

АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО НАЗНАЧЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ АНГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Кошельская О. А., Журавлёва О. А., Карпов Р. С.

Цель. Проведение комплексной сравнительной оценки эффективности трех схем длительной комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ), основанной на двух вариантах блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (ингибиторах ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, или антагонистах рецепторов ангиотензина II – АРАII) или дигидропиридиновом блокаторе кальциевых каналов (БКК), обеспечивающих достижение целевого уровня артериального давления (АД), и разработать алгоритм дифференцированного назначения комбинированной АГТ у больных артериальной гипертонией (АГ), ассоциированной с сахарным диабетом (СД) типа 2.

Материал и методы. В исследование были включены 71 пациент (56,8±6,5 лет) с АГ и СД типа 2 без клинически выраженной нефроангиопатии, полный курс терапии (30–32 нед) завершили 69 больных. Пациенты были рандомизированы в 3 группы методом “конвертов”. В гр. ИАПФ+БКК (n=22) пациенты получали периндоприл (5–10 мг/сут) в комбинации с индапамидом SR (1,5 мг/сут) и амлодипином (5–10 мг/сут); в гр. АРАII+БКК (n=25) – валсартан (80–160 мг/сут), индапамид SR и амлодипин; в гр. БКК+БАБ (n=22) – амлодипин (5–10 мг/сут), индапамид SR и метопролола сульфат (50–100 мг/сут), АГТ усиливалась ступенчато. Исходно и через 30–32 нед. лечения пациентам проводилось суточное мониторирование АД (СМАД), ультразвуковое сканирование и доплерография почечных артерий; определение показателей углеводного и липидного обмена, скорости суточной экскреции альбумина.

Результаты. Целевые значения АД были достигнуты у подавляющего большинства больных во всех трех группах. При назначении двухкомпонентной АГТ достижение целевых значений АД было наиболее вероятным в случае использования комбинации блокатора РААС и индапамида SR, в сравнении с комбинацией БКК и индапамида SR, на фоне которой для адекватного контроля АД у большинства больных требовалось добавление третьего препарата. Показано, что основанная на комбинации БКК и бета-адреноблокатора (БАБ) АГТ способствует росту интратенальной резистивности и в меньшей степени корректирует ночную систолическую АГ в сравнении с лечением, основанным на комбинации блокатора РААС и БКК. Терапия, основанная на комбинации ИАПФ и БКК, в сравнении с сочетанным использованием АРАII и БКК, способствует улучшению гликемического контроля, более эффективной коррекции продолжительности ночной диастолической АГ и частоты сердечных сокращений в период сна, а также нормализации исходно повышенного внутривисцерального сосудистого сопротивления (ВПС) на уровне сегментарных внутривисцеральных артерий (ВПА). На основании полученных данных был разработан алгоритм дифференцированного назначения комбинированной АГТ у больных с сочетанием АГ и СД типа 2.

Выводы. Длительная АГТ у больных СД, основанная на комбинации ИАПФ и БКК, имеет преимущества перед использованием АРАII в сочетании с БКК

по влиянию на процессы метаболической и нейрогуморальной регуляции. Эти преимущества в наибольшей степени выражены у пациентов с недостаточным гликемическим контролем, у которых имеет место повышенный уровень индексов интратенальной резистивности. Лечение, базированное на комбинации БКК и БАБ, в недостаточной мере корректирует ночную систолическую АГ и не оказывает положительного влияния на ренальную гемодинамику.

Российский кардиологический журнал 2013, 4 (102): 74–82

Ключевые слова: сахарный диабет, артериальная гипертония, целевое артериальное давление, комбинированная антигипертензивная терапия, внутривисцеральное сосудистое сопротивление, гликемический контроль.

ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН, Томск, Россия.

Кошельская О. А.* – д. м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела атеросклероза и хронической ИБС, Журавлёва О. А. – к. м.н., научный сотрудник отдела атеросклероза и хронической ИБС, Карпов Р. С. – академик РАМН, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): koshel@cardio.tsu.ru

АГ – артериальная гипертония, АГТ – антигипертензивная терапия, АД – артериальное давление, АРАII – антагонисты рецепторов ангиотензина II, БАБ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, ВПА – внутривисцеральная артерия, ВПС – внутривисцеральное сосудистое сопротивление, ГБ – гипертоническая болезнь, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИВ – индекс времени, МПА – магистральная почечная артерия, ПАД – пульсовое артериальное давление, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, ССЭА – скорость суточной экскреции альбумина, ФК – функциональный класс, ЧСС – частота сердечных сокращений, HbA_{1c} – гликированный гемоглобин, PI – пульсационный индекс, RI – резистивный индекс, V_{max} – максимальная систолическая скорость, V_{min} – конечно-диастолическая скорость.

Рукопись получена 24.05.2013

Принята к публикации 16.08.2013

Распространенность АГ у больных СД в 2 раза выше, чем в общей популяции. Артериальная гипертония оказывает существенное влияние на судьбу больных СД, значительно повышая риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений, которые являются главными причинами их преждевременной смерти. Согласно Национальным (2010) [1] и Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2007) [2], целевой уровень АД у больных СД был определен как АД<130/80 мм рт.ст. Данные, полученные в многоцентровых исследованиях последних лет, подтверждают существование различий вазо-, и кардиопротективных свойств разных классов антигипертензивных препаратов и их комби-

наций [3–8]. Как хорошо известно, у больных АГ, ассоциированной с сахарным диабетом, комбинированная АГТ необходима уже со старта лечения. Препараты, блокирующие РААС, и их комбинации обладают высоким органопротективным потенциалом и способны улучшать кардиоваскулярный прогноз как в общей популяции больных АГ, так и у диабетических пациентов [3–7]. Сочетанный прием дигидропиридинового БКК и БАБ у диабетических больных является патогенетически обоснованным, но менее исследованным [9]. До настоящего времени остается не ясным, всегда ли или только в определенных клинических ситуациях у больных с сочетанием АГ и СД применение терапии, базированной на блокаторах

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, завершивших полный курс терапии (n=69)

Показатель	ИАПФ+БКК (n=22)	АРАII+БКК (n=25)	БКК+БАБ (n=22)
Пол (мужчины/женщины)	5 (22,7%) / 17 (77,3%)	11 (44%) / 14 (66%)	6 (27,3%) / 16 (72,7%)
Средний возраст, (лет)	57,1±6,1	58,04±6,9	56,1±6,8
Продолжительность ГБ, годы	10 (5–15)	16 (9–30) [#]	9 (5–15)
Продолжительность СД, годы	4 (3–8)	9 (3–12)	4 (2–10)
Индекс массы тела, кг/м ²	33,3±4,3	32,4±4,4	33,4±4,6
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,4±2,0	7,7±2,0	7,6±2,1
HbA _{1c} , %	7,8±2,0	8,3±1,8	8,2±1,8
Офисное САД, мм рт.ст.	148,3±8,4	150,3±14,3	149,6±12,3
Офисное ДАД, мм рт.ст.	90,5±7,1	89,0±8,6	89,9±8,9
САД 24ч, мм рт.ст.	136,9±9,9	132,3±10,8	138,1±14,7
ДАД 24ч, мм рт.ст.	82,4±7,5	78,0±6,9 [#]	81,7±11,8
Курение	3 (13,6)	4 (16%)	4 (18,2%)

Примечание: [#] – p<0,05: при сравнении групп ИАПФ+БКК и АРАII+БКК.

Сокращения: ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БКК – блокаторы кальциевых каналов; АРАII – антагонисты рецепторов ангиотензина II; БАБ – бетаадреноблокаторы; ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

РААС, имеет преимущества перед лечением, основанным на БКК и их комбинации с БАБ. Нет данных о том, каковы различия во влиянии терапии, основанной на ИАПФ или АРАII, на контроль АД, состояние органов-мишеней и показатели метаболизма у больных СД. Не разработаны дифференцированные показания для назначения той или иной схемы комбинированной антигипертензивной терапии у больных с сочетанием АГ и СД типа 2.

Цель работы – провести комплексную сравнительную оценку эффективности трех схем длительной комбинированной АГТ, основанной на двух вариантах блокады РААС (ИАПФ или АРАII) либо дигидропиридиновом БКК (в отсутствие блокаторов РААС), обеспечивающих достижение целевого уровня АД, и разработать алгоритм дифференцированного назначения комбинированной АГТ у больных АГ, ассоциированной с СД типа 2.

Материал и методы

В открытое рандомизированное исследование включались больные с АГ 1–3-й степени в сочетании с СД типа 2. В результате скрининга в исследование был отобран 71 пациент (56,8±6,5 лет). Исключались больные с симптоматическими АГ, кризовым или злокачественным течением АГ, острыми сосудистыми осложнениями менее чем за 1 год до включения в исследование, нестабильной стенокардией, нарушениями ритма сердца, требующими специального лечения, хронической сердечной недостаточностью выше 2 ФК (NYHA), выраженным периферическим атеросклерозом, СД типа 1, тяжелым течением СД типа 2, клинически выраженной диабетической нефропатией, тяжелыми сопутствующими заболева-

ниями, имеющие абсолютные противопоказания к применению исследуемых препаратов. После подписания информированного согласия на участие в исследовании больным отменялась предшествующая АГТ, кроме препаратов “скорой помощи” на период 2–3 недели, после чего проводилось клинико-инструментальное обследование. Далее пациенты методом “конвертов” были рандомизированы в 3 группы, в которых АГТ была начата с валсартана, периндоприла или амлодипина, соответственно. Антигипертензивная терапия усиливалась ступенчато: всем пациентам в начале лечения назначалась фиксированная доза препарата – 5 мг периндоприла (Престариум А, Servier; n=23), 80 мг валсартана (Диован, Novartis Pharma; n=25) или 5 мг амлодипина (Норваск, Pfizer; n=23) однократно в сутки. Через 3 нед регулярного приема препарата, при сохранении офисных значений АД выше 130/80 мм рт.ст., к терапии добавлялся индапамид SR (Арифон ретард, Servier) 1,5 мг 1 раз в сутки утром однократно. Через каждые последующие 3 нед при недостижении целевых значений АД терапия усиливалась, ее шагами были: увеличение суточной дозы периндоприла до 10 мг, валсартана – до 160 мг, амлодипина – до 10 мг; добавление к терапии блокаторами РААС амлодипина 5 мг в сутки и далее – увеличение его дозы до 10 мг; присоединение метопролола сукцината (Беталок ЗОК, AstraZeneca) к приему амлодипина в дозе 50 мг и далее, при необходимости – увеличение его дозы до 100 мг. Поскольку межгрупповых различий в частоте назначения индапамида SR, являвшегося вторым шагом АГТ у всех больных, не было, группы терапии в дальнейшем для краткости будут обозначаться как “гр. ИАПФ+БКК”, “гр.

АРАП+БКК” и “гр. БКК+БАБ”, соответственно. Полный курс терапии (30–32 нед) завершили 69 больных (табл. 1).

Прием периндоприла был прекращен в одном случае по причине развития сильного сухого кашля в ночные часы на фоне монотерапии данным препаратом, и еще в одном случае имела место отмена монотерапии амлодипином вследствие возникновения выраженных периферических отеков. Половозрастной состав, исходные значения офисного АД, показателей углеводного обмена и функции почек в трех группах не различались.

До назначения терапии и через 30–32 недели лечения всем пациентам проводилось:

- ультразвуковое сканирование магистральных почечных артерий (МПА) и ВПА с цветным доплеровским картированием кровотока с измерением максимальной систолической скорости и конечно-диастолической скорости потока и расчетом пульсационного (PI) и резистивного индексов (RI) по общепринятой методике;
- суточное мониторирование АД;
- исследование скорости суточной экскреции альбумина (ССЭА) с определением микроальбуминурии;
- определение индекса массы тела;
- определение сыровоточного уровня липидов и глюкозы.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica, версия 6.0 (“StatSoft.” Inc, США). Правильность распределения выборки проверяли с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего, или Me (Q25–Q75), где Me – медиана, Q25–25-й квартиль, Q75–75-й квартиль, n – объем выборки. Для выявления возможных взаимосвязей проводили корреляционный анализ с использованием непараметрического рангового критерия Спирмена. Достоверность различий в динамике лечения определяли с помощью критерия Манна – Уитни (U-test). Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты

Систолическое АД (САД) снизилось до целевого уровня у 95,6%, 84% и 90,9% больных, диастолическое АД (ДАД) – у 100%, 88%, 90,9% пациентов в группах ИАПФ+БКК, АРАП+БКК и БКК+БАБ, соответственно, при этом степень снижения офисного АД и его достигнутые уровни в трех группах не отличались. Однако в гр. ИАПФ+БКК доля пациентов, получавших комбинацию из двух антигипертензивных препаратов оказалась выше, а из трех – ниже, по сравнению с гр. БКК+БАБ – 59,1% против

27,3% ($p < 0,05$) и 39,1% против 63,6% ($p = 0,07$), соответственно (табл. 2).

На фоне трех схем терапии наблюдалось статистически значимое снижение всех анализируемых показателей суточного профиля АД. Систолическое АД – ночь в гр. БКК+БАБ под влиянием лечения достигло уровня $120,2 \pm 10,9$ мм рт.ст., что достоверно выше такового в группах блокаторов РААС – $113,9 \pm 8,9$ (гр. ИАПФ+БКК) и $112,8 \pm 13,8$ мм рт.ст. (гр. АРАП+БКК) ($p < 0,05$ в обоих случаях) и превышает целевое значение. Степень снижения ДАД – день была выше в гр. ИАПФ+БКК в сравнении с гр. БКК+БАБ ($p = 0,03$). Мы выявили более выраженное снижение среднесуточной, среднедневной и средненочной “нагрузки” ДАД и среднесуточной “нагрузки” САД ($p < 0,05$ во всех случаях) под воздействием терапии, основанной на комбинации ИАПФ и БКК, в сравнении с гр. БКК+БАБ. Урежение ночной диастолической АГ определялось чаще в группе ИАПФ+БКК в сравнении с группой АРАП+БКК ($p = 0,02$), а дневной диастолической АГ – в группе АРАП+БКК против назначения комбинации БКК и БАБ ($p = 0,03$). Важно, что стабилизация показателей суточного профиля АД на более низком уровне в гр. ИАПФ+БКК и БКК+БАБ не оказывала влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС) за все исследуемые промежутки времени. Гипотензивное действие терапии, основанной на комбинации АРАП и БКК, сопровождалось достоверным увеличением ЧСС – ночь, при этом степень его возрастания составляла 5,4 (–2,8–11,6)% и достоверно превышала таковую в гр. ИАПФ+БКК (–2,1 (–9,5–8,1)%) ($p = 0,04$).

На фоне терапии, основанной на комбинации ИАПФ и БКК, в отличие от двух других схем лечения, в среднем по группе регистрировалось статистически значимое снижение исходно повышенных значений RI на уровне сегментарных ВПА до нормального уровня, кроме того определялись межгрупповые различия степени изменений интравенальной резистивности (DR_i сегм ВПА = –3,0 (–6,2–1,6)%) в сравнении с гр. БКК+БАБ (DR_i сегм ВПА = 0 (–1,5–2,9)%) ($p = 0,03$) (табл. 3). В гр. БКК+БАБ лечение сопровождалось противоположной динамикой – возрастанием внутривисцерального сосудистого сопротивления в МПА и дуговых ВПА. Статистический анализ подтвердил различия между динамикой PI и RI на уровне дуговых ВПА между гр. БКК+БАБ и гр. АРАП+БКК, и изменениями RI на том же уровне в гр. БКК+БАБ и гр. ИАПФ+БКК ($p < 0,05$ во всех случаях). В гр. АРАП+БКК на фоне терапии значимой динамики показателей почечного кровотока выявлено не было. Поскольку доля пациентов с микроальбуминурией в нашем исследовании была невелика – 5,8%, кака-либо динамика скорости суточной экскреции альбумина на фоне лечения отсутствовала во всех трех лечебных группах.

Степень снижения ВПСС в сегментарных ВПА в гр. ИАПФ+БМК имела корреляционные связи с исходным уровнем резистивности в них ($R = -0,52$, $p = 0,01$), но не была взаимосвязана со средними значениями АД и степенью их снижения на фоне терапии. Напротив, степень возрастания ВПСС на фоне терапии, основанной на комбинации БМК и БАБ, была тем больше, чем меньше корректировалась ночная АГ: было показано, что при достигнутых на фоне лечения значениях индекса времени (ИВ) САД-ночь $\geq 38\%$, САД-ночь ≥ 119 мм рт.ст. и ДАД-ночь ≥ 68 мм рт.ст. у большинства пациентов этой группы наблюдалось возрастание ВПСС на уровне дуговых ВПА. Согласно результатам индивидуального анализа, если до начала лечения продолжительность ночной систолической АГ превышала 50%, а уровни пульсового АД (ПАД) в дневное и ночное время составляли более 52 и 56 мм рт.ст., соответственно, комбинированная антигипертензивная терапия БМК и БАБ не обеспечивала достижения целевого уровня САД-ночь и не сопровождалась положительными сдвигами ренальной гемодинамики у большинства пациентов СД.

В процессе лечения в гр. ИАПФ+БМК было выявлено улучшение гликемического контроля: уровень HbA_{1c} снизился от $7,8 \pm 2,0$ до $7,2 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$), тогда как в двух других группах подобной динамики не прослеживалось, сахароснижающая терапия в течение исследования не изменялась. Кроме того, в гр. ИАПФ+БМК, в отличие от двух других схем терапии, наблюдалось статистически значимое снижение веса пациентов от $87,8 \pm 11,9$ до $85,8 \pm 11,4$ кг ($p < 0,05$).

Для определения когорты больных, у которых преимущества терапии, основанной на ИАПФ, перед лечением, основанным на АРАП, были реализованы в полной мере, мы провели индивидуальный анализ. Как оказалось, при исходном уровне $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ его снижение на фоне терапии комбинацией ИАПФ с БМК наблюдалось у 13 пациентов в гр. ИАПФ+БМК и у 11 больных в гр. АРАП+БМК, а возрастание — у 3 пациентов гр. ИАПФ+БМК и 11 пациентов в гр. АРАП+БМК ($p = 0,049$). Вместе с тем, при исходных значениях RI на уровне сегментарных ВПА $\geq 0,65$ его снижение на фоне терапии наблюдалось у 11 пациентов в гр. ИАПФ+БМК и у 10 больных в гр. АРАП+БМК, тогда как возрастание интрааренальной резистивности было выявлено у 2 пациентов гр. ИАПФ+БМК и 7 пациентов гр. АРАП+БМК ($p = 0,13$).

Далее, для анализа степени эффективности двух- и трехкомпонентной терапии, основанной на блокаторах РААС, мы объединили данные пациентов, получавших комбинированную терапию, основанную на ИАПФ и АРАП, в одну группу (гр. БлРААС+БМК, $n = 47$) и провели сравнение антигипертензивного действия двойной и тройной комбинации на офисные и среднесуточные показатели АД. Было уста-

новлено, что у большинства пациентов, у которых в исходном состоянии офисные и среднесуточные значения САД превышали 150 мм рт.ст. и 134 мм рт.ст., соответственно, лишь комбинации блокаторов РААС с индапамидом SR было недостаточно для достижения целевого уровня АД, тогда как включение в схему терапии этих больных амлодипина (5–10 мг/сутки) позволяло добиться оптимального снижения АД.

На основании вышеизложенных данных, нами был разработан алгоритм дифференцированного назначения комбинированной АГТ у больных с сочетанием АГ и СД типа 2 (рис. 1), с помощью которого еще до начала лечения АГ у конкретного пациента с СД можно прогнозировать наиболее высокую эффективность той или иной схемы комбинированной антигипертензивной терапии.

Обсуждение

Как известно, наличие СД у больных АГ является важным предиктором плохого сердечно-сосудистого прогноза, что обуславливает необходимость раннего назначения рациональной антигипертензивной и органопротективной терапии у этого контингента больных. До последнего времени предполагалось, что сам факт нормализации АД является главным подтверждением уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений у пациента [10]. В настоящее время позиция экспертов изменилась — в последние годы были получены убедительные данные о неравенстве кардиопротективных свойств разных классов антигипертензивных препаратов и их комбинаций, а также внутриклассовой дифференциации [3–8, 11], вследствие чего значимость выбора определенного класса препаратов и их сочетаний возросла. Согласно действующим рекомендациям, комбинированная АГТ у пациентов высокого кардиоваскулярного риска показана уже со старта лечения [1, 2]. Для пациентов с сочетанием АГ и СД рациональными, т. е. патогенетически обоснованными, комбинациями антигипертензивных препаратов являются сочетание блокатора РААС с диуретиком (тиазидные или тиазидоподобные диуретики в малых дозах) или дигидропиридиновым БМК, и их тройная комбинация. Вместе с тем, имеющаяся у диабетических пациентов гиперактивация симпатической нервной системы требует применения БАБ, что, в ряде случаев, может сопровождаться неблагоприятными сдвигами показателей метаболизма и ростом инсулинорезистентности тканей. В этой связи более перспективным представляется комбинированный прием БАБ с дигидропиридиновыми БМК.

В настоящее время имеется лишь весьма ограниченное количество работ, посвященных сравнительному изучению антигипертензивной эффективности комбинаций лекарственных препаратов у больных

Таблица 2

Сравнительная характеристика изменений параметров СМАД на фоне трех схем комбинированной антигипертензивной терапии у больных с сочетанием АГ и СД

Показатель	ИАПФ+БКК (n=22)	АРАII+БКК (n=25)	БКК+БАБ (n=22)	p
Δ ИВ САД 24ч, %	Me -66,8 (-84,4 – -54,8)	Me -61,8 (-92,2 – -17,5)	Me -47,3 (-62,6 – -27,2)	p2=0,01
Δ ИВ ДАД 24ч, %	Me -72,2 (-84,3 – -52,5)	Me -54,2 (-81,4 – -24,0)	Me -26,8 (-54,5 – -1,1)	p2=0,001
Δ САД 24ч, %	Me -11,6 (-16,2 – -7,9)	Me -9,2 (-15,6 – -4,1)	Me -8,3 (-10,3 – -4,2)	p2=0,05
Δ ДАД 24ч, %	Me -11,8 (-14,7 – -8,4)	Me -9,2 (-15,5 – -2,7)	Me -7,6 (-13,8 – -3,8)	нд
Δ ПАД 24ч, %	Me -11,1 (-14,5 – -7,0)	Me -11,2 (-14,6 – -1,6)	Me -9,7 (-12,4 – -4,7)	нд
Δ ЧСС 24ч, %	Me 1,3 (-5,6 – 4,2)	Me 4,3 (-1,4 – 12,3)	Me -1,9 (-7,5 – 3,9)	нд
Δ ИВ САД день, %	Me -78,6 (-90,7 – -41,7)	Me -62,9 (-95,3 – -5,4)	Me -59,5 (-72,8 – -37,4)	нд
Δ ИВ ДАД день, %	Me -74,2 (-93,7 – -51,2)	Me -80,7 (-100,0 – -27,2)	Me -28,7 (-81,1 – 4,4)	p2=0,02 p3=0,03
Δ САД день, %	Me -13,2 (-14,8 – -8,9)	Me -9,7 (-17,0 – -3,4)	Me -7,9 (-11,4 – -5,3)	нд
Δ ДАД день, %	Me -13,5 (-15,3 – -7,6)	Me -12,5 (-17,7 – -3,7)	Me -6,5 (-13,3 – -2,6)	p2=0,03
Δ ПАД день, %	Me -10,8 (-13,9 – -6,5)	Me -8,8 (-16,5 – 1,0)	Me -10,3 (-13,1 – -2,4)	нд
Δ ЧСС день, %	Me 1,4 (-5,4 – 6,5)	Me 5,2 (-2,7 – 12,3)	Me -2,4 (-7,0 – 2,5)	нд
Δ ИВ САД ночь, %	Me -63,3 (-85,8 – -31,2)	Me -50,4 (-100 – -31,2)	Me -35,5 (-68,7 – -14,3)	нд
Δ ИВ ДАД ночь, %	Me -66,7 (-82,1 – -29,6)	Me -31,7 (-69,3 – -6,4)	Me -40,0 (-60,0 – 0)	p1=0,02 p2=0,04
Δ САД ночь, %	Me -11,3 (-16,9 – -9,2)	Me -7,3 (-16,4 – -4,6)	Me -8,5 (-15,3 – -3,0)	p2=0,02
Δ ДАД ночь, %	Me -12,7 (-16,2 – -5,3)	Me -7,8 (-16,1 – 0)	Me -11,1 (-17,1 – -1,4)	нд
Δ ПАД ночь, %	Me -11,0 (-17,3 – -2,5)	Me -8,7 (-14,9 – -1,2)	Me -7,2 (-14,1 – -0,8)	нд
Δ ЧСС ночь, %	Me -2,1 (-9,5 – 8,1)	Me 5,4 (-2,8 – 11,6)	Me 3,9 (-7,4 – 9,2)	p1=0,04

Примечание: в таблице p1 – p<0,05 – достоверность различий при сравнении значений показателя в группах ИАПФ+БКК и АРАII+БКК, p2 – p<0,05 – при сравнении значений показателя в группах ИАПФ+БКК и БКК+БАБ, p3 – p<0,05 – при сравнении значений показателя в группах АРАII+БКК и БКК+БАБ.

Сокращения: нд – недостоверно; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; ИВ – индекс времени нагрузки давлением; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БКК – блокаторы кальциевых каналов; АРАII – антагонисты рецепторов ангиотензина II; БАБ – бета-адреноблокаторы.

СД, при этом клиническая эффективность сочетанного приема БКК и БАБ является наименее исследованной. В дальнейшем изучении нуждаются также органопротективные свойства различных схем комбинированной АГТ и детализация дифференцированных показаний к их назначению.

Нами была изучена динамика показателей суточного профиля АД и ЧСС, наблюдавшаяся на фоне достижения целевого уровня офисного АД у пациентов, получавших терапию, основанную на комбинации блокатора РААС (ИАПФ или АРАII) с БКК, с одной стороны, и БКК с БАБ – с другой. В ходе

исследования было установлено, что, несмотря на схожую динамику офисного АД в трех группах, сочетанный прием периндоприла и амлодипина, приводил к более выраженному снижению уровня и продолжительности систолической АГ в течение суток и в период сна, а также более значительному снижению уровня диастолической АГ в дневные часы и ее урежению за все исследуемые промежутки времени в сопоставлении с терапией, основанной на комбинации БКК и БАБ. Под влиянием терапии комбинацией БКК и БАБ, в отличие от двух других групп, достигнуть адекватной коррекции средненоч-

Таблица 3

Сравнительная характеристика изменений доплерографических показателей почечного кровотока на фоне трех схем комбинированной антигипертензивной терапии у больных с сочетанием АГ и СД типа 2

Показатель	ИАПФ+БКК (n=22)	АРАП+БКК (n=25)	БКК+БАБ (n=22)	p
$\Delta V_{\max}$ МПА, %	Me 9,4 (-11,3–21,9)	Me -0,9 (-13,8–22,0)	Me -5,5 (-19,3–11,5)	нд
$\Delta V_{\min}$ МПА, %	Me 10,5 (-8,9–27,5)	Me -0,6 (-13,6–27,7)	Me -11,4 (-21,9–28,8)	нд
ΔPI_s МПА, %	Me 5,7 (-3,5–19,2)	Me 0,7 (-6,2–10,4)	Me 9,1 (-0,7–19,1)	нд
ΔRI_s МПА, %	Me 0 (-4,4–5,8)	Me 0 (-3,1–5,0)	Me 1,6 (-1,4–5,1)	нд
$\Delta V_{\max}$ segm, %	Me -0,2 (-16,7–19,9)	Me 5,8 (-9,2–33,0)	Me -17,0 (-27,0–14,8)	p2=0,03
$\Delta V_{\min}$ segm, %	Me 13,8 (-8,7–36,2)	Me 13,0 (-8,2–34,9)	Me -13,3 (-24,8–2,9)	p1=0,007 p2=0,01
ΔPI_s segm, %	Me 2,1 (-5,5–9,8)	Me -5,5 (-8,7–10,1)	Me 2,9 (-2,4–10,4)	нд
ΔRI_s segm, %	Me -3,0 (-6,2–1,6)	Me -1,6 (-4,0–4,1)	Me 0 (-1,5–2,9)	p1=0,03
$\Delta V_{\max}$ arc, %	Me 6,0 (-21,9–24,5)	Me -12,0 (-37,0–39,9)	Me -10,7 (-29,8–0,4)	нд
$\Delta V_{\min}$ arc, %	Me 14,1 (-11,2–42,8)	Me -11,1 (-39,3–48,7)	Me -11,4 (-33,3–6,2)	p1=0,03
ΔPI_s arc, %	Me 1,4 (-8,9–5,7)	Me -3,9 (-9,7–8,1)	Me 7,2 (0,9–12,8)	p2=0,02
ΔRI_s arc, %	Me -1,5 (-4,7–1,4)	Me -1,7 (-4,5–0,8)	Me 1,7 (0–4,8)	p1=0,01 p2=0,007

Примечание: в таблице p1 – p<0,05 – достоверность различий при сравнении значений в группах ИАПФ+БКК и БКК+БАБ, p2 – p<0,05 – в группах АРАП+БКК и БКК+БАБ.

Сокращения: нд – недостоверно; s – доплерографические показатели кровотока в левой почке; segm – сегментарная ВПА; arc – дуговая ВПА; PI – пульсационный индекс; RI – резистивный индекс; МПА – магистральная почечная артерия.

ного уровня САД не удалось. Кроме того, как оказалось, терапия, основанная на комбинации ИАПФ и БКК, имела преимущества перед лечением АРАП и БКК в отношении коррекции ночной диастолической АГ. Вместе с тем, сочетанный прием АРАП и БКК в сравнении с лечением, основанным на комбинации БКК и БАБ, способствовал существенно более выраженному урежению дневной диастолической АГ.

Согласно литературным данным, БКК препятствуют входу кальция, способствующего торможению секреции ренина в ткань почки, в юктагломерулярные клетки, в силу чего прием дигидропиридиновых БКК может сопровождаться увеличением содержания ангиотензина II в почках [12]. В этой связи мы полагаем, что одним из возможных механизмов, выявленных нами на фоне терапии комбинацией БКК с БАБ, недостаточной коррекции САД в ночные часы наряду с документированным нами возрастанием интратенальной резистивности, является повышение активности внутрипочечной РААС. Другой причиной неполной коррекции систолической АГ в период сна может быть более слабое гипотензивное действие БАБ в ночные часы в силу естественного

ослабления симпатoadренальной активности в это время. Кроме того, негативное влияние БАБ на эластические свойства сосудистой стенки и периферическое сосудистое сопротивление может приводить к уменьшению силы положительного воздействия амлодипина на сосудистую ригидность и уровни САД и ПАД, что может рассматриваться еще одним возможным механизмом недостаточного контроля САД-ночь в случае лечения, основанного на комбинации БКК и БАБ.

Мы полагаем, что одним из механизмов более значительной степени урежения эпизодов ночной диастолической АГ под влиянием терапии, основанной на периндоприле, в сравнении с использованием схемы лечения, основанной на валсартане, являются эффекты, опосредованные калликреин-кининовой системой, что обуславливает более значительную и стабильную вазодилатацию в течение суток, чем в случае использования АРАП.

Наши данные показали, что при одинаковой частоте назначения амлодипина в качестве третьего антигипертензивного препарата в группе пациентов, получавших лечение комбинацией ИАПФ с БКК и АРАП с БКК, терапия, основанная на ИАПФ,

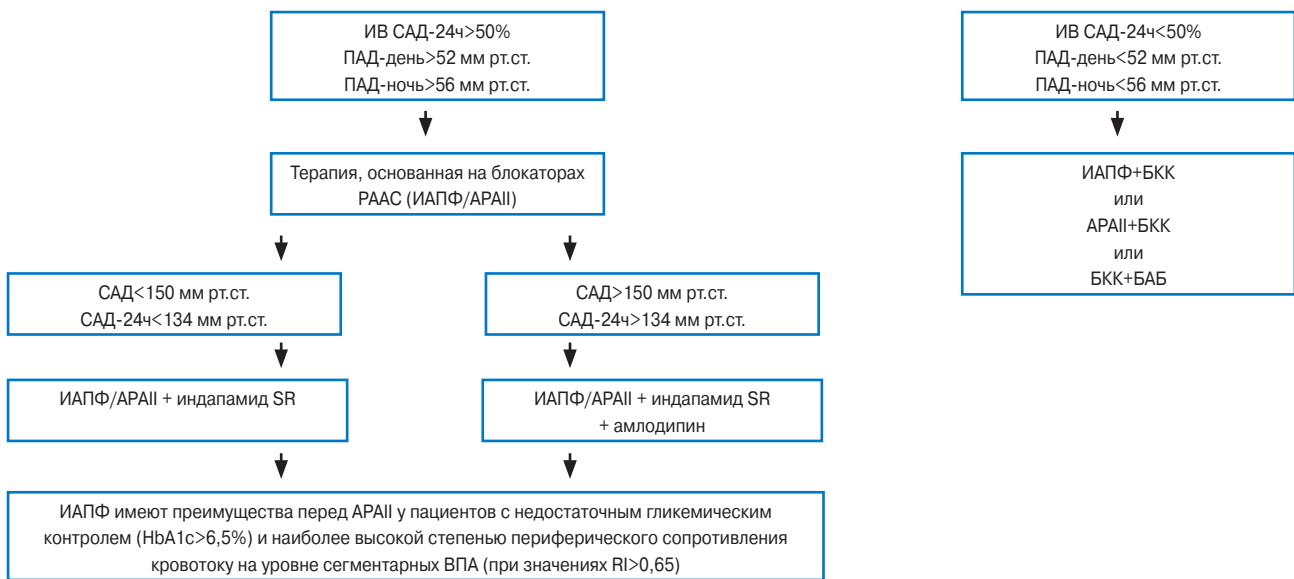


Рис. 1. Алгоритм дифференцированного назначения комбинированной антигипертензивной терапии пациентам с сочетанием АГ и СД типа 2.

сопровождалась более значительным урежением ЧСС-ночь. Это отражает, по-видимому, более выраженный симпатолитический эффект периндоприла, в сравнении с валсартаном. Вместе с тем, мы не обнаружили какой-либо динамики ЧСС в группе, получавшей комбинацию БКК и БАБ. Следует заметить однако, что БАБ получали не все пациенты этой группы.

Как известно, в качестве одного из ранних критериев поражения органов-мишеней при АГ, СД, атеросклерозе и важного прогностического фактора ухудшения функции почек рассматриваются повышенные значения индексов периферического сопротивления кровотоку во внутривисцеральных артериях [13]. Однако до настоящего времени патофизиологическое и клиническое значение повышения ВПСС все еще продолжает изучаться. Многими исследователями продемонстрировано, что значения RI имеют прямые корреляционные связи с уровнем креатинина, ССЭА, возрастом, толщиной комплекса "интима-медиа" каротидных артерий, САД, ПАД и обратные — с ДАД и клиренсом креатинина [13–15]. В 2010 году Т. Osuga et al. представлены новые данные, отражающие взаимосвязь между интрависцеральной резистивностью и содержанием цистатина С в сыворотке крови, а именно: показано, что уровень RI>0,70 в междолевых ВПА является единственным независимым фактором, предсказывающим достоверный рост уровня цистатина С в течение последующих 12 мес. у пациентов с гипертонической болезнью [14].

Мы установили, что достижение целевого АД на фоне разных схем терапии сопровождалось разнонаправленной динамикой показателей внутривисцерального кровотока. Так, в гр. АРАII+БКК каких-либо

существенных изменений показателей ренального кровотока выявлено не было. Терапия, основанная на комбинации БКК и БАБ, сопровождалась ростом интрависцеральной резистивности как на уровне МПА, так и в дуговых ВПА, причем выраженность этого повышения была взаимосвязана со степенью достигающейся коррекции ночной АГ: у подавляющего большинства пациентов, у которых уровни ИВ САД-ночь, САД-ночь и ДАД-ночь после лечения превышали 38%, 119 и 68 мм рт.ст., соответственно, в ходе наблюдения был документирован рост ВПСС на уровне дуговых ВПА, тогда как при более полной коррекции ночной АГ роста интрависцеральной резистивности не происходило. Этот факт установлен нами впервые, он является, по-видимому, отражением активации тканевой внутривисцеральной РААС на фоне комбинированного применения БКК и БАБ, имеет теоретическое обоснование [12] и представляется важным для дальнейших исследований. Вместе с тем, сочетанный прием периндоприла и амлодипина способствовал снижению исходно повышенного сопротивления кровотоку на уровне сегментарных ВПА до нормальных значений, что во многом определялось исходным состоянием интрависцеральной резистивности и не имело корреляционных связей с динамикой АД. Наше наблюдение согласуется с литературными данными о наличии тесной связи между характером влияния блокаторов РААС на интрависцеральную резистивность, исходным состоянием внутривисцеральной гемодинамики и отсутствием таковой со степенью снижения АД под воздействием терапии. Ранее мы уже наблюдали подобную закономерность при оценке динамики показателей ВПСС под влиянием терапии цилазаприлом у диабетических больных [15]. Вероятно, терапия, основанная

на комбинации ИАПФ и БКК, способствует восстановлению почечного кровотока по кортикальному пути, для больных СД это является особенно важным, так как ауторегуляция внутригломерулярной гемодинамики нарушается у них именно на уровне афферентных артериол.

В литературе имеется весьма ограниченное число исследований, посвященных оценке влияния АГТ на ВПСС. В исследовании G. Leoncini et al. показано, что, в отличие от терапии ИАПФ (лизиноприлом), лечение нифедипином GITS при сопоставимом снижении АД не оказывало положительного влияния на показатели интратенальной резистивности у пациентов с ГБ. В ряде исследований документировано уменьшение ВПСС на фоне краткосрочной и длительной терапии ИАПФ и БКК [15]. В нашем предшествующем исследовании установлены вполне определенные различия в характере влияния ИАПФ и БКК на состояние интратенальной резистивности у больных АГ, ассоциированной с СД. Так, если лечение цилазаприлом способствовало нормализации исходно повышенных значений индексов периферического сопротивления во внутривисцеральных артериях вне связи с достигнутым на фоне терапии уровнем АД, то терапия исадирином способствовала уменьшению ВПСС только при полной коррекции АГ [15].

По результатам настоящего исследования мы установили, что АГТ, основанная на комбинации периндоприла и амлодипина, сопровождается положительной динамикой показателей метаболизма — имеет место уменьшение уровня HbA_{1c} (в отсутствие изменений сахароснижающей терапии) и снижение веса больных. Более выраженное положительное воздействие комбинации ИАПФ и БКК, в сравнении с АРАП и БКК, на обменно-метаболические процессы мы склонны объяснять дополнительным влиянием ИАПФ на калликреин-кининовую систему: потенцированием эффектов эндогенных кининов и вторичной стимуляцией простагландинов, в том числе, непосредственно в поджелудочной железе.

На основании полученных данных был разработан алгоритм дифференцированного назначения комбинированной антигипертензивной терапии у больных с сочетанием АГ и СД типа 2. Мы показали, что в случае, если исходные значения продолжительности ночной систолической АГ превышают $>50\%$, а уровни ПАД в дневное и ночное время составляют более 52 и 56 мм рт.ст., соответственно, комбинированная АГТ амлодипином, индапамидом SR и метопрололом сулцинатом, в отличие от лечения, основанного на блокаторах РААС, у большинства пациентов СД не обеспечивает полной коррекции ночной систолической АГ и нарушений ренальной гемодинамики — следовательно, больным с более высокими значениями данных показателей требуется назначение терапии,

основанной на ИАПФ или АРАП. При более низких значениях вышеуказанных параметров может быть назначена терапия комбинацией БКК и БАБ с высокой вероятностью достижения полной коррекции АД в течение всех периодов суток и реализации органо-протективного потенциала этого лечения. У большинства больных АГ, ассоциированной с СД типа 2, с исходными значениями офисного САД и САД-24ч, превышающими 150 и 134 мм рт.ст., для достижения целевого уровня АД необходимо назначение тройной АГТ, включающей в себя блокатор РААС, индапамид SR и амлодипин.

Таким образом, наши данные продемонстрировали, что у больных АГ, ассоциированной с СД типа 2, основанная на комбинации периндоприла аргинина и амлодипина терапия, имеет ряд преимуществ во влиянии на показатели нейрогуморальной и метаболической регуляции, в сравнении с сочетанным использованием валсартана и амлодипина, способствуя снижению массы тела, улучшению гликемического контроля, более эффективной коррекции продолжительности ночной диастолической АГ и ЧСС в период сна, а также нормализации исходно повышенного периферического сопротивления кровотоку на уровне сегментарных ВПА. В максимальной степени данные преимущества выражены у пациентов с недостаточным гликемическим контролем ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$) и наиболее высокой степенью периферического сопротивления кровотоку на уровне сегментарных ВПА (при значениях $RI \geq 0,65$).

Антигипертензивная терапия, основанная на комбинации амлодипина и метопролола сулцината, в отличие от комбинации блокаторов РААС с амлодипином, у большинства пациентов с АГ и СД типа 2 способствует росту внутривисцерального сопротивления, а также в существенно меньшей степени корригирует ночную систолическую АГ. Снижение исходно повышенной интратенальной резистивности при использовании БКК и БАБ достигается только в случае полной коррекции уровня ночной АГ и продолжительности ночной систолической АГ. Прогностическими факторами характера влияния на ренальную гемодинамику терапии, основанной на комбинации БКК и БАБ, у больных с сочетанием АГ и СД типа 2, являются продолжительность ночной систолической АГ и величина ПАД в течение суток до начала лечения: если исходные значения ИВ САД-ночь превышают 50%, а уровни ПАД в дневное и ночное время составляют более 52 и 56 мм рт.ст., соответственно, даже тройная комбинированная терапия амлодипином, индапамидом SR и метопролола сулцинатом, в отличие от лечения, основанного на блокаторах РААС, у большинства пациентов СД не обеспечивает полной коррекции ночной систолической АГ и нарушений ренальной гемодинамики.

Литература

1. National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (fourth revision). Systemic Hypertension 2010; 3:5–26. Russian. (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3:5–26).
2. 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.
3. Dahlof B., Sever P. S., Poulter N. P. et al. ASCOT Investigators Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 336:895–906.
4. Williams B., Lacy P. S., Thom S. M. et al. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. Circulation 2006; 113:466–71.
5. Mochizuki S., Dahlof B., Shimizu M. et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity–mortality study. Lancet 2007; 369:1431–9.
6. Jamerson K. A., on behalf of the ACCOMPLISH investigators. Avoiding cardiovascular events in combination therapy in patients living with systolic hypertension. American College of Cardiology Scientific Sessions. March 31, 2008. Chicago, IL.
7. Bertrand M. E., Mourad J. – J., Fox K. et al. Impact of ACE-inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all cause mortality in hypertensive trials. Congress of the European Society of Cardiology. Oral presentation. August 28, 2011. Paris. URL: <http://www.cardiotimes.com/2011/09/08/raas-inhibitors-and-mortality-in-hypertension/>.
8. Elliott H. L., Meredith P. A. Preferential benefits of nifedipine GITS in systolic hypertension and in combination with RAS blockade: further analysis of the "ACTION" database in patients with angina. J Hum Hypert 2011; 25:63–70.
9. Haria M., Plosker G. L., Markham A. Felodipine/Metoprolol. A Review of the Fixed Dose Controlled Release Formulation in the management of essential hypertension. Drugs 2000; 59:141–57.
10. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: Results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch Intern Med 2005; 165: 1410–9.
11. Bertrand M. E., Ferrari R., Remme W. J. et al. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. Am Heart J 2010; 159:795–802.
12. Kobori H., Nangaku M., Navar G. et al. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. Pharmacol Rev 2007; 59:251–87.
13. Rademacher J. J. Echo-doppler to predict the outcome for renal artery stenosis. Nephrologie 2002; 15 (suppl. 6): 69–76.
14. Okura T., Kurata M., Irita J., et al. Renal resistive index is a marker of future renal dysfunction in patients with essential hypertension. J Nephrol 2010; 23 (2):175–80.
15. Koshelskaya O. A. The clinical significance of the structural and functional changes of the heart and blood vessels in the association of diabetes with hypertension and atherosclerosis. Modern approaches to drug correction: the dissertation for the degree of Doctor of Medicine. Tomsk 2005: 496. Russian. (Кощельская О. А. Клиническое значение структурно-функциональных изменений сердца и сосудов при ассоциации сахарного диабета с артериальной гипертензией и атеросклерозом. Современные подходы к медикаментозной коррекции: дис. ... д-ра мед. наук. Томск 2005: 496 с.).

Algorithm for differential administration of combination antihypertensive therapy in patients with Type 2 diabetes mellitus

Koshelskaya O. A., Zhuravleva O. A., Karpov R. S.

Aim. To compare the effectiveness of three variants of long-term combination antihypertensive therapy (AHT), based on two methods of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibition (angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin II receptor antagonists (ARAI)) or on calcium channel blockade with a dihydropyridine calcium channel blocker (CCB), all of which were administered in order to achieve target levels of blood pressure (BP). To develop an algorithm for differential administration of combination AHT in patients with arterial hypertension (AH) and Type 2 diabetes mellitus (DM-2).

Material and methods. The study included 71 patients (mean age 56,8±6,5 years) with AH and DM-2, but without clinically manifested nephroangopathy. The therapy course (30–32 weeks) was completed by 69 patients. All participants were randomised into three groups. The ACEI+CCB group (n=22) received perindopril (5–10 mg/d), indapamide SR (1,5 mg/d), and amlodipine (5–10 mg). The ARAII+CCB group (n=25) was administered valsartan (80–160 mg/d), indapamide SR, and amlodipine. The CCB+BAB group (n=22) received amlodipine (5–10 mg/d), indapamide SR, and metoprolol succinate (50–100 mg/d). The doses of AHT were increased stepwise. At baseline and after 30–32 weeks of the treatment, 24-hour BP monitoring (BPM), renal artery ultrasound and Doppler ultrasound, carbohydrate and lipid metabolism assessment, and 24-hour albumin excretion measurement were performed.

Results. Target BP levels were achieved in the majority of patients from all three groups. For the two-component combination AHT, target BP levels were achieved more often with the combination of RAAS inhibitors and indapamide SR, compared to the combination of CCB and indapamide SR. Most patients receiving the latter combination

required additional administration of a third medication, in order to achieve adequate BP control. The combination of CCB and BAB increased intrarenal vascular resistance and less effectively controlled night-time systolic AH, compared to the combination of RAAS inhibitors and CCB. The combination of ACEI and CCB, compared to the ARAII+CCB combination, was associated with improved glycemic control, effective reduction of the duration of night-time diastolic AH and night-time heart rate, and normalisation of initially elevated intrarenal vascular resistance at the level of segmental intrarenal arteries. These findings were used for the development of the algorithm for differential administration of combination AHT in patients with AH and DM-2.

Conclusion. In DM-2 patients, long-term combination AHT with ACEI and CCB demonstrates more beneficial effects on the metabolic and neurohumoral regulation processes, compared to the combination of ARAII and CCB. These benefits are particularly pronounced in patients with inadequate glycemic control and increased intrarenal vascular resistance. The combination of CCB and BAB inadequately controls night-time systolic AH and does not improve renal hemodynamics.

Russ J Cardiol 2013, 4 (102): 74–82

Key words: diabetes mellitus, arterial hypertension, target blood pressure, combination antihypertensive treatment, intrarenal vascular resistance, glycemic control.

Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia.