

Контроль артериального давления как самая эффективная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа

Ю.А. Карпов

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК, Москва
(ген. директор — академик РАН и РАМН Е.И.Чазов)

Ключевые слова: сахарный диабет, артериальное давление, микро- и макрососудистые осложнения, факторы риска

Karpov Yu.A.

AP control of as the most efficacious tool for the prevention of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus

Key words: diabetes mellitus, arterial pressure, micro- and microvascular complications, risk factors

В рекомендациях по сахарному диабету (СД), предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), которые недавно были созданы экспертами Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению СД, отмечается, что СД и ССЗ очень часто являются как бы двумя сторонами одной монеты [1]. С одной стороны СД рассматривается как эквивалент ССЗ, в частности ишемической болезни сердца (ИБС), а с другой — многие больные с установленным заболеванием сердечно-сосудистой системы страдают от СД или имеют предиабет. Установлено, что при СД риск развития сердечно-сосудистых осложнений увеличивается в 2–4 раза (табл. 1) [2].

Особенно велика распространенность повышенного артериального давления (АД) среди больных СД 2: около 80% больных страдают артериальной гипертензией (АГ) [3]. Важнейшими факторами, оказывающими влияние на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 являются: уровень АД, состояние углеводного обмена и липидного спектра плазмы крови. По данным крупнейшего на сегодняшний день проспективного исследования СД 2 наблюдалась непрерывная прямая взаимосвязь между риском осложнений и уровнем систолического АД (United Kingdom Prospective Diabetes Study UKPDS). Так, различиям в 10 мм рт.ст. по уровню систолического АД соответствовали различия по риску развития инфаркта миокарда в 12%, а по риску развития микрососудистых осложнений — в 13% [4]. Результаты эпидемиологического исследования не обнаружили порогового уровня АД, ниже которого не происходило бы дальнейшего снижения риска осложнений. Взаимосвязь между уровнем АД и частотой сердечно-сосудистых осложнений прослеживалась и среди больных СД с уровнем АД < 130 мм рт. ст.

Несмотря на убедительные доказательства, что при лечении АГ снижается сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, контроль за АД остается неудовлетворительным повсеместно [5]. Как показали результаты клинических исследований, наиболее плохо обстоит дело с контролем систолического АД

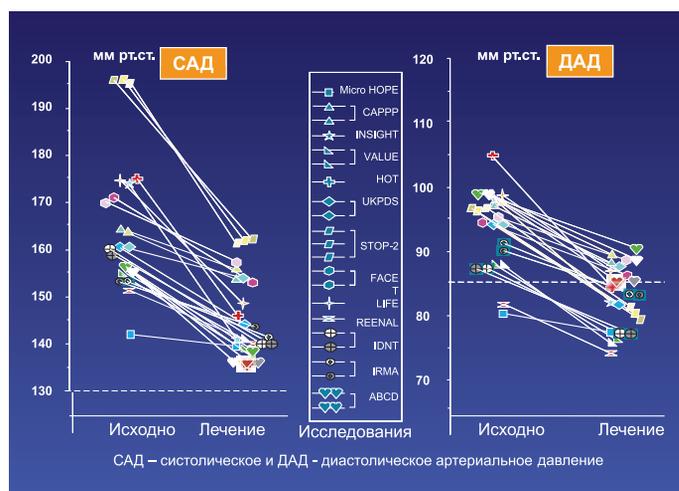


Рис. 1. Контроль САД и ДАД у больных сахарным диабетом в клинических исследованиях

как во всей популяции лиц с АГ, так и в особенности у больных с сопутствующим СД2 (рис. 1), при котором целевой уровень АД, рекомендуемый мировыми экспертами в области клинической гипертензиологии, еще ниже — 130/80 мм рт.ст. [1, 5].

АД-снижающая терапия и сердечно-сосудистые осложнения СД2
На сегодняшний день установлено, что снижение уровня АД имеет важное значение в предотвращении макро- и микрососудистых осложнений у больных АГ в сочетании с СД. По данным исследования UKPDS у больных АГ и СД 2 с более строгим контролем уровня АД (в среднем — 144/82 мм рт.ст.) по сравнению с больными с более высоким АД на фоне лечения (в среднем — 154/87 мм рт.ст.) частота развития всех осложнений СД была меньше на 24%, микрососудистых осложнений — на 37%, макрососудистых осложнений, включая ИМ, внезапную смерть, инсульт и заболевания периферических артерий — на 34%, инсультов — на 44% [6].

В крупнейшем исследовании Hypertension Optimal Treatment (HOT) было показано, что у больных с АГ и СД оптимальным было снижение уровня диастолического АД до 80 мм рт.ст. и ниже [7]. В этой группе пациентов относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений был на 56% меньше чем в группе, в которой было достигнуто снижение ≤ 85 мм рт.ст. и в два раза меньше, чем у больных, целью лечения которых было достижение уровня диастолического АД ≤ 90 мм рт.ст. В нескольких крупномасштабных контролируемых клинических исследованиях по оценке АД-снижающей терапии в сопоставлении с пла-

Таблица 1

Увеличение риска смерти у больных СД 2		
Причина смерти	Относительный риск	95% доверительный интервал (ДИ)
Инсульт	2,8	2,0 – 3,7
ИБС	3,2	2,9 – 3,5
Другие заболевания	2,3	1,8 – 2,9
Все ССЗ	3,0	2,8 – 3,3
От всех причин	2,5	2,4 – 2,7

Примечание. ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 2

Критерии включения и исключения в исследовании ADVANCE
<p>Критерии включения:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) диагноз СД 2, впервые установленный в возрасте 30 лет и старше; 2) возраст ≥ 55 лет на момент включения в исследование; 3) повышенный риск развития ССЗ (наличие одного или более из нижеперечисленных признаков): <ul style="list-style-type: none"> • макрососудистое заболевание в анамнезе; • микрососудистое заболевание в анамнезе; • длительность заболевания СД ≥ 10 лет на момент включения в исследование; • другие факторы риска сосудистых заболеваний (курение, уровень общего холестерина крови $> 6,0$ ммоль/л, уровень холестерина ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л или микроальбуминурия; • возраст ≥ 65 лет.
<p>Критерии исключения:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) наличие противопоказаний к лечению ингибиторами АПФ или тиазидоподобными диуретиками; 2) наличие специальных показаний к лечению ингибиторами АПФ (кроме периндоприла 2–4 мг/сут.) или тиазидоподобными диуретиками; 3) наличие специальных показаний или противопоказаний к лечению гликлазидом или к достижению уровня $HbA_{1c} \leq 6,5\%$; 4) наличие показаний к длительной терапии инсулином.

цебо или с менее активной терапией было включено значительное количество больных СД2, что позволило определить у них отдаленный прогноз заболевания [7–11]. Анализ этих исследований показал, что во всех случаях, независимо от выбранной терапии у больных СД2 на фоне активного вмешательства значительно снижался риск развития кардиальных и церебральных осложнений, причем в большей степени, чем у больных АГ без СД.

С целью дальнейшего изучения влияния интенсивных режимов гипотензивной и сахароснижающей терапии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД2 было предпринято новое крупномасштабное рандомизированное исследование: Action in Diabetes and Vascular disease – preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation (ADVANCE). Следует отметить, что большинство ранее выполненных исследований по влиянию гипотензивной терапии на прогноз у больных СД2 проводились среди больных АГ. Однако учитывая, что взаимосвязь между уровнем АД и риском осложнений прослеживается и у больных СД2 с нормальным уровнем АД, не исключено, что назначение гипотензивных препаратов может принести пользу и больным СД, которые рассматриваются в настоящее время, как нормотензивные. В исследовании ADVANCE были установлены широкие критерии включения по уровню АД для того, чтобы получить новые данные, которые позволят дать рекомендации по оценке уровня АД и его коррекции у больных СД2 [12].

Цель и структура исследования ADVANCE

Основной целью исследования ADVANCE было изучение раздельного и совместного влияния интенсивной гипотензивной и интенсивной сахароснижающей терапии на риск макро- и микрососудистых осложнений СД2. В группе интенсивной гипотензивной терапии применялся препарат нолипрел, представляющий собой комбинацию периндоприла и индапамида. В группе активной сахароснижающей терапии с целью достижения целевого уровня $HbA_{1c} (< 6,5\%)$ использовалось добавление к стандартной сахароснижающей терапии диабетона МВ (препарат гликлазида с замедленным высвобождением).

В исследовании ADVANCE участвовало 215 центров в 20 странах Европы, Азии, Австралии и Северной Америки, включая Россию. В соответствии с критериями

включали больных с СД2 и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (табл. 2). Средний возраст пациентов составил 65,8 лет. Более половины пациентов были мужского пола. Артериальная гипертензия была у 69% включенных больных. Макро- и микрососудистые заболевания в анамнезе были у 40% пациентов, у 25% больных выявлялась микроальбуминурия. Продолжительность СД на момент включения в исследование составляла в среднем 8 ± 6 лет.

Рандомизация в исследование предшествовал 6-недельный период, во время которого всем пациентам открыто (в дополнение к уже принимаемой терапии) назначался прием фиксированных доз периндоприла и индапамида (2 мг и 0,625 мг соответственно) с целью оценить переносимость указанной комбинации препаратов и приверженность лечению. Из 12878 потенциально пригодных больных 1738 (13,5%) в дальнейшем не были рандомизированы по разным причинам: решение больного, плохая приверженность, кашель и др. нежелательные явления. В течение этого вводного периода на фоне нолипрела АД снизилось со 145/81 до 137/78 мм рт. ст., что является подтверждением значительного АД-снижающего потенциала этого препарата [13].

Одиннадцать тысяч сто сорок больных, успешно завершивших вводный период, были случайным образом разделены на группы по двум основным направлениям: прием периндоприла и индапамида или плацебо и активная сахароснижающая терапия или обычное лечение СД. Пациентам, рандомизированным в группу интенсивного контроля за АД, в условиях двойного слепого метода в дополнение к обычной гипотензивной терапии назначался препарат нолипрел: в течение первых 3 месяцев – 1 таблетка в сутки, содержащая 2 мг периндоприла и 0,625 мг индапамида, а затем доза удваивалась (4 мг периндоприла и 1,25 мг индапамида). Больные получали всю необходимую терапию в соответствии с рекомендациями. В группе нолипрела АД-снижающие препараты принимали 75% больных (ингибиторы АПФ – 43%, блокаторы ангиотензиновых рецепторов – 5%, антагонисты кальция – 31%, бета-блокаторы – 24%). В соответствии с протоколом, диуретики, которые больные получали до включения, отменялись и назначались другие антигипертензивные препараты.

В группе активной сахароснижающей терапии был установлен целевой уровень HbA_{1c} менее 6,5%. При рандомизации пациентам этой группы назначали диабетон МВ (гликлазид). В дальнейшем, с целью достижения целевого уровня HbA_{1c} предусматривалось последовательное добавление к терапии или увеличение дозы других сахароснижающих препаратов и, при необходимости, – инсулинотерапии.

Таблица 3

ADVANCE	Обоснование для выбора комбинации периндоприла с индапамидом (нолипрел) в исследовании
<ul style="list-style-type: none"> ➢ Необходимость жесткого контроля АД при СД [14,15] <ul style="list-style-type: none"> ➢ Быстрое и выраженное снижение, особенно систолического АД, по сравнению с монотерапией ➢ Органопротекция у больных с высоким риском <ul style="list-style-type: none"> ➢ Снижение альбуминурии у больных СД в исследовании PREMIER [19] ➢ Уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка в исследовании PICXEL [17] ➢ Благоприятное влияние на крупные сосуды <ul style="list-style-type: none"> ➢ Уменьшение жесткости аорты, снижение центрального и пульсового давления в исследовании REASON [16] ➢ Благоприятное влияние на микроциркуляцию <ul style="list-style-type: none"> ➢ Увеличение коронарного [18] и почечного [20] кровотока ➢ Снижение сопротивления и уменьшение разрежения микрососудистого русла ➢ Благоприятные эффекты в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с цереброваскулярными заболеваниями с АГ и без нее, включая больных СД, в исследовании PROGRESS [21] 	

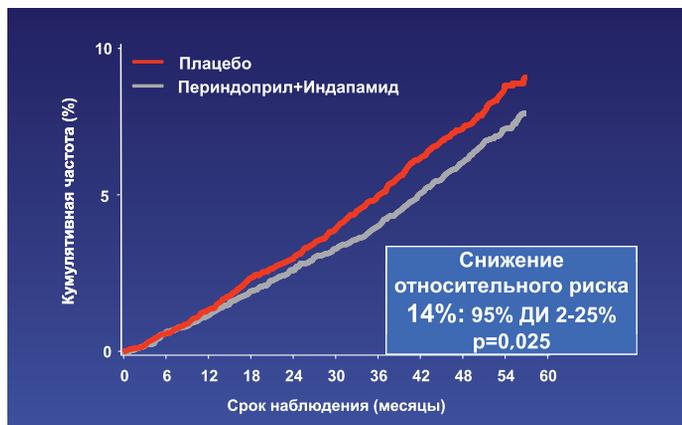


Рис. 2. Влияние терапии на общую смертность у больных СД 2 типа

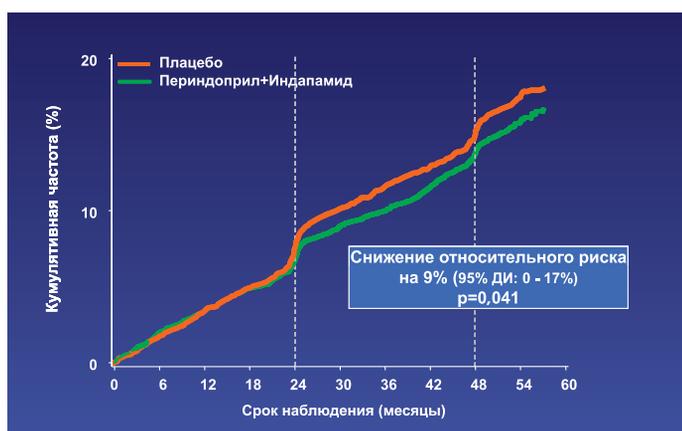


Рис. 3. Влияние терапии на макро- и микрососудистые осложнения у больных СД 2 типа

Предпосылки выбора комбинации периндоприла и индапамида в исследовании ADVANCE

Для более жесткого контроля за АД больные СД нуждаются в комбинированной гипотензивной терапии чаще, чем больные без диабета [1, 5]. Считается, что препаратами первого выбора в лечении больных АГ должны быть препараты, оказывающие благоприятное воздействие на показатели углеводного и липидного обмена или метаболически нейтральные, и в первую очередь — ингибиторы АПФ, поскольку препараты этой группы помимо гипотензивного воздействия обладают также выраженными органопротективными свойствами. Ингибиторы АПФ и диуретики оказывают синергичное воздействие на уровень АД, а частота развития побочных эффектов, в частности связанных с нарушением баланса ионов калия в организме уменьшается. Применение фиксированной комбинации двух препаратов в одной таблетке способствует приверженности пациентов лечению.

В целом ряде исследований [14, 15] были убедительно продемонстрированы АД-снижающие и органопротективные эффекты комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом: отмечено уменьшение жесткости крупных артерий — важнейшего фактора, определяющего уровень систолического АД [16], уменьшение массы миокарда левого желудочка [17], увеличение миокардиального кровотока и коронарного резерва [18], нефропротективные свойства [19, 20] (табл. 3).

В исследовании Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) была показана безопасность и эффективность комбинированной терапии периндоприлом 4 мг и индапамидом 2,5 мг в сут. [21]. У больных с предшествующим церебро-васкулярным заболеванием отмечено уменьшение количества крупных сосудистых осложнений, включая нефаталь-

ный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда и смерть от сердечно-сосудистых причин в сравнении с плацебо.

Влияние нолипрела на клиническое течение и исходы СД2

После наблюдения в течение в среднем 4,3 лет 73% больных, рандомизированных в группу активного лечения и 74% в группу контроля оставались на предписанной терапии, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата [13]. По сравнению с больными, получавшими плацебо, те пациенты, которые принимали периндоприл с индапамидом, имели в среднем на 5,6 мм рт.ст. (систолическое) и на 2,2 мм рт.ст. (диастолическое) ниже уровень АД.

Лечение периндоприлом с индапамидом у больных СД2 привело к достоверному снижению риска смерти от всех причин на 14% (408 случаев и 7,3% в группе активного лечения или 471 случай или 8,5% в группе плацебо; $p=0,03$) (рис. 2) и от сердечно-сосудистых причин на 18% (211 случаев или 3,8% в группе активного лечения и 257 случаев или 4,6% в группе плацебо; $p=0,03$). Относительный риск главных макрососудистых и микрососудистых сердечно-сосудистых событий (первичная конечная точка) достоверно снизился на 9% (861 событие или 15,5% в группе активного лечения против 938 событий или 16,8% в группе плацебо; отношение рисков 0,91; 95% доверительный интервал 0,83–1,00; $p=0,04$) (рис. 3). В группе активного лечения был достоверно ниже риск развития коронарных осложнений на 14% ($p=0,02$) и почечных осложнений на 21% ($p<0,0001$), в основном за счет снижения риска развития микроальбуминурии на 21% ($p<0,0001$). Достоверных различий в риске развития цереброваскулярных осложнений и развития сердечной недостаточности выявлено не было.

Эффект терапии не зависел от исходного уровня АД и используемой до включения в исследование терапии. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных СД должна быть направлена на весь комплекс факторов риска, включая гипотензивную, сахароснижающую, гиполипидемическую терапию, лечение дезагрегантами и отказ от курения. Следует отметить, что участники исследования получали всю современную профилактическую терапию без достоверных различий между группами периндоприла с индапамидом и плацебо: на завершающем этапе около 61% больных получали антиагреганты, около 52% — липидмодифицирующие препараты, оральные гипогликемические препараты — около 91%, инсулин — около 33%.

Практическое значение результатов исследования ADVANCE

Эксперты прогнозируют значительный рост заболеваемости СД2 в ближайшие 10–15 лет. Неблагоприятный прогноз у этих больных определяется высоким риском развития кардио- и цереброваскулярных осложнений. Применение фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом (нолипрел) у больных СД2 независимо от наличия АГ и проводимой терапии хорошо переносилось и значительно снизило риск развития основных сердечно-сосудистых событий, включая смерть. В соответствии с полученными результатами было подсчитано, что проведение подобной терапии у 79 больных СД в течение 5 лет может предупредить одну смерть от всех причин. Расчеты показали, что если применить стратегию, оказавшуюся успешной в исследовании ADVANCE (улучшить контроль за АД с помощью нолипрела) хотя бы у половины мировой популяции больных СД2, то удастся спасти в течение 5 ближайших лет более 1,5 миллионов жизней. Если применить нолипрел хотя бы у половины больных СД2 в нашей стране, то удастся дополнительно предупредить в течение 5 ближайших лет более 63 тысяч смертельных исходов.

Таким образом, результаты исследования ADVANCE открывают новые перспективы профилактической терапии у миллионов пациентов, страдающих СД2, что является убедительным аргументом для повсеместного внедрения такого лечения в клиническую практику.

Литература

1. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 88 – 136.
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD. et al. for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, the cardiovascular risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434 – 443.
3. Mitchell BD, Patterson JK. Risk Factors for cardiovascular mortality in Mexican Americans and non Hispanic whites: The San Antonio Heart Study. *Am J Epidemiol* 1990; 131(3): 423–433.
4. Adler A, Stratton IM, Neil H, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412–419.
5. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1187.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703 – 713.
7. Hansson L, Zanchetti JA, Carruthers SG. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
8. HDFP Cooperative Research Group. Mortality findings for stepped-care and referred-care participants in the hypertension detection and follow-up programme, stratified by other risk factors. *Prev Med* 1985; 14: 312–335.
9. 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). *JAMA* 1991; 265:3255–64.
10. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757–64.
11. The HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
12. The ADVANCE Collaborative Group: Rationale and design of the ADVANCE Study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high risk individuals with Type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2001; 19: 21–28.
13. ADVANCE Collaborative Group. Effects of 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: 828–840.
14. Zannad F. Benefits of first-line combination of perindopril and indapamide in clinical practice for patients with hypertension and diabetes. *Am J Hypertens* 2007; 20: 9–14
15. Harry A, Struijker-Boudier. From macrocirculation to microcirculation benefits of preterax. *Am J Hypertens* 2007; 20: 15–18.
16. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF. et al., on behalf of the REASON Project coordinators and investigators. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J. Am Coll Cardiol* 2004; 43: 92–99.
17. Dahlöf B, Gosse P, Gueret P. et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J. Hypertens* 2005; 23: 2063–2070.
18. Mourad JJ, Hanon O, Deverre JR. et al. Improvement of impaired coronary vasodilator reserve in hypertensive patients by low-dose ACE inhibitor/diuretic therapy: a pilot PET study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2003; 4: 94–95.
19. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al. Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Groupe. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. *Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER. Hypertension* 2003; 41: 1063–1071.
20. Renaud IM, Chainey A, Belair MF, et al. Long-term protection of obese Zucker rat kidneys from fibrosis and renal failure with an angiotensin-converting enzyme inhibitor/diuretic combination. *Fundam Clin Pharmacol* 2004; 18: 43–44.
21. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.

Карпов Ю.А.

д.м.н., профессор, директор Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК, Москва.
E-mail: krpv@cardio.ru