

А.О.КОНРАДИ, д.м.н., профессор,
Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова, С.-Петербург

Современная антигипертензивная терапия

У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ. ФОКУС НА КОМБИНИРОВАННУЮ ТЕРАПИЮ

За последние десятилетия тактика назначения антигипертензивной терапии претерпела существенные изменения, тогда как арсенал антигипертензивных препаратов существенно не изменился. Появление новых препаратов внутри уже имеющих классов, а также внедрение ряда относительно новых групп препаратов, таких как ингибиторы ренина, безусловно, расширяет возможности терапии, особенно органопротекции, но не улучшает контроль артериального давления (АД).

Ключевые слова: сахарный диабет, метаболический синдром, артериальная гипертензия, диабетическая нефропатия, антигипертензивные препараты, комбинированная терапия

В большинстве клинических ситуаций необходимо использовать комбинированную антигипертензивную терапию. Постепенное снижение целевых уровней АД требует все более жесткого контроля и тем самым диктует необходимость назначения более агрессивной терапии. Реально переломить ситуацию с недостаточно эффективным лечением гипертензии позволит изменение тактики лечения: переход от преимущественного использования монотерапии на начальном этапе к раннему назначению комбинированной терапии, а также назначение широкому кругу пациентов комбинации как минимум двух препаратов в начале лечения.

Начало терапии с комбинации препаратов не только приводит к быстрому снижению АД до целевых значений. Такая тактика сопровождается уменьшением числа визитов, необходимых для достижения целевого АД, повышением приверженности к лечению, уменьшением производимых модификаций лечения, что в конечном итоге повышает его эффективность.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ К НАЗНАЧЕНИЮ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Если еще 10 лет назад возможность назначения терапии сразу двумя препаратами рассматривалась лишь при 2–3 степени АД, то в настоящее время установление высокого риска является достаточным условием для начала терапии с комбинации препаратов (табл. 1). При этом препараты назначают не в

низких, а в стандартных дозах, обычно используемых в лечении артериальной гипертензии (АГ). Основной причиной изменения отношения к раннему назначению комбинированной терапии является доказательство целесообразности быстрого снижения АД и установление более жестких значений целевого АД для групп высокого и очень высокого риска. Более того, современные рекомендации не исключают возможности назначения комбинированной терапии пациентам с низким риском и 1-й степенью АГ.

Согласно рекомендациям 2007 г. к высокому риску должны быть отнесены следующие категории пациентов [3]:

- АД систолическое (АДс) более 180 и/или АД диастолическое (АДд) более 110 мм рт.ст.;
- АДс более 160 при АДд менее 70 мм рт.ст. (пульсовое АД более 90 мм рт.ст.);
- сахарный диабет;
- метаболический синдром;
- 3 и более фактора риска;
- 1 или более субклинических поражений органов-мишеней.

Все перечисленные группы больных нуждаются в назначении комбинированной терапии в начале лечения. Поскольку пациентов с сахарным диабетом

Таблица 1. Показания к началу комбинированной терапии «на старте» в различных рекомендациях

JNC VII [1]	Правило 20/10 мм рт.ст.
ESH 2003 [2]	АГ 2—3 степени
ESC/ESH 2007 [3]	АГ 2—3 степени или высокий (очень высокий) риск

автоматически относят к группе высокого и очень высокого риска, то в настоящее время вопрос о назначении терапии следует рассматривать в контексте преимуществ тех или иных лекарственных комбинаций.

Популяция больных с сахарным диабетом имеет определенные особенности, которые требуют еще более пристального внимания к контролю АД. С одной стороны, для данной группы больных установлены более низкие целевые уровни АД (130 и 80 мм рт.ст.), что связано с необходимостью более жесткой органопротекции, в первую очередь нефропротекции. С другой стороны, достижение целевых уровней АД у больных сахарным диабетом затруднено больше, чем в общей популяции больных АГ, что делает назначение многокомпонентной комбинированной терапии еще более актуальной. Несмотря на то что для сахарного диабета характерен целый ряд микрососудистых осложнений, основной причиной смерти и инвалидизации больных являются осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако профилактика сердечно-сосудистых катастроф у больных с сахарным диабетом имеет свои особенности по сравнению с общей популяцией, что потребовало проведения отдельного анализа данной подгруппы в ходе клинических исследований с целью

формулировки наиболее рациональных подходов к терапии. Важной задачей в лечении больных сахарным диабетом является предотвращение развития и замедления прогрессирования нефропатии. В связи с этим целый ряд клинических исследований посвящен анализу влияния степени снижения АД на почечную функцию и сравнению различных режимов терапии. Так как сахарный диабет является заболеванием с измененным метаболизмом, необходимо проводить терапию, которая не оказывает негативного влияния на метаболические показатели, в первую очередь углеводного и липидного обмена, и не способствует прогрессированию инсулинорезистентности. В связи с этим целый ряд исследований и мета-анализов посвящен оценке влияния различных классов антигипертензивных препаратов на течение сахарного диабета и снижение риска его возникновения. В основе рекомендаций по назначению антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом лежат эти три основных аспекта исследований.

На первом этапе оценки роли антигипертензивной терапии в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом уточнялась необходимость снижения АД и установления должного уровня его снижения. Подобная задача решалась в 14 крупных исследованиях, 8 из которых

Таблица 2. Преимущества и недостатки различных классов антигипертензивных препаратов у больных сахарным диабетом

Класс препаратов	Преимущества	Недостатки
Диуретики	Доказанное снижение смертности и сердечно-сосудистых осложнений. Низкая стоимость лечения	У больных без сахарного диабета увеличивают риск его развития. Могут ухудшить контроль гликемии (связь с негативным прогнозом не доказана). Негативно влияют на липидный профиль
Бета-блокаторы	Доказанное снижение смертности и сердечно-сосудистых осложнений	У больных без сахарного диабета увеличивают риск его развития. Могут ухудшить контроль гликемии (связь с негативным прогнозом не доказана). Негативно влияют на липидный профиль
Ингибиторы АПФ	Доказанные нефропротективные свойства, особенно при сахарном диабете типа 1. Улучшение контроля гликемии	При значительном нарушении функции почек назначать с осторожностью
Антагонисты рецепторов к ангиотензину II	Доказанные нефропротективные свойства, особенно при сахарном диабете типа 1. Самостоятельное гипогликемическое действие (особенно выражено у телмисартана)	При значительном нарушении функции почек назначать с осторожностью
Агонисты имидазолиновых рецепторов	Уменьшение инсулинорезистентности. Патогенетически оправданная терапия при метаболическом синдроме. Безопасность сочетания с любым другим классом препаратов	Отсутствие длительных наблюдений и крупных клинических исследований
Антагонисты кальция	Высокая антигипертензивная активность. Уменьшение протеинурии (верапамил и дилтиазем). Метаболически нейтральны. Улучшение функции эндотелия. Торможение атеросклероза	Увеличение гломерулярного давления (для дигидропиридинов)

были посвящены исключительно пациентам с сахарным диабетом. Суммарный анализ результатов этих исследований показал, что интенсивный контроль АД у больных сахарным диабетом сопровождается существенным снижением числа сердечно-сосудистых осложнений. На втором этапе анализа исследований проводилось сравнение различных режимов терапии у больных сахарным диабетом с позиций профилактики специфических конечных точек. С учетом того, что в большинстве исследований удалось достичь достаточно хорошего контроля АД с минимальными или отсутствующими различиями уровней АД между группами, реальные преимущества терапии тем или иным классом лекарственных препаратов были показаны в очень немногих из них. Так, при сравнении терапии, основанной на применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), только в исследовании SAPPF были получены данные о преимуществах этого вида терапии в отношении снижения уровня смертности и предотвращения основных сердечно-сосудистых осложнений [5]. Преимущество применения лозартана (козаара, лозапа) по сравнению с ателололом в отношении жестких точек, включая общую и сердечно-сосудистую смертность, было показано только в исследовании LIFE [6]. В целом проведенные исследования позволяют предполагать наличие определенных преимуществ лечения больных сахарным диабетом препаратами, блокирующими ренин-ангиотензиновую систему (РАС).

■ Важной задачей в лечении больных сахарным диабетом является предотвращение развития и замедления прогрессирования нефропатии.

Следует учитывать, что в этих исследованиях использовалась комбинированная антигипертензивная терапия. Суммарная доля больных, находившихся на комбинированной терапии, составляла от 30 до 90% и была еще выше в подгруппах больных с сахарным диабетом. Это обстоятельство затрудняет интерпретацию результатов в пользу применения того или иного класса препаратов, тем более что субанализ больных на комбинированной терапии и эффекты ее состава, по данным большинства исследований, не публиковались.

В обновлении европейских рекомендаций 2009 г. [4] акцент в лечении смещен в сторону комбинированной терапии, в том числе в пользу применения фиксированных комбинаций препаратов. По сравнению с рекомендациями 2007 г. больший акцент сделан на первоочередные комбинации, доказавшие свою эффективность, в том числе для начала терапии, в клинических исследованиях. Помимо традиционных комбинаций диуретиков с иАПФ, блокаторов рецепторов к ангиотензину II или антагонистов кальция, большое внимание уделяется более поздним

исследованиям, в которых изучалась комбинация иАПФ и антагониста кальция. В связи с этим в основном цитируются такие исследования, как ASCOT [7] и ACCOMPLISH [8], в которых использовалась комбинация иАПФ с антагонистом кальция дигидропиридиновой группы, а также исследование STAR [9], в котором были показаны преимущества применения комбинации иАПФ с трандолаприлом в сравнении с комбинацией блокатора РАС с диуретиком у больных с высоким риском сахарного диабета.

В исследовании ADVANCE [9] использовалась комбинация диуретика индапамида и ингибитора АПФ периндоприла, являющихся одними из лидеров среди назначаемых антигипертензивных препаратов. Назначение этих препаратов привело к дальнейшему снижению АД и ассоциировалось с достоверным умеренным снижением (9%) частоты возникновения комбинированной конечной точки макро- и микровазкулярных осложнений, 14% снижением всех случаев заболеваемости и достоверным снижением (21%) почечных исходов (протеинурии, микроральбуминурии, удвоения креатинина плазмы, диализа и трансплантации почки). В исследовании ACCOMPLISH, хотя и не полностью посвященном диабету, среди более 11000 пациентов, включенных в наблюдение, 60% имели сахарный диабет. В исследовании сравнивались комбинации ингибитора АПФ беназеприла с кальциевым антагонистом амлодипином или диуретиком гидрохлортиазидом, в результате чего было выявлено преимущество комбинации беназеприл-амлодипин [8].

ПРОФИЛАКТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Нефропротективные эффекты терапии оценивают по разным параметрам, но чаще всего изучается изменение функции почек (креатинина сыворотки, скорости клубочковой фильтрации (СКФ)), частота развития почечной дисфункции и хронической почечной недостаточности (ХПН), изменение экскреции альбумина, а также появление новых случаев микроальбуминурии или ее переход в протеинурию. Замедление прогрессирования почечной дисфункции на фоне интенсивной антигипертензивной терапии было показано в двух крупных исследованиях с применением антагонистов рецепторов к ангиотензину II — RENAAL (лозартана, козаара, лозапа) [10] и IDNT (ирбесартана) [11].

Убедительные результаты были получены при оценке показателей микроальбуминурии. Результаты практически всех исследований необходимости снижения АД до низких цифр свидетельствуют о том, что чем ниже уровень АД, тем больше антипротеинурический эффект лечения.

В большинстве случаев больным с сахарным диабетом, особенно с нефропатией, требуется назначе-

ние комбинированной терапии, эффекты которой с позиций нефропротекции недостаточно изучены. Одним из оптимальных вариантов является комбинация блокаторов РАС с недигидропиридиновыми антагонистами кальция, в первую очередь с верапамилом. В 2002 г. были опубликованы результаты крупного исследования по оценке комбинированного назначения фозиноприла и амлодипина (норваска, калчека) у больных сахарным диабетом и микроальбуминурией, в котором было показано, что при проведении монотерапии антиальбуминурический эффект быстрее наступал на фоне лечения фозиноприлом, а комбинированная терапия эффективнее уменьшала альбуминурию по сравнению с обеими группами монотерапии [12].

Преимущества и недостатки препаратов для снижения АД у пациентов с сопутствующим диабетом приведены в *таблице 2* [4].

Основными принципами антигипертензивной терапии при сахарном диабете являются [9]:

- Пациентам с сахарным диабетом антигипертензивная терапия должна назначаться всегда при уровне АД 140/90 мм рт.ст. и выше. Начало лечения при высоком нормальном АД в настоящее время недостаточно подтверждено результатами исследований. Тем не менее такой подход может быть рекомендован в ситуациях, когда выявляется микроальбуминурия.
- Целевой уровень АД, традиционно устанавливаемый при сахарном диабете менее чем 130/80 мм рт.ст., также не имеет достаточных доказательств и

очень трудно достижим у большинства пациентов. Рекомендуется добиваться более значительного снижения АД без указания недоказанного целевого уровня АД.

- Результаты метаанализов соответствующих исследований показывают, что при сахарном диабете все основные классы антигипертензивных препаратов снижают риск развития сердечно-сосудистых осложнений, главным образом благодаря протективному эффекту снижения АД. Таким образом, все они могут быть рекомендованы для лечения.

- При сахарном диабете для эффективного снижения АД часто используется комбинированная терапия. Необходимо включать в лечение блокаторы рецепторов к ангиотензину, так как они преимущественно влияют на возникновение и прогрессирование нефропатии.

- Очень важно проводить жесткий контроль уровня глюкозы (Hb1c 6,5%) у пациентов с АГ и сахарным диабетом, особенно при микрососудистых осложнениях. Данные, полученные в ходе исследований, свидетельствуют, что комбинированный эффективный контроль уровня глюкозы и АД увеличивает нефропротективный эффект.

- Жесткий контроль уровня глюкозы крови не должен осуществляться резко. Необходимо осуществлять контроль за пациентами в связи с повышенным риском гипогликемических эпизодов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Joint National Committee. 2003 report of the Report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC VII).
2. 2003 Guidelines for the management of arterial hypertension. // J. Hypertens. — 2003. — Vol.21.— P.1011—1053.
3. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105—1187.
4. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. // J. of Hypertension. — 2009. — Vol. 27. — P. 2121—2158.
5. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L., et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPPP). // Lancet. — 1999. Vol. 353. — P. 611—616.
6. Lindholm L.H., Ibsen T., Dahlöf B., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE). // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 1004—1010.
7. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., 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. — Vol. 366. — P. 895—906.
8. Cameron K., Weber M.A., Bakris G.L., et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 359. — P. 2417—2428.
9. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a 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. — Vol. 370. — P. 829—840.
10. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. // N. Engl. J. Med.—2001.—Vol. 345.—P. 861—869.
11. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345.—P. 851—860.
12. Fogari R., Zoppi R., Rinaldy A., et al. Effects of amlodipine fosinopril combination on microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetes patients. // J. Hypertens. — 2002.—Vol. 15.—P. 1042—1049.