

Когнитивная функция и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и гипогликемии у пациентов с СД 2 типа

В настоящее время окончательно не выяснена связь между когнитивной функцией, кардиоваскулярными заболеваниями и ранней смертностью у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. В.Е. de Galan и соавт. (George Institute for International Health Сиднейского университета, Австралия) изучали роль когнитивной функции в повышении риска сердечно-сосудистых заболеваний у 11 140 пациентов с СД 2 типа (исследование ADVANCE). Кроме того, авторов интересовало, влияет ли уровень когнитивной функции на эффективность антигипертензивной и сахароснижающей терапии.

В начале исследования оценивали когнитивную функцию с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE). При сумме баллов от 28 до 30 когнитивная функция определялась как нормальная, таким параметрам соответствовали 8689 пациентов; 24-27 баллов свидетельствовали об умеренной когнитивной дисфункции (2231 пациент); менее 24 баллов – о выраженной дисфункции (212 пациентов). Риск основных кардиоваскулярных событий, смерти и гипогликемии, а также их связь с терапией оценивали с помощью анализа пропорционального риска Кокса.

Результаты исследования показали, что как при умеренном, так и при выраженном нарушении когнитивной функции значительно повышается риск кардиоваскулярных событий (умеренная когнитивная дисфункция: относительный риск (ОР)=1,27; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,11-1,46; выраженная: ОР=1,42; 95% ДИ 1,01-1,99; в обоих случаях $p<0,05$), кардиоваскулярной смерти (ОР=1,41; 95% ДИ 1,16-1,71 и ОР=1,56, 95% ДИ 0,99-2,46 соответственно; в обоих случаях $p\leq 0,05$) и смерти от всех причин (ОР=1,33; 95% ДИ 1,16-1,54 и ОР=1,50; 95% ДИ 1,06-2,12 соответственно; в обоих случаях $p<0,03$) по сравнению с нормой. Выраженная когнитивная дисфункция также ассоциировалась с увеличением риска тяжелой гипогликемии (ОР=2,10; 95% ДИ 1,14-3,87; $p=0,018$). При этом во всех группах пациентов эффективность антигипертензивной терапии Нолипрелом (периндоприл+индапамид) и сахароснижающей – препаратом Диабетон MR (гликлазид с модифицированным высвобождением) не зависела от исходного уровня когнитивной функции.

Таким образом, когнитивная функция является независимым предиктором клинических исходов у пациентов с СД 2 типа, однако этот показатель не влияет на эффективность антигипертензивной и сахароснижающей терапии в снижении риска основных кардиоваскулярных событий.

De Galan B.E., Zoungas S., Chalmers J. et al. *Diabetologia* 2009 Nov; 52 (11): 2328-2336

Исследование ADVANCE: доказательство важной роли фиксированной комбинации периндоприла/индапамида в снижении кардиоваскулярных и почечных событий у пациентов с СД 2 типа

Пациенты с СД 2 типа подвержены высокому риску кардиоваскулярных и почечных заболеваний. Большое количество интервенционных исследований подтвердили высокую эффективность агрессивной антигипертензивной терапии у этой категории больных, особенно при назначении лечения, включающего препарат, блокирующий ренин-ангиотензиновую систему.

Ярким доказательством этого служат результаты плацебо-контролируемого клинического исследования ADVANCE, в котором принимали участие пациенты с СД 2 типа. Систематическое использование фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) периндоприла и диуретика индапамида (Нолипрел) оказывает достоверное защитное действие, предупреждая кардиоваскулярную смертность и инфаркт миокарда. В то же время эта комбинация обладает важным ренопротекторным свойством, снижая развитие микро- и макроальбуминурии, а также способствуя регрессии нефропатии.

Waeber B., de la Sierra A., Ruilope L.M. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9 (5): 283-291

Комбинированное влияние рутинного снижения АД и интенсивного контроля глюкозы на макро- и микроваскулярные исходы у пациентов с СД 2 типа: новые результаты исследования ADVANCE

Исследование проводилось с целью определения значимости и зависимости влияния рутинного снижения АД и интенсивного контроля глюкозы на клинические исходы пациентов, длительно болеющих СД 2 типа. В мультицентровое рандомизированное клиническое исследование включили данные 11 140 пациентов с СД 2 типа. Все участники принимали

антигипертензивные препараты независимо от исходного уровня артериального давления (АД). Критерием включения в исследование было наличие у пациента сердечно-сосудистого заболевания или одного и более дополнительных факторов риска его развития. Участникам исследования добавляли комбинацию периндоприла и тиазидоподобного диуретика индапамида (Нолипрел/Нолипрел форте) или плацебо (двойное слепое сравнение). Контроль гликемии осуществляли при помощи препарата Диабетон MR. В ходе исследования проводили открытое сравнение двух тактик: интенсивная сахароснижающая терапия (целевой уровень $HbA_{1c} \leq 6,5\%$) vs стандартная. Средний период наблюдения составил 4,3 года. Оценивали ежегодный уровень и риск основных микро- и макрососудистых событий, почечных событий и смерти с помощью моделей пропорциональных рисков Кокса.

Результаты исследования показали, что суммарное действие двух стратегий терапии обладало аддитивным положительным эффектом в снижении риска смерти от любых

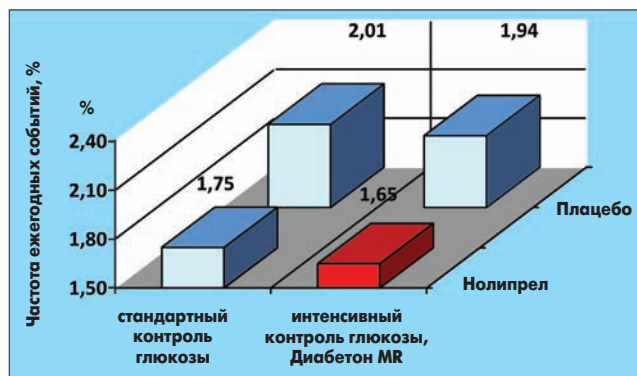


Рис. Комбинированный эффект при суммарном действии двух стратегий терапии на риск смерти от любых причин
ОР=18% (95% ДИ: 1-32), $p=0,04$, по сравнению с группой стандартного контроля глюкозы и плацебо

причин (рис.). В сравнении со стандартной антигипертензивной терапией систематическое применение Нолипрела/Нолипрела форте и Диабетона MR снижало риск развития новых случаев и усугубления уже развившейся нефропатии на 33% (95% ДИ 12-50, $p=0,005$), на 54% уменьшало риск развития новых случаев макроальбуминурии (35-68%, $p<0,0001$) и на 26% – новых случаев микроальбуминурии (17-34%). Кроме того, комбинация двух терапевтических стратегий ассоциировалась со снижением общей смертности на 18% (1-32%, $p=0,04$).

Таким образом, рутинная антигипертензивная терапия Нолипрелом/Нолипрелом форте и интенсивный контроль глюкозы крови оказывают независимое и дополнительное аддитивное положительное влияние в снижении клинических исходов у пациентов с СД 2 типа.

Zoungas S., de Galan B.E., Ninomiya T., Grobbee D. et al. *Diabetes Care* 2009 Nov; 32 (11): 2068-2074

Влияние снижения АД и интенсивного контроля глюкозы на частоту возникновения и прогрессирования ретинопатии у пациентов с СД 2 типа: результаты рандомизированного контролируемого исследования

Целью исследования голландских ученых было определить влияние снижения АД и интенсивного контроля глюкозы на частоту случаев и прогрессирование ретинопатии у пациентов с СД 2 типа.

Для этого провели сравнительное рандомизированное двойное слепое исследование Retinal Measurements study (подисследование ADVANCE), посвященное изучению антигипертензивной терапии комбинацией периндоприла и индапамида (Нолипрел) vs плацебо у 1602 пациентов с СД 2 типа, а также открытое сравнение стандартного и интенсивного (достижение уровня $HbA_{1c} \leq 6,5\%$) контроля глюкозы. В начале исследования и во время последнего визита пациентам проводили стереоскопическое фотографирование 7 стандартных полей сетчатки, затем снимки анализировались независимым экспертом. Были получены данные фотографий сетчатки у 1241 пациента. Первичной конечной точкой исследования являлось прогрессирование ретинопатии на два и более шага по классификации ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study).

Результаты исследования показали прогрессирование ретинопатии у 59 пациентов (4,8%). В течение 4,1 года у 128 больных (10,3%) развились новые случаи заболевания. В группе пациентов, принимавших Нолипрел ($n=623$), ретинопатия возникала и прогрессировала реже по сравнению с группой плацебо ($n=618$), но разница не была достоверна (ОР=0,78; 95% ДИ 0,57-1,06; $p=0,12$). Антигипертензивная терапия Нолипрелом уменьшала частоту случаев макулярно-го отека (ОР=0,50; 95% ДИ 0,29-0,88; $p=0,016$) и патологического артериовенозного перекреста по сравнению с плацебо (ОР=0,60; 95% ДИ 0,38-0,94; $p=0,025$).

По сравнению со стандартным контролем глюкозы в крови ($n=611$) интенсивный контроль ($n=630$) не снижал частоту случаев и прогрессирование ретинопатии (ОР=0,84; 95% ДИ 0,61-1,15 $p=0,27$). Однако было отмечено достоверное снижение риска развития микроаневризм, выраженных экссудатов и отека макулы у пациентов группы интенсивного контроля глюкозы, исходно имеющих кровоизлияние в сетчатку. Кроме того, авторы анализа сообщают о независимом и аддитивном эффектах антигипертензивной и интенсивной сахароснижающей терапии.

Таким образом, при снижении АД и интенсивном контроле глюкозы отмечена тенденция к снижению частоты возникновения и прогрессирования ретинопатии у пациентов с СД 2 типа и достоверное снижение развития некоторых видов поражений сетчатки.

Beulens J.W., Patel A., Vingerling J.R., Cruickshank J.K. et al. *Diabetologia* 2009 Oct; 52 (10): 2027-36

Эффективность фиксированной комбинации периндоприла и индапамида в высоких дозах в снижении АД и улучшении органопротекции у пациентов с артериальной гипертензией (АГ)

Несмотря на общепринятое понимание важности значения контроля АД в улучшении сердечно-сосудистых исходов, в настоящее время уровень неконтролируемой АГ остается высоким. Доказано, что терапия фиксированной комбинацией периндоприл/индапамид в дозах 2/0,625 мг и 4/1,25 мг (соответствуют зарегистрированным в Украине препаратам Нолипрел и Нолипрел форте) позволяет снизить АД, предотвратить повреждение органов-мишеней и уменьшить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность пациентов с АГ. Французские ученые провели обзор результатов трех рандомизированных клинических исследований, в ходе которых оценивали эффективность и безопасность высоких доз периндоприла и индапамида (8/2,5 мг) (соответствует зарегистрированному в Украине препарату Нолипрел Би-форте) в снижении АД и предотвращении поражения органов-мишеней.

В первом клиническом исследовании по подбору дозы возрастающее снижение систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) наблюдалось при каждом удвоении дозы. После 8 нед лечения уменьшение САД и ДАД, измеренных в положении лежа, было статистически значимым по сравнению с плацебо для всех трех доз препарата с возрастающим и прогрессивным уменьшением уровня АД с каждым удвоением дозы. Так, при назначении Нолипрела снижение САД и ДАД составило соответственно 14 и 9 мм рт. ст., а при использовании препарата Нолипрела Би-форте – 23 и 15 мм рт. ст. соответственно, тогда как в группе плацебо как САД, так и ДАД снизилось на 5 мм рт. ст.

В исследованиях PICXEL и PREMIER отмечено снижение САД/ДАД на 16,3 и 8,1 мм рт. ст. и на 2,5 и 2,6 мм рт. ст. соответственно при приеме Нолипрела Форте ($p<0,0001$), тогда как при использовании Нолипрела Би-форте снижение АД было в два раза больше: уменьшение САД/ДАД с 167,7 и 101,7 до 151,4 и 93,6 мм рт. ст. в исследовании PICXEL; с 154,9 и 92,1 до 152,4 и 89,5 мм рт. ст. – в исследовании PREMIER. Кроме того, в исследованиях PICXEL и PREMIER соответственно у 29% и 10% пациентов, ранее не отвечавших на антигипертензивную терапию, отмечено снижение АД при применении комбинации.

В данных исследованиях было отмечено дополнительное органопротективное действие при приеме Нолипрела Би-форте. В исследовании PICXEL значительное снижение массы левого желудочка по сравнению с исходной отмечалось при приеме всех трех доз фиксированной комбинации препарата. Она уменьшилась на 17,5 г/м² по сравнению с исходной у пациентов, принимавших Нолипрел Би-форте (с 148,5 г/м²±39,5 до 131 г/м²; $p<0,0001$). В исследовании PREMIER также отмечалось снижение экскреции альбумина при приеме каждой из трех доз препарата, тогда как у больных, которым назначали Нолипрел Би-форте, экскреция альбумина снизилась на 45% по сравнению с исходным уровнем ($p<0,0001$). Анализ данных о безопасности, в том числе уровня калия в сыворотке крови, показал, что увеличение дозы периндоприла и индапамида до 8 и 2,5 мг соответственно не ухудшает профиль безопасности данного препарата.

На основании результатов трех рандомизированных клинических исследований авторы анализа сделали вывод, что применение Нолипрела Би-форте обеспечивает значительное дополнительное снижение АД, а также кардио- и ренопротекцию, обладает хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности.

Mourad J.J., Le Jeune S. *Curr Med Res Opin* 2009 Sep; 25 (9): 2271-80

Подготовила **Ольга Татаренко**