

Пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа: в поисках оптимальной антигипертензивной терапии

Е.П. СВИЩЕНКО, д. мед. н., профессор; Е.А. ЯРЫНКИНА, к. мед. н.

/ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев/

Резюме

Пацієнти з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу: у пошуках оптимальної антигіпертензивної терапії

О.П. Свіщенко, О.А. Яринкіна

Стаття присвячена проблемі артеріальної гіпертензії (АГ) та наслідкам недостатнього контролю артеріального тиску у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Вказується, що наявність АГ суттєво прискорює розвиток ускладнень діабету, зокрема ниркової недостатності, у таких хворих. На даний час оптимальним для хворих на ЦД 2-го типу є призначення комбінованої терапії (згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії, перегляд 2009 р.), обов'язковим компонентом якої має бути інгібітор ренін-ангіотензинової системи. Найбільш переконливими доказами ефективності такої терапії пацієнтів з ЦД 2-го типу були результати міжнародного дослідження ADVANCE щодо застосування фіксованої комбінації периндоприлу та індапаміду (препарат Ноліпрел форте). Пізніше ці дані було підтверджено результатами національних досліджень, зокрема українських досліджень «СКИФ-2», «Вектор життя». Результати, одержані у цих дослідженнях, демонструють, що призначення у щоденній клінічній практиці антигіпертензивної терапії фіксованою комбінацією периндоприлу 10 мг та індапаміду 2,5 мг для лікування пацієнтів з ЦД 2-го типу є найбільш ефективним щодо зниження артеріального тиску, досягнення його цільових значень та підвищення прихильності пацієнтів до лікування.

Ключові слова: цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, антигіпертензивна терапія, периндоприл, індапамід

Summary

Patients with Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus: Looking for the Most Adequate Antihypertensive Therapy

O.P. Svishchenko, E.A. Yarynkina

This article covers the issues of hypertension and the consequences of inadequate blood pressure control in patients with type 2 diabetes. The authors emphasize that hypertension significantly accelerates the development of diabetic complications in these patients, including kidney failure. Nowadays, the combined therapy (according to the Recommendations of the European Society of Hypertension, revision 2009), which includes an inhibitor of the renin-angiotensin system as obligatory component, is considered as the most adequate treatment for patients with type 2 diabetes. The most convincing evidence of the efficacy of this therapy in patients with type 2 diabetes was provided by the ADVANCE international study on the use of fixed-dose combination of perindopril and indapamide (brand name: Noliprel forte). More recently, these data were confirmed by the results of national surveys, including the Ukrainian studies «SKIF-2», Vector of Life. The results obtained in these studies show that administration of daily antihypertensive therapy, which includes fixed combination of perindopril 10 mg / indapamide 2.5 mg for patients with type 2 diabetes, is the most efficient way to reduce blood pressure, achieve its target levels and increase patients' adherence to treatment.

Key words: hypertension, type 2 diabetes, perindopril and indapamide combined therapy, Noliprel forte

Сахарный диабет (СД) называют эпидемией нашего времени. В последние годы практически во всех странах мира отмечается неуклонный рост заболеваемости и распространенности этого недуга. В Украине официально зарегистрировано более 1 млн больных СД, на самом же деле это количество значительно больше, так как заболевание в большинстве случаев диагностируют на поздних стадиях, оставляя не выявленными больных с начальной стадией диабета.

Наибольшее распространение имеет СД 2-го типа, который составляет до 90% всех случаев диабета. У 70–80% пациентов с СД 2-го типа развивается артериальная гипертензия (АГ) [1].

По данным украинского исследования «СКИФ» распространенность АГ среди больных СД 2-го типа достигает 94% [2]. **Сочетание АГ и СД 2-го типа существенно повышает риск поражения почек, а также приводит к повышению риска инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности, заболевания периферических сосудов и смерти от сердечно-сосудистых причин [3].** Так, при сочетании АГ и СД риск развития инсульта или инфаркта миокарда на 66% выше, чем только при наличии АГ [4]. Диабетическая нефропатия встречается у 55% пациентов с СД 2-го типа, с длительностью диабета 25 лет или более [5]. При этом наличие АГ существенно ускоряет развитие почечной

Нолипрел® - форте

Периндоприлу аргінін 5 мг / індапамід 1,25 мг

Нолипрел® (Би) - форте

Периндоприлу аргінін 10 мг / індапамід 2,5 мг

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С АГ И СД 2 ТИПА^{1-3#}



Ефективно знижує

- ✓ **Систолічне і діастолічне АД^{1,2,4}**
- ✓ **Ризик кардіоваскулярної смертності на 18 %^{1,3#}**
- ✓ **Ризик всіх видів ниркових ускладнень на 21 %^{1,3#}**

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), Периндоприл і діуретики. Код АТС С09В А04. **Показання Нолипрелу аргінін форте:** Есенціальна гіпертензія. Нолипрел® аргінін форте призначають у разі необхідності додаткового контролю артеріального тиску при застосуванні периндоприлу у монотерапії. **Показання Нолипрелу Бі-форте:** Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, які потребують лікування периндоприлом 10 мг та індапамідом 2,5 мг. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активних та допоміжних речовин; ангіоневротичний набряк; також порушення функції печінки та печінкова енцефалопатія; гіпокаліємія; комбінація з неантиаритмічними препаратами, що можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірет»; вагітність, годування груддю; порушення функції нирок помірного та важкого ступеня. **Побічні реакції.** Під час застосування препарату можуть спостерігатися побічні дії з боку: системи крові та лімфатичної системи; нервової, респіраторної, серцево-судинної, системи зору, органів слуху; ШКТ; шкіри та підшкірної тканини; системи м'язів; нирок та сечовивідних шляхів; лабораторних показників. **Особливості застосування.** Препарат містить лактозу. **Категорія відпуску:** за рецептом. **Більш детальну інформацію можна знайти в інструкції до медичного застосування.**
Р/п МОЗ України № UA/10248/01/01 від 18.11.2009. Р/п МОЗ України № UA/5650/01/02 від 22.11.2011.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Нолипрел аргінін форте. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Нолипрел Бі-форте. 3. ADVANCE Collaborative group. Lancet. 2007; 370:829-840.
4. Б.М. Маньковский, Д.Д. Иванов Ліка України. 2010: №8 (144).
В дослідженні використовувалась комбінація периндоприлу табутиламином с індапамідом. Периндоприл табутиламином 4 мг вважалась еквівалентом периндоприлу аргініну 5 мг. Периндоприл табутиламином 8 мг вважалась еквівалентом периндоприлу аргініну 10 мг. Інструкція по медичному використанню препарату Нолипрел аргінін, Нолипрел аргінін форте.

Представництво «Ліс Лабораторіар Сервіс»
01054, Київ, вул. Воровського, 24. Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 490-34-40



недостаточности у больных диабетом. Так, повышение систолического артериального давления (САД) >149 мм рт.ст. у пациентов с диабетом и АГ в процессе лечения в исследовании IDNT (2005) ассоциировалось с повышением уровня креатинина в крови в 2,2 раза и развитием терминальной стадии заболевания почек [6]. По данным украинского исследования «СКИФ» поражение почек является частым осложнением СД 2-го типа, приводящим к выраженному снижению скорости клубочковой фильтрации (<60 мл/мин) у 23,8% больных.

В то же время, снижение САД на каждые 10 мм рт.ст. может приводить к уменьшению риска микро- и макрососудистых осложнений у больных СД на 12–19% [7]. Более того, по данным исследования UKPDS снижение АД даже в большей степени уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений, чем контроль уровня гликемии [8].

Однако, несмотря на очевидную пользу антигипертензивной терапии у пациентов с СД 2-го типа, достижение контроля АД у больных с СД является сложной задачей. По данным всеукраинского эпидемиологического исследования ДИАГНОЗ в Украине лишь 11% пациентов с СД 2-го типа достигают уровня АД <140/90 мм рт.ст., а уровень АД <130/80 мм рт.ст. зафиксирован лишь у 0,5% пациентов, несмотря на то, что 70% пациентов получали антигипертензивную терапию. При этом у 11% пациентов наблюдались высокие цифры АД – >180/110 мм рт.ст. Неудовлетворительный контроль АД у больных СД 2-го типа, отмеченный в данном эпидемиологическом исследовании, связан с тем, что большинство пациентов получали монотерапию, и дозы препаратов были значительно ниже рекомендуемых эффективных доз [9].

Как правило, АД у пациентов с СД при использовании монотерапии снижается недостаточно эффективно. По данным большинства исследований (UKPDS, LIFE, RENAAL, INSGHT, HOT) приходится назначать 2, 3 и более препаратов, чтобы достигнуть существенного снижения АД у больных с диабетом и АГ.

В рекомендациях Европейского общества гипертензии (пересмотр 2009 г.) указано, что больным высокого риска, к которым относятся пациенты с СД, необходимо назначать комбинированную терапию (Рекомендации ESH/ESC 2007/2009) [10, 11]. Преимущества комбинированной терапии АГ перед монотерапией очевидны:

- комбинированная терапия позволяет воздействовать на несколько механизмов развития АГ, что делает ее более эффективной;
- оптимальные комбинации препаратов устраняют (или ослабляют) побочные эффекты отдельно взятых компонентов: так, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) устраняют гипокалиемию, вызываемую диуретиками;
- применение фиксированных доз позволяет оптимизировать лечение (1 таблетка 1 раз в сутки) и повышает приверженность пациентов к терапии.

В настоящее время оптимальная терапия больных СД подразумевает назначение комбинации антигипертензивных препаратов, обязательным компонентом которой должен быть ингибитор ренин-ангиотензиновой системы. Однако, несмотря

на множество крупных рандомизированных исследований, продолжают споры относительно оптимальной антигипертензивной комбинации у больных СД. Это связано с тем, что у пациентов с СД 2-го типа влияние антигипертензивной терапии на разные конечные точки может варьировать в широких пределах. В недавно опубликованном обзоре исследований по влиянию антигипертензивной терапии на конечные точки и смертность пациентов с СД 2-го типа [12] было показано, что комбинации антигипертензивных препаратов отличаются по их способности предотвращать основные почечные и сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с СД 2-го типа, даже если они обеспечивают одинаковый уровень снижения АД. Этими же авторами был сделан вывод, что **единственная терапия, обеспечивающая пациентам с СД 2-го типа первичную и вторичную профилактику почечных событий параллельно с достоверным снижением общей и сердечно-сосудистой смертности в сравнении с контрольной группой, принимающей ингибиторы РААС, – это комбинация периндоприла и индапамида. Этот вывод экспертов базируется на результатах исследования ADVANCE***.

ADVANCE – наиболее крупное на сегодняшний день исследование с участием больных СД 2-го типа, которое включало 11 140 пациентов. В этом исследовании фиксированную комбинацию периндоприла и индапамида назначали в дополнение к стандартной терапии, включающей антигипертензивные, гиполлипидемические, антиагрегантные и антигипергликемические препараты. Важно отметить, что пациентам был разрешен прием любых антигипертензивных препаратов, за исключением тиазидных диуретиков. В результате, впервые среди всех проведенных ранее исследований 73% пациентов из контрольной группы принимали ингибиторы РААС. До исследования ADVANCE, в других исследованиях, группа сравнения либо не получала ингибиторы РААС вообще, либо в значительно меньшем проценте случаев. Терапия фиксированной комбинацией ИАПФ периндоприла и диуретика индапамида привела к существенному снижению АД до 135/75 мм рт.ст., которое сочеталось с достоверным уменьшением риска микро- и макрососудистых осложнений (оцениваемых по комбинированной конечной точке) на 9%, а также достоверному снижению риска сердечно-сосудистой смертности на 18%, риска смерти от всех причин – на 14% и поражения почек – на 21% [13]. Интересно, что достоверное снижение числа почечных событий при приеме комбинации периндоприла и индапамида получено во всех подгруппах пациентов, независимо от исходного уровня АД, включая пациентов с исходным АД 125/75 мм рт.ст. [14].

Учитывая преимущества комбинации периндоприла/индапамида, показанные в исследовании ADVANCE, нами было инициировано открытое исследование ВЕКТОР ЖИЗНИ для оценки эффективности рутинного назначения данной комбинации пациентам с АГ и СД 2-го типа в условиях реальной клинической практики в Украине [16].

* Прим.ред.: В исследовании ADVANCE использовалась оригинальная фиксированная комбинация периндоприла/индапамида, зарегистрированная в Украине в трех различных дозировках: Нолипрел (периндоприл 2,5 мг/индапамид 0,625 мг); Нолипрел Форте (периндоприл 5 мг/индапамид 1,25 мг) и Нолипрел Би-форте (периндоприл 10 мг/индапамид 2,5 мг).

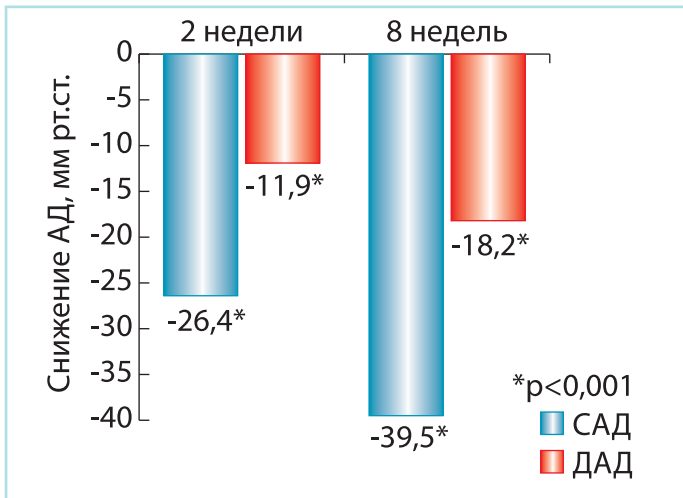


Рис. 1. Степень снижения систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления у больных сахарным диабетом 2-го типа в динамике лечения препаратом Нолипрел Би-форте в исследовании «Вектор жизни» (n=2747)

В данное исследование включали пациентов с СД 2-го типа и плохо контролируемой АГ (САД >160 мм рт.ст.), находившихся на амбулаторном лечении в разных городах Украины (всего 2 747 пациентов). После отмены предыдущей антигипертензивной терапии (за исключением блокатора β-адренорецепторов, если больной имел специальные показания к его приему) им назначали фиксированную комбинацию периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг (Нолипрел Би-форте) 1 раз

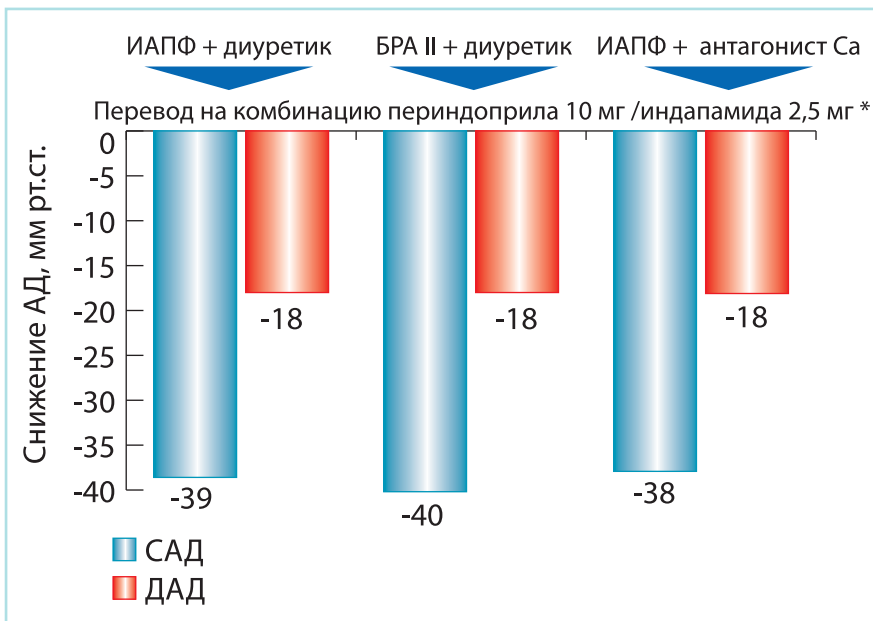


Рис. 2. Степень снижения систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления у больных сахарным диабетом 2-го типа при переводе с других комбинаций на Нолипрел Би-форте в исследовании «Вектор жизни» (n=1842)

Примечание: * – в исследовании ВЕКТОР ЖИЗНИ использовалась оригинальная фиксированная комбинация периндоприла 10 мг/индапамида 2,5 мг, зарегистрированная в Украине под названием Нолипрел Би-форте (периндоприл 10 мг/индапамид 2,5 мг)

в сутки. Среднее САД на момент включения в исследование составило $174 \pm 0,3$ мм рт.ст., среднее ДАД – $100 \pm 0,2$ мм рт.ст. Большинство (67%) пациентов до включения в исследование уже получали комбинированную антигипертензивную терапию, но их АД оставалось выше целевых цифр. В случае использования монотерапии на первом месте по назначаемости (до начала исследования) были ИАПФ, на втором – антагонисты кальция. При комбинированном лечении наиболее часто врачи использовали сочетание ИАПФ и диуретика или ИАПФ и антагониста кальция.

Исследование «Вектор жизни» показало выраженную антигипертензивную эффективность комбинации периндоприла и индапамида у больных СД 2-го типа и АГ. Уже через 14 дней терапии комбинацией периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг было отмечено существенное снижение уровня САД (в среднем на 26,4 мм рт.ст.) и ДАД (на 11,9 мм рт.ст.). Через 60 дней терапии САД в среднем снизилось на 39,5 мм рт.ст. и ДАД – на 18,2 мм рт.ст. ($p < 0,001$) (рис. 1). К концу исследования (на 60-й день) большинство (57,5%) пациентов достигли уровня АД <140/90 мм рт.ст., при этом среднее САД составило $134,9 \pm 0,8$ мм рт.ст., ДАД – $82,4 \pm 0,1$ мм рт.ст.

По данным исследования «Вектор жизни» комбинированная терапия периндоприлом и индапамидом оказалась более эффективной, чем монотерапия любым другим антигипертензивным препаратом, так как перевод больных с монотерапии на терапию комбинацией периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг позволял дополнительно снизить АД и нормализовать АД у большинства (66%) больных, у которых монотерапия была малоэффективной. Комбинация периндоприла и индапамида

оказалась более эффективной для контроля АД также по сравнению с другими комбинациями препаратов. Так, перевод больных, получавших до исследования блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) и диуретик, на прием комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг обеспечил снижение АД в среднем на $40,1/18,4$ мм рт.ст. Замена комбинации ИАПФ и диуретика на комбинацию периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг привела к снижению АД в среднем на $39,4/18,4$ мм рт.ст. Назначение комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг вместо комбинации ИАПФ и антагониста кальция приводило к снижению АД в среднем на $38,4/17,8$ мм рт.ст. (рис. 2).

Таким образом, опыт использования фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг в исследовании «Вектор жизни» показал, что эта комбинация значительно более эффективна для контроля АД у пациентов с СД 2-го типа и плохо контролируемой АГ, чем монотерапия любым другим антигипертензивным препаратом, и у ряда больных более эффективна в сравнении с другими комбинациями двух антигипертензивных препаратов.

Результаты, полученные в исследовании «Вектор жизни», позволяют утверждать, что антигипертензивная терапия фиксированной комбинацией периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг, проводимая в условиях ежедневной клинической практики лечения пациентов с СД 2-го типа, является эффективной в плане снижения АД, достижения его целевых значений и повышения приверженности пациентов к лечению.

Более того, наши результаты доказали эффективность стратегии назначения пациентам с АГ и СД 2-го типа фиксированной комбинации периндоприла/индапамида в ежедневной клинической практике в Украине, что позволит этим пациентам избежать значительного числа сердечно-сосудистых осложнений, как было доказано в исследовании ADVANCE.

Литература

1. Kannel W.B., Wilson P.W., Zhang T.J. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension // *Am. Heart J.* – 1991. – Vol. 121. – P. 1268–1273.
2. Маньковский Б.Н., Иванов Д.Д. Распространенность поражения почек у больных сахарным диабетом 2-го типа, по данным эпидемиологического исследования «СКИФ» // *Серце і судини.* – 2009. – №4 (28). – С. 13–17.
3. Rosei E.A., de Ciuceis C., Rizzoni D. Resistance vessel changes and relationship to diabetes and hypertension. In: *Role of micro and macrocirculation in target organ damage in diabetes and hypertension* / Levy B.I., Struijker-Boudier eds. // *N.A.J.* – 2009. – Vol. 152. – P. 31–41.
4. Almgren T., Wihelmsen L., Samuelsson O. et al. Diabetes in treated hypertension common and carries a high cardiovascular risk: results from a 28-year follow-up // *J. Hypertension.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1311–1317.
5. Mogensen C.E. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes // *J. Int. Med.* – 2003. – Vol. 254. – P. 45–66.
6. Pohl M.A., Blumenthal S., Cordonnier D.J. et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 3027–3037.
7. The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1575–1585.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // *BMJ.* – 1998. – Vol. 317. – P. 703–713.
9. Маньковский Б.Н., Иванов Д.Д. Распространенность артериальной гипертензии и контроль артериального давления у больных сахарным диабетом 2-го типа, результаты исследования «Диагноз» // *Ліки України.* – 2011. – №6 (152). – С. 40–44.
10. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology // *J. Hypertension.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
11. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *J. Hypertension.* – 2009. – Vol. 27. – P. 2121–2158.
12. Garcia-Donaire J.A. et al. A review of renal, cardiovascular and mortality endpoints in antihypertensive trials in diabetic patients // *Blood Pressure.* – 2011. – Vol. 20. – P. 322–334.
13. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. ADVANCE Collaboration 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 randomized controlled trial // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 829–840.
14. de Galan B.E., Perkovic V., Ninomiya T. et al. On behalf of the ADVANCE Collaborative Group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – doi: 10.1681/ASN.2008070667.
15. Маньковский Б.Н., Иванов Д.Д. Влияние антигипертензивной терапии на функцию почек у больных сахарным диабетом 2-го типа: результаты проспективного исследования «СКИФ-2» // *Ліки України.* – 2010. – №8 (144). – С. 50–54.
16. Свищенко Е.П., Ярынкина Е.А. Эффективность антигипертензивной терапии фиксированной комбинацией периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг в открытом многоцентровом исследовании «Вектор жизни» у больных с плохо контролируемой артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2-го типа // *Ліки України.* – 2011. – №8 (154). – С. 1–8.