

УДК 616.12-008.331.1-06:616.379-008.64

Т.М. БЕНЦА, д. мед. н., профессор

/Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев/

Комбинированная антигипертензивная терапия у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией

Резюме

В статье приведены данные о распространенности артериальной гипертензии (АГ) у больных сахарным диабетом (СД) и риске развития осложнений. СД ассоциирован с повышенным риском АГ. Артериальная гипертензия как сопутствующее заболевание имеется у 20–25% больных СД. Одновременное наличие этих двух заболеваний приводит к увеличению кардиоваскулярного риска. На основании современных рекомендаций рассмотрены такие вопросы, как целевые уровни артериального давления (АД) у больных СД, в том числе при наличии диабетической болезни почек, начало медикаментозной антигипертензивной терапии, выбор антигипертензивных препаратов. Антигипертензивные препараты могут уменьшить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Большинству пациентов с АГ необходимо более одного антигипертензивного препарата, чтобы достичь целевого значения АД. Монотерапия может эффективно снижать АД только у 20–40% пациентов. Комбинированная лекарственная терапия обычно требуется, чтобы достичь целевого значения АД <130/80 мм рт.ст., определенного для больных СД. Комбинированное лечение АГ чаще всего включает ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в частности ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокатор рецепторов к ангиотензину II (БРА). Они могут быть комбинированы с низкой дозой, прежде всего, тиазидоподобных диуретиков, блокаторов кальциевых каналов с нейтральным метаболическим эффектом, дальнейшие варианты включают добавление блокаторов β -адренорецепторов или α -адренорецепторов.

Ключевые слова: сахарный диабет, артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия

Продолжающееся стремительное увеличение количества пациентов с сахарным диабетом (СД) приобретает угрожающий масштаб неинфекционной эпидемии. В 2015 году зарегистрировано 415 млн больных во всем мире, при этом смертность от этого заболевания и связанного с ним коморбидной патологии составила до 5 млн случаев. Предполагается, что к 2040 году число больных достигнет 642 млн человек [19]. Ежегодно от осложнений данного заболевания, прежде всего сердечно-сосудистых, умирают 3 млн 800 тыс. человек.

Артериальная гипертензия (АГ) у больных СД наблюдается в 2 раза чаще, нежели в других группах пациентов [28, 35]. При сочетании СД и АГ риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) увеличивается в 2–4 раза, инсульта – в 2–3 раза, полной потери зрения – в 10–25 раз, уремии – в 15–20 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз [34]. Поэтому АГ у больных СД должна быть как можно раньше диагностирована и как можно раньше начато ее лечение.

В зависимости от типа СД имеются особенности варианта АГ. У больных СД 1-го типа более часто наблюдается систоло-диастолическая форма (эссенциальная АГ на фоне диабетического поражения почек). Выявление АГ при СД 1-го типа часто совпадает с появлением протеинурии (ПУ) и свидетельствует о далеко зашедшей стадии заболевания.

У пациентов пожилого возраста с СД 2-го типа наблюдается преимущественно изолированный повышенный уровень систолического артериального давления (САД). Изолированная систолическая АГ формируется в результате нарушения эластических свойств сосудов (кальцинация, фиброз и гипертрофия мышечного слоя, изменение структуры коллагена и эластина). У таких больных при уровне артериального давления (АД) >160/95 мм рт.ст. риск сердечно-сосудистых событий в 2,5 раза выше, чем у пациентов той же возрастной группы, но с уровнем АД <140/95 мм рт.ст. Кроме того, изолированная систолическая АГ является независимым фактором риска почечной гипертензии.

У больных СД с АГ меняется циркадность суточного ритма АД. Известно, что у здоровых людей во время ночного сна снижаются гемодинамические показатели: уровень АД – в среднем на 15%, частота сердечных сокращений (ЧСС) – на 10%, периферическое сопротивление сосудов – на 10%, ударный объем левого желудочка (ЛЖ) – на 5%, почечная фильтрация – на 50–65%. У большинства больных СД снижения этих показателей не происходит. Это объясняется значительным увеличением в ночное и раннее утреннее время секреции вазоконстрикторных гормонов: кортизола, альдостерона и ренина, ангиотензина (АТ) II, вазопрессина, тромбосана. Нарушения циркадности

биоритмов у больных СД и АГ в дальнейшем могут стать причиной дезадаптации. В частности, при анализе циркадности ритма отмечается утренний прирост САД у 50% больных СД. Ночные эпизоды подъема АД фиксируются наиболее часто в 23:00, 2:00 и 4:00 часа [25].

Высокая вариабельность, нарушения суточного ритма, изменения АД, в том числе высокое ночное АД, высокое пульсовое давление, характерное для изолированной систолической АГ у пациентов пожилого возраста являются дополнительными факторами развития нарушений мозгового кровообращения при АГ.

Для пациентов с СД достаточное снижение АД имеет особое значение. В исследовании UKPDS было отчетливо продемонстрировано, что у больных СД 2-го типа более жесткий контроль АД приводит к снижению риска развития микрососудистых осложнений на 37%, инсультов – на 44%, сердечной недостаточности – на 66%, смерти от диабета – на 32%. Более интенсивный контроль АД в существенно большей степени снижает прогресс диабетической нефропатии, ретинопатии и вегетативной нейропатии. По данным исследования HOT в группе пациентов с СД 2-го типа, достигших диастолического АД (ДАД) менее 80 мм рт.ст., риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) был на 51% меньше, чем в группе с ДАД от 90 до 85 мм рт.ст. [18, 26]. Таким образом, совершенно очевидно, что именно достижение целевых значений является важнейшей задачей лечения больных СД и АГ и бороться имеет смысл за каждый 1 мм рт.ст. АД.

Эффективная антигипертензивная терапия снижает риск развития ССО [6, 8]. Мета-анализ 61 проспективного и обсервационного исследования (1 млн пациентов; 12,7 млн пациенто-лет) показал, что снижение САД всего лишь на 2 мм рт.ст. обеспечивает снижение риска смерти от ИБС на 7%, а смерти от мозгового инсульта – на 10%; снижение АД на 20/10 мм рт.ст. обеспечивает уменьшение сердечно-сосудистой смертности в 2 раза [30].

Выбор лекарственного препарата для начальной терапии АГ должен носить индивидуализированный характер с учетом наличия факторов риска, патогенетических особенностей, сопутствующих заболеваний, поражения органов-мишеней. При назначении антигипертензивных средств больному разъясняют необходимость их приема в течение многих лет или на протяжении всей жизни; прерывистая терапия недопустима. Даже при стойком снижении АД необходимо регулярно принимать меньшие дозы лекарственных препаратов (поддерживающая терапия) [3].

При проведении антигипертензивной терапии следует иметь в виду, что бывает трудно достичь уровня САД <140 мм рт.ст. у пациентов с СД, поражением органов-мишеней, у больных пожилого возраста и тех, у кого уже возникли ССО. Достижение более низкого целевого уровня АД возможно только при хорошей переносимости лечения и может занимать больше времени, чем его снижение до величины <140/90 мм рт.ст. При плохой переносимости снижения АД рекомендуется его снижение в несколько этапов. На каждой ступени АД снижается на 10–15% от исходного уровня в течение 2–4 недель с последующим перерывом для адаптации пациента к более низким величинам АД.

Установлено, что монотерапия эффективна лишь у 20–40% пациентов [6] даже с АГ II степени по классификации ВОЗ и ВНОК (140–159/90–99 и 160–179/100–109 мм рт.ст. соответственно). В крупных клинических исследованиях добиться целевого снижения АД у больных с АГ удавалось лишь при использовании у большинства из них комбинации двух и более препаратов. Так, в исследовании SHEP число таких больных составило 45%, MAPHY – 48,5%, ALLHAT – 62%, STOP-Hypertension – 66%, IPPPSH – 70,0%, INVEST – 84,0%, LIFE – 92,0%, COOPE – 93,0%, а в исследовании VA комбинация потребовалась всем пациентам [16].

Согласно современным представлениям в развитии АГ принимают участие различные механизмы, тесно взаимодействующие между собой. Влияние на уровень АД антигипертензивных средств часто нарушается из-за активации контррегуляторных механизмов. Комбинация двух препаратов, фактически взаимодействующих с компенсаторными ответами каждого из них, значительно увеличивает вероятность контроля уровня АД. Помимо этого, в случае использования комбинации препаратов необходимые для этих целей дозы обычно ниже, чем те, которые требуются, когда компоненты применяются в монотерапии. Это обстоятельство имеет огромное значение с точки зрения переносимости, поскольку частота развития побочных эффектов для большинства классов антигипертензивных препаратов носит выраженный дозозависимый характер.

Рекомендуется начинать антигипертензивную терапию у всех больных СД со средним уровнем САД >160 мм рт.ст. При этом данная терапия настоятельно рекомендуется при уровне САД >140 мм рт.ст. [16].

Данные Шведского национального регистра больных СД свидетельствуют о проведенном обследовании 18,5 тыс. пациентов с СД 2-го типа в возрасте 30–75 лет. Срок наблюдения составил 6 лет. Оценка лечения пациентов без осложнений, сердечной или почечной недостаточности показала, что уровень АД 130–135/75–79 мм рт.ст. ассоциировался со значительно меньшим риском ССО [7].

Рекомендации и унифицированный клинический протокол «Артериальная гипертензия», разработанные рабочей группой МЗ Украины на основании рекомендаций Ассоциации кардиологов Украины и утвержденные приказом МЗ Украины от 24.05.2012 г. №384, включают такие положения в отношении лечения АГ у больных СД 2-го типа: больных СД следует лечить для достижения САД ≤130 мм рт.ст. и ДАД <80 мм рт.ст. [1, 4].

Достичь целевых значений АД у пациентов с СД и АГ гораздо труднее, потому что у них имеется высокий или очень высокий риск развития осложнений [9]. Именно поэтому таким больным необходима комбинированная антигипертензивная терапия, в том числе в качестве стартовой [16].

Комбинированная терапия с использованием двух препаратов первой линии может рассматриваться как начальная терапия АГ, если САД на 20 мм рт.ст. либо ДАД на 10 мм рт.ст. выше целевого (САД ≤130 мм рт.ст. и ДАД <80 мм рт.ст.) [4].

По сравнению с монотерапией комбинированная терапия позволяет добиться снижения вариабельности АД [29]. Дополнительный анализ нескольких рандомизированных исследований показал, что вариабельность САД от визита к визиту

является сильным и независимым от среднего АД предиктором ИМ и инсульта [23]. Обращает на себя внимание, что наибольшую эффективность в уменьшении подобной вариабельности АД и риска инсульта проявили блокаторы кальциевых каналов (БКК) и диуретики. Блокаторы β -адренорецепторов (β -адреноблокаторы), наоборот, дозозависимым образом увеличивали вариабельность САД и показали наименьшую эффективность в профилактике инсульта. Добавление БКК или в меньшей степени – диуретика к ингибитору РААС позволяет снизить вариабельность САД, что является дополнительным аргументом в поддержку комбинированной терапии.

Преимущества комбинированной терапии АГ заключаются в следующем [2]:

- существенное усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы развития АГ и взаимного потенцирования эффекта, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД;
- уменьшение частоты возникновения побочных действий как за счет применения более низких доз комбинируемых средств, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов (например, снижения гипокалиемии комбинацией тиазидного диуретика (ТД) с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или калийсберегающими диуретиками; уменьшения отеков, возникающих при лечении БКК и купируемых добавлением иАПФ или диуретиков; блокады β -адреноблокаторами рефлекторной тахикардии и мышечной дрожи, вызванной БКК вазодилатации);
- обеспечение наиболее эффективной органопротекции и следовательно – более выраженное уменьшение риска и числа ССО.

Группой итальянских ученых изучались преимущества использования различных комбинаций антигипертензивных препаратов в повседневной клинической практике по сравнению с монотерапией в профилактике ССО. В проведенное вложенное популяционное исследование типа случай–контроль (population-based, nested case–control study) были включены 209 650 пациентов из Ломбардии (Италия) в возрасте от 40 до 79 лет, впервые проходившие лечение по поводу АГ. У пациентов, получавших комбинацию двух препаратов с самого начала терапии, риск ССО был на 11% меньше, чем у больных, лечение которых было начато с монотерапии (95% ДИ: от 5% до 16%). По сравнению с пациентами, получавшими один препарат в течение всего курса лечения, риск ССО у пациентов, получавших комбинированное лечение в течение всего периода наблюдения, был на 26% ниже (95% ДИ: от 15% до 35%). Таким образом, использование комбинации антигипертензивных препаратов в повседневной клинической практике ассоциировано с уменьшением риска развития ССО [10].

Фактически все антигипертензивные препараты могут комбинироваться между собой, однако некоторые комбинации имеют преимущества не только с теоретических позиций основного механизма действия, но и с практически доказанной высокой антигипертензивной эффективностью на основании проведенных рандомизированных клинических исследований [11, 16]. Наиболее приоритетными комбинациями в отношении снижения

кардиоваскулярного риска и сердечно-сосудистых событий являются: иАПФ + диуретик; БРА + диуретик; иАПФ + БКК; БРА + БКК; БКК + диуретик.

У больных СД и АГ предпочтительно назначение блокаторов РААС – иАПФ и БРА, особенно при наличии протеинурии (ПУ) или микроальбуминурии (МАУ) [16]. Не следует назначать одновременно два блокатора РААС.

Фармакологическое действие иАПФ преимущественно связано с блокадой образования АТ II. Кроме этого, происходит повышение содержания брадикинина, особенно в тканях. Как ингибирование образования АТ II, так и повышение содержания брадикинина сопряжены с благотворными эффектами иАПФ. ИАПФ являются менее специфичными в блокаде АТ II по сравнению с БРА, однако они также оказывают профилактическое действие в отношении сердечно-сосудистых заболеваний вследствие повышения биодоступности брадикинина. Последнее как бы компенсирует неполную блокаду АТ II. С фармакологической точки зрения константа Михаэлиса для инактивации брадикинина и образования АТ II такова, что блокирование АПФ неизменно ведет к снижению содержания АТ II и повышению содержания брадикинина.

Гипотеза о предполагаемой роли АТ II в повреждении сосудистой стенки и ремоделировании мелких и резистивных артерий послужила основой исследований, в которых было показано, что иАПФ улучшают эластические характеристики крупных артерий, преодолевают сосудистое ремоделирование (восстановление нормального соотношения между толщиной сосудистой стенки и просветом сосуда), нормализуют нарушенную эндотелиальную функцию. Первые клинические доказательства коронаротропного действия иАПФ были получены в исследованиях HOPE и EUROPA, что позволило рекомендовать эти препараты для лечения больных с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, различными формами ИБС, которые часто ассоциированы с СД [16].

Применение иАПФ оправдано на всех этапах сердечно-сосудистого континуума – от факторов риска до поражения органов-мишеней и нарушения их функции. Препараты данной группы обладают рядом эффектов, которые связаны не столько со снижением АД, сколько с уменьшением риска возникновения ассоциированных с АГ осложнений. Кроме того, иАПФ имеют благоприятный профиль безопасности и переносимости.

Помимо гипотензивного действия, иАПФ имеют обширную доказательную базу относительно их органопротективных свойств. Отмечена успешность применения данных препаратов с целью снижения риска осложнений и улучшения прогноза ИМ, постинсультного периода, острой и хронической СН, ИБС, СД, почечной дисфункции, которые часто связаны с АГ.

ИАПФ, согласно имеющимся многочисленным данным мета-анализов, в большей степени уменьшают массу гипертрофированного миокарда левого желудочка по сравнению с другими антигипертензивными препаратами на каждый 1 мм рт.ст. снижения АД. Это позволяет предположить, что регресс гипертрофии миокарда левого желудочка при лечении с применением иАПФ связан не только с снижающим АД действием, но и с другими механизмами.

Так, при применении этого класса лекарственных средств отмечается снижение повышенного внутривисочечкового давления и антипротеинурическое действие, что реализуется в замедлении темпов падения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и развития терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН). Нефропротективное действие крайне важно для больных с диабетической болезнью почек (ДБП).

При назначении иАПФ сохраняется хорошее качество жизни (нормальная сексуальная активность, реакция на физическую нагрузку), в том числе у лиц пожилого возраста. Улучшение когнитивных функций на фоне приема этих препаратов у лиц пожилого возраста позволяет более широко использовать их у данной категории больных.

ИАПФ являются метаболически нейтральными препаратами: на фоне их применения не отмечается изменений липидного профиля, уровня мочевой кислоты, уровня глюкозы крови и инсулинорезистентности (последние показатели, по некоторым данным, могут даже улучшаться).

Следует отметить обычно высокую частоту использования диуретических препаратов при назначении комбинированной терапии в различных исследованиях. Например, по данным исследования UKPDS при необходимости проведения комбинированной терапии диуретики были использованы у 60% больных, по данным исследования LIFE – у 90% больных.

Общепризнано, что комбинация иАПФ и диуретика является оптимальным выбором. При этом побочные эффекты препарата одной группы усиливают и пролонгируют действие препарата другой группы. Длительный прием тиазидных диуретиков (ТД) может сопровождаться компенсаторной гипернатриемией, которая направлена на сохранение уменьшающегося объема плазмы и межклеточной жидкости, и может привести к гипокалиемии. Однако при использовании в качестве комбинации ТД с иАПФ побочные эффекты диуретика устраняются иАПФ. В частности, диуретики приводят к повышению экскреции калия, тогда как иАПФ способствуют задержке калия, соответственно, комбинация обеспечивает предотвращение как гипокалиемии, индуцированной мочегонным препаратом, так и гиперкалиемии, вызванной иАПФ. Предотвращение гипокалиемии может иметь существенное значение не только в плане повышения переносимости терапии. В исследовании SHEP у больных с гипокалиемией не отмечено снижения частоты неблагоприятных ССО по сравнению с пациентами, имевшими нормокалиемию, несмотря на одинаковый уровень снижения АД. Известно, что ТД помимо гипокалиемии вызывают гиперурикемию, иАПФ же способствуют ее уменьшению, так как усиливают кровоток в кортикальном слое почек, что приводит к повышению экскреции мочевой кислоты [33].

Гипернатриемия, возникающая при длительном приеме ТД, обеспечивает длительное антигипертензивное действие иАПФ, не позволяя развиваться феномену «ускользания РААС от контроля», а прием иАПФ, в свою очередь, приводит к снижению уровня альдостерона и повышению уровня ионов калия. Это расширяет круг больных, отвечающих на терапию, и целевые уровни АД достигаются более чем у 80% пациентов.

В исследовании ADVANCE (11 140 пациентов) для снижения риска развития осложнений была применена комбинация иАПФ

периндоприла с диуретиком индапамидом у больных СД 2-го типа, что сопровождалось значительно большим снижающим АД эффектом, чем назначение плацебо (различия САД и ДАД – 5,6 и 2,2 мм рт.ст. между группами соответственно) [5]. Полученные результаты свидетельствуют о реальном уменьшении частоты развития неблагоприятных событий и смерти пациентов. В динамике длительного наблюдения (в среднем 4,3 года) это ассоциировалось с уменьшением риска микро- и макрососудистых осложнений, связанных с СД, на 9%, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний – на 18%, коронарных событий – на 14%, возникновения почечной патологии – на 21%. Переносимость комбинации иАПФ/диуретик была очень хорошей, причем частота развития нежелательных явлений была несущественно выше, чем в группе плацебо, отмечалась высокая приверженность к лечению (>80%) в течение всего исследования.

Антигипертензивный эффект ТД индапамида обусловлен, с одной стороны, натрийуретическим действием, которое устраняет перегрузку сосудистой стенки натрием и уменьшает ее гиперреактивность к различным вазопрессорным агентам (катехоламинам, АГ II и др.), с другой – прямым вазодилатирующим действием благодаря блокированию медленных кальциевых каналов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, повышению синтеза простаглицина в сосудистой стенке и простаглицина E2 в почках, а также подавлению синтеза эндотелийзависимого вазоконстрикторного фактора.

Индапамид относят к диуретикам, учитывая тот факт, что его назначение в высоких дозах вызывает натрийурез и диурез. Однако в дозах, используемых при лечении АГ (0,625–2,5 мг в сутки), он действует, прежде всего, как артериальный вазодилататор. Гипотензивное действие индапамида выражено больше, чем у других представителей этой группы. В дозе 2,5 мг в сутки он снижает САД в среднем на 9–33 мм рт.ст., а ДАД – на 3–23 мм рт.ст. [17].

В отличие от гидрохлоротиазида, индапамид оказывает антигипертензивное действие как у больных с нормальной функцией почек, так и при различных стадиях почечной недостаточности. Наряду с этим индапамид вызывает регресс гипертрофии левого желудочка, улучшает качество жизни пациентов с АГ, оказывает минимальное влияние на содержание калия, мочевой кислоты, глюкозы, липидный профиль. Препарат не нарушает чувствительности периферических тканей к инсулину и является безопасным препаратом для лечения АГ у пациентов с СД. В отличие от других ТД индапамид оказывает минимальное влияние на уровень общего холестерина и триглицеридов [32].

В исследовании NESTOR изучался нефропротективный эффект (предупреждение развития ХПН) индапамида. Маркерами нефропротективного эффекта считаются МАУ – наиболее ранний признак нарушения функции почек, клиренс креатинина и индекс альбуминурия/креатинин (ИАК >3,4). ИАК в 3 раза выше у больных с АГ и в 9 раз выше у больных с СД, как и МАУ, является фактором риска ССО. У 570 больных с АГ и СД 2-го типа было проведено сравнение влияния индапамида и эналаприла на МАУ в течение 1 года лечения. Различий в гипотензивной эффективности между препаратами не было: степень снижения САД/ДАД составила 23,8/13 мм рт.ст. в группе индапамида и 21/12,1 мм рт.ст. – в группе

эналаприла. ИАК у больных, включенных в исследование, составил 6,16, а скорость экскреции альбуминов – 58 мкм/мин, при этом нарушения клиренса креатинина не отмечалось. Через 1 год лечения наблюдалось снижение ИАК до 4,03 (на 35%) в группе индапамида и до 3,74 (на 39%) – в группе эналаприла, а скорость экскреции альбуминов снизилась на 37% и 45% соответственно. Таким образом, нефропротективный эффект индапамида оказался сопоставимым с таковым эналаприла [15].

В отличие от диуретиков, БКК не вызывают неблагоприятных метаболических сдвигов (не влияют на уровень электролитов, липидов, мочевой кислоты, глюкозы крови). Доказана эффективность применения БКК у больных АГ, особенно в комбинации с блокатором РААС [20].

В крупном международном исследовании ACCOMPLISH проводилось сравнение влияния двух режимов комбинированной антигипертензивной терапии на частоту ССО у 10 700 больных АГ с высоким сопутствующим риском осложнений (у 60% пациентов был СД, у 46% – ИБС, у 13% – мозговой инсульт в анамнезе). В качестве лечения сравнивали сочетание иАПФ бенazeприла с БКК амлодипином и комбинацию бенazeприла с диуретиком гидрохлоротиазидом. Исследование было прекращено раньше намеченного срока (через 3 года) по этическим соображениям, так как комбинация БКК с иАПФ обеспечивала достоверно более высокую эффективность, чем комбинация иАПФ с диуретиком. Полученные результаты позволяют утверждать, что использование комбинации иАПФ с дигидропиридиновым БКК является весьма перспективным при лечении больных с высоким и очень высоким риском ССО [31]. Как известно, к этой категории относятся и пациенты с СД.

Описано успешное применение комбинации лерканидипина и эналаприла в лечении пациентов с АГ [6]. Кроме того, лерканидипин, в отличие от других БКК, благотворно влияет на функцию почек. Препарат снижает внутрипочечное давление, поэтому может назначаться пациентам с ХПН, в том числе при ДБП.

Возможность назначать БКК пролонгированного действия 1 раз в сутки делает их очень удобными при длительном регулярном лечении, так как тем самым улучшается приверженность пациента к терапии. Известно, что соблюдение режима приема препаратов особенно плохо осуществляется пациентами с АГ, поскольку заболевание обычно протекает бессимптомно или малосимптомно. Если учесть, что лечение АГ проводится длительно, в течение многих лет, то становится понятно, что успех терапии, в частности, ее влияние на прогноз заболевания, существенно зависит от регулярности лечения. БКК пролонгированного действия – это препараты, которые способны обеспечить адекватный терапевтический эффект у пациентов, не всегда регулярно принимающих лечение, когда интервал между приемами таблетки может составлять 48 часов. Оказалось, что однократный пропуск приема амлодипина ведет лишь к небольшому снижению антигипертензивного эффекта терапии [27].

Несмотря на то, что некоторые β-адреноблокаторы потенциально ухудшают чувствительность к инсулину, они эффективно контролируют АД, особенно у больных СД с ИБС и/или сердечной недостаточностью [16]. У пациентов с СД возможно исполь-

зование карведилола, биспролола, бетаксолола, небиволола.

Существует прямая связь между АГ и прогрессированием ДБП, вплоть до развития терминальной стадии ХПН [21]. Результаты мета-анализа показали, что снижение АД у больных СД с терминальной стадией ХПН сопровождалось уменьшением частоты сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой и общей смертности [13, 14].

Лидирующие позиции в качестве средств патогенетической терапии ДБП занимают в настоящее время иАПФ и БРА. Эти препараты эффективно уменьшают МАУ и ПУ (на 40–50%) и в 5–6 раз замедляют темпы снижения СКФ [24]. В качестве перспективных средств нефропротекции и контроля АД при ДБП рассматриваются также прямые блокаторы ренина (алискирен). Препараты гликозаминогликанов – веществ, входящих в состав базальной мембраны почек, которые обеспечивают избирательную проницаемость почечного фильтра для белков, в комбинации с основной патогенетической терапией иАПФ или БРА доказали высокую эффективность в уменьшении уровня экскреции альбумина на ранней стадии ДБП [12].

Для достижения целевого уровня АД при ДБП (<130/80 мм рт.ст.) обычно требуется комбинированная антигипертензивная терапия: блокаторы РААС (иАПФ или БРА) следует сочетать с другими антигипертензивными средствами [16]. Результаты исследования ACCOMPLISH показали, что комбинация иАПФ с БКК (амлодипином) более эффективно предотвращает повышение уровня креатинина в сыворотке крови и развитие терминальной стадии ХПН (хотя не столь заметно снижает ПУ, чем комбинация того же иАПФ с тиазидным диуретиком – гидрохлоротиазидом) [31]. При ДБП не показаны антагонисты минералокортикоидных рецепторов (особенно в комбинации с блокаторами РААС) из-за риска резкого ухудшения функции почек и гиперкалиемии [16, 22]. Если уровень креатинина в сыворотке крови достигает 1,5 мг/дл или расчетная СКФ <30 мл/мин/1,73 м², тиазидные диуретики необходимо заменить на петлевые [16].

В соответствии с современными представлениями говорить о резистентной к терапии АГ можно лишь в тех случаях, когда больной принимает комбинацию не менее чем из 3 препаратов, один из которых обязательно является диуретиком.

Терапия, состоящая из 4 антигипертензивных препаратов, часто требуется больным с АГ, резистентной к лечению препаратами в максимальных дозах, или тройной антигипертензивной терапии, включающей блокатор РААС, БКК и ТД (невозможность достичь целевых значений <140/90 мм рт.ст.). В качестве компонента антигипертензивного лечения у больных с резистентной АГ может быть рекомендован спиронолактон (добавлен к тройной терапии) [16].

В то же время, во избежание возникновения побочных действий не следует комбинировать препараты, которые могут усиливать некоторые нежелательные эффекты каждого из компонентов. Например, не следует сочетать:

- калийсберегающие диуретики с иАПФ и БРА из-за возможного развития гиперкалиемии;
- β-адреноблокаторы с БКК недигидропиридинового ряда (верапамил, дилтиазем) из-за возможной чрезмерной бра-

дикардии, развития блокады атриовентрикулярного проведения и снижения сократительной способности миокарда;

- α -адреноблокаторы с БКК дигидропиридинового ряда в связи с возможной чрезмерной активацией РААС и вследствие этого – быстрым возникновением толерантности к проводимой терапии, а также с развитием рефлекторной (в ответ на вазодилатацию) тахикардии, увеличением потребности миокарда в кислороде, усилением и учащением приступов стенокардии (особенно у больных со стенозирующим коронарным атеросклерозом).

Таким образом, преимущества комбинированной терапии заключаются в большей вероятности достижения целевых значений АД у большего количества пациентов с СД, что, безусловно, влияет на приверженность к лечению. Кроме того, комбинированная терапия обуславливает физиологический и фармакологический синергизм между различными группами препаратов, который способствует не только более выраженному снижению уровня АД, но и меньшему проявлению побочных действий в сравнении с проведением монотерапии, более быстрому достижению целевых уровней АД.

При проведении комбинированной антигипертензивной терапии реализуются возможности одновременного воздействия на различные физиологические системы, регулирующие АД, нейтрализация контррегуляторных механизмов, направленных на повышение АД.

Следовательно, комбинированная антигипертензивная терапия является эффективным инструментом лечения АГ у большинства пациентов с СД, способствует предотвращению развития ССО и благоприятно влияет на качество их жизни.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список использованной литературы

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Додаток до Наказу МОЗ України №384 від 24.05.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» – 2012. – 129 с.
2. Кардиология. Национальное руководство / Под ред. Е.В. Шляхто. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 800 с.
3. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.А. Карпова. – М.: Литерра, 2016. – 784 с.
4. Сіренко Ю.М. Цільовий рівень АТ при цукровому діабеті 2-го типу: оцінка наукових доказів / Ю.М. Сіренко // Артеріальна гіпертензія. – 2012. – №5 (25). – С. 46–50.
5. 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. – Vol. 370. – P. 828–840.
6. Antza C. Combination therapy with lercanidipine and enalapril in the management of the hypertensive patient: an update of the evidence / C. Antza, S. Stabouli, V. Kotsis // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2016. – Vol. 12. – P. 443–451.
7. Blood pressure and risk of cardiovascular diseases in type 2 diabetes: further findings from the Swedish National Diabetes Register (NDR-BP II) / J. Cederholm, S. Gudbjörnsdóttir, B. Eliasson [et al.] // *J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 30 (10). – P. 2020–2030.
8. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis / D. Etehad, C. A. Emdin, A. Kiran [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – P. 957–967.
9. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) / G. Mancia, H. Schumacher, J. Redon [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124 (16). – P. 1727–1736.
10. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life / G. Corrao, F. Nicotra, A. Parodi [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 58 (4). – P. 550–551.
11. Combination therapy in hypertension / A.H. Gradman, J.N. Basile, B.L. Carter [et al.] // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2010. – Vol. 4. – P. 42–50.
12. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis / S. C. Palmer, D. Mavridis, E. Navarese [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385 (9982). – P. 2047–2956.
13. Diabetic kidney disease and vascular comorbidities in patients with type 2 diabetes mellitus in a developing country / Y. Bentata, A. Chemlal, I. Karimi [et al.] // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* – 2015. – Vol. 26 (5). – P. 1035–1043.
14. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / H.J. Heerspink, T. Ninomiya, S. Zoungas [et al.] // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373 (9). – P. 1009–1015.
15. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study / M. Marre, J. G. Puig, F. Kokot [et al.] // *J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 22 (8). – P. 1613–1622.
16. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31 (7). – P. 1281–1357.
17. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects / G.C. Roush, M.E. Ernst, J.B. Kostis [et al.] // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 65 (5). – P. 1041–1046.
18. Herath H.M. Cardiovascular risk assessment in type 2 diabetes mellitus: comparison of the World Health Organization/International Society of Hypertension risk prediction charts versus UK Prospective Diabetes Study risk engine / H. M. Herath, T. P. Weerathna, D. Umesha // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2015. – Vol. 13 (11). – P. 583–589.
19. IDF Diabetes Atlas IDF Diabetes Atlas, 7th edition, 2015. – <http://www.idf.org/diabetesatlas/6e/Update> 2015.
20. Jr J.W. Treatment of hypertension in diabetes mellitus / J.W. Jr // *Vnitř. Lek.* – 2015. – Vol. 61 (4). – P. 335–339.
21. Kos I. Diabetic nephropathy as a cause of chronic kidney disease / I. Kos, I. Prkačin // *Acta Med. Croatica.* – 2014. – Vol. 68 (12). – P. 375–381.
22. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease / R. Pisani, M.C. Acelayado, E.R. Cartmill [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2012. – Vol. 26 (8). – P. 502–506.
23. Management of resistant arterial hypertension: role of spironolactone versus double blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system / B. Alvarez-Alvarez, M. Abad-Cardiel, A. Fernandez-Cruz [et al.] // *J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 28 (11). – P. 2329–2335.
24. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease / R. Kunz, C. Friedrich, M. Wolbers [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 148 (1). – P. 30–48.
25. Morning hypertension and night non-dipping in patients with diabetes and chronic kidney disease / S.W. Oh, S.Y. Han, K.H. Han [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2015. – Vol. 27 (8). – P. 93–95.
26. Mourad J.J. Blood pressure control, risk factors and cardiovascular prognosis in patients with diabetes: 30 years of progress / J.J. Mourad, S. Le Jeune // *J. Hypertens. Suppl.* – 2008. – Vol. 26 (3). – S7–13.
27. Persistence of antihypertensive effect after missed doses of calcium antagonist with long (amlodipine) vs short (diltiazem) half-life / F.H.H. Leenen, A. Fournery, G. Notman [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 41. – P. 83–88.
28. Prevalence of diabetes mellitus among patients with essential arterial hypertension / J. Chahoud, J. Mrad, A. Semaan [et al.] // *J. Med. Liban.* – 2015. – Vol. 63 (2). – P. 74–80.
29. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension / P. M. Rothwell, S. C. Howard, E. Dolan [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 895–905.
30. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies / S. Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash [et al.] // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 1903–1913.
31. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomized controlled trial / G.L. Bakris, P.A. Sarafidis, M.R. Weir [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375 (9). – P. 1173–1188.
32. Roush G. C. Diuretics for Hypertension: a review and update / G. C. Roush, D. A. Sica // *Am. J. Hypertens.* – 2016. – Vol. 29 (19). – P. 1130–1137.
33. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) / L. V. Franse, M. Pahor, M. Di Bari [et al.] // *J. Hypertens.* – 2000. – Vol. 18 (8). – P. 1149–1154.
34. Stratmann B. Diabetes, prediabetes and cardiovascular risk / B. Stratmann, D. Tschoepe // *Internist (Berl.)*. – 2015. – Vol. 56 (6). – P. 653–661.
35. Thomopoulos C. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension / C. Thomopoulos, G. Parati, A. Zanchetti // *J. Hypertens.* – 2017. – Vol. 35 (5). – P. 922–944.

Резюме

Комбінована антигіпертензивна терапія у хворих на цукровий діабет та артеріальну гіпертензію

Т.М. Бенца

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

У статті наведено дані щодо поширеності артеріальної гіпертензії (АГ) у хворих на цукровий діабет (ЦД) та ризику розвитку ускладнень. Цукровий діабет асоційований з підвищеним ризиком АГ. Артеріальна гіпертензія як супутнє захворювання є у 20–25% хворих на ЦД. Одночасна наявність цих двох захворювань призводить до підвищення кардіоваскулярного ризику. На підставі сучасних рекомендацій розглянуті такі питання, як цільові рівні артеріального тиску (АТ) у хворих на ЦД, у тому числі за наявності діабетичної хвороби нирок, початок медикаментозної антигіпертензивної терапії, вибір антигіпертензивних препаратів. Антигіпертензивні препарати можуть зменшити серцево-судинну захворюваність та смертність. Більшості пацієнтів з АГ необхідно більше одного антигіпертензивного препарату, щоб досягнути цільового рівня АТ. Монотерапія може ефективно знижувати АТ тільки у 20–40% пацієнтів. Комбінована медикаментозна терапія зазвичай потрібна, щоб досягти цільового значення АТ < 130/80 мм рт.ст., визначеного для хворих на ЦД. Комбіноване лікування АГ найбільш часто включає інгібітор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), зокрема інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або блокатор рецепторів до ангіотензину II (БРА). Вони можуть бути комбіновані з низькою дозою перш за все тіазидоподібних діуретиків, блокаторів кальцієвих каналів з нейтральним метаболічним ефектом, подальші варіанти терапії включають додавання блокаторів β-адренорецепторів або α-адренорецепторів.

Ключові слова: цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, комбінована антигіпертензивна терапія

Summary

Combined antihypertensive therapy in patients with diabetes mellitus and arterial hypertension

T.M. Bentsa

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

The article presents the data about incidence rate of arterial hypertension in patients with diabetes mellitus (DM) and risk for development of complications. DM is associated with an increased risk of hypertension. Arterial hypertension as comorbidity is present in 20–25% of patients suffering from DM. Simultaneous presence of these two diseases results in a significant increase of cardiovascular risk. Based on the modern recommendations there were discussed issues of target level for arterial blood pressure (BP) in patients with DM including diabetic kidney disease, the onset of medicated antihypertensive therapy and selection of antihypertensive drugs. Antihypertensive drugs can decrease cardiovascular morbidity and mortality. The majority of hypertensive patients need more than one antihypertensive agent to attain BP targets. Monotherapy can effectively reduce BP only in 20–40% of patients. Combined drug therapy is usually required to achieve the BP target value of <130/80 mmHg defined for patients with diabetes. Combined treatment for hypertension most often include a renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitor such as angiotensin converting enzyme-inhibitors or angiotensin receptor blockers. These can be/must be combined with low dose, primarily thiazide-like diuretics, calcium channel blockers with neutral metabolic effect, and further options include the addition of beta blockers or alpha-1-adrenoreceptor blockers.

Key words: diabetes mellitus, arterial hypertension, Combined antihypertensive therapy