Коморбидность сахарного диабета и артериальной гипертензии: цели и особенности АГ терапии

20-22 сентября в Национальном спортивном комплексе «Олимпийский» (г. Киев) состоялся XVIII Национальный конгресс кардиологов Украины. Ключевой темой мероприятия стал персонифицированный подход к лечению патологий системы кровообращения на основе доказательной медицины. Как известно, кардиоваскулярные нарушения чаще возникают у лиц старше 40 лет, имеющих, как правило, несколько сопутствующих заболеваний. Именно потому персонифицированное лечение в кардиологии – это в первую очередь терапия, подобранная с учетом коморбидности.

Наиболее распространенным диагнозом в кардиологии сегодня является артериальная гипертензия (АГ), а эндокринологи чаще всего имеют дело с больными сахарным диабетом (СД). Насколько велика в общем количестве пациентов доля тех, у кого имеют место оба заболевания одновременно? Как влияет наличие СД у пациента с АГ на подходы к диагностике и терапии? На эти и другие вопросы ответил руководитель



отдела симптоматических гипертензий ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко.

- АГ и СД в глобальном масштабе носят характер эпидемий. Особая опасность кроется в том, что распространенность данных заболеваний на протяжении последних десятилетий неуклонно растет во всем мире. Так, в 2014 г. количество больных АГ в мировой популяции оценивалось в 1,2 млрд, в то время как в конце 1970-х гг. этот показатель не превышал 600 млн. Еще хуже дело обстоит с динамикой заболеваемости СД. Если в 1975-1980-х гг. в мире было 100 млн пациентов с СД, то сейчас аналогичный показатель в 4 раза выше. Чтобы проиллюстрировать опасность СД для жизни человека, достаточно обратиться к официальным статистическим данным Всемирной организации здравоохранения. Так, в 2015 г. на планете зарегистрированы 0,6 млн летальных исходов по причине малярии, по 1,5 млн – вследствие туберкулеза и ВИЧ/СПИДа и 5 млн – в результате СД. Таким образом, «тихий» СД ежегодно уносит значительно больше жизней, чем три перечисленные инфекции вместе взятые. Разумеется, можно и нужно говорить об эпидемии СД!

Общеизвестно, что СД создает предпосылки для возникновения и усугубления течения других заболеваний. По данным F. Contreras и соавт. (2000), распространенность АГ в общей популяции составляет около 35%, в то время как среди больных СД этот показатель не менее 65%. Приведенные цифры свидетельствуют о том, что коморбидность АГ и СД — очень частая клиническая ситуация, заслуживающая отдельного внимания.

В первую очередь, необходимо вспомнить о том, что наличие СД у пациента с АГ автоматически переводит его в разряд больных очень высокого риска. В соответствии со шкалой SCORE больные АГ на фоне СД имеют очень высокий (≥10%)

риск развития фатальных сердечнососудистых событий в течение 10 лет. Это обусловлено тем, что сочетание АГ и СД увеличивает риск поражения органов-мишеней. По данным N.P. Chokshi (2013), у пациентов с АГ на фоне СД риск развития ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности в 3 раза выше, чем у лиц с АГ без СД. Диабет также увеличивает риск инсульта при АГ в 2 раза. Васкулярные осложнения, возникающие на фоне СД, становятся причиной облитерации периферических артерий (в 2-4 раза чаще, чем при АГ без СД), стремительного развития и прогрессирования ретинопатий. Кроме того, <70% случаев терминальной стадии хронической почечной недостаточности связаны с АГ или СД. Haffner и соавт. (1998) установили, что риск развития осложнений АГ при СД такой же, как после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ).

Почему у пациентов с АГ на фоне СД риск всегда очень высок? Ответить на этот вопрос отчасти помогает изучение профиля артериального давления (АД) у коморбидных больных.

- Для пациентов с АД на фоне СД характерны:
- отсутствие ночного снижения АД (профиль non-dipper), что приводит к ускоренному поражению органов-мишеней;
- ортостатическая гипотензия (осложняет мониторирование и подбор антигипертензивной терапии АГТ);
- изолированная систолическая АГ (ускорение поражения магистральных сосудов) и скрытая, или маскированная, АГ;
- утреннее повышение (резистентное к АГТ) и высокая вариабельность АД.

К основным принципам лечения АГ у больных СД 2 типа относят изменение образа жизни, снижение АД до целевых значений и коррекцию сопутствующих факторов риска (нормализация уровня гликемии, назначение гиполипидемической и антиагрегантной терапии). Важно напомнить, что целевым значением АД для большинства пациентов с АГ и СД на сегодня остается 140/90 мм рт. ст. Отдельным группам больных (не испытывающим чрезмерной лекарственной нагрузки; молодым пациентам с альбуминурией и/или АГ с ≥1 фактором риска атеросклероза) может быть показано снижение целевых уровней АД до 130/80 мм рт. ст. (Рекомендации американской диабетической ассоциации (ADA), 2017).

Однако, как показывает практика, достичь целевых показателей АД у пациентов с АГ на фоне СД очень непросто. Как показали результаты эпидемиологического исследования ДИАГНОЗ (Маньковский Б.Н., 2011), АД <140/90 мм рт. ст.

в Украине достигают в среднем 10,5% лиц с АГ на фоне СД 2 типа. Еще 0,5% пациентов имеют показатели АД <130/80 мм рт. ст. Остальные 89% украинских больных с коморбидностью АГ и СД не достигают целевых уровней АД. По данным скрининговой программы СТАТУС (2013), в Украине средние значения АД у пациентов с АГ на фоне СД 2 типа составляют 162/95 мм рт. ст. (для сравнения: показатели АД у лиц с АГ без СД равняются 154,6/92 мм рт. ст.). Учитывая существующие сложности с достижением контроля АД, больные СД 2 типа уже на начальном этапе лечения нуждаются в назначении комбинированной АГТ.

- Согласно рекомендациям ADA 2017, оптимальная терапия AГ на фоне СД 2 типа:
- должна включать препараты, доказавшие способность снижать риск сердечно-сосудистых событий (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), тиазидоподобные диуретики, дигидропиридиновые антагонисты кальния):
- предполагает прием комбинаций, как правило, для достижения целевых уровней АД;
- предусматривает назначение иАПФ или БРА в максимально переносимой дозе в качестве средств 1-й линии у пациентов с СД и соотношением альбумина мочи к креатинину ≥300 мг/г креатинина или 30-299 мг/г креатинина.

Доказанной эффективностью в лечении пациентов с АГ на фоне СД 2 типа обладает комбинация иАПФ и тиазидного диуретика. В известном исследовании ADVANCE оценивали влияние фиксированной комбинации периндоприл/индапамид (Нолипрел форте) на риск развития микро- и макрососудистых осложнений у больных СД 2 типа. При этом Нолипрел форте или плацебо назначали в дополнение к сахароснижающим, антигипертензивным, гиполипидемическим и антиагрегантным средствам. В этом исследовании впервые у больных АГ на фоне СД 2 типа было достигнуто одновременное снижение риска почечных событий, уровней общей и сердечно-сосудистой смертности (рис. 1). Индапамид, входящий в состав Нолипрела форте, является оптимальным диуретиком для лечения пациентов с СД. В исследовании Roush и соавт. (2015) было показано, что индапамид достоверно эффективнее (на 54%) снижает систолическое АД, чем гидрохлортиазид (рис. 2).

В том же исследовании были продемонстрированы и другие негативные стороны терапии гидрохлортиазидом у пациентов с СД в отличие от лечения индапамидом. В частности, при приеме

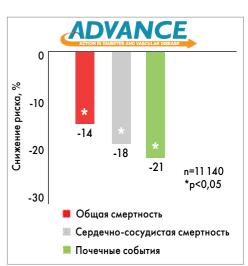


Рис. 1. Снижение риска почечных событий, сердечно-сосудистой и общей смертности при приеме препарата Нолипрелфорте: результаты исследования ADVANCE (2007)

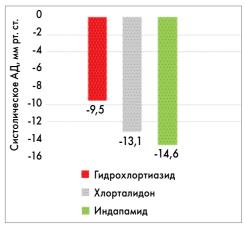


Рис. 2. Сравнительная антигипертензивная эффективность тиазидных диуретиков (Roush et al., 2015)

гидрохлортиазида отмечались отсутствие 24-часового контроля АД, негативное воздействие на метаболические процессы, не было доказательств снижения микроальбуминурии. В то же время индапамид обеспечивает 24-часовой контроль АД, метаболически нейтрален, а также доказал преимущественную в сравнении с таковой гидрохлортиазида антигипертензивную эффективность и возможность влиять на органы-мишени. Индапамид эффективнее гидрохлортиазида контролирует АД в течение суток. Также только для индапамида существуют данные об уменьшении гипертрофии левого желудочка и микроальбуминурии у больных с СД. В другом исследовании (Semenkin et al., 2006) тоже было показано, что прием гидрохлортиазида у пациентов с СД увеличивает уровень триглицеридов на 15,3%, глюкозы – на 12,2%. В то же время перевод больных на терапию препаратом Нолипрел Би-форте, содержащим 2,5 мг индапамида, позволяет нормализовать уровень как триглицеридов, так и глюкозы крови.

В Украине проводилось исследование ПРАКТИК (Сиренко Ю. Н., Маньковский Б.Н. и соавт., 2012), целью которого было оценить эффективность Нолипрела Би-Форте в условиях реальной клинической практики. В исследовании приняли участие 762 пациента с АГ и СД 2 типа. Средний уровень АД на момент включения составил 174/101 мм рт. ст., несмотря на то что 94% больных уже получали какую-либо АГТ. Всех участников перевели на прием комбинации периндоприл 10 мг / индапамид 2,5 мг (Нолипрел Би-форте). Через 12 нед

Nº 2 (423) • Січень 2018 р.

КАРДІОЛОГІЯ ПОГЛЯД ФАХІВЦЯ

терапии уровень АД снизился в среднем на 44,7/21,2 мм рт. ст. от исходных показателей, 74,8% пациентов достигли показателя <140/90 мм рт. ст. Таким образом, украинское многоцентровое исследование ПРАКТИК подтвердило преимущества рутинного назначения фиксированной комбинации Нолипрел Би-форте, а именно его высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость. Важно, что данный препарат назначался практикующими врачами амбулаторного звена; это говорит о возможности его безопасного использования у широкого круга пациентов с АГ и СД 2 типа.

Одна из причин, по которой Нолипрел Би-форте оказывается эффективнее других комбинаций, — 24-часовое суточное действие обоих компонентов, входящих в состав препарата (Myers et al., 1996; Morgan et al., 1992). Еще одним объяснением хороших результатов терапии Нолипрелом Би-форте у пациентов с АГ и СД 2 типа является влияние оригинальной фиксированной комбинации на микроциркуляцию. Препарат способен восстанавливать количество функционирующих капилляров в тканях и улучшать микроциркуляцию в сердце, почках и других органах-мишенях (Debbabi M., 2012). Кроме того, Нолипрел обеспечивает защиту почек на любой стадии нефропатии (ADVANCE, 2007). Согласно результатам исследования, применение Нолипрела позволяет сократить количество новых случаев микроальбуминурии на 21%, протеинурии – на 31%; 52% пациентов, получавших Нолипрел, вернулись на стадию нормальбуминурии.

Говоря о достижении целевых уровней АД, нельзя забывать о том, что пациент с АГ на фоне СД 2 типа требует комплексного подхода и терапии, направленной на разные звенья патогенеза. Чтобы проиллюстрировать подобный подход, давайте рассмотрим типичный клинический пример.

Клинический случай

Пациент М., 53 года, обратился к кардиологу по поводу отсутствия контроля АГ. Ранее посетил эндокринолога, проведена коррекция сахароснижающей терапии.

Жалобы: на повышение АД к вечеру (158/92 мм рт. ст.), выраженную усталость в вечернее время.

Анамнез: страдает АГ около 7 лет, СД – 5 лет. Несколько лет после установления диагноза АГ принимал лизиноприл по 20 мг/сут, позже переведен на фиксированную комбинацию этого же иАПФ с гидрохлортиазидом. Отец больного страдал АГ и СД, перенес транзиторную ишемическую атаку и ИМ в 54 года, в 62 года умер от инсульта. Мать больного страдает АГ.

Текущая терапия: регулярно принимает лекарственные препараты и категорически не желает увеличивать их количество. Принимает: метформин 2000 мг/сут; гликлазид MR 60 мг/сут; лизиноприл 20 мг/сут + гидрохлортиазид 12,5 мг/сут; аторвастатин 10 мг/сут; ацетилсалициловую кислоту 75 мг/сут.

Объективное обследование: среднее АД по 3 измерениям: 162/96 мм рт. ст., индекс массы тела (ИМТ) -29,6 кг/м², окружность талии – 108 см. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 66 уд./мин.

Электрокардиография: признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). Эхо-КГ: фракция выброса ЛЖ -57%; конечнодиастолический объем (КДО) ЛЖ – 110 мл; толщина задней стенки $\Pi X - 1,5$ см, левого предсердия ($\Pi\Pi$) — 3,2 см; КДО ЛП -56 мл.

Биохимические показатели крови: глюкоза 6,8 ммоль/л, НьА, -6,4%, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) — 3,17 ммоль/л, триглицериды $(T\Gamma) - 1,93$ ммоль/л, креатинин — 98 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СК Φ) — 75 мл/мин. Отмечается следовая протеинурия в общем анализе

Диагноз: АГ 2 степени, III стадии, риск 4. СД 2 типа, средней тяжести, компенсированный. Диабетическая нефро-

Факторы риска, требующие коррекции на момент осмотра: АД, дислипидемия, масса тела, микроальбуминурия. Коррекция ЧСС и уровня глюкозы не требуется.

Рекомендованная терапия: метформин $2000 \,\mathrm{Mr/cyt} + \mathrm{гликлазид} \,\mathrm{MR} \,\,60 \,\mathrm{Mr/cyt};$ Нолипрел Би-форте (периндоприл 10 мг/ индапамид 2,5 мг) 1 таблетка в сутки; аторвастатин 40 мг/сут; ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут.

Результаты лечения: через 2 нед АД дополнительно снизилось на 18-20 мм рт. ст. Через 1 мес достигнуто целевое значение АД. ИМТ уменьшился до $28,64 \text{ кг/м}^2$ благодаря соблюдению ряда рекомендаций по модификации образа жизни. $\Pi\Pi\Pi - 2$ ммоль/л, $T\Gamma - 1,71$ ммоль/л. Креатинин – 92 мкмоль/л, СКФ – 81 мл/мин. Глюкоза 6,5 ммоль/л. Микроальбуминурия отсутствует.

Выводы

У больных АГ и СД 2 типа требуется жесткий контроль факторов риска, в первую очередь АД, для максимального

снижения вероятности развития сердечнососудистых осложнений.

Для лечения АГ пациентам с СД 2 типа рекомендованы комбинации препаратов, обеспечивающих 24-часовой контроль АД, с доказанной эффективностью в отношении снижения риска развития кардиоваскулярных событий и при этом метаболически нейтральных. Именно таким препаратом является Нолипрел Би-форте, прием которого позволяет максимально эффективно контролировать уровень АД на протяжении суток и снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и СД.

Подготовила Александра Меркулова



АГ та ЦД 2 ТИПУ =

ЄДИНА ОРИГІНАЛЬНА АГ КОМБІНАЦІЯ,

що одночасно

▼ ЗНИЖУЄ І КОНТРОЛЮЄ АТ¹





Aucuobox spo6neilo Ha ociobi: 1.Y. Karpov, Full dose Perindopril/Indapamide in the Treatment of Difficult to Control Hypertension: The FORTISSIMO Study. Clin Drug Investig (2017) 37: 207–217. DOI 10.1007/s40261-016-0479 7. 2. Garcia Donaire J. A. A review of renal, cardiovascular and mortality endpoints in antihypertensive trials in diabetic patients. / J. A. Garcia-Donaire, [et al.] // Blood Press. — 2011. — Vol. 20: 322-334. 3. Patel A. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on nacrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Published Online September 7, 2007 (DOI: 10.1016/S0140-6736(07)613038).

У дослідженні використовувалася оригінальна комбінація периндоприлу тертбутиламіну 4 мг з індапамідом 1,25 мг. Біоеквівалентність оригінального периндоприлу аргініну 2,5; 5; 10 мг і оригін 2. 4. 8 мг повелена, представлена і затверлжена у процесі реєстрації

