Антигіпертензивна терапія у пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу

За матеріалами IV Національного конгресу «Людина та ліки – Україна»

О.Й. Жарінов

Збільшення кількості пацієнтів із поєднанням артеріальної гіпертензії (АГ) і цукрового діабету (ЦД) 2 типу є особливістю сьогодення і, відповідно, сучасної клінічної практики. Протягом найближчих років ця тенденція, на жаль, посилюватиметься.

Питання щодо ведення пацієнтів із поєднанням цих захворювань були розглянуті в доповіді **професора кафедри кардіології функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктора медичних наук Олега Йосиповича Жарінова.**

– Поєднання АГ і ЦД 2 типу є надзвичайно важливим з точки зору оцінки серцево-судинного (СС) ризику. Добре відомо, що ЦД 2 типу є еквівалентом ішемічної хвороби серця (ІХС), якщо розглядати ці захворювання з позиції ризику виникнення інфаркту міокарда (ІМ). Крім того, результати масштабного дослідження MRFIT свідчать про те, що ризик 10-річної смерті від ІХС, з одного боку, залежить від рівня систолічного артеріального тиску (АТ), з іншого - від наявності ЦД 2 типу. Таким чином, пацієнти з поєднанням АГ і ЦД 2 типу мають високий або дуже високий СС-ризик, що обумовлює необхідність використання у них підходів, подібних до таких у хворих зі сформованими атеросклеротичними ураженнями судин.

Обираючи тактику ведення пацієнтів із АГ і ЦД 2 типу, слід обговорити низку важливих питань як щодо сучасних світових тенденцій здійснення антигіпертензивної терапії, так і для визначення конкретних кроків у реальній клінічній практиці.

Першим із цих питань є таке.

? Чи доцільно проводити антигіпертензивну терапію у пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу?

Одним з основних обґрунтувань доцільності антигіпертензивної терапії у хворих на ЦД 2 типу є наявність у разі цього захворювання прямого кореляційного зв'язку між підвищенням рівня АТ і прогресуванням погіршення функції нирок та зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Цей зв'язок було встановлено в ході тривалих досліджень, проведених у 1990-х рр. за участю пацієнтів із діабетичною нефропатією. Уже перші дослідження з вивчення ефектів антигіпертензивної терапії у пацієнтів із ЦД 2 типу продемонстрували, що зниження АТ забезпечує достовірне і вельми відчутне зниження ризику серйозних СС-подій у цієї категорії хворих.

Цікаво, що вперше цей факт було встановлено в дослідженні SHEP у пацієнтів з ізольованою АГ старших вікових груп у випадку використання тіазидного діуретика та (за необхідності) β-блокатора як базових антигіпертензивних препаратів – комбінації, застосування якої сьогодні вважається недоцільним із позиції ризику виникнення ЦД. У 2000 р. були опубліковані результати метааналізу G. Bakris, що продемонстрував потужний вплив рівня АТ на ступінь СС-ризику у пацієнтів із ЦД 2 типу та суттєві позитивні ефекти антигіпертензивної терапії, які реалізувалися в зниження цього ризику. При цьому було показано, що зниження АТ є більш важливим механізмом впливу на СС-ризик у пацієнтів із ЦД 2 типу, ніж контроль рівня глікемії. Звичайно, ці висновки не заперечують важливість контролю рівня глікемії у цих хворих, але дозволяють визначити пріоритетні шляхи зниження СС-ризику у разі поєднання АГ і ЦД. Оскільки доцільність антигіпертензивної терапії у хворих на ЦД 2 типу не викликає сумнівів, логічним є наступне питання.

? До якого рівня слід знижувати АТ у пацієнтів з АГ і ЦД?

Першою спробою отримати відповідь щодо цільового рівня АТ у пацієнтів із ЦД 2 типу стало дослідження HOT, у якому брала участь велика кількість осіб із ЦД 2 типу (n=1500). Результати цього дослідження дозволили припустити, що для діастолічного АТ (ДАТ) не існує порогового рівня, за досягнення якого зниження АТ буде недоцільним. Існує навіть думка, що чим більше ми знижуватимемо АТ, тим більшого зниження ризику СС-ускладнень удасться досягти. Тому протягом останнього десятиріччя у світових рекомендаціях значення АТ <130/80 мм рт. ст. розглядалися як цільові у пацієнтів з ЦД 2 типу.

Але до 2009 року було накопичено достатньо даних клінічної практики (у тому числі проведених нами оглядових досліджень), які свідчили про те, що рекомендації щодо досягнення вищенаведених значень АТ потребують перегляду. Було встановлено, що у пацієнтів із ЦД 2 типу цільові рівні АТ досягаються значно рідше, ніж у осіб без цього захворювання. Одна з можливих причин цього феномену – імовірність погіршення функції нирок у разі надто різкого, швидкого зниження рівня АТ у хворих на ЦД, у зв'язку з чим такі пацієнти потребують досить зваженого підходу в проведенні антигіпертензивної терапії.

Важливу роль у подальшій еволюції поглядів на цільові рівні АТ зіграли результати дослідження ADVANCE, що були опубліковані наприкінці 2007 року. Основною метою антигіпертензивної гілки цього дослідження було вивчення ефектів додаткового призначення фіксованої комбінації інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) периндоприлу і тіазидоподібного діуретика індапаміду на фоні стандартної антигіпертензивної терапії у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Середній початковий рівень АТ в учасників дослідження ADVANCE становив 140/77 мм рт. ст., у результаті лікування він знизився до середніх значень 134/74,8 мм рт. ст.; таким чином, САТ вдалося знизити майже на 6 мм рт. ст., а ДАТ – більш ніж на 2 мм рт. ст. Таке, на перший погляд, не дуже значне зниження АТ забезпечило достовірне зменшення кількості випадків смерті від усіх причин на 14%, частоти СС-подій на 18% і ниркових ускладнень на 21%.

Слід відмітити, що в дослідженні ADVANCE були досягнуті найнижчі середні рівні АТ у пацієнтів із ЦД 2 типу порівняно з попередніми дослідженнями в цій галузі. Отже, на момент отримання результатів випробування в жодному клінічному дослідженні у хворих на ЦД 2 типу не вдалося досягти рівня АТ <130/80 мм рт. ст., визначеного у світових рекомендаціях, як не вдалося отримати результатів, кращих за продемонстровані в антигіпертензивній гілці проекту ADVANCE у пацієнтів цієї категорії.

Дещо пізніше в дослідженні ACCORD-BP, метою якого було отримати докази щодо доцільності зниження САТ у пацієнтів із ЦД 2 типу до рівня <120 мм рт. ст., подібний агресивний підхід до проведення антигіпертензивної терапії не продемонстрував переваг стосовно зниження ризику серйозних СС-подій перед більш стриманою тактикою, націленою на зниження САТ до значень <140 мм рт. ст.

Таким чином, із позиції доказової медицини сьогодні існують безперечні докази доцільності зниження САТ у пацієнтів із ЦД 2 типу до рівня <135 мм рт. ст. (ADVANCE) і недоцільності зниження цього показника до значень <120 мм рт. ст. (ACCORD-BP). Але цілком очевидно, що позиція щодо використання у пацієнтів з ЦД більш агресивного підходу до проведення антигіпертензивної терапії порівняно з лікуванням пацієнтів без ЦД повинна бути збережена.

Наступним кроком до досягнення головної мети антигіпертензивної терапії у пацієнтів із ЦД 2 типу – зниження ризику СС-ускладнень – є вибір оптимального препарату, який повинен не тільки бути ефективним і безпечним, а й мати важливі в цій клінічній ситуації вазо-і нефропротекторні властивості.

? Які антигіпертензивні засоби є водночас потужними вазо- і нефропротекторами та мають доказову базу щодо ефективності і безпеки використання у хворих на ЦД 2 типу?

Сьогодні в більшості випадків у ході вибору препаратів для проведення антигіпертензивної терапії у хворих на ЦД перевага надається блокаторам ренін-ангіотензинової системи (РАС) – ІАПФ і сартанам, хоча в дослідженнях також отримані певні докази ефективності препаратів інших груп (антагоністів кальцію, діуретиків і β-блокаторів), що відображено в сучасних рекомендаціях.

Більш частий вибір на користь блокаторів РАС обумовлений існуванням переконливих доказів щодо наявності у препаратів цієї групи виражених вазо- і нефропротекторних властивостей. Найчастіше блокатори РАС комбінують із діуретиками та антагоністами кальцію; якщо ці комбінації не забезпечують необхідного антигіпертензивного ефекту, наступним кроком є додавання ще одного чи двох антигіпертензивних засобів інших груп.

Що стосується вибору препарату серед блокаторів РАС, то результати ADVANCE й інших досліджень з використанням периндоприлу довели, що додаткові переваги цього ІАПФ як базисного препарату фіксованої комбінації периндоприл + індапамід обумовлені його сприятливими фармакологічними властивостями. До таких властивостей слід віднести ліпофільність; тканинну афінність, що обумовлює здатність периндоприлу зменшувати вміст АПФ у тканинах; тривалий період напіввиведення (20-25 год), високий коефіцієнт Т/Р (63-97%), який відображає тривалість антигіпертензивної дії препарату, і досить швидкий час досягнення максимальної концентрації діючої речовини в крові (4-6 год), що означає можливість забезпечення швидкого антигіпертензивного ефекту.

Протягом тривалого часу в клінічній практиці використовували оригінальну фіксовану комбінацію периндоприлу й індапаміду, застосування якої в дослідженні ADVANCE забезпечило безпрецедентні результати щодо попередження СС-подій у хворих на ЦД 2 типу; таким чином ми мали можливість переконатися в її ефективності та безпеці у пацієнтів цієї категорії. Сьогодні ми отримали змогу користуватися генеричною фіксованою комбінацією периндоприлу та індапаміду (Ко-Пренеса, KRKA). Значущим моментом є те, що цей препарат виробляється компанією, добре відомою на міжнародному фармацевтичному ринку. Звичайно, поява якісного генеричного препарату завжди є важливим кроком, що забезпечує доступність досягнень доказової медицини для більшої кількості пацієнтів. Цей препарат виробляється в трьох дозуваннях (2 мг + 0,625 мг; 4 мг +1,25 мг; 8 мг + 2,5 мг периндоприлу й індапаміду відповідно). Найнижча із зазначених доз є зручною на початковому етапі лікування нетяжкої АГ; середня найчастіше використовується в клінічній практиці; найвища призначається для терапії тяжкої АГ.

Оскільки пацієнти з АГ і ЦД 2 типу належать до хворих із високим і дуже високим СС-ризиком, важливим аспектом їх лікування є можливість додаткового зниження СС-ризику шляхом застосування статинів.

Дослідження ASCOT-LLA, результати якого стали основою для створення цієї рекомендації, є одним з найуспішніших досліджень останнього десятиріччя. У цьому випробуванні використання невеликої дози аторвастатину (10 мг/добу) забезпечило зниження ризику смерті від ІХС та ризику розвитку нефатального ІМ більш ніж на 30%. Таким чином, у лікарів не повинно виникати сумніву щодо доцільності використання статинів у клінічній практиці, і це стосується не лише ведення пацієнтів із гіперхолестеринемією, а й багатьох хворих з нормальним рівнем холестерину. Наприклад, у пацієнтів зі стійкою АГ та додатковими факторами СС-ризику призначення аторвастатину є цілком виправданим; доступність такої терапії можливо підвищити шляхом використання генеричного препарату Аторис (KRKA).

Крім проблем, пов'язаних із лікуванням пацієнтів з АГ й уже сформованим ЦД 2 типу, є ще одне, не менш актуальне питання – ведення хворих, які мають фактори ризику виникнення ЦД (ожиріння, пограничні рівні глікемії, несприятливий сімейний анамнез тощо), у зв'язку з чим випливає наступне питання.

? Як здійснювати вибір антигіпертензивного засобу у хворих із факторами ризику розвитку ЦД?

Обираючи препарат для таких пацієнтів, слід обов'язково враховувати дані щодо його метаболічного профілю. Результати метааналізів останніх років переконливо свідчать про те, що стосовно ризику виникнення ЦД тіазидні діуретики та β-блокатори є менш безпечними препаратами порівняно з ІАПФ, сартанами або антагоністами кальцію. Однак у цих метааналізах враховані результати досліджень, у яких використовувалися представники перших поколінь діуретиків (гідрохлортіазид) та β-блокаторів (атенолол, метопролол). Натомість слід пам'ятати про те, що представники нових генерацій діуретиків і β-блокаторів мають суттєві відмінності, одною з яких є більш сприятливий метаболічний профіль. Зокрема, в дослідженні GEMINI (2004) було показано, що лікування β-блокатором карведилолом в 3,7 раза рідше порівняно з прийомом метопрололу приводило до виникнення гіперглікемії. Це свідчить про те, що β-блокатори є досить гетерогенною фармакологічною групою стосовно метаболічної безпеки.

Таким чином, лікарі-практики сьогодні мають досить широкі можливості щодо суттєвого впливу на ступінь СС-ризику в більшості ситуацій у ході лікування пацієнтів із поєднанням АГ і ЦД 2 типу завдяки появі нових препаратів і можливості здійснення оптимального вибору в межах будь-якої з рекомендованих груп антигіпертензивних лікарських засобів.

Використання основних принципів медикаментозної терапії у таких хворих, додаткових можливостей щодо зниження СС-ризику і якісних доступних лікарських засобів сприятиме наближенню реальної клінічної практики до міжнародних стандартів і покращенню прогнозу пацієнтів з АГ і ЦД. Правильний вибір антигіпертензивного препарату для лікування пацієнтів з АГ і високим ризиком виникнення ЦД дозволить попередити зміну одного фактора ризику (АГ) на інший (ЦД).

Підготувала ***Наталя Очеретяна***