

«Я вам отвечу по-горбачевски. Вы знаете, что это будет сложнее, чем простой ответ».
Михаил Горбачев

Современная тактика применения антигипертензивных препаратов при лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом: мнения и факты

С.Р. Гиляревский

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, Престариум А.

Modern therapeutic approach to hypertension management in patients with diabetes mellitus: facts and view points

S.R. Gilyarevskij

Key words: hypertension, diabetes mellitus, angiotensin-converting enzyme inhibitors, Prestarium A.

Статья поступила в редакцию: 19.02.09. и принята к печати: 24.02.09.

Как и в жизни, в медицине труднее всего получить ответы на простые вопросы. И, как в жизни, в отсутствие прямых ответов на простые вопросы мы получаем либо предположения, которые выглядят как утверждения, либо лишь косвенные ответы.

Тактика лечения артериальной гипертензии (АГ) при сахарном диабете (СД) типа 2 уже довольно давно сформулирована в почти незыблемых постулатах, которые практически не изменяются при создании новых вариантов клинических рекомендаций. Таким образом, может создаться впечатление, что ответ на простой вопрос о том, как лечить АГ у больных СД, уже давно получен.

Однако следует отметить, что не все рекомендации по профилактике осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при СД типа 2 сохраняют свою обоснованность после проверки в ходе выполнения крупных рандомизированных клинических испытаний (РКИ) [1].

К чему же сводятся основные рекомендации по лечению АГ при СД типа 2, и в какой степени эти рекомендации основаны на доказанных фактах? Напомним, что доказательства эффективности определенного вмешательства могут быть получены только в ходе выполнения достаточно крупного и хорошо организованного РКИ.

В соответствии с современными рекомендациями [2] основная цель лечения АГ при СД типа 2 включает снижение уровня систолического и диастолического артериального давления (АД) менее 130/80 мм рт. ст. Однако уровень доказательности таких целей невысок. Мнение о необходимости снижения систолического АД

менее 130 мм рт. ст. имеет уровень доказательности С (данные получены лишь в ходе выполнения контролируемых исследований недостаточно высокого качества или неконтролируемых исследований), а рекомендация по снижению диастолического АД имеет уровень доказательности В (данные получены лишь в ходе выполнения когортных исследований хорошего качества).

И лишь рекомендации по начальной антигипертензивной терапии больных с уровнем систолического АД более 140 и диастолического АД более 90 мм рт. ст. считаются основанными на доказательной информации (уровень доказательности А, то есть тактика основана на результатах хорошо организованных РКИ). Начальная антигипертензивная терапия должна включать ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина II (уровень доказательности С). Причем в большинстве случаев для достижения желаемого уровня АД считается необходимым сочетанное применение двух препаратов и более в максимальной дозе (уровень доказательности В).

В клинических рекомендациях указано, что в ходе РКИ было установлено преимущество снижения систолического АД ниже 140 мм рт. ст., а диастолического АД ниже 80 мм рт. ст. для профилактики развития осложнений ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта и нефропатии. Однако следует отметить, что в ходе исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) в группе более интенсивного режима антигипертензивной терапии АД снижалось лишь до 144/82 мм рт. ст. [3]. Основная цель крупного исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment) [4] включала оценку

связи между достижением определенного уровня диастолического АД (менее 90, 85 или 80 мм рт. ст.) и риском развития тяжелых осложнений ССЗ. У больных СД, в отличие от всех больных в целом, отмечалось статистически значимое снижение риска развития тяжелых осложнений ССЗ на 51 % в группе с желаемым уровнем диастолического АД, равным 80 мм рт. ст. и менее, по сравнению с группой, где желаемый уровень диастолического АД был 90 мм рт. ст. и менее ($p = 0,005$ для тенденции). Тем не менее доказательная сила таких результатов существенно снижается из-за того, что анализ в подгруппе больных СД не был запланированным. В связи с этим полученные в ходе исследования HOT данные о больных СД можно использовать лишь для выдвижения гипотез, но не окончательного установления желаемого уровня АД. Таким образом, целесообразность снижения АД менее 130/80 мм рт. ст. на сегодняшний день может считаться лишь весьма привлекательной гипотезой по крайней мере до тех пор, пока не будут получены результаты части исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), в которой проверяется гипотеза об эффективности снижения систолического АД менее 120 мм рт. ст. по сравнению со снижением систолического АД менее 140 мм рт. ст. для профилактики осложнений ССЗ у больных СД типа 2.

Считается, что начальная терапия АГ ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы (РАС) у больных СД может иметь преимущества перед применением препаратов других классов. Такое мнение основано на данных о том, что у больных с нормальным уровнем АД, но при наличии высокого риска развития осложнений ССЗ (в том числе и обусловленного СД), прием ингибитора АПФ приводил к снижению этого риска [5]. Таким образом, в настоящее время в отсутствие прямых доказательств преимуществ использования ингибиторов АПФ в качестве антигипертензивных препаратов у больных СД, учитывая наличие у большинства больных с СД высокого риска развития осложнений ССЗ и часто имеющегося недиагностированного ССЗ, ингибиторы АПФ считаются антигипертензивными препаратами первого ряда при лечении АГ у больных СД [2].

Тем более что результаты недавно выполненного исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation) [6] свидетельствовали о том, что применение комбинированного препарата с постоянными дозами ингибитора АПФ периндоприла и диуретика индапамида приводило к статистически значимому снижению комбинированного показателя микро- и макрососудистых осложнений, а также общей смертности и смертности от осложнений ССЗ у больных СД как при наличии АГ, так и в ее отсутствие. Эффективность применения средств, подавляющих активность РАС, для профилактики прогрессирования альбуминурии и почечной недостаточности становится дополнительным основанием для использования ингибиторов АПФ в качестве антигипертензивных препаратов первого ряда при лечении АГ у больных СД [2].

Следует отметить, что в клинических рекомендациях по лечению больных СД специально указывается, что у большинства больных СД при лечении АГ необходимо применять сочетанную терапию для достижения желаемого уровня АД. То есть у большинства больных при лечении АГ может потребоваться сочетанное использование препаратов, относящихся не только к двум, но к трем или даже четырем классам антигипертензивных средств [2, 7].

Тем не менее в ходе выполнения обсервационного исследования ForLife, целью которого была оценка риска развития инсульта и частоты достижения желаемого уровня АД в большой когорте больных АГ, G. Mancía и соавт. (2005) установили, что лишь у 3 % больных с СД уровень АД был менее 130/80 мм рт. ст., то есть соответствовал уровню АД, который указан в современных клинических рекомендациях [2].

В условиях ограниченной доказательной базы для определения оптимальной тактики лечения АГ при СД особое значение приобретают результаты запланированного анализа данных в подгруппе больных с СД одного из крупных РКИ ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) [9] по сравнительной оценке эффективности применения амлодипина в сочетании с периндоприлом и ателолола в сочетании с тиазидным диуретиком при лечении АГ у больных с дополнительными факторами риска развития осложнений ССЗ. Учитывая запланированный характер анализа в подгруппе больных с СД, а также достаточно большое число таких больных (5137 больных, или 27 %), его результаты можно считать важным источником определения эффективной тактики применения антигипертензивной терапии у широкого круга больных СД.

В целом в исследовании ASCOT-BPLA больных путем рандомизации распределяли в группы терапии, основанной на применении амлодипина с добавлением периндоприла при необходимости усиления гипотензивного эффекта для достижения желаемого уровня АД (группа амлодипина; $n = 9639$) или ателолола с добавлением тиазидного диуретика бендрофлуметиазида и калия (группа ателолола; $n = 9618$). Начальная доза амлодипина составляла 5 мг/сут., при необходимости ее увеличивали до 10 мг/сут. Начальная доза ателолола составляла 50 мг/сут., при необходимости ее увеличивали до 100 мг/сут. Если применение амлодипина и ателолола в таких дозах оказывалось недостаточно эффективным, к амлодипину добавляли периндоприл (по 4–8 мг/сут.), а к ателололу — бендрофлуметиазид (по 1,25–2,5 мг/сут.). Если и такое сочетанное применение препаратов не позволяло достичь желаемого эффекта, в обеих группах к терапии добавляли доксозин (по 4–8 мг/сут. в форме гастроинтестинальной транспортной системы).

Эффективность терапии оценивали с помощью основного комбинированного показателя частоты развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и смертности от ИБС, а также дополнительных показателей общей смертности; частоты развития всех инсультов; исходов, включенных в основной показатель, кроме частоты

развития бессимптомного ИМ; частоты развития всех осложнений ИБС и вмешательств на коронарных артериях; смертности от ССЗ; частоты развития фатальной и нефатальной сердечной недостаточности.

В основной группе, по сравнению с контрольной, основной комбинированный показатель частоты развития нефатального ИМ (включая бессимптомный ИМ) и смертности от ИБС статистически незначимо снижался на 10 % (отношение риска 0,90 при 95 % ДИ от 0,79 до 1,02; $p = 0,1052$). Однако тактика, основанная на применении амлодипина и периндоприла, по сравнению со схемой лечения, включающей ателолол и тиазидный диуретик, приводила к статистически значимому снижению всех дополнительных показателей (за исключением фатальной и нефатальной сердечной недостаточности). При этом в группе амлодипина по сравнению с группой ателолола отмечено снижение комбинированного показателя частоты развития нефатального ИМ (за исключением бессимптомного ИМ) и смертности от ИБС на 13 % (отношение риска 0,87 при 95 % ДИ от 0,76 до 1,00; $p = 0,0458$); частоты развития всех осложнений ИБС на 13 % (отношение риска 0,87 при 95 % ДИ от 0,79 до 0,96; $p = 0,0070$), частоты развития всех осложнений ССЗ и выполнения всех вмешательств на 16 % (отношение риска 0,84 при 95 % ДИ от 0,78 до 0,90; $p < 0,0001$), общей смертности на 11 % (отношение риска 0,89 при 95 % ДИ от 0,81 до 0,99; $p = 0,0247$), смертности от ССЗ на 24 % (отношение риска 0,76 при 95 % ДИ от 0,65 до 0,90; $p = 0,0010$), а также частоты развития фатального и нефатального инсульта на 23 % (327 случаев, или 3 %, и 422 случая, или 4 %, соответственно; отношение риска 0,77 при 95 % ДИ от 0,66 до 0,89; $p = 0,0003$). Следует отметить, что снижение общей смертности было обусловлено статистически значимым снижением смертности от ССЗ в отсутствие явных различий в смертности от всех заболеваний, кроме ССЗ.

Кроме того, в группе амлодипина по сравнению с группой ателолола отмечено статистически значимое снижение частоты развития нестабильной стенокардии на 32 % (отношение риска 0,68 при 95 % ДИ от 0,51 до 0,92; $p = 0,0115$), заболеваний периферических артерий — на 35 % (отношение риска 0,65 при 95 % ДИ от 0,52 до 0,81; $p = 0,0001$), новых случаев СД — на 30 % (отношение риска 0,70 при 95 % ДИ от 0,63 до 0,78; $p < 0,0001$) и нарушения функции почек на — 15 % (отношение риска 0,85 при 95 % ДИ от 0,75 до 0,97; $p = 0,0187$).

Таким образом, в целом у больных, включенных в исследование ASCOT-BPLA, использование тактики гипотензивной терапии, основанной на применении амлодипина в сочетании с периндоприлом по сравнению с тактикой, основанной на применении ателолола в сочетании с тиазидным диуретиком, приводит к уменьшению частоты развития тяжелых осложнений ССЗ и новых случаев СД.

Насколько же эффективно оказалось сочетанное применение амлодипина и периндоприла по сравнению с приемом ателолола и тиазидного диуретика при лечении АГ у больных СД? Об этом как раз и свидетельствуют

результаты запланированного анализа в подгруппе больных с СД [10]. При лечении АГ с СД сочетанное применение амлодипина и периндоприла по сравнению с сочетанным приемом ателолола и тиазидного диуретика приводило к снижению комбинированного показателя частоты развития всех осложнений ССЗ и выполнения всех вмешательств на 14 % (отношение риска 0,86 при 95 % ДИ от 0,76 до 0,98; $p = 0,026$). Частота развития смертельных и несмертельных инсультов снижалась на 25 % ($p = 0,017$), заболеваний периферических артерий на 48 % ($p = 0,004$). Как и для всех больных в целом, в подгруппе больных СД отмечалась тенденция к снижению основного показателя смертности от осложнений ИБС и частоты развития несмертельного ИМ на 8 % (отношение риска 0,92 при 95 % ДИ от 0,74 до 1,15). Таким образом, в большой подгруппе больных СД в ходе выполнения исследования ASCOT-BPLA было отмечено преимущество тактики, основанной на сочетанном приеме амлодипина и периндоприла, по сравнению с сочетанным применением ателолола и тиазидного диуретика для снижения риска развития всех осложнений ССЗ и вмешательств. Причем степень статистически значимого снижения риска развития таких исходов (на 14 %) у больных СД совпадало со степенью его снижения у всех больных в целом (на 16 %).

Таким образом, как в целом при лечении АГ, так и у больных СД сочетанное применение антагониста кальция и ингибитора АПФ (в первую очередь амлодипина и периндоприла) после опубликования результатов исследования ASCOT-BPLA вполне обоснованно считается наиболее эффективной тактикой лечения АГ. В заключение следует отметить, что для практической реализации преимуществ сочетанной терапии амлодипином и периндоприлом необходимо применять препараты в тех дозах, эффективность которых была доказана в ходе выполнения исследования ASCOT-BPLA. Еще раз напомним, что доза периндоприла в этом исследовании достигала 8 мг/сут.

Недавно на фармацевтическом рынке появилась новая форма периндоприла — Престариум А, который содержит более стабильную аргининовую соль периндоприла. Увеличение стабильности периндоприла за счет использования аргининовой соли не повлияло на его биодоступность, которая практически полностью совпадает с биодоступностью *терт*-бутиламиновой соли препарата. Учитывая полную биоэквивалентность препаратов по результатам оценки фармакокинетики периндоприлата (активно действующего метаболита периндоприла), вполне оправданно всю доказательную базу, основанную на результатах крупных РКИ периндоприла-*терт*-бутиламина, использовать для определения показаний к назначению аргининовой соли периндоприла, то есть Престариума А. При этом следует учитывать, что дозе Престариума 8 мг (*терт*-бутиламиновая соль) соответствует Престариум А 10 мг (аргининовая соль).

Литература

1. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (PO-

PADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840.

2. Executive summary: standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 1):S6–12.

3. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38: UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317:703–13.

4. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial: HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755–62.

5. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO–HOPE substudy: Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000;355:253–9.

6. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829–40.

7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560–72.

8. Mancia G, Ambrosioni E, Rosei EA, Leonetti G, Trimarco B, Volpe M. Blood pressure control and risk of stroke in untreated and treated hypertensive patients screened from clinical practice: results of the ForLife study. *J Hypertens*. 2005;23:1575–81.

9. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT–BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895–906.

10. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlöf B, Wedel H, Beevers G, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens*. 2008;26:2103–11.