинацию индапамида ретард с другими антигипертензивными средствами и 30,5% – другие антигипертензивные препараты (рис. 3). На завершающем визите число пациентов, достигших целевого уровня АД, увеличилось в обеих группах. Но по-прежнему в группе активного лечения, в которой было значимо больше пациентов, принимавших индапамид ретард в виде монотерапии и комбинации его с периндоприлом, существенно большее число лиц достигли целевого уровня АД по сравнению с контрольной группой – 69,4 и 52,7% соответственно, $p < 0,006$ (рис. 4).

Через 12 нед в группе активного лечения уровень САД и ДАД снизился достоверно больше ($\Delta = -20,6 \pm 9,5$ мм рт. ст., $p < 0,0001$ и $\Delta = -12,6 \pm 7,7$ мм рт. ст., $p < 0,0001$ соответственно), чем в контрольной группе ($\Delta = -13,2 \pm 8,8$ мм рт. ст., $p < 0,0001$ и $\Delta = -7,2 \pm 7,3$ мм рт. ст., $p < 0,0001$ соответственно, p между группами менее 0,0001). Спустя 12 мес отме-

Рис. 4. Достижение целевого уровня АД через 12 мес проводимого лечения.

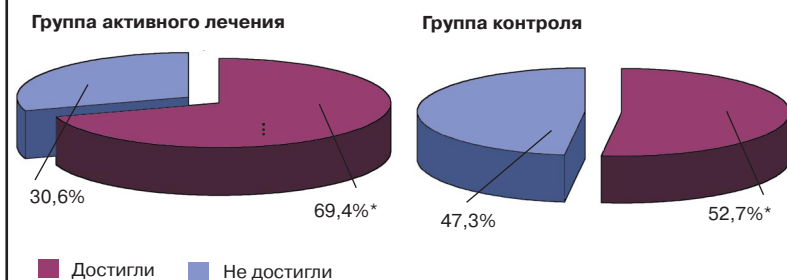


Рис. 5. Динамика показателей САД и ДАД через 12 нед и 12 мес проводимого лечения.

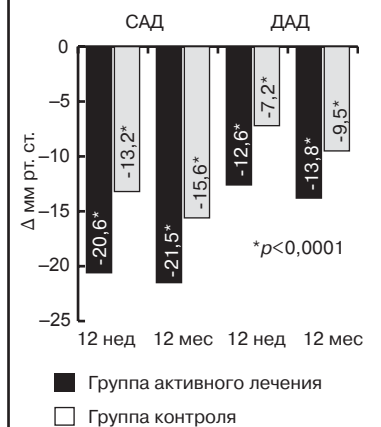


Рис. 6. Динамика массы тела на фоне проводимого лечения через 12 нед и 12 мес.

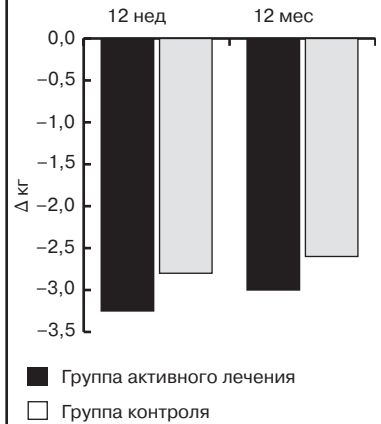


Рис. 7. Динамика снижения ОТ на фоне проводимого лечения через 12 нед и 12 мес.

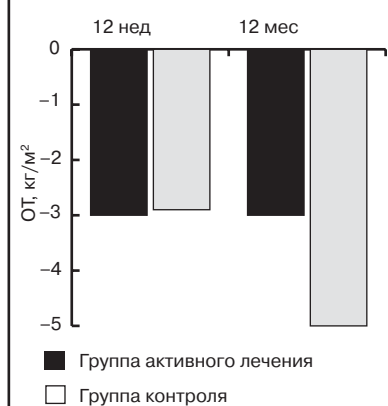


Рис. 8. Процент пациентов, достигших нормализации толерантности к глюкозе на фоне проводимого лечения через 12 нед и 12 мес.

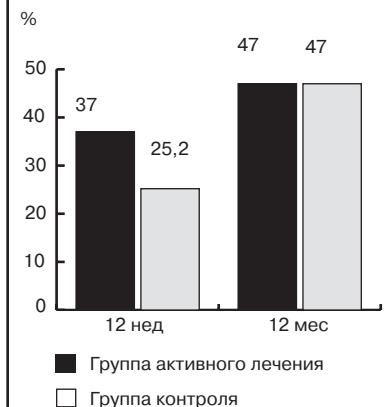


Рис. 9. Липидный обмен.

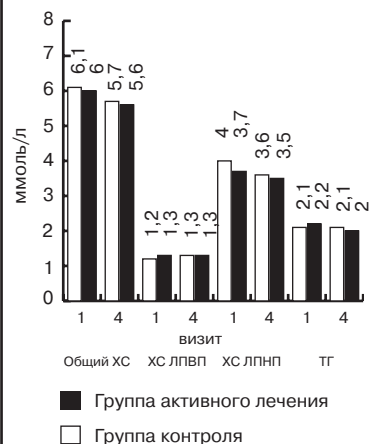
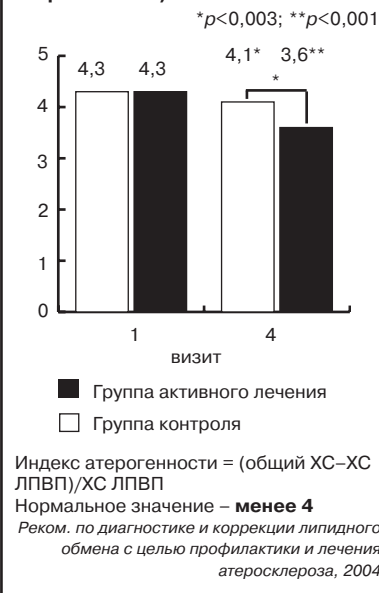


Рис. 10. Липидный обмен (индекс атерогенности).



чено дальнейшее снижение САД и ДАД в обеих группах с явным преимуществом в пользу группы активного лечения – $\Delta = -21,5 \pm 12,9$ мм рт. ст., $-13,8 \pm 9,8$ мм рт. ст., $p < 0,0001$ и $-15,6 \pm 11,6$ мм рт. ст., $-9,5 \pm 9,2$ мм рт. ст., $p < 0,0001$ соответственно, разница между группами $p < 0,0001$ (рис. 5).

К 4-му визиту, через 12 нед, в результате активного проведения немедикаментозных мероприятий масса тела снизилась достоверно у пациентов обеих групп в среднем на 3 кг (рис. 6). Также достоверно снизился индекс массы тела (ИМТ) и показатель абдоминального типа ожирения – окружность талии (ОТ) в среднем на 3 см (рис. 7). Достоверной разни-

цы между динамикой этих показателей в обеих группах не получено. После этого и до завершающего визита всем пациентам было рекомендовано самостоятельно продолжить мероприятия по снижению массы тела и повышению физической активности. После заключительного визита дальнейшего уменьшения массы тела не отмечено ни в одной из групп. Тем не менее пациентам удалось хотя бы сохранить достигнутые результаты и существенно не увеличить массу тела. Кроме того, в контрольной группе к последнему визиту более значимо уменьшился показатель абдоминального ожирения (см. рис. 7).

Через 12 нед лечения АГ и немедикаментозных мероприятий сущест-

венно улучшились показатели углеводного и липидного обмена в обеих группах. У 37% пациентов группы активного лечения и 25,2% группы контроля нормализовалась толерантность к глюкозе. Через год число таких пациентов повысилось в обеих группах и сравнялось в процентном соотношении – 47 и 47,9% соответственно (рис. 8).

У всех больных через 12 нед отмечено значительное улучшение показателей липидного обмена – общего ХС, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ХС ЛПВП и ТГ (рис. 9). Достоверной разницы между группами в динамике показателей липидного обмена не отмечено. Однако у больных, принимавших индапамид ретард, более существенно снизился индекс атерогенности по сравнению с пациентами контрольной группы (рис. 10). На последнем визите через 12 мес было отмечено дальнейшее значимое снижение уровня общего ХС и ТГ у больных в группе активного лечения по сравнению с контрольной

группой ($\Delta = -0,7 \pm 1,3$ ммоль/л, $p < 0,003$ и $-0,4 \pm 1,2$ ммоль/л, $p < 0,001$ соответственно).

Как через 12 нед, так и через год на фоне терапии индапамидом ретард отмечено небольшое снижение уровня мочевой кислоты, однако достоверности не получено. Динамики показателей электролитного состава крови – натрия и калия также не наблюдали как у больных, получавших индапамид ретард, так и у пациентов контрольной группы.

Переносимость лечения индапамидом ретард была хорошей. Нежелательные явления встречались в 0,7% случаев у пациентов группы контроля и в 0,4% случаев у пациентов в группе активного лечения. По оценке лечащих врачей эти нежелательные явления не имели причинно-следственной связи с проводимой терапией.

Заключение

Результаты программы МИНОТАВР убедительно доказали безопасность индапамида ретард у больных с МС в отношении его влияния на метаболизм углеводов и липидов при хорошей антигипертензивной эффективности. Более того, терапия индапамидом ретард показала не только его нейтральное, но, вероятно, и положительное действие на метаболические процессы. Уже через 12 нед лечения индапамидом ретард значительно большее число пациентов достигли целевых

уровней глюкозы, и у них больше снизился индекс атерогенности, чем у пациентов контрольной группы. При этом в обеих группах одинаково снизилась масса тела и выраженность абдоминального ожирения в результате немедикаментозных мероприятий, направленных на уменьшение массы тела. Спустя последующие 9 мес самоконтроля пациентам удалось сохранить массу тела практически без изменений. Тем не менее наблюдали дальнейшее улучшение показателей углеводного и липидного обмена в обеих группах. Достоверно снизились показатели общего ХС и ТГ в группе активного лечения по сравнению с 12-недельным визитом. Индекс атерогенности и постпрандиальный уровень глюкозы снизились одинаково в обеих группах. Процент пациентов, достигших целевых уровней глюкозы, также возрос в обеих группах и сравнивался. Необходимо отметить, что более 60% пациентов контрольной группы после 12-недельного визита стали принимать индапамид ретард, 10% из них – в комбинации с престариумом. Уровень мочевой кислоты как через 12 нед приема индапамида ретард, так и через 12 мес существенно не менялся по сравнению с исходным. Также не отмечено существенного изменения показателей электролитного обмена (калия и натрия) на протяжении всего исследования.

Таким образом, в программе МИНОТАВР у больных с МС и АГ индапамид ретард в комбинации с немедикаментозным лечением ожирения проявил себя как препарат, способный не только эффективно снижать уровень АД, но и позитивно влиять на показатели углеводного, липидного и пуринового обмена. Выявленные в ходе программы МИНОТАВР дополнительные позитивные метаболические эффекты индапамида при лечении больных с МС наряду с его антигипертензивной эффективностью и известным из источников литературы выраженным кардио- и нефропротективным действием делают его препаратом выбора из группы мочегонных для лечения больных с ожирением и нарушениями углеводного, липидного и пуринового обмена.

Индекс лекарственных препаратов Индапамид: АРИФОН РЕТАРД (Лаборатории Сервье)

1. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992;19:403–418.
2. Haffner S, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
3. Kannel W. B., McGee D. L. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: The Framingham Study. *Diabetes Care* 1979;2: 120–619
4. Ames R.P., Griffing G., Marbury Th. et al. Effectiveness of indapamide versus enalapril as second-step therapy of systemic hypertension // *Amer. J. Cardiol.* — 1992. — V. 69 — P. 267–270.