

# Интенсивный контроль артериальной гипертензии и глюкозы: новый вектор в предупреждении сердечно-сосудистых и почечных осложнений у больных сахарным диабетом типа II

Ю.А.Карпов  
ФГУ РКНПК Росмедтехнологий

Результаты современных клинических исследований подчеркивают важность достижения целевых уровней артериального давления (АД) у больных артериальной гипертензией (АГ). Необходимость назначения нескольких гипотензивных препаратов для достижения целевых уровней АД основывается на данных крупных многоцентровых клинических исследований [1–4]. Использование комбинации гипотензивных препаратов становится основным подходом в терапии АГ, особенно при лечении АГ с высоким риском, у больных с поражением почек, страдающих сахарным диабетом (СД), для которых целевые значения АД ниже.

В рекомендациях Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2008 г. назначение комбинации двух гипотензивных препаратов рассматривается как альтернатива монотерапии уже в начале лечения [4]. Комбинированная терапия имеет много преимуществ: усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД; уменьшение частоты возникновения побочных эффектов, как за счет меньших доз комбинируемых средств, так и взаимной нейтрализации этих эффектов; обеспечение наиболее эффективной органопroteкции, и уменьшение риска и числа сердечно-сосуди-

стых осложнений.

Применение препаратов в виде комбинированной терапии должно отвечать следующим условиям: препараты имеют взаимодополняющее действие; достигается улучшение результата при их совместном применении; препараты имеют близкие фармакодинамические и фармакокинетические показатели, что особенно важно для фиксированных комбинаций. Комбинации делят на

рациональные (эффективные), возможные и нерациональные. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов. К ним относятся: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) + диуретик; блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА) + диуретик; ИАПФ + антагонисты кальция (АК); БРА + АК; дигидропиридиновый АК

**Таблица 1. Доказательная база эффективности Нолипрела в клинических исследованиях**

- Необходимость жесткого контроля АД при СД%
  - быстрое и выраженное снижение, особенно систолического АД, по сравнению с монотерапией
- Органопroteкция у больных высокого риска:
  - снижение альбуминурии у больных СД (исследование PREMIER);
  - уменьшение гипертрофии левого желудочка (исследование PICXEL);
  - благоприятное влияние на крупные сосуды:
    - уменьшение жесткости аорты, снижение центрального и пульсового давления (исследование REASON)
  - благоприятное влияние на микроциркуляцию:
    - увеличение коронарного (исследование Mourad и соавт.) и почечного (исследование Renaud и соавт.) кровотока;
    - снижение сопротивления и уменьшение разрежения микрососудистого русла (исследования Rakusan и соавт., Levy и соавт.)
- Благоприятные эффекты в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с цереброваскулярными заболеваниями с АГ и без АГ, включая больных СД (исследование PROGRESS)

**Таблица 2. Исследование ADVANCE: выводы по сочетанному эффекту интенсивного контроля АД и глюкозы у больных СД типа 2**

- Эффекты двух видов лечения были независимы друг от друга в отношении клинических исходов
- В тех случаях, когда в обеих ветвях были получены достоверные результаты, эти эффекты оказались полностью аддитивными (например, новые случаи или прогрессирование нефропатии)
- В тех случаях, когда только в одной из ветвей были получены достоверные результаты, общий эффект обеих ветвей включал этот результат и в некоторых случаях был усилен влиянием второй ветви (например, общая смертность)

Многофакторное лечение, включающее рутинное снижение АД и интенсивный гликемический контроль, показано всем больным СД типа 2

Рис. 1. Исследование ADVANCE: влияние АД-снижающей терапии на общую смертность у больных СД типа 2.

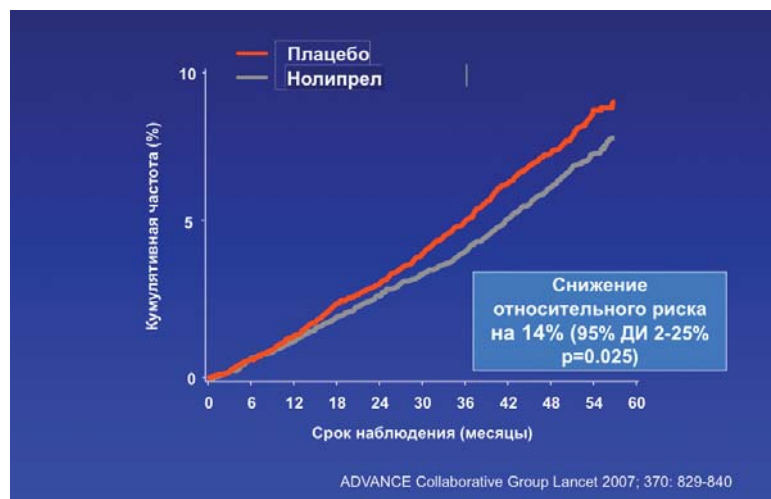


Рис. 2. Исследование ADVANCE: влияние АД-снижающей терапии на макро- и микрососудистые осложнения у больных СД типа 2.

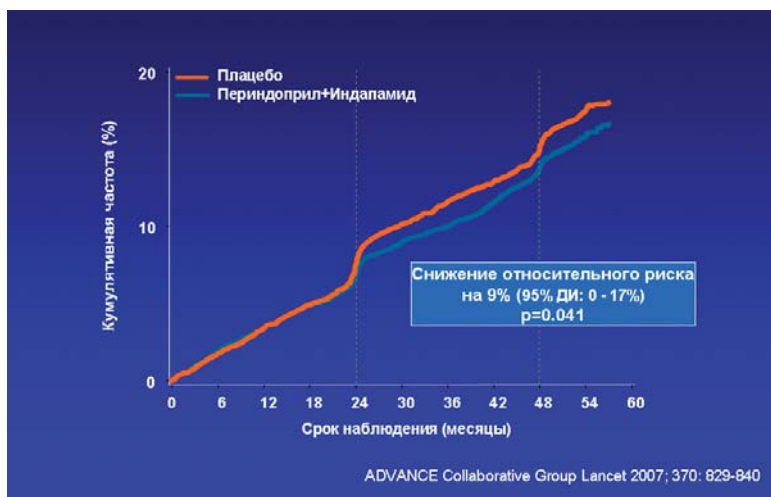
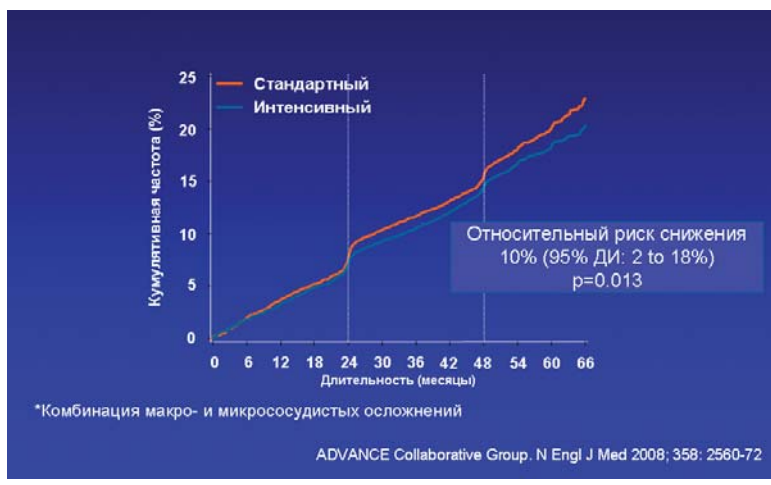


Рис. 3. Исследование ADVANCE: влияние интенсивного и стандартного контроля глюкозы на первичную конечную точку\*.



+ бета-адреноблокаторы (БАБ); АК + диуретик; БАБ + диуретик; БАБ +  $\alpha$ -адреноблокатор. Для комбинированной терапии АГ могут использоваться как нефиксированные, так и фиксированные комбинации пре-

паратов, причем последние являются более перспективными.

Комбинация ИАПФ и диуретиков является наиболее популярной в терапии АГ благодаря высокой гипотензивной эффективности, защите

органов-мишеней, хорошей безопасности и переносимости, а также привлекательным фармакоэкономическим показателем. Препараты потенцируют действие друг друга за счет взаимодополняющего влияния на основные звенья регуляции АД и блокирования контррегуляторных механизмов. Снижение объема циркулирующей жидкости вследствие салуретического действия диуретиков приводит к стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), чему противодействует ИАПФ. У больных с низкой активностью ренина плазмы ИАПФ обычно недостаточно эффективны, и добавление диуретика, приводящего к повышению активности РААС, позволяет ИАПФ реализовать свое действие. Это расширяет круг больных, отвечающих на терапию, и целевые уровни АД достигаются более чем у 80% пациентов. ИАПФ предотвращают гипокалиемию и уменьшают негативное влияние диуретика на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Данная комбинация хорошо зарекомендовала себя в многочисленных клинических испытаниях и одобрена международными и отечественными рекомендациями. Существует ряд фиксированных комбинированных лекарственных форм, например Нолипрел (фиксированная комбинация периндоприла с индапамидом), что упрощает режим приема препаратов, позволяя принимать 1 таблетку 1 раз в день. Этот комбинированный препарат имеет большую доказательную базу, полученную по данным большого количества клинических исследований (табл. 1). Дополнительным и существенным аргументом в пользу применения комбинированного препарата Нолипрела является доказательство его эффективности в улучшении прогноза по данным исследования ADVANCE [5, 6].

В 2007–2008 г. опубликованы результаты самого крупного клинического исследования у больных СД типа 2 – ADVANCE [5, 6]. Поскольку полученные данные о значительном снижении смертности у больных СД на фоне активной АД-снижающей и глюкозоснижающей терапии имеют большое практическое значение, эксперты Секции доказательной гипертензиологии РМОАГ подготовили специальное информационное письмо «**Интенсивная гипотензивная и интенсивная сахароснижающая терапия обеспечивает оптимальный результат у больных сахарным диабетом 2-го типа**», с которым мы знакомим наших читателей.

**Как повысить эффективность профилактики осложнений**



# Нолипрел®

ПЕРИНДОПРИЛ 2 мг + ИНДАПАМИД 0,625 мг

# Нолипрел® форте

ПЕРИНДОПРИЛ 4 мг + ИНДАПАМИД 1,25 мг

## у больных СД?

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных СД должна быть направлена на весь комплекс факторов риска, включая гипотензивную, сахароснижающую, гиполипидемическую терапию, лечение дезагрегатами и отказ от курения [7]. С целью дальнейшего изучения влияния интенсивных режимов гипотензивной и сахароснижающей терапии на риск развития макро- (инсульт, инфаркт миокарда, смерть от сердечно-сосудистых причин) и микрососудистых (возникновение или усугубление существующих нефро- и ретинопатии) осложнений у больных СД типа 2 было организовано крупномасштабное международное рандомизированное исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease – preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) [5, 6]. В группе интенсивной гипотензивной терапии применялся препарат Нолипрел, представляющий собой комбинацию периндоприла и индапамида. В группе интенсивной сахароснижающей терапии с целью достижения целевого уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) <6,5% к стандартной терапии добавляли Диабетон MR (препарат гликлазид с замедленным высвобождением).

К особенностям исследования следует отнести то обстоятельство, что в него были включены 11 140 больных СД типа 2 независимо от наличия или отсутствия АГ. Это связано с тем, что взаимосвязь между уровнем АД и риском осложнений прослеживается и у больных СД типа 2 с нормальным уровнем АД, и назначение гипотензивных препаратов может принести пользу лицам, которые рассматриваются в настоящее время как нормотензивные.

Лечение Нолипрелом у больных СД типа 2 привело к достоверному снижению риска смерти от всех причин на 14% ( $p=0,03$ ; рис. 1) и от сердечно-сосудистых причин – на 18% ( $p=0,03$ ). Относительный риск главных макро- и микрососудистых сердечно-сосудистых событий (первичная конечная точка) достоверно снизился на 9% ( $p=0,04$ ). В группе активного лечения риск развития коронарных осложнений был ниже на 14% ( $p=0,02$ ) и почечных – на 21% ( $p<0,0001$ ) в основном за счет снижения риска развития микроальбуминурии на 21% ( $p<0,0001$ ).

В группе интенсивной сахароснижающей терапии ( $HbA_{1c}$  в среднем 6,5%) произошло достоверное снижение на 10% риска развития комбинированной первичной конечной точки по сравнению с группой стандартной ( $HbA_{1c}$  в среднем 7,3%) терапии ( $p=0,013$ ); также наблюдалось значительное снижение относительного риска микрососудистых осложнений (14%,  $p=0,014$ ; рис. 2, 3), главным образом за счет снижения риска развития почечных осложнений (21%,  $p=0,006$ ) – одного из наиболее грозных и тяжелых последствий СД (рис. 4).

## Исследование ADVANCE: новые данные по комбинированной активной АД- и сахароснижающей терапии

На конгрессе Европейской Ассоциации по изучению СД (EASD) в сентябре 2008 г. были представлены новые данные исследования ADVANCE [8]. Ежегодная сердечно-сосудистая и общая смертность в группе больных комбинированного интенсивного АД- и сахароснижающего лечения была достоверно ниже на 24% и 18% соответственно по сравнению с группой обычного лечения (рис. 5, 6). Статистический анализ показал, что эффекты двух видов интенсивного лечения независимы друг от друга для всех вариантов клинических исходов (табл. 2). Это подтверждает необходимость многофакторного лечения, включая активное снижение АД и интенсивный контроль за гликозой у всех больных СД типа 2. Предполагается, что благоприятные сердечно-сосудистые эффекты в группе интенсивной сахароснижающей терапии проявятся через 10–15 лет, что отмечалось в исследованиях Steno-2 и продолжении UKPDS [9, 10], а интенсивный

## ADVANCE



**- 14% снижение общей смертности**



**- 18% снижение сердечно-сосудистой смертности**

**- 21% снижение почечных осложнений**

The Lancet 2007; 370:829-40

**“...если успехи, достигнутые в исследовании ADVANCE, удастся распространить хотя бы на половину больных сахарным диабетом во всем мире – это позволит спасти примерно 1,5 миллиона жизней...”**

Рис. 4. Исследование ADVANCE: влияние интенсивного и стандартного контроля глюкозы на риск развития почечных событий у больных СД типа 2.

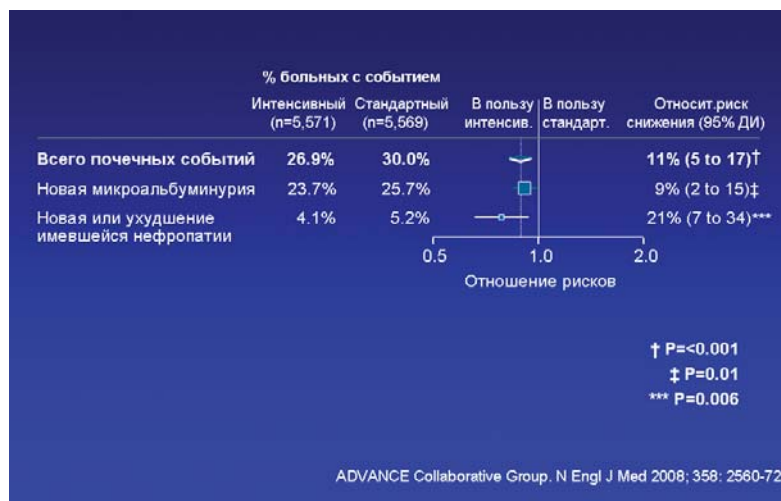
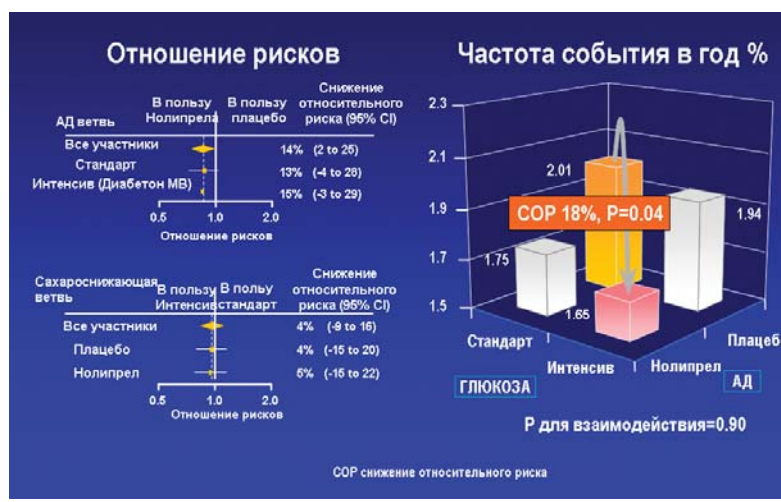


Рис. 5. Исследование ADVANCE: влияние разных режимов контроля АД и глюкозы на риск развития новой или прогрессирующей нефропатии.



Рис. 6. Исследование ADVANCE: влияние разных режимов контроля АД и глюкозы на общую смертность.



контроль за АД обеспечит надежную профилактику осложнений у больных СД типа 2 уже в ближайшие несколько лет.

### Клиническое значение результатов исследования ADVANCE

Применение фиксированной комбинации периндоприла с инда-

памидом (Ноллипрел) у больных СД типа 2 хорошо переносилось и значительно снизило риск развития основных сердечно-сосудистых событий, включая смерть. В соответствии с полученными результатами проведение подобной терапии у 79 больных СД в течение 5 лет предупредит 1 смерть от всех причин. Улучшение контроля за АД с помощью Ноллипрела у больных СД типа 2 приводит к реальному снижению смертности. Это является убедительным аргументом для повсеместного внедрения такого лечения больных СД в рутинную клиническую практику.

Интенсивный контроль за уровнем глюкозы (HbA<sub>1c</sub> равен 6,5%) с помощью гликлазида у больных СД типа 2 в течение нескольких лет приводит к значительному снижению почечных осложнений. Максимальные превентивные эффекты наблюдаются при одновременном интенсивном контроле за уровнем АД и глюкозы у больных СД типа 2, причем независимо друг от друга. Новая стратегия интенсивного контроля за гемодинамическими и метаболическими показателями должна способствовать снижению смертности у больных СД типа 2.

#### Литература

1. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumetiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
2. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al; the HYVET Study Group. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1887–98.
3. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
4. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ). Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). *Кардиоваск. тер. и проф.* 2008; 6 (Прил. 2).
5. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 828–40.
6. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.
7. The Task Force on diabetes and cardiovascular diseases of ESC and EASD. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text. *Eur Heart J Suppl* 2007; 9 (suppl C): C3–74.
8. Chalmers J. ADVANCE: new results. *EASD 2008 Meeting*, September 8. Oral presentation.
9. Goede P, Lund-Andersen H, Parving HH et al. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–9.
10. Holman RR, Paul SJ, Bethel MA et al. Ten-year follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008.

**Индекс лекарственного препарата Периндоприл + индапамид: НОЛИПРЕЛ (Лаборатории Сервье)**