

Комбинированная антигипертензивная терапия – эффективная профилактика сосудистых осложнений сахарного диабета: результаты исследования ADVANCE

М.В. ШЕСТАКОВА,
д.м.н., профессор,
Эндокринологический
научный центр
Росмедтехнологий, Москва

В настоящее время во всем мире насчитывается 246 млн больных сахарным диабетом, причем около 50% всех больных диабетом приходится на наиболее активный и трудоспособный возраст – 40-59 лет. По прогнозам, их численность к 2030 г. может превысить 500 млн человек.

Сахарный диабет более всего опасен своими осложнениями. По данным ВОЗ, каждые 10 секунд в мире умирает один больной сахарным диабетом; ежегодно умирает более 3 млн больных – это столько же, сколько от СПИДа и вирусного гепатита. Каждый год производят более 1 млн ампутаций нижних конечностей, более 300 тыс. больных полностью теряют зрение, приблизительно у 500 тыс. пациентов перестают работать почки, что требует дорогостоящего лечения гемодиализом. Наиболее опасным фактором риска развития и прогрессирования сосудистых осложнений сахарного диабета помимо гипергликемии является

артериальная гипертензия. Установлено, что при СД и АГ риск развития ИБС повышается в 2-4 раза, инсульта – в 2-3 раза, полной потери зрения – в 10-25 раз, уремии – в 15-20 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз. При СД артериальная гипертензия выявляется у 50% больных в дебюте СД 2 типа и практически у 75-80% больных с длительным течением СД 2 типа. В то же время АГ является модифицируемым фактором риска, поддающимся коррекции при назначении адекватной терапии. Стабильный контроль уровня АД и достижение целевых значений (для больных СД эти значения составляют менее 130/80 мм рт. ст.) позволяют существенно снизить частоту развития тяжелых, инвалидизирующих осложнений, сохранить трудоспособность больных и существенно увеличить продолжительность их жизни.

Традиционный подход к терапии больных с АГ заключается в первоначальном назначении монотерапии антигипертензивным препаратом с титрацией дозы до

максимально эффективной, затем в добавлении второго и третьего препарата. Однако этот подход достаточно долог по времени и не всегда эффективен. В процессе накопления клинического опыта лечения АГ стало очевидно, что монотерапия эффективна лишь у 50% больных, и только при умеренном повышении уровня АД (1). Нередко в развитии АГ лежат различные патогенетические механизмы, в связи с чем монотерапия не может оказать воздействие на все причины повышения АД у каждого конкретного больного. Кроме того, достижение целевых значений АД (< 140/90 мм рт. ст. для лиц без СД и < 130/80 мм рт. ст. для больных СД) требует назначения максимально эффективных доз препарата. Однако при увеличении дозы лекарственного средства возрастает не только его эффективность, но и выраженность побочного действия. Дозозависимость побочных эффектов лекарств не позволяет увеличивать их дозу до максимальной. Так, при увеличении дозы традиционных антигипертензивных средств, таких как тиазидные диуретики и бета-блокаторы, достоверно возрастает риск развития СД 2 типа (2, 3).

При СД достижение целевых значений АД представляет собой крайне сложную задачу. Развитие АГ при СД всегда определяется несколькими механизмами: гиперактивностью ренин-ангиотензиновой системы, увеличением объема циркули-

Наиболее опасным фактором риска развития и прогрессирования сосудистых осложнений сахарного диабета помимо гипергликемии является артериальная гипертензия. Установлено, что при СД и АГ риск развития ИБС повышается в 2-4 раза, инсульта – в 2-3 раза, полной потери зрения – в 10-25 раз, уремии – в 15-20 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз. При СД артериальная гипертензия выявляется у 50% больных в дебюте СД 2 типа и практически у 75-80% больных с длительным течением СД 2 типа.

рующей крови, активацией симпатoadреноловой системы и др. Поэтому назначение монотерапии больным СД с АГ практически неэффективно. Между тем превышение целевого уровня АД грозит быстрым прогрессированием сосудистых осложнений. Несмотря на это, комбинированную антигипертензивную терапию получают лишь незначительное количество больных СД. Так, проведенный в ГУ ЭНЦ РАМН в 2002 году амбулаторный скрининг более 300 больных СД 1 и 2 типа, имеющих различную выраженность АГ, показал, что из 85% больных, получающих антигипертензивную терапию, монотерапию получали 72% больных (63% – ингибиторы АПФ, по 3% – арифон-ретард, бета-блокаторы, антагонисты Са), только 13% больных находились на комбинированной терапии АГ, а 15% вовсе не получали необходимого лечения (4).

Многоцентровые клинические рандомизированные исследования показали, что для достижения целевых значений АД требовалось назначение от 2,5 до 4 препаратов различных групп (рисунок 1).

Преимущества комбинированной терапии АГ перед монотерапией очевидны:

- комбинированная терапия позволяет воздействовать на несколько механизмов развития АГ, что делает лечение более эффективным;
- комбинированная терапия позволяет использовать меньшие дозы назначаемых препаратов без ущерба для антигипертензивного действия;
- некоторые комбинации препаратов устраняют (или ослабляют) побочные эффекты отдельных взятых компонентов.

Согласно рекомендациям от 2003 г. Седьмого Объединенного национального комитета США по профилактике и лечению артериальной гипертензии (JNC 7) (5) комбинированную терапию следует назначать любому пациенту, у которого АД превышает на 20/10 мм рт. ст. целевые значения.

ВЫБОР РАЦИОНАЛЬНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АГ ПРИ СД

Ответ на этот вопрос вытекает из представлений о ведущих механизмах повышения АД при СД. Механизм развития АГ как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа непосредственно связан с активацией локально тканевых ренин-ангиотензиновых систем (РАС). Ангиотензин II оказывает мощное патологическое воздействие на те органы, в которых высока его тканевая активность (почки, сердце, эндотелий сосудов). Установлено, что локально почечная концентрация ангиотензина II в тысячу раз превышает его содержание в плазме (6). Механизмы патогенного действия ангиотензина II обусловлены не только его мощным вазоконстрикторным действием, но и пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью. Поэтому не удивительно, что в лечении сосудистых осложнений сахарного диабета, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности, в лечении артериальной гипертонии и профилактике атеросклероза при сахарном диабете на первый план выходят препараты, блокирую-

щие РАС, а именно **ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и антагонисты ангиотензиновых рецепторов.**

В то же время, говоря о патогенезе АГ при СД, нельзя забывать

Согласно рекомендациям от 2003 г. Седьмого Объединенного национального комитета США по профилактике и лечению артериальной гипертензии (JNC 7) (5) комбинированную терапию следует назначать любому пациенту, у которого АД превышает на 20/10 мм рт. ст. целевые значения.

и о других механизмах, поддерживающих высокий уровень АД. Как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа АГ носит объемозависимый характер, поскольку за счет снижения почечной экскреции Na и воды увеличивается объем циркулирующей крови. Кроме того, больных как СД 1 типа, так и СД 2 типа отличает от других субпопуляций пациентов с АГ чрезвычайно высокая солечувствительность. Это было доказано в клиническом эксперименте E.Ritz (1994), в котором оценивали влияние пищевой

Рисунок 1. Количество антигипертензивных препаратов, назначенных для достижения целевого АД



ДАД – диастолическое АД
 САД – систолическое АД
 АД ср. – среднее АД = (САД-ДАД) / 3

Bakris GL et al. Am J Kidney Dis. 2000;36:646-661. Lewis EJ et al. N Engl J Med. 2001;345:851-860.

При СД достижение целевых значений АД представляет собой крайне сложную задачу. Развитие АГ при СД всегда определяется несколькими механизмами: гиперактивностью ренин-ангиотензиновой системы, увеличением объема циркулирующей крови, активацией симпатoadреноловой системы и др. Поэтому назначение монотерапии больным СД с АГ практически не эффективно. Между тем превышение целевого уровня АД грозит быстрым прогрессированием сосудистых осложнений. Несмотря на это, комбинированную антигипертензивную терапию получает лишь незначительное количество больных СД.

солевой нагрузки (200 ммоль) на уровень АД у двух групп испытуемых с исходно нормальным уровнем АД. Одну группу составляли здоровые добровольцы, вторую – больные СД. После окончания эксперимента уровень АД в ответ на солевую нагрузку значительно повысился у 17% здоровых лиц и у 48% больных СД. Иными словами, каждый второй больной СД, даже с исходно нормальным уровнем АД, имеет высокую солечувствительность, приводящую к повышению АД в ответ на увеличение солевого рациона.

Таким образом, объемозависимый характер АГ при СД и высокая солечувствительность больных СД обосновывает необходимость **обязательного включения диуретиков** в состав комбинированной терапии АГ при СД. Именно диуретики способны выводить излишний натрий и жидкость из организма.

Однако хорошо известно, что длительный прием **тиазидных диуретиков в высоких дозах** сопряжен с риском развития СД 2 типа и ухудшением метаболи-

ческого контроля у больных с развернутой картиной СД. Механизм диабетогенного эффекта тиазидов обусловлен выраженным калий-выводящим действием этих препаратов. Потеря внеклеточного и внутриклеточного калия в бета-клетках поджелудочной железы под воздействием тиазидов приводит к нарушению секреции инсулина и развитию гипергликемии. Чем больше диуретик выводит калий, тем больше его диабетогенный эффект. При детальном изучении тиазидных диуретиков оказалось, что калий-выводящий эффект тиазидов носит исключительно дозозависимый характер. Дозозависимость калий-выводящего эффекта гидрохлортиазида (наиболее широко используемого в России тиазидного диуретика) представлена в таблице 1.

Следовательно, при дозе гидрохлортиазида 12,5 мг/сутки и менее его калий-выводящий эффект незначителен и, следовательно, диабетогенный эффект не должен проявляться. Действительно, в масштабном популяционном исследовании ARIC (Atherosclerosis

Risk in Communities) (2), включавшем более 12000 лиц без СД, было показано, что прием тиазидных диуретиков в дозах 12,5-25 мг/сутки в течение 6 лет не сопровождается увеличением риска развития СД 2 типа (относительный риск – 0,91).

Таким образом, многоцентровые контролируемые исследования подтвердили, что опасность развития СД 2 типа *de novo* при длительном применении тиазидных диуретиков минимальна при их дозе не выше 25 мг/сутки.

Особую группу антигипертензивных средств представляют собой **тиазидоподобные диуретики**. К этой категории относятся новые препараты, структурно схожие с тиазидными диуретиками, но существенно отличающиеся от них по своим свойствам. Одним из наиболее эффективных представителей тиазидоподобных диуретиков является **индапамид (Арифон ретард)**. Этот препарат обладает незначительной диуретической активностью, но выраженным антигипертензивным свойством, связанным с прямым сосудорасширяющим механизмом его действия. В начале 70-х годов XX века этот препарат был зарегистрирован в дозе 2,5 мг и характеризовался быстрым высвобождением и относительно коротким периодом действия. В настоящее время на рынке представлен препарат Индапамид ретард в дозе 1,5 мг с замедленным высвобождением и суточным периодом действия. Этот препарат обладает минимальным калий-выводящим эффектом и, следовательно, не оказывает диабетогенного действия и абсолютно безопасен не только у больных СД, но и у пациентов, имеющих высокий риск развития СД.

В двух крупных рандомизированных исследованиях было показано, что Индапамид ретард не только является эффективным и метаболически нейтральным антигипертензивным препаратом, но и обладает свойствами кардио- и нефропротекции (исследования LIVE и NESTOR) (7, 8).

Таким образом, учитывая основные звенья патогенеза АГ при СД –

Таблица 1. Зависимость калий-выводящего эффекта гидрохлортиазида от его дозы

Доза гидрохлортиазида	Снижение K ⁺ сыворотки крови
50-100 мг/сутки	на 0,5-0,8 ммоль/л
25 мг/сутки	на 0,3-0,4 ммоль/л
12,5 мг/сутки	незначительно

гиперактивация ренин-ангиотензиновой системы, а также объемозависимый и солечувствительный характер АГ – вполне обоснованным представляется, что наиболее эффективным подходом к терапии АГ при СД будет являться комбинация блокатора РАС (например, ингибитора АПФ) и метаболически нейтрального низкодозового диуретика (например, Индапамида ретард). Комбинация этих препаратов позволит усилить антигипертензивный эффект и повысить органопротективные возможности лечения.

Для удобства лечения и повышения комплаентности пациентов были созданы два комбинированных препарата, содержащих фиксированные дозы ингибитора АПФ и тиазидоподобного диуретика: «Нолипрел» (2 мг периндоприла и 0,625 мг индапамида) и «Нолипрел форте» (4 мг периндоприла и 1,25 мг индапамида).

Эффективность комбинированного препарата Нолипрел форте у больных СД была доказана в исследовании PREMIER, в котором участвовало 457 больных сахарным диабетом 2 типа с АГ и микроальбуминурией (9). Целью исследования было сравнить антигипертензивную и нефропротективную эффективность комбинированного препарата Нолипрел форте с монотерапией эналаприлом. Дозы препаратов титровались постепенно до 2 таблеток Нолипрела форте и 40 мг эналаприла к концу исследования. Исследование продолжалось 52 недели. В результате было показано, что Нолипрел форте достоверно более эффективно снижает уровень САД и ДАД, достоверно больше снижает уровень микроальбуминурии, что в итоге привело к тому, что число сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности) на Нолипреле форте оказалось на 60% ниже, чем на монотерапии эналаприлом (9).

В 2001 г. стартовало новое широкомасштабное исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: preterax and diamicron-MR Controlled Evaluation) (10), целью которого явилось определить эффективность более интенсивного контроля гликемии ($HbA1c < 6,5\%$) и более интенсивного снижения АД (даже у нормотензивных больных) на развитие микро- и макроангиопатий у больных СД 2 типа с высоким риском осложнений. В исследование включено 11140 больных СД 2 типа из 20 стран мира, включая Россию. Больные СД 2 типа, рандомизированные в исследование, были распределены в группы стандартного контроля гликемии ($HbA1c = 7,5-8\%$) и интенсивного контроля гликемии ($HbA1c \leq 6,5\%$) (в интенсивной группе дополнительно применялся Диабетон МВ). Кроме того группы были подразделены на стандартный контроль АД, где возможно было применение любого антигипертензивного препарата плюс плацебо ($n=5571$) и интенсивный контроль АД, где помимо стандартной антигипертензивной терапии добавлялся Нолипрел форте ($n=5569$). Средний возраст больных составил 66 лет. Из всех включенных пациентов 32% имели сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе, 12% перенесли инфаркт миокарда. Среднее АД со-



Нолипрел®

ПЕРИНДОПРИЛ 2 мг + ИНДАПАМИД 0,625 мг

**РАЦИОНАЛЬНЫЕ
КОМБИНАЦИИ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АГ**

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

*за счет двойного
фармакологического
действия*

ВЫСОКАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ

*благодаря оптимальным
дозам компонентов*

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ

*простой режим дозирования –
1 таблетка в день*



**1 таблетка в день/
1 упаковка в месяц**

Нолипрел форте

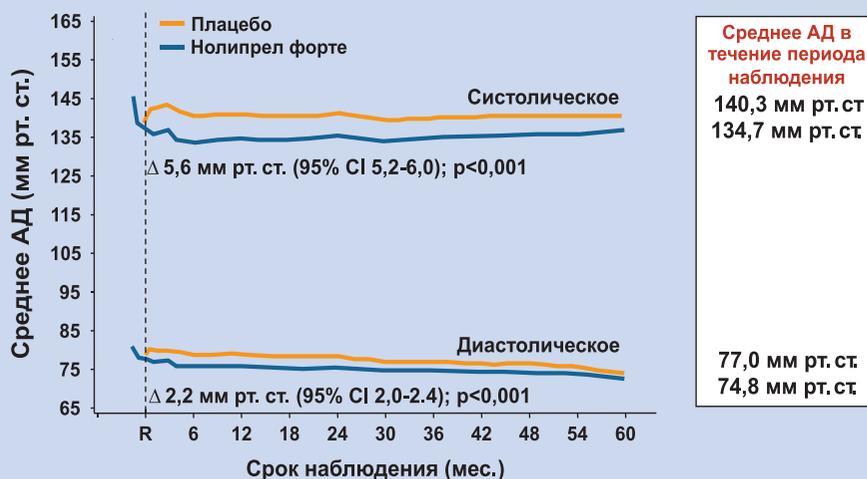
ПЕРИНДОПРИЛ 4 мг + ИНДАПАМИД 1,25 мг

Регистрационные номера ПН 015714/01 от 15.06.2004 (Нолипрел);
ПН 015715/01 от 23.06.2004 (Нолипрел форте)



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937 0700; факс: (495) 937 0701.

Рисунок 2. Снижение АД в исследовании ADVANCE



уровню АД между группами активного лечения и плацебо не было. Между тем именно в группе активного лечения Нолипрелом и Нолипрелом форте отмечалось высоко достоверное снижение (11):

- относительного риска общей смертности на 14% ($p=0,025$);
- сердечно-сосудистой смертности на 18% ($p=0,03$);
- общих коронарных событий на 14% ($p=0,02$);
- развития микроальбуминурии и прогрессирования нефропатии на 21% ($p<0,0001$);
- сочетанных микро- и макрососудистых осложнений на 9% ($p=0,04$).

При расчете на каждый 1 млн больных СД, уже получающих превентивную терапию, дополнительное назначение Нолипера и Нолипрела форте позволит избежать 15000 случаев сосудистых осложнений, 13300 случаев коронарных событий, 50000 новых случаев почечной недостаточности, спасти 13000 жизней.

Таким образом, новое широкомасштабное исследование ADVANCE с использованием фиксированных комбинированных антигипертензивных препаратов Нолипрела и Нолипрела форте убедительно продемонстрировало возможность эффективной не только вторичной, но и первичной профилактики микро- и макрососудистых осложнений СД при проведении более интенсивного контроля артериального давления (даже у нормотензивных больных).

Согласно рекомендациям от 2003 г. Седьмого объединенного национального комитета США по профилактике и лечению артериальной гипертензии (JNC 7) комбинированную терапию следует назначать любому пациенту, у которого АД превышает на 20/10 мм рт. ст. целевые значения.

ставляло 145/81 мм рт. ст. Именно Нолипрел форте был выбран в качестве базового препарата в исследовании ADVANCE как фиксированная комбинация с научно доказанной высокой антигипертензивной и органопротективной эффективностью. Длительность исследования составила 4,3 года. В сентябре 2007 г. на Европейском

конгрессе кардиологов в Вене были представлены результаты АД-снижающей ветви исследования ADVANCE. К концу периода наблюдения уровень АД снизился на 5,6/2,2 мм рт. ст. и достиг в группе Нолипрела 136/74 мм рт. ст.

Средний уровень HbA1c снизился до 6,9%. При этом статистически значимой разницы по HbA1c и

Список литературы:

1. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC et al. Single-drug therapy for hypertension in men: a comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993; 328: 914-921.
2. Gress TW, Nieto FJ, Shaha E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med*. 2000; 342:905-912.
3. The ALLHAT Group. The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
4. И.И. Дедов, М.В. Шестакова. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Москва, ММА; 2006: 343 с.
5. The Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC 7). *JAMA* 2003; 289: 2560-2575.
6. Anderson S. Role of local and systemic angiotensin in diabetic renal disease. *Kidney Int*. 1997; 52 (suppl.63):S107-S110.
7. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens*. 2000; 18: 1465-1475.
8. Marre M, Fernandez M, Garcia-Puig J et al. Value of natriuretic in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *J Hypertens*. 2002; 20 (suppl.4): S 338-S342.
9. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al. Effects of a low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. *Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER*. *Hypertension*. 2003;41:1063-1071.
10. ADVANCE Collaborative Group. ADVANCE Action in diabetes and vascular disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. *Diabetic Med*. 2005;22:882-888.
11. 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 randomized controlled trial. *Lancet Online* September 2, 2007. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61303-8.