

Bipin Kumar Sethi, эндокринолог-консультант, CARE Hospitals, Hyderabad, Индия; Manash P. Baruah, эндокринолог-консультант, центр Excel, Guwahati, Индия; A. Sreenivas Kumar, главный кардиолог Citizens Hospital, Hyderabad, Индия

# Вариабельность артериального давления у пациентов с сахарным диабетом и гипертензией: рекомендации по лечению и роль амлодипина

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) признана одной из наиболее значимых коморбидностей сахарного диабета (СД). Лица с СД и так подвержены высокому риску сердечно-сосудистых (СС) заболеваний. Около 80% случаев смерти пациентов с диабетом обусловлены СС-событиями (S.M. Haffner et al., 1998). Существование АГ и СД приводит к дальнейшему увеличению риска развития сердечной недостаточности, нефропатии, других микро- и макрососудистых осложнений (A.I. Adler et al., 2000). В последнее время в фокусе внимания специалистов оказался такой показатель, как вариабельность артериального давления (ВАД), особенно после того как была доказана его роль как предиктора СС-исходов, в частности инсульта. В настоящее время накоплено достаточно доказательств, чтобы признать ВАД независимым фактором риска, который необходимо идентифицировать, контролировать и модифицировать. В данном обзоре собраны доказательства клинической роли ВАД и данные о терапевтическом арсенале, помогающем достигать контроля этого фактора риска у пациентов с АГ и СД.

## ВАД — следующая большая мишень в лечении АГ

ВАД определяется как последовательность колебаний АД в течение суток и измеряется как стандартное отклонение амбулаторных значений АД. Характеристика ВАД составляется на основании оценки двух форм колебаний — кратковременная ВАД (в течение минут или часов, оцениваемая при 24-часовом амбулаторном мониторинге АД) и долговременная ВАД (оцениваются колебания, происходящие за длительный период времени, при повторных измерениях с интервалами в дни, недели, месяцы и годы, также называется ВАД «от визита к визиту»).

Исследования с 24-часовым мониторингом АД показали, что амплитуда ВАД прогрессивно повышается с повышением степени АГ от умеренной до тяжелой (G. Mancia et al., 1983; G. Mancia et al., 1997). Связь ВАД с осложнениями АГ изучалась в исследовании M. Kikuya и соавт. (2000), и было убедительно доказано, что с повышением ВАД усугубляется гипертензивное поражение органов-мишеней, растут СС-заболеваемость и смертность.

В то время как в большинстве исследований индикаторами СС-риска служат средние офисные или амбулаторные значения АД (A.M. Ward et al., 2012), существенные колебания АД, происходящие в течение суток и за более длительные периоды времени, могут быть более значимым фактором риска (J.S. Grove et al., 1997). Анализ данных когортных и рандомизированных исследований показал, что долговременная ВАД является предиктором инсульта и коронарных событий у пациентов группы высокого риска (P.M. Rothwell et al., 2010). Другие поперечные и лонгитудинальные исследования подтвердили корреляции между ВАД и поражением органов-мишеней, а также продемонстрировали, что этот эффект не зависит от среднего АД (G. Parati et al., 2002).

## ВАД у пациентов с АГ и СД — обоюдоострый меч

Анализ данных рандомизированного контролируемого исследования ADVANCE, в котором изучались эффекты снижения уровней АД и глюкозы крови у 8811 пациентов с СД 2 типа, показал, что систолическое АД (САД) от визита к визиту и максимальное САД были независимыми факторами риска макроваскулярных и микроваскулярных осложнений у этой группы пациентов и что они ассоциировались с инфарктом миокарда и СС-смертностью (J. Nata et al., 2013). В исследовании эффектов кратковременной ВАД, оцененной у 36 пациентов с СД 2 типа и явной нефропатией, было обнаружено, что повышенная ВАД в ночное время ассоциировалась с более чем трехкратным увеличением риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и пропорциональной симпатической активацией при диабетической нефропатии (K. Tamura et al., 2007).

Связь между ВАД и сосудистыми осложнениями диабета объясняется несколькими возможными механизмами. Высокая вариабельность АД у пациентов с СД 2 типа отражает негативное влияние гипергликемии на кровеносные сосуды, в результате чего они начинают допускать значительные колебания АД (R.H. Mokhtar et al., 2010). В популяционном исследовании Hoorn Study показано, что СД 2 типа ассоциируется с повышением

жесткости стенки как эластичных (сонных), так и мышечных (бедренных и плечевых) артерий (R.M. Henry et al., 2003). Кроме того, сообщалось о таких структурных изменениях сосудов, как утолщение комплекса интимамедиа, измеренного в сонных артериях (R. Ravikumara et al., 2002). Как следствие, пациенты с диабетом подвержены значительным флуктуациям САД и диастолического АД (ДАД), которые ускоряют декомпенсацию органов-мишеней. Поэтому очень важно достигать контроля над ВАД для снижения риска будущих СС-событий.

Даже умеренное снижение АД может значительно снизить СС-заболеваемость и смертность. Метаанализ данных из 61 проспективного наблюдательного исследования СС-смертности у лиц без диагностированных сосудистых заболеваний в начале наблюдения продемонстрировал, что снижение САД даже на 2 мм рт. ст. может снизить смертность от инсульта на 10%, ИБС или других сосудистых событий — на 7% (S. Lewington et al., 2002). В другом наблюдательном исследовании у пациентов с диабетом снижение САД на 10 мм рт. ст. ассоциировалось со снижением риска диабетических осложнений и смерти (A.I. Adler et al., 2000).

## Терапевтические вмешательства для контроля ВАД: роль блокаторов кальцевых каналов

Терапия должна быть направлена не только на снижение среднего АД, но и на стабилизацию ВАД. С этой целью у пациентов с АГ и СД применяются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), блокаторы кальцевых каналов (БКК) и тиазидные диуретики (P.A. James et al., 2014). В исследовании A.J. Webb и соавт. (2010) по изучению эффектов антигипертензивных препаратов на межиндивидуальную ВАД было продемонстрировано, что ВАД эффективно уменьшалась под действием БКК и непетлевых диуретиков, однако повышалась при приеме ИАПФ, БРА и β-блокаторов (рис.).

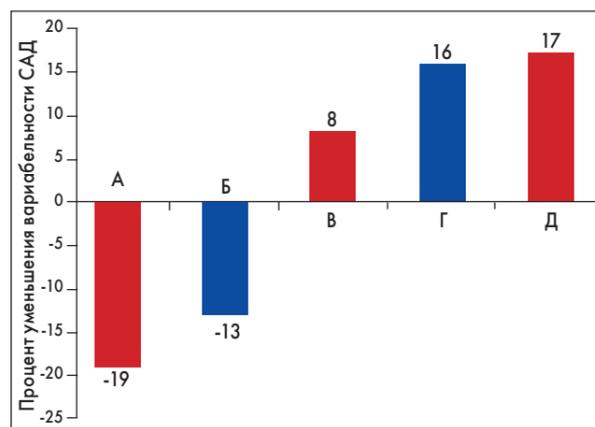


Рис. Уменьшение межиндивидуальной вариабельности САД на фоне лечения: А — БКК; Б — непетлевыми диуретиками; В — ИАПФ; Г — БРА; Д — β-блокаторами (Webb et al. Lancet. 2010; 375: 906-15)

Авторы также обнаружили, что вклад БКК в уменьшение ВАД был наибольшим по сравнению с плацебо. Похожие результаты опубликовали N. Levi-Margillat и соавт. (2014): по данным исследования эффектов моно- и комбинированной терапии у 2780 пациентов с АГ было установлено, что БКК и диуретики ассоциировались с меньшей ВАД по сравнению с ИАПФ, БРА или β-блокаторами. Метаанализ 123 исследований с участием 613 815 пациентов (D. Ettehad et al., 2016) подтвердил превосходство БКК над другими классами в профилактике инсульта. E. Ushigome и соавт. (2013) провели исследование у 954 пациентов с СД 2 типа для изучения эффективности антигипертензивных препаратов в достижении контроля АД. Результаты также указывают на преимущества БКК в отношении снижения ВАД при домашних измерениях.

## Амлодипин — золотой стандарт снижения ВАД

Амлодипин рассматривается как хорошо изученный БКК длительного действия для лечения АГ, в том числе у пациентов с СД (A.M. Sharma et al., 2012). В широко известном Англо-скандинавском исследовании СС-исходов (ветвь снижения АД — ASCOT-BPLA) с участием

5137 пациентов с СД 2 типа было продемонстрировано снижение риска развития инсульта на терапии амлодипином по сравнению с ателололом (отношение рисков 0,78; 95% доверительный интервал 0,67-0,90) и эффективность ателолола в снижении ВАД (P.M. Rothwell et al., 2010). Ретроспективный анализ данных 710 пациентов с известным статусом диабета и АГ провели V.W. Jeffers и соавт. (2014). Данные были извлечены и проанализированы для уточнения влияния титрации дозы амлодипина до 10 мг в сутки на эффективность снижения АД у пациентов, которые не ответили на дозу 5 мг. Повышение дозы привело к дополнительному снижению АД (САД -12,5 мм рт. ст., снижение на 8,3%; ДАД -6,0 мм рт. ст., снижение на 6,8%), что сопровождалось снижением риска развития диабетических осложнений.

Исследование ALLHAT было спланировано для оценки эффектов амлодипина, хлорталидона и лизиноприла на показатели ВАД от визита к визиту, записанные за период от 6 до 28 мес наблюдения пациентов. Результаты исследования подтвердили выраженный эффект снижения ВАД под действием амлодипина и хлорталидона по сравнению с лизиноприлом (J.M. Yamal et al., 2014).

Хотя доказательства связи ВАД с микроваскулярными осложнениями диабета недостаточны, перекрестное исследование 422 пациентов с СД 2 типа из японской популяции продемонстрировало тесную связь САД с распространенностью альбуминурии (H. Okada et al., 2012). Исследование контроля диабета и его осложнений (DCCT) также показало, что у пациентов с СД 1 типа стандартные отклонения уровней САД и ДАД предсказывали развитие нефропатии в будущем (E.S. Kilpatrick et al., 2010).

Предыдущие исследования у пациентов с диабетом подтвердили ренопротективную роль амлодипина. В исследовании ACCOMPLISH с участием 11 506 гипертензивных пациентов режим терапии, основанный на амлодипине, на 48% замедлял прогрессирование нефропатии (G.L. Bakris et al., 2010). SAKURA — проспективное многоцентровое открытое рандомизированное исследование, в котором изучались ренопротективные эффекты силнидипина и амлодипина у гипертензивных пациентов с СД 2 типа и микроальбуминурией, которые уже получали терапию ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы. Результаты указывают на схожую эффективность двух БКК, оцененную по изменению соотношения альбумин/креатинин в моче после 12 мес терапии (K. Ando et al., 2013). В другом исследовании амлодипин и фозиноприл сопоставимо уменьшали экскрецию альбумина у 147 пожилых (60-75 лет) гипертензивных пациентов с СД 2 типа (R. Fogari et al., 2000).

## Заключение

С учетом тревожного роста распространенности АГ среди пациентов с СД, а также повышенного риска макро- и микрососудистых осложнений, связанных с такой коморбидностью, эффективные стратегии контроля АД приобретают первостепенное значение для профилактики СС-событий и смертности у данной категории пациентов. Вариабельность АД на сегодняшний день рассматривается как независимый фактор риска развития осложнений СД. Для контроля ВАД предлагалось использовать несколько классов антигипертензивных препаратов, среди них БКК продемонстрировали преимущества перед ИАПФ и БРА. На основании результатов ряда популяционных и клинических исследований установлено, что БКК амлодипин снижает как среднее АД, так и ВАД и что он наиболее эффективен в лечении АГ у пациентов с диабетом. Накапливаются доказательства способности амлодипина существенно снижать вариабельность САД и ДАД у пациентов с СД 2 типа, что может отражаться в значительном сокращении числа диабетических осложнений и обеспечивает дополнительную защиту почек у пациентов категории высокого риска. Таким образом, амлодипин можно рекомендовать как безопасную терапию для эффективного контроля вариабельности АД у пациентов с сочетанием АГ и СД.

Статья печатается в сокращении.

Journal of The Association of Physicians of India, 2017; 65: 67-71.

Перевел с англ. Дмитрий Молчанов

Статья печатается при поддержке Представительства «Пфайзер Экспорт Би. Ви.» в Украине.

PP-NOR-UKR-0003

# НОРВАСК®

(амлодипіну бесилат)

Ціну на Норваск®  
ЗНИЖЕНО  
на **70%**<sup>1</sup>

## Забезпечте контроль тиску\* цілодобово разом з Норваском



Тривалий період напіввиведення (35–50 годин) забезпечує контроль артеріального тиску впродовж 24 годин у більш ніж 80% пацієнтів у монотерапії<sup>2</sup>

## та знизьте ризик інфаркту на 31% та інсульту на 38%<sup>3</sup>



\* артеріального

**Література:** 1. Неопубліковані дані Пфайзер. 2. Neaton J., Grimm R., Prineas R., et al. Treatment of Mild Hypertension Study. JAMA, August 11, 1993 – Vol 270, No.6. 3. Messerli F., Staessen J. Amlodipine Better Than Lisinopril? How One Randomized Clinical Trial Ended Fallacies From Observational Studies. Hypertension. 2006; 48: 359–361; originally published online August 7, 2006, p. 713–724.

**КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ. НОРВАСК®** (амлодипіну бесилат) таблетки 5 та 10 мг; по 30, 60 таблеток в упаковці. **Показання для застосування:** артеріальна гіпертензія, хронічна стабільна стенокардія, вазоспастична стенокардія (стенокардія Принцметала). **Спосіб застосування та дози:** рекомендована початкова доза Норваску становить 5 мг 1 раз на добу, максимальна добова доза 10 мг 1 раз на добу. Більш детально – див. інструкцію. **Противопоказання:** Індивідуальна підвищена чутливість до дигідропіридинів, амлодипіну чи будь-якого іншого компонента препарату, артеріальна гіпотензія важкого ступеня, шок (включаючи кардіогенний шок), обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти важкого ступеня), гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. **Побічні реакції:** часто спостерігались: сонливість, запаморочення, головний біль, припливи крові, біль у черевній порожнині, нудота, набряки гомілок, судороги м'язів, набряки, втомированість, астенія, порушення зору (включаючи диплопію), посилене серцебиття, диспное, диспепсія, порушення перистальтики кишечника (включаючи діарею та запор). Для більш детальної інформації див. повну інструкцію по застосуванню препарату. **Особливості застосування:** пацієнтам з серцевою недостатністю, порушенням функції печінки, а також літнім пацієнтам слід застосовувати Норваск® з обережністю. Не рекомендується застосовувати амлодипін разом з грейпфрутом або грейпфрутовим соком. Амлодипін може чинити незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Більш детально – див. інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** амлодипін слід з обережністю застосовувати у комбінації з інгібіторами та індукторами СYP3A4. Гіпотензивний ефект амлодипіну потенціює гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних засобів. Через ризик розвитку гіперкаліємії рекомендовано уникати застосування блокувальних кальцієвих каналів, таких як: амлодипін, схильним до зловживання пацієнтам та при лікуванні зловживання гіпертермії. Більш детально – див. інструкцію. **Фармакологічні властивості:** амлодипін – антагоніст іонів кальцію (похідне дигідропіридину), що блокує надходження іонів кальцію до міокарду та до клітин гладких м'язів. **Категорія відпуску:** за рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією по застосуванню. Реєстраційне посвідчення № UA/5681/01/01, UA/5681/01/02 від 15.09.16 р.



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:  
03680, м. Київ, вул. Амосова, 12.  
Тел.: (044) 391-60-50.

Інформація для лікарів та фармацевтів.  
Призначена для розповсюдження на семінарах,  
конференціях, симпозиумах з медичної тематики.