

ФГУ РКНПК,
Москва

Антигипертензивная терапия у больных с сахарным диабетом типа 2: возможности комбинации антагониста кальция и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента

Д.м.н., проф. И.Е. Чазова, д.м.н. Л.Г. Ратова

У больных с артериальной гипертонией и сахарным диабетом в случае развития сердечно-сосудистых осложнений довольно трудно добиться эффективного снижения уровня артериального давления. Для достижения этой цели в клинической практике, помимо монотерапии, уже давно используются как свободные, так и фиксированные комбинации ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция. Какие комбинации обеспечивают эффективное снижение уровня артериального давления? Что предпочтительней в тех или иных случаях? Ниже рассматриваются результаты ряда клинических исследований применения различных фиксированных комбинаций этих двух классов антигипертензивных препаратов.

Больные с артериальной гипертонией (АГ) и сахарным диабетом (СД) заслуживают особого внимания, поскольку оба заболевания существенно увеличивают риск развития микро- и макрососудистых поражений, включая диабетическую нефропатию, мозговую инсульт, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, хроническую сердечную недостаточность, периферические сосудистые заболевания, и способствуют увеличению сердечно-сосудистой смертности. Особое внимание пациент должен уделять немедикаментозным мероприятиям, связанным с изменением образа жизни, таким как соблюдение низкокалорийной диеты, увеличение физической активности и ограничение

потребления поваренной соли, поскольку важную роль в прогрессировании СД типа 2 играет ожирение. Уменьшение веса у пациентов с АГ и СД помогает дополнительно снизить артериальное давление (АД) и увеличить чувствительность тканей к инсулину. Препаратами первого выбора являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов АТ₁, поскольку для них доказан наилучший ренопротективный эффект. Для проведения комбинированной терапии целесообразно присоединять к этим препаратам антагонисты кальция (АК), тиазидные диуретики в низких дозах, высокоселективные β-адреноблокаторы (β-АБ) (биспролол и метопролола сукци-

нат замедленного высвобождения) или β-АБ с дополнительными свойствами (небиволол и карведилол). При лечении больных АГ и СД необходимо контролировать все имеющиеся у пациента факторы риска, включая дислипидемию.

Наличие диабетической нефропатии у больных АГ связано с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), поэтому при ее развитии необходим строгий контроль АД на уровне не менее 130/80 мм рт. ст. и уменьшение протеинурии до минимально возможных значений. У пациентов с АГ и СД, не имеющих диабетической нефропатии, целевой уровень АД равняется 130–139 / 80–89 мм рт. ст. [1].

Достижение целевого уровня АД зачастую является сложновыполнимой задачей. Монотерапия позволяет достичь целевого уровня АД не более чем у 5–10% больных, у 15–20% пациентов требуется трех- и более компонентная терапия. При правильном выборе антигипертензивных препаратов комбинированная терапия имеет ряд неоспоримых преимуществ. В первую очередь, это возможность влияния сразу на несколько патогенетических механизмов формирования и прогрессирования артериальной гипертонии, что способствует достижению целевого уровня АД, обеспечивает наиболее эффективную органопroteкцию и позволяет снизить риск ССО. В последнее время возрос интерес к

эндокринология



использованию в клинической практике комбинации ингибиторов АПФ с дигидропиридиновыми антагонистами кальция (АК).

Для антагонистов кальция и ингибиторов АПФ доказана хорошая антигипертензивная эффективность, сочетающаяся с высокой безопасностью и метаболической нейтральностью [2–5]. Каждый из классов препаратов, входящих в комбинацию, обладает своим уникальным спектром действия. Являясь классическими вазодилаторами и обладая натрийуретическим действием, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антагонисты кальция кардинально различаются механизмами реализации гипотензивного действия, благодаря чему их совместное использование оказывает потенцированное действие и обеспечивает эффективное снижение уровня АД у самого широкого круга пациентов с АГ. К преимуществам данной комбинации относится и возможность блокады контррегуляторных механизмов, снижающих эффективность этих препаратов. Например, ингибиторы АПФ подавляют активность ренин-ангиотензиновой и симпатoadреналовой систем, которая снижает действенность кальциевых антагонистов. В свою очередь, отрицательный баланс натрия, вызываемый последними, усиливает гипотензивный эффект ингибиторов АПФ. Данная комбинация обладает выраженными нефропротекторными свойствами за счет воздействия на эфферентные (ингибиторы АПФ) и афферентные артериолы клубочков почек (антагонисты кальция).

Кроме того, совместное применение этих препаратов позволяет значительно уменьшить частоту появления побочных эффектов терапии. Такой неприятный побочный эффект дигидропиридиновых АК, как активация симпатической нервной системы и периферические отеки, при присоединении к лечению ингибитора АПФ не возникает, или выраженность его значительно уменьшается.

Помимо хорошей эффективности и неплохой переносимости совместное применение ингибиторов АПФ и АК обладает еще одним важным преимуществом – выраженным органопротективным действием, в частности ренопротективным. Это

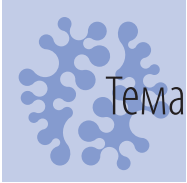
особенно важно, так как ухудшение функции почек – одно из серьезных осложнений СД и артериальной гипертензии. При артериальной гипертензии основное повреждающее действие на почку оказывает повышенное внутриклубочковое давление. И ингибиторы АПФ, и АК способны уменьшать внутриклубочковое давление. При этом первые действуют преимущественно на эфферентные артериолы клубочков почек, в то время как последние – на афферентные сосуды, поэтому их комбинация оказывает аддитивный эффект. Совместное применение препаратов этих двух классов приводит к выраженному уменьшению внутриклубочкового давления и экскреции альбумина, поэтому данная комбинация может быть рекомендована в первую очередь пациентам с гипертонической и диабетической нефропатией. Кроме того, было обнаружено благотворное влияние этой комбинации препаратов на синтез оксида азота, нормализацию функции эндотелиновой системы и эндотелиальных клеток. Следует отметить, что ингибиторы АПФ и АК относятся к метаболически нейтральным антигипертензивным препаратам, что делает эту комбинацию предпочтительной для пациентов с нарушенным липидным, углеводным и пуриновым обменом.

Свободные комбинации антагонистов кальция и ингибиторов АПФ уже давно назначаются пациентам, но наличие фиксированной комбинации этих классов антигипертензивных препаратов тоже необходимо. Не вызывает сомнений, что из дигидропиридиновых АК лучше всего выбрать амлодипин. В многочисленных открытых и двойных слепых рандомизированных исследованиях у больных с АГ амлодипин в дозе 5–10 мг 1 раз в сутки вызывал плавное снижение АД и не оказывал значимого влияния на частоту сердечных сокращений. Минимальная эффективная доза амлодипина составляет 2,5 мг/сут, однако больший клинический эффект наблюдается при применении дозы в 5–10 мг/сут. Помимо высокой антигипертензивной эффективности для АК доказан органопротективный эффект и положительное влияние на риск развития сердечно-сосудистых осложне-

ний и смерти. В большом исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program, 1991) длительно действующие дигидропиридиновые антагонисты кальция снижали уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в той же мере, что и диуретики и β -блокаторы [7]. В ряде зарубежных исследований показана способность АК (особенно третьего поколения) вызывать регресс гипертрофии левого желудочка. Так, в проспективном двойном слепом рандомизированном, с параллельными группами сравнения исследовании F.W. Beltman, W.F. Heesen, A.J. Smit и соавт. показали: за 1 год лечения антагонист кальция амлодипин и ингибитор АПФ в равной степени уменьшали гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) и улучшали диастолическую функцию [8]. B. Dahlof, K. Pennert, L. Hansson в метаанализе по результатам 109 опубликованных исследований влияния антигипертензивных препаратов на ГЛЖ по данным ЭХО-КГ продемонстрировали, что ингибиторы АПФ, антагонисты кальция и β -адреноблокаторы уменьшали ГЛЖ преимущественно за счет уменьшения толщины стенок сердца, тогда как диуретики – в основном за счет уменьшения объема левого желудочка [9]. Таким образом, для антагонистов кальция дигидропиридинового ряда доказана антигипертензивная эффективность, органопротективный эффект и уменьшение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Изучение различных ингибиторов АПФ не выявило принципиальных преимуществ какого-либо из них в отношении антигипертензивной эффективности и переносимости лечения. Однако имеются данные о предпочтительном применении некоторых из препаратов. Например, лизиноприл рекомендуется использовать при заболеваниях печени, которые часто выявляют у пациентов пожилого возраста, так как лизиноприл не подвержен эффекту первого прохождения через печень и элиминируется только через почки. Положительные свойства лизиноприла подтверждены результатами многочисленных исследований. Он эффективен и безопасен даже в высоких дозах у больных с сердечной недоста-

Эндокринология



точностью (исследование ATLAS (The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival), 1999) и при метаболическом синдроме. Прием лизиноприла приводит к снижению риска развития новых случаев сахарного диабета (исследование ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), 2002). Лизиноприл обладает органопротекторными свойствами – уменьшает толщину стенки левого желудочка, толщину комплекса интима-медии сонных артерии, а также замедляет прогрессирование нарушения функции почек у больных с сахарным диабетом 1 типа (исследования ELVERA (Effects of amlodipine and lisinopril on Left Ventricular mass), 2001 и EUCLID (Eurodiab Controlled trial of Lisinopril in Insulin-dependent Diabetes), 1997). Высокая эффективность комбинированной терапии лизиноприлом с амлодипином была подтверждена результатами проспективного исследования, проведенного А. Arslanagic, I. Zulic, A. Bajraktarevic [10]. Совместное назначение этих препаратов приводило к выраженному снижению систолического и диастолического АД и не сопровождалось большим количеством нежелательных явлений. Однако применение нескольких препаратов, как правило, неудобно и часто приводит к нерегулярному приему антигипертензивных препаратов или отказу пациентов от лечения. Минимизировать вероятность отказа от лечения помогает использование фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов по принципу «один день – одна таблетка». Простота применения фиксированных комбинаций в значительной мере повышает приверженность лечению, следовательно, больше больных будут продолжать назначенную терапию. При этом стоимость таких препаратов зачастую ниже стоимости отдельных компонентов, входящих в их состав. Высокая эффективность лечения комбинацией ингибиторов АПФ и антагониста кальция была доказана в исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension, 2008) [11]. В это исследование включили 11 506 пациентов с АГ (из них 60,4% больных страдали

сахарным диабетом), которых рандомизировали на две группы. Первая группа принимала ингибиторы АПФ + АК (5744 больных), а вторая – ингибиторы АПФ + тиазидные диуретики (ТД) (5762 больных). Средний срок наблюдения составил 36 месяцев. За этот период пациенты обеих групп достигли примерно одинакового уровня АД: 131,6/73,3 мм рт. ст. в группе «ингибиторы АПФ + АК» и 132,5/74,4 мм рт. ст. в группе «ингибиторы АПФ + ТД». Целевого уровня АД (< 140/90 мм рт. ст.) достигли 75,4 и 72,4% пациентов групп «ингибиторы АПФ + АК» и «ингибиторы АПФ + ТД» соответственно. Однако частота сердечно-сосудистых осложнений в группе «ингибиторы АПФ + АК» была достоверно меньшей (9,6%), чем в группе «ингибиторы АПФ + ТД» (11,8%), $p < 0,001$. Сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный мозговой инсульт также развивались реже в группе «ингибиторы АПФ + АК», чем в группе «ингибиторы АПФ + ТД» (5,0 против 6,3% соответственно, $p = 0,002$). Частота нежелательных явлений в группах «ингибиторы АПФ + АК» и «ингибиторы АПФ + ТД» была сопоставимой. Необходимо обратить особое внимание на то, что в исследовании ACCOMPLISH включались только пациенты с АГ высокого риска, большая часть которых имела еще и сахарный диабет типа 2. Согласно Рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии РМОАГ и ВНОК, таким больным в первую очередь показано назначение комбинации блокатора РААС с АК, а не ТД. Исследование ACCOMPLISH впервые показало большую эффективность комбинированной антигипертензивной терапии ингибиторами АПФ + АК по сравнению с комбинацией ингибиторы АПФ + ТД у этой группы пациентов. Однако в группе «ингибиторы АПФ + АК» в 2 раза чаще выявлялись периферические отеки (31,2 против 13,4% в группе «ингибиторы АПФ + ТД»), являющиеся типичным побочным эффектом лечения дигидропиридиновыми антагонистами кальция. Первой доступной в России фиксированной комбинацией ингибитора АПФ с дигидропиридиновым антагонистом кальция стала комбинация

лизиноприла (10 мг) с амлодипином (5 мг) – препарат Экватор. Эффективность применения фиксированной комбинации амлодипина с лизиноприлом в дозах 5 и 10 мг в снижении систолического АД по сравнению с монотерапией амлодипином (5 мг) и лизиноприлом (10 мг) доказана в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании HAMLET (2005) [12]. В это исследование включили 229 пациентов с нелеченной АГ или получающих неэффективную антигипертензивную терапию с величиной АД 140–179 / 90–99 мм рт. ст. Через 2 недели после вводного плацебо-периода пациентов рандомизировали на три группы: 1 группа лечилась лизиноприлом в дозе 10 мг/сут, 2 группа – амлодипином 5 мг/сут и 3 группа – комбинацией лизиноприла с амлодипином в тех же дозах в течение 8 недель. Закончили исследование 175 пациентов (61 в группе лизиноприла, 55 в группе амлодипина и 59 больных в группе комбинированной терапии). За время наблюдения в группе амлодипина произошло снижение АД с $155,4 \pm 10,2 / 97,7 \pm 4,9$ до $140,8 \pm 13,7 / 86,3 \pm 7,1$ мм рт. ст.; в группе лизиноприла с $156,4 \pm 10,4 / 97,3 \pm 5,7$ до $139,8 \pm 12,9 / 87,2 \pm 7,7$ мм рт. ст. и в группе комбинированной терапии с $156,4 \pm 9,6 / 97,5 \pm 5,0$ до $136,3 \pm 11,9 / 86,0 \pm 6,6$ мм рт. ст. Комбинированная терапия лизиноприлом с амлодипином позволила достичь достоверно большего снижения систолического АД, чем монотерапия амлодипином или лизиноприлом. Однако достоверной разницы в снижении диастолического АД зарегистрировано не было. Частота сердечных сокращений во всех трех группах не изменилась. Переносимость лечения как в виде моно-, так и комбинированной терапии также была одинаковой. Таким образом, комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента с антагонистом кальция может быть рекомендована больным артериальной гипертензией с сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, метаболическим синдромом, в то время как для всех остальных пациентов преимущество имеет комбинация ингибиторов АПФ с тиазидными диуретиками. ☼



Литература

И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова

Антигипертензивная терапия у больных с сахарным диабетом типа 2: возможности комбинации антагониста кальция и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 3–25.
2. Kannel W.B., Schwartz M.J., McNamara P.M. Blood pressure and risk of coronary heart disease: the Framingham study // *Dis Chest*. 1969. Vol. 56. № 1. P. 43–52.
3. Stamler J., Neaton J.D., Wentworth D.N. Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease // *Hypertension*. 1989. Vol. 13. Suppl. 5. 12.
4. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Prospective Studies Collaboration // Lancet*. 2002. Vol. 360. № 9349. P. 1903–1913.
5. Miura K., Davignus M.L., Dyer A.R. et al. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry // *Arch. Intern. Med*. 2001. Vol. 161. № 12. P. 1501–1508.
6. Goldberg A.I., Dunlay M.C., Sweet C.S. Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension // *Am. J. Cardiol*. 1995. Vol. 75. № 12. P. 793–795.
7. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): SHEP Cooperative Research Group // *JAMA*. 1991. Vol. 265. P. 3255–3264.
8. Beltman F.W., Heesen W.F., Smit A.J. et al. Effects of Amlodipine and Lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in previously untreated patients with mild to moderate diastolic hypertension // *Blood Pressure*. 1998. Vol. 7. P. 109–117.
9. Dahlof B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies // *Amer. J. Hypertens*. 1992. Vol. 5. P. 95–110.
10. Arslanagic A., Zulic I., Bajraktarevic A. Clinical study on safety and efficacy of the administration of amlodipine in a combination with lisinopril in hypertensive patients // *Med. Arh. (Bosnia and Hercegovina)*. 2005. Vol. 59. № 6. P. 346–348.
11. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N. Engl. J. Med*. 2008. Vol. 359. P. 2417–2428.
12. Farsang Cs. és mtsai a HAMLET Vizsgálok nevében. A lisinopril és az amlodipin kombinációjának előnyei az antihypertensiv terápiában. A Hypertoniában adott Amlodipin 5 mg és Lisinopril 10 mg tabletták hatékonyságának és tolerálhatóságának összehasonlító vizsgálata külön és Együtt alkalmazott Terápiaként (HAMLET). Multicentrikus vizsgálat eredményei // *Hypertonia és nephrologia*. 2005. Vol. 8. № 2. P. 72–78.

Д.В. Липатов

Механизм «нелипидного» действия фенофибрата при диабетической ретинопатии

1. Дедов И.И. Новые возможности терапии сахарного диабета типа 2 // Сахарный диабет. 2009. Спец. выпуск. С. 1–3.
2. Congdon N.G., Friedman D.S., Lietman T. Important causes of visual impairment in the world today // *JAMA*. 2003. Vol. 290. P. 2057–2060.
3. Fong D.S., Aiello L.P., Ferris F.L. et al. Diabetic retinopathy // *Diabetes Care*. 2004. № 27. P. 2540–2553.
4. Nguyen T.T., Wong T.Y. Retinal vascular manifestations of metabolic disorders // *Trends Endocrinol. Metab*. 2006. № 17. P. 262–268.
5. Caldwell R.B., Bartoli M., Behzadian M.A. et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: role of oxidative stress // *Curr. Drug. Targets*. 2005. № 6. P. 511–524.
6. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9 // *Ophthalmol*. 1991. Vol. 98. P. 766–785.
7. Mohamed Q., Gilles M.C., Wong T.Y. Management of diabetic retinopathy // *JAMA*. 2007. Vol. 298. P. 902–916.
8. Cunningham E.T., Adamis A.P., Altaweel M. et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, and anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmol*. 2005. № 112. P. 1747–1757.
9. Jorge R., Costa R.A., Calucci D. et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study) // *Retina*. 2006. № 26. P. 1006–1013.
10. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group // *BMJ*. 1998. Vol. 317. P. 713–720.
11. Lyons T.J., Jenkins A.J., Zheng D. et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2004. № 45. P. 910–918.
12. Simo R., Ernandes K. Advanced in the medical treatment of DR.
13. Yokogama Y., Shigeto T., Tsuchida S. et al. Clofibrate acid, a peroxisome proliferator-activated receptor α inhibitor, inhibits growth of human ovarian cancer // *Mol. Cancer Ther*. 2007. 6. P. 1379–1386.
14. Kim J., Ahn J.H., Kim J.H. et al. Fenofibrate regulated retinal endothelial cell survival through the AMPK signal transduction pathway // *Exp. Eye Reserch*. 2007. Vol. 84. P. 886–893.
15. Israeli-Konarakis Z., Reaven P.D. Peroxisome proliferator-activated receptor- α and atherosclerosis: from basic mechanisms to clinical implications // *Cardio Rev*. 2005. Vol. 13. P. 240–246.
16. Antonetti D.A., Barber A.J., Bronson S.K. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease // *Diabetes*. 2006. Vol. 55. P. 2401–2411.

В.Н. Храмлиин

Диабетическая полинейропатия. Современный взгляд на проблему

1. Бреговский В.В., Посохина О.В., Карпова И.А. Прединдикторы эффективности лечения диабетической полинейропатии нижних конечностей альфа-липоевой кислотой // *Терапевт. архив*. 2005. № 10. С. 15–19.
2. Комельгина Е.Ю., Волкова А.К., Мысина Н.А., Анциферов М.Б. Сравнительная эффективность различных режимов перорального приема тиооктовой кислоты (Тиоктацид БВ) в терапии болевой формы диабетической дистальной нейропатии // *Фарматека*. 2006. № 17.
3. Храмлиин В.Н., Демидова И.Ю., Игнатова О.Ю. Оценка эффективности различных режимов пероральной терапии альфа-липоевой кислотой болевой формы диабетической