ZU_2013_01.qxd 01.02.2013 16:50 Page 14

Коморбидность АГ и СД 2 типа. Взгляды на подходы сквозь призму специальности

Одной из основных проблем современной медицины является коморбидность – сосуществование двух и более заболеваний у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени. Коморбидность выдвигает перед врачами проблему взаимодействия как между специалистами разных профилей, так и между подходами к терапии. На дискуссионном клубе «Коморбидность АГ и СД 2 типа. Взгляды на подходы сквозь призму специальности», организованном в рамках XIII Национального конгресса кардиологов Украины (26-28 сентября, г. Киев), обсуждались особенности пациентов с АГ и СД 2 типа и подходы к терапии АГ этих пациентов с позиции кардиолога, эндокринолога и нефролога.

Позиция кардиолога

была представлена **руководителем отдела гипертонической болезни ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктором медицинских наук, профессором Евгенией Петровной Свищенко,** которая обратила внимание на особенности течения артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

– С позиции кардиолога течение АГ у больных с АГ и СД 2 типа отличается рядом особенностей, которые следует принимать во внимание при выборе терапии. У лиц с АГ и СД 2 типа, как правило, нарушен суточный профиль АД – отсутствует физиологическое снижение АД ночью. Так, по результатам суточного мониторирования АД больные с АГ и СД 2 типа чаще всего принадлежат к категории non-dipper (без снижения или с недостаточным снижением АД в ночное время) или night-peaker (повышение АД в ночное время). Существуют сообщения, что ночное повышение АД наблюдается чаще у больных с поражением почек. Так, у больных с СД без нефропатии недостаточное снижение АД в ночные часы (non-dipper) встречалось в 33%. Среди пациентов с СД с наличием микроальбуминурии их количество возросло до 58%, а на стадии протеинурии и хронической почечной недостаточности (ХПН) уже преобладали пациенты с ночным повышением АД (night-peaer) – 37 и 60% соответственно. Известно, что отсутствие снижения уровня АД в ночные часы, а особенно его ночное повышение, сопряжено с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

И АГ, и гипергликемия обладают повреждающим действием на органы-мишени: сердце, почки, сосуды, головной мозг. Поэтому сочетание АГ и СД 2 типа значительно повышает риск ишемической болезни сердца (ИБС), удваивает риск общей смертности и риск инсульта, и в результате около 75% таких больных умирают вследствие сердечно-сосудистых заболеваний: 65% – от ИБС, 15% – от инсульта.

Таким образом, первоочередной задачей терапии пациентов с АГ и СД 2 типа является снижение и нормализация АД, и при этом антигипертензивная терапия должна отвечать особенностям этих больных: эффективно снижать исходно высокий уровень АД и обеспечивать стабильный эффект в течение суток, включая ночной период и защиту органов-мишеней.

В соответствии с современными рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии (ESC/ESH) пациенты с АГ и СД для эффективного снижения АД нуждаются в назначении комбинированной антигипертензивной терапии с самого начала лечения. Комбинированная антигипертензивная терапия обладает рядом преимуществ перед монотерапией, в частности одновременно воздействует на несколько механизмов развития АГ, что обусловливает более выраженный антигипертензивный эффект. Кроме того, важным условием при назначении комбинированной антигипертензивной терапии пациентам с АГ и СД является выбор препаратов с доказанной эффективностью в снижении жестких конечных точек – сердечно-сосудистой и общей смертности.

Учитывая доказанные для пациентов с АГ и СД 2 типа преимущества комбинации периндоприл/индапамид в снижении риска сердечно-сосудистой и общей смертности, нами было инициировано открытое исследование ВЕКТОР ЖИЗНИ для оценки эффективности рутинного назначения данной комбинации пациентам с АГ и СД 2 типа в условиях реальной клинической практики Украины. В данном исследовании назначение комбинации периндоприл 10 мг/индапамид 2,5 мг 2749 пациентам с плохо контролируемой АГ и наличием СД 2 типа позволило эффективно снизить уровень САД (в среднем на 26,4 мм рт. ст.) и ДАД (на 11,9 мм рт. ст.) уже на 14-е сутки от начала приема препарата (рис. 1). Через 2 месяца САД в среднем снизилось на 40 мм рт. ст. и ДАД – на 18,2 мм рт. ст., и 58% больных с АГ и СД достигли целевых уровней АД. Важно отметить, что комбинация периндоприл 10/индапамид 2,5 мг обеспечила эффективное снижение АД и его нормализацию даже тем пациентам с АГ и СД 2 типа, чье АД оставалось повышенным при приеме других антигипертензивных препаратов в монотерапии или комбинации.

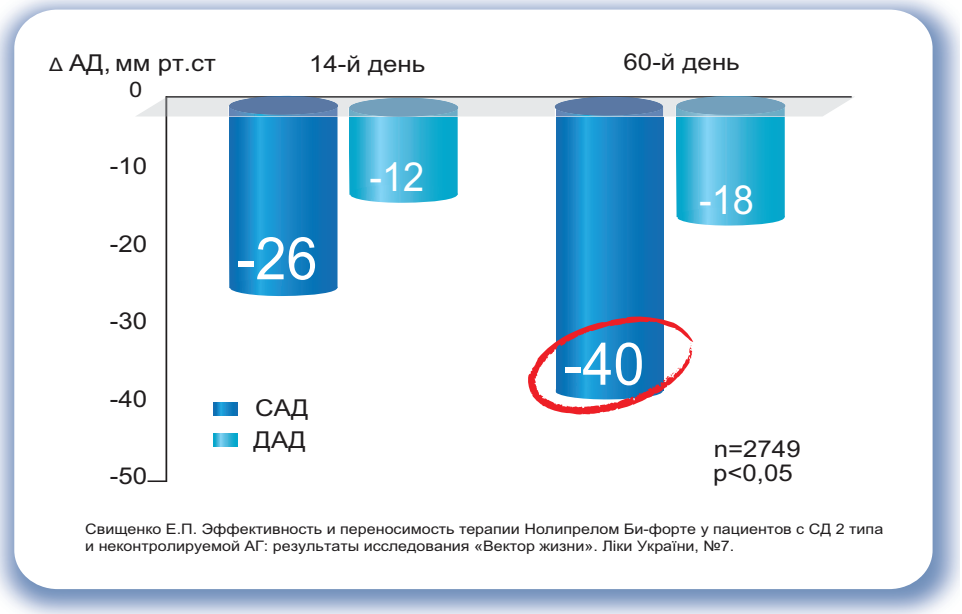


Рис. 1. Снижение АД у пациентов с СД 2 типа при приеме комбинации периндоприл 10 мг/индапамид 2,5 мг

Еще одним важным преимуществом этой комбинации для пациентов с АГ и СД 2 типа является эффективное снижение АД как в дневное, так и ночное время. По данным суточного амбулаторного мониторирования в исследовании PICASSO прием комбинации периндоприла 10 мг/индапамида 2,5 мг привел к снижению дневного АД на 20/10 мм рт. ст. и ночного на 18/9 мм рт. ст., обеспечив равномерное снижение АД в течение всех суток.

Таким образом, фиксированная комбинация периндоприл 10 мг/индапамид 2,5 мг удовлетворяет потребности пациентов с АГ и СД в антигипертензивной терапии, эффективно снижая исходно высокий уровень АД и обеспечивая стабильный контроль АД в течение суток, включая ночной период.

В Украине оригинальная фиксированная комбинация периндоприла/индапамида зарегистрирована 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). – **Прим. ред.**

Позиция эндокринолога

была представлена **членом-корреспондентом НАМН Украины, заведующим кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктором медицинских наук, профессором Борисом Никитичем Маньковским.**

– Диабет и гипертония – это взаимосвязанные заболевания. Само по себе каждое их них является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, а в сочетании они предрасполагают к раннему возникновению ишемической болезни сердца, атеросклероза периферических сосудов и сосудов головного мозга, и, как следствие, увеличению риска ИМ, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых событий. На сегодняшний день установлено, что снижение уровня АД имеет важное значение в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ в сочетании с СД 2 типа. Однако существуют особые требования к выбору антигипертензивной терапии для пациентов с СД 2 типа, в частности препараты должны не только обеспечивать эффективный контроль АД, но и снижать исходно высокий риск сердечно-сосудистых осложнений у таких больных. Несмотря на большое количество проведенных рандомизированных исследований, оценивающих влияние антигипертензивной терапии на частоту сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД, споры относительно оптимальной антигипертензивной терапии для таких больных продолжаются.

Это связано с тем, что антигипертензивные препараты отличаются по своей способности предотвращать сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с СД 2 типа, даже когда они обеспечивают одинаковый уровень снижения АД. Так, в ряде исследований, изучавших эффективность различных блокаторов РААС у больных СД 2 типа – IDNT, RENAAL, ONTARGET, TRANSCEND, ACCOMPLISH и др., – снижение АД не ассоциировалось с уменьшением сердечно-сосудистой и общей смертности (рис. 2). Например, в исследовании RENAAL прием лосартана, несмотря на снижение риска почечных событий, не способствовал достоверному уменьшению ни риска сердечно-сосудистых событий, ни сердечно-сосудистой или общей смертности. На сегодняшний день единственной схемой терапии, обеспечивающей эффективную профилактику коронарных событий наряду с достоверным снижением сердечно-сосудистой и общей смертности у пациентов с СД 2 типа, является комбинация периндоприла и индапамида в исследовании ADVANCE.

ADVANCE – самое масштабное на сегодняшний день исследование с участием 11 140 больных СД 2 типа. В этом исследовании фиксированную комбинацию периндоприла и индапамида назначали в дополнение к терапии, включающей антигипертензивные, гиполипидемические, антиагрегантные и антигипергликемические препараты. Важно отметить, что пациентам контрольной группы разрешался прием любых антигипертензивных препаратов, за исключением тиазидных диуретиков. В итоге 73% пациентов контрольной группы принимали ингибиторы РААС, то есть эффективность комбинации периндоприла/индапамида у больных СД 2 типа оценивалась в сравнении с современной антигипертензивной терапией.

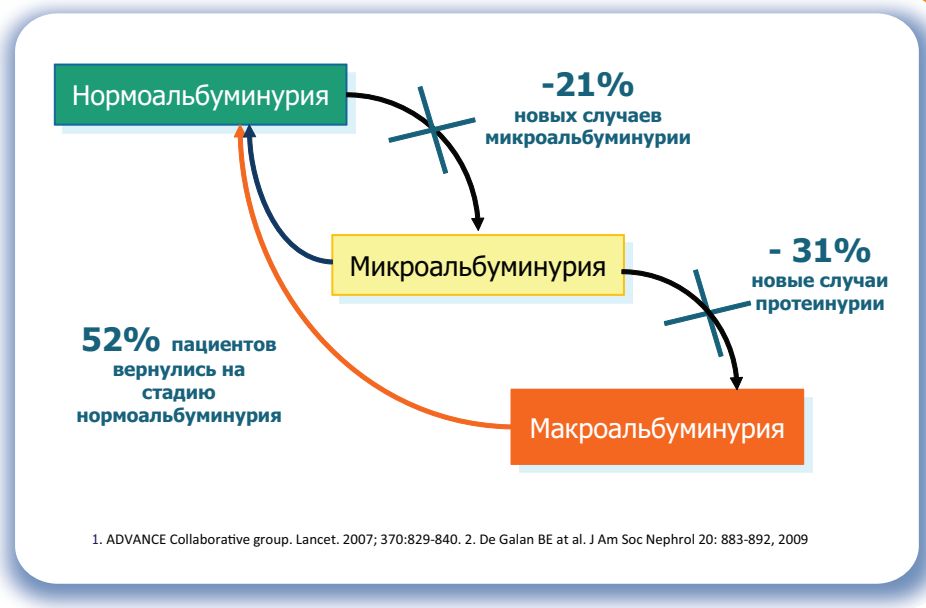
Терапия фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида обеспечила снижение уровня АД до максимально близкого к целевому (135/75 мм рт. ст.), что ассоциировалось с достоверным уменьшением риска микро- и макрососудистых осложнений на 9%, коронарных событий – на 14%, сердечно-сосудистой смертности – на 18% и риска смерти от любой причины – на 14%.

ZU_2013_01.qxd 01.02.2013 16:50 Page 15

Исследования	Активная терапия	Δ САД между группами (мм. рт. ст.)	↓ риска в сравнении с контролем		
			Почечные события	СС события	Общая смертность
ADVANCE	Периндоприл/индапамид	- 5,6	-21%	-14%	-14%
IRMA2	ирбесартан	- 3	-70%	–	НД
RENAAL	лосартан	- 2	-16%	НД	НД
TRANSCEND	телмисартан	- 4	НД	НД	НД
DIRECT-Renal	кандесартан	- 3,3	-5,5%	–	НД
ROADMAP	олмесартан	- 3	–	НД	НД
ONTARGET	телмисартан/рамиприл	- 2,4	НД	НД	НД
ACCOMPLISH	Беназеприл+амлодипин	- 1,1	-48%	-17%	НД
ACCORD BP	АД <120 мм. рт. ст. в сравнении с АД <140 мм. рт. ст.	-14,2	–	НД	НД

Garcia-Donaire JA, Segura J, Cerezo C, Ruilope L.M. Blood Pressure, 2011; 20: 322–334

Рис. 2. Влияние АГ терапии на почечные, сердечно-сосудистые события и смертность у пациентов с СД



1. ADVANCE Collaborative group. Lancet. 2007; 370:829-840. 2. De Galan BE at al. J Am Soc Nephrol 20: 883-892, 2009

Рис. 3. Эффективность комбинации периндоприл/индапамид в защите почек пациентов с СД 2 типа.

С учетом доказанной эффективности комбинации периндоприла и индапамида в снижении сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ и СД 2 типа нами было инициировано проведение открытого исследования ПРАКТИК с участием 762 больных АГ и СД 2 типа с целью оценить эффективность антигипертензивной стратегии, доказанной в исследовании ADVANCE, в Украине. Снижение АД на фоне приема комбинации периндоприл 10 мг/индапамид 2,5 мг на 44,7/ 21,2 мм рт. ст. ассоциировалось с уменьшением сердечно-сосудистого риска у 79,3% пациентов с АГ и СД 2 типа.

Таким образом, сегодня одной из основных задач для врачей в лечении больных АГ и СД 2 типа является правильный выбор антигипертензивных препаратов с учетом их доказанного влияния на риск развития сердечно-сосудистых событий и смертность. Антигипертензивная терапия с применением оригинальной фиксированной комбинации периндоприла и индапамида удовлетворяет всем современным требованиям, которые предъявляются к антигипертензивным средствам при назначении пациентам с АГ и СД 2 типа: эффективно снижает АД и уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений.

Позиция нефролога

была представлена **заведующим кафедрой нефрологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктором медицинских наук, профессором Дмитрием Дмитриевичем Ивановым**.

– АГ и СД 2 типа являются наиболее частыми причинами поражения почек, маркерами которого служат скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурия. Наличие СД обусловливает более быстрое снижение СКФ и нарастание альбуминурии по сравнению с АГ без СД. Примерно в 90% случаев у пациентов с СД с самого дебюта заболевания наблюдается снижение СКФ <90 мл/мин или увеличение этого показателя >110 мл/мин (гиперфильтрация), что свидетельствует о нарушении почечной функции. Учитывая столь частое поражение почек у пациентов с АГ и СД, с точки зрения нефролога целевым уровнем АД у таких пациентов являются значения <130/80 мм рт. ст., что и отражено в современных европейских рекомендациях по лечению АГ. Важнейшими задачами антигипертензивной терапии у больных АГ и СД с поражением почек, помимо достижения целевых цифр АД, является максимальная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и эффективная нефропротекция. При этом в качестве препаратов первой линии терапии более предпочтительны ИАПФ в связи с отсутствием у блокаторов рецепторов ангиотензина II доказанного влияния на продолжительность жизни у пациентов с СД 2 типа, даже на фоне снижения частоты поражения почек. Необходимо помнить, что, несмотря на существование классовых эффектов, не все даже самые современные представители ИАПФ обеспечивают необходимый нефропротекторный эффект у пациентов с СД, в связи с чем выбор следует осуществлять в пользу ИАПФ и их комбинаций, обладающих доказанной нефропротекторной эффективностью и влияющих на прогноз больных.

Поэтому, выбирая антигипертензивную терапию пациенту с СД, следует помнить, что единственной комбинацией, одновременно обеспечивающей профилактику прогрессирования поражений почек у пациентов с АГ и СД 2 типа наряду с достоверным снижением риска сердечно-сосудистой смерти, является фиксированная комбинация ИАПФ периндоприла и тиазидоподобного диуретика индапамида.

Терапия фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида обусловила снижение риска возникновения микроальбуминурии на 21% и риска развития макроальбуминурии – на 31% по сравнению с контрольной группой пациентов, принимавших другие ингибиторы РААС, и способствовала регрессу нефропатии до нормоальбуминурии у 52% пациентов с СД 2 типа (рис. 3).

Важно, что достоверное снижение количества почечных осложнений при применении комбинации периндоприл/индапамид получено у пациентов независимо от исходного состояния функции почек.

Выраженный нефропротекторный эффект этой комбинации обусловлен наличием благоприятного влияния на микроциркуляторное русло (на уровне которого и происходит поражение органов-мишеней). Следует отметить, что на сегодняшний день данный эффект был убедительно показан именно для комбинации периндоприла с индапамидом.

Исследование ADVANCE продемонстрировало, что эффективной тактикой ведения пациентов с АГ и СД 2 типа является применение комбинации периндоприла и индапамида на этапе до появления микроальбуминурии, а также на любом этапе поражения почек с целью замедлить прогрессирование диабетической нефропатии и наступление терминальной стадии хронической почечной недостаточности.

Эффективность этой тактики подтвердили результаты украинского исследования СКИФ-2 с участием 667 пациентов с АГ и СД 2 типа. В этом исследовании комбинация периндоприла 10 мг/индапамида 2,5 мг обеспечила снижение САД в среднем на 38 мм рт. ст. и ДАД – на 16 мм рт. ст. Кроме того, такое эффективное снижение АД сопровождалось достоверным увеличением расчетной СКФ с 84 до 95 мл/мин/1,73 м^2, что свидетельствует об улучшении функции почек у больных АГ и СД 2 типа.

Доклады, представленные на дискуссионном клубе, позволяют сделать следующие выводы.

- **Сочетание АГ и СД 2 типа приводит к формированию особых требований к выбору антигипертензивной терапии для пациентов с АГ и СД 2 типа.**
- **Фиксированная комбинация периндоприла/индапамида полностью удовлетворяет критерии выбора антигипертензивной терапии для пациентов с АГ и СД 2 типа, как с позиции кардиолога, так и с позиции эндокринолога и нефролога.**
- **Фиксированная комбинация периндоприла/индапамида обеспечивает пациентам с АГ и СД 2 типа эффективное снижение АД, стабильный его контроль в течение суток, включая ночной период, имеет нейтральный метаболический профиль и обеспечивает профилактику почечных событий вместе с достоверным снижением общей и сердечно-сосудистой смертности.**

Подготовили ***Наталья Очеретяная*** *и* ***Владимир Савченко***