

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ПОИСК ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ — ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРИНДОПРИЛА А/АМЛОДИПИНА

Потешкина Н. Г.

В статье освещены данные о prevalенсе в популяции артериальной гипертензии в сочетании с сахарным диабетом. Представлен обзор современных консенсусных данных к подбору антигипертензивной терапии при лечении артериальной гипертензии, сочетающейся с сахарным диабетом. Аргументированы основные группы препаратов, применяемые при данной терапии. Дополнительно обобщен материал последних сетевых мета-анализов, выполненных по новой технологии Multiple Treatments Meta-analysis (MTM), имеющей в своей основе Bayesian метод. Данный метод позволяет использовать результаты не прямых сравнительных клинических исследований для прямого сравнения различных лекарственных препаратов и режимов. Представлены аргументы о преимуществе использования комбинации ингибитора ангиотензин превращающего фермента и антагониста кальция и обосновано назначение фиксированной комбинации препарата Престанс (Лаборатории Сервье, Франция) в лечении артериальной гипертензии, сочетающейся с сахарным диабетом.

Российский кардиологический журнал 2014, 12 (116): 64–70
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-12-64-70>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, метаболический синдром, Престанс.

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ России, Москва; ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия.

Потешкина Н. Г. — профессор, д.м.н., заведующая кафедрой общей терапии ФДПО.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
nat-pa@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, БАБ — β-адреноблокатор, БРА — блокаторы ангиотензиновых рецепторов II, ВАД — вариальности АД, ВНСД — вновь начавшийся сахарный диабет, Д — диуретики, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОС — общая смертность, ОР — относительный риск, РААС — ренин ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая смертность, СН — сердечная недостаточность, ДИ — доверительный интервал, DALYs — (disability-adjusted life years (DALYs)) количество лет жизни, скорректированных на инвалидность, IDF — International diabetes federation (IDF) Международная диабетическая федерация, Multiple Treatments Meta-analysis (MTM) технология сетевого мета-анализа.

Рукопись получена 16.10.2014

Рецензия получена 20.10.2014

Принята к публикации 27.10.2014

ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS: A QUEST FOR OPTIMAL TREATMENT — AN EXPERIENCE OF PERINDOPRIL A/AMLODIPINE USAGE

Poteshkina N. G.

The article highlights some data on the prevalence of arterial hypertension with diabetes mellitus. A review is provided on the modern consensus data about antihypertensive therapy selection for this combination of diseases. The main groups of drugs are mentioned that are mostly in use for this pathology. Also some new data on the net meta-analyses is highlighted, that are done by the novel Multiple Treatments Meta-analysis (MTM) technology, having Bayesian method in its bases. This method allows to use the results of non-direct comparative clinical trials for direct comparison of different drugs and regimens. It is argued that there are benefits in use a combination of ACE inhibitor and calcium channel blocker, and then fixed dose combination of Prestans ("Les Laboratoires Servier", France) prescription is recommended for arterial hypertension with diabetes treatment.

Russ J Cardiol 2014, 12 (116): 64–70

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-12-64-70>

Key words: arterial hypertension, ischemic heart disease, diabetes mellitus, metabolic syndrome, Prestans.

SBEI HPE Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow; SBHI CCH №52 of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) ответственны за 57% смертности в РФ [1] и за 30% — в мире [2]. Значимой составляющей ССЗ является артериальная гипертензия (АГ), риск развития которой имеет от 80% [3] до 90% [4] взрослого населения в возрасте старше 55–65 лет. Глобальный преваленс АГ составляет 40% [2, 5]. В череде “связанных смертей” (attributable deaths), АГ относится к самому важному фактору и ответственна за 12,8% ежегодной смертности в мире, что в абсолютном выражении соответствует 7,5 миллионам преждевременных смертей/год [2]. В 4,5% случаев АГ относится к заболеваниям,отягощающим течение жизни, что соответствует

64 000 000 лет жизни на инвалидности (disability-adjusted life years (DALYs)) в мире [6]. АГ — основной фактор риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), церебрально-сосудистых заболеваний и сердечной недостаточности (СН) [1, 2, 7, 8]. В 45% случаев АГ ответственна за смертность при ИБС и в 51% случаев — за смертность при инсульте [5].

Сахарный диабет (СД) занимает “почетное” третье место с 6% ответственности за ежегодную “связанную смертность”, что составляет 1,3 миллиона смертей/год [2]. Глобальный преваленс СД в 4 раза меньше, чем АГ и близок к 10% [2]. В менее развитых странах преваленс СД ниже, и составляет 8%. В стра-

нах среднего и высшего экономического развития преваленс повышается до 10% [2].

СД и ССЗ являются взаимоотягощающими факторами [9]. С одной стороны, при СД в 60% причиной смерти является то или иное ССЗ. С другой стороны, риск осложнений ССЗ выше при наличии сопутствующего СД I или II типа [2, 9]. Относительный риск (ОР) начала проявлений ССЗ на 32% выше у женщин, чем у мужчин (1,56 против 1,24, $p=0,03$) [10, 11]. При гликемии 8,3–10,8 ммоль/л, в сравнении с 3,8–5,9 ммоль/л в прогностическом периоде 12 лет ОР развития ССЗ выше на 27% (1,27 (1,09–1,48, ДИ 95%), где ДИ — доверительный интервал [11]. В ряде исследований указывается, что риск ССЗ в ~10 раз выше при наличии СД, чем в остальной популяции [10]. В Европейском эпидемиологическом исследовании DECODE установлено, что в периоде 11 лет уровень глюкозы $>7,0$ ммоль/л у больных СД проводит к линейному росту ОР смертности от ССЗ в 1,6 раз (1,3–1,9, ДИ 95%) [12]. Наличие СД в 5-летней перспективе достоверно увеличивает риск развития резистентной АГ на 69% (1,69 (1,40–2,04, ДИ 95%), $p<0,001$), тогда как каждый ммоль/л повышения уровня гликемии этот риск увеличивает на 5% (1,05 (1,01–1,09, ДИ 95%, $p=0,013$) [13]. АГ в 3 раза чаще наблюдается у лиц с СД [9] и, как правило, сопутствует СД II типа [14]. При интенсивном лечении СД (наблюдения 5,3 года) риски развития ССЗ сохранялись, но значительно снизились [14] — в частности, риск развития АГ снизился на 24% [10].

По данным 30-летнего наблюдения (1972–2000гг, 23 751 пациент СД I типа), выполненного в Великобритании, установлено, что во всех возрастных группах (каждая декада, начиная с 20 лет) смертность от ИБС у больных СД I типа была в несколько раз выше [15]. Среди мужчин рост смертности, в сравнении с общепопуляционным, составил 11,8 ($p<0,001$); 8,0 ($p<0,001$); 7,5 ($p<0,001$); 4,4 ($p<0,001$); 3,6 ($p<0,001$); 2,2 ($p<0,01$); 4,5 ($p<0,001$). Среди женщин значения были в 2–6 раза больше, чем у мужчин, 44,8 ($p<0,001$); 41,6 ($p<0,001$); 18,3 ($p<0,001$); 7,2 ($p<0,001$); 5,9 ($p<0,001$); 5,3 ($p<0,001$); 8,8 ($p<0,001$) [15]. Консолидированное мнение о взаимовлиянии СД и ССЗ представлено в заключительном документе Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению СД в 2007г, в котором сказано, что риск развития ССЗ у мужчин с СД в 2–3 раза, а у женщин в 3–5 раз выше, чем у лиц без СД (I, A) [9]. Частота сердечно-сосудистой смертности (ССС) в 3,4 раза выше при наличии СД, чем без СД (5,4% против 1,6%) [9].

Внимание к негативному синергичному влиянию избыточного уровня сахара на сердечно-сосудистое здоровье настолько велико, что в США приняты следующие лозунги, доступные простому жителю: “Много сахара делает нас не только больными жи-

рением, но и больными ССЗ” [16]. Все это согласуется с основной стратегической концепцией “Идеального сердечно-сосудистого здоровья” (Ideal cardiovascular health), в которой контроль нормального уровня артериального давления (АД), как и контроль гликемии — два из трех идеальных факторов здоровья, которые необходимо самым внимательным образом отслеживать [7, 8].

Лечение неосложненной АГ напрямую сопрягается с проблемой СД [9]. О влиянии антигипертензивной терапии (АГТ) на развитие СД стало известно, по крайней мере, с 1958г [17, 18]. Известно, что 15–18% пациентов с АГ “глюкозо-неустойчивы” [19]. Это близко к общим цифрам нарушенного гомеостаза глюкозы, который в ЕС охватывает ~15% лиц среднего возраста и ~35–40% лиц пожилого возраста [9]. У лиц, получающих АГТ частота вновь начавшегося СД (ВНСД) как СД I типа составляет от 1,9% [20] до 3% в год [10], а СД II типа — у 5,8% (в сроки 6 лет) [20].

Контроль АД у пациентов, страдающих АГ в сочетании с СД, требуется обязательно (I, B) [14, 21]. Однако с точки зрения достижения целевых цифр АД, в последние годы произошло некоторое смещение акцентов. Если в прежних руководствах постулировалось, что в целях профилактики нефропатии целевые цифры АД при СД должны находиться в пределах $<130/80$ мм рт.ст. (I, A) [9, 14], то в настоящее время считают, что нет доказанной необходимости в обязательном порядке достигать этих цифр. В Европейских рекомендациях 2013г (ESH/ESC Guidelines, 2013г) у больных АГ в сочетании с СД целевое систолическое АД (САД) <140 мм рт.ст. (I, A), а целевое диастолическое АД (ДАД) <85 мм рт.ст. (I, A) [21]. В стандартах терапии СД (США, 2013г) отмечено, что избыточных фармакологических усилий для снижения АД $<140/90$ мм рт.ст. следует избегать, учитывая, что для этого необходимо принимать препараты в больших дозах и с возможно большим набором неблагоприятных эффектов [10, 14]. Поддерживать более низкое АД $<130/80$ мм рт.ст. рекомендуется только у более молодых пациентов [10, 14]. В Американских рекомендациях (JNC 8, 2014г, рекомендация 5) указано, что начало фармакологического лечения АГ у лиц с СД старше 18 лет необходимо начинать, если АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. и цель терапии — добиться АД $<140/90$ мм рт.ст. (E) [22]. Необходимость снижения АД до уровня $120/80$ мм рт.ст. недостаточно обоснована [22]. Это — экспертная позиция, так как собранные к настоящему времени данные либо спорны, либо недостаточны для придания им большей силы. Безусловно, первым шагом АГТ должно быть изменение стиля жизни с немедикаментозными мероприятиями, которые могут позволить снизить АД [1, 2, 6, 8, 14, 21].

Несмотря на большой объем исследований, практически невозможно обеспечить попарное прямое

сравнение монотерапевтических и комбинированных режимов АГТ для выбора оптимальной и безопасной схемы АГТ. Внедрение новых методик статистического анализа позволяет приблизиться к решению этой проблемы. В начале XXI века начато использование новой технологии сетевого мета-анализа, Multiple Treatments Meta-analysis (МТМ) имеющей в своей основе Bayesian метод. Этот метод позволяет сохранять прямые сравнения в каждом рандомизированном исследовании и добавлять к ним данные непрямых сравнительных клинических исследований для последующего прямого сравнения различных лекарственных препаратов и режимов. В частности, этот подход как раз и позволяет проводить сравнения таких групп препаратов, которые ранее не сравнивались напрямую в клинических исследованиях. Основные результаты использования этой технологии по подбору АГТ при АГ и СД, представлены в этой статье.

В поиске оптимальной АГТ у больных СД существует несколько аспектов. Во-первых, подбор АГТ, минимизирующий риск развития ВНСД. Во-вторых, подбор АГТ уже при наличии у больного СД. Все эти вопросы являются зоной повышенного интереса и, если решения не найдены, то некоторые тенденции, полезные практическому врачу, можно изложить уже сейчас.

В литературе приводятся данные, что АГТ потенциально может способствовать развитию СД и/или ухудшать его течение у определенной категории пациентов. Это во многом связано с класс-эффектом ряда антигипертензивных препаратов (АГП) [17, 20]. Вместе с тем, отдельные группы препаратов имеют определенные особенности, позволяющие им выгодно представлять свои свойства как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии. Большинство пациентов с АГ получает комбинированную АГТ [23]. В ряде исследований и рекомендаций, в том числе и в Европейских рекомендациях 2013г, пациентам с СД рекомендована комбинированная АГТ (I, A), включающая блокаду активности ренин ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), (I, A). Обязательно назначение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) [9, 14, 21, 24, 25] как наиболее эффективных в отношении снижения протеинурии. Исключение составляют беременные с АГ и СД, которым любая блокада РААС противопоказана [14].

International Diabetes Federation (IDF) 2012г отдает предпочтение комбинациям ИАПФ+антагонист кальция (АК) и ИАПФ+диуретик (Д) [25]. В отношении ИАПФ, помимо их очевидной эффективности в снижении риска развития ССЗ и их исходов, отмечено также и предотвращение развития ВНСД [18, 24, 26-28]. По мнению IDF, блокаторы РААС —

ИАПФ и БРА (I, A) — единственно рекомендованные препараты в качестве меры гемодинамической нефропротекции у больных СД II типа [9, 10, 14, 25]. При этом одновременное назначение ИАПФ и БРА не рекомендуется (III, B) [21, 22, 25]. Это согласуется с европейскими 2013г [21] и американскими 2014г [22] рекомендациями. В этих документах, с целью нефропротекции, в качестве базовой терапии СД рекомендуется применение или ИАПФ или БРА [18, 24-26, 28], тогда как АК и тиазидовые/тиазидоподобные Д рассматриваются как дополнительные препараты [21, 27]. АК интактны в профилактике нефропатии [24, 26].

При начале терапии АГ необходимо учитывать риск развития СД у этих больных. По материалам исследования Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA, 14 210 пациентов), при терапии АГ как неблагоприятное, с точки зрения риска развития ВНСД, можно рассматривать наличие двух факторов. Это исходно повышенный уровень глюкозы крови >5 ммоль/л и высокий индекс массы тела [29]. Наиболее сильным предиктором развития ВНСД являлся исходный уровень глюкозы. При уровне >5 ммоль/л каждое его увеличение на 1 ммоль/л предполагал рост риска развития ВНСД в 5,8 раза (5,8 (5,24-6,42, ДИ 95%), $p<0,001$). Наибольший риск проявлялся в первый год, составив 9,72 (8,06-11,72, ДИ 95%). К 5-му году исследования риск был ниже: 1,88 (1,25-2,83, ДИ 95%). Индекс массы тела увеличивал риск развития ВНСД на 49% на каждые 5 единиц, превышающих показатель 35 кг/м^2 (1,49 (1,38-1,62, ДИ 95%), $p<0,001$). Авторы не отметили влияние возраста на развитие ВНСД [29]. Результаты ASCOT-BPLA [29] согласуются с данными других авторов [20, 30], которые также сообщали, что основным предиктором развития ВНСД является исходный уровень гликемии.

Комбинация ИАПФ+АК имеет преимущества с точки зрения меньшей частоты развития ВНСД. Так, в перспективе 5,5 лет ИАПФ+АК (perindopril+amlodipine), как один из базовых режимов АГТ, вызывал развитие ВНСД у 8,0% пациентов, тогда как режим терапии, основанный на β -адреноблокаторе (БАБ)+Д (атенолол+тиазидный диуретик) — у 11,4% [29]. При сравнении двух режимов АГТ установлено, что режим ИАПФ+АК имеет на 34% (0,66 (0,59-0,74, ДИ 95%), $p<0,001$) меньший риск развития ВНСД, чем режим БАБ+Д [29]. Активным препаратом авторы считают периндоприл, тогда как амлодипин играет пассивную роль. В практическом плане можно сказать, что в сроки >5 лет режим ИАПФ+АК (perindopril+amlodipine) позволяет профилировать развитие ВНСД у 1 пациента из 30 [29]. Другие исследования подтверждают такой подход, относя комбинацию ИАПФ+АК к наиболее бла-

гоприятной в отношении профилактики развития ВНСД [19]. По мнению Magre M., ИАПФ снижают риск развития ВНСД на 15% (0,86 (0,78-0,95, ДИ 95%)) относительно плацебо, тогда как АК, в сравнении с другими АГП, нейтральны в отношении риска развития ВНСД, как у женщин 1,08 (0,92-1,26, ДИ 95%), так и у мужчин 1,03 (0,83-1,28, ДИ 95%) [26].

Elliott W.J. et al. выполнили сетевой мета-анализ о влиянии начальной АГТ на развитие ВНСД [18]. Данные анализа показывают, что в сравнении с Д, БРА снижают ОР развития ВНСД на 43% (0,57 (0,46-0,72, ДИ — 95%), $p<0,001$). У ИАПФ этот показатель составил 33% (0,67 (0,56-0,80, ДИ 95%), $p<0,001$), у АК — 25% (0,57 (0,62-0,90, ДИ — 95%), $p<0,002$), у плацебо — 23% (0,77 (0,63-0,94, ДИ — 95%), $p<0,009$) и, наконец, у БАБ — 10% (0,90 (0,75-1,09, ДИ — 95%), $p<0,3$ (недостаточно)), что практически уравнивает шансы БАБ с Д [18]. Авторы считают, что ИАПФ рационально подразделить на две генерации: “старые” — captopril, enalapril, lisinopril, и “новые”, к которым относится периндоприл. Раздельная обработка этих подгрупп показала, что “новая” генерация ИАПФ снижает риск появления ВНСД на 58% (0,42 (0,31-0,57, ДИ — 95%)), тогда как “старая” генерация ИАПФ менее эффективна: снижает риск только на 29% (0,71 (0,56-0,89, ДИ — 95%)) [18], что сопоставимо с результатами других исследований [24, 27-29]. Результаты в отношении АК близки к плацебо [18] и говорят об интактности АК для риска развития ВНСД, что соответствует данным других авторов [24, 26].

По результатам мета-анализа Danchin N. [27], применение периндоприла позволяет уменьшить риск развития ВНСД на 23% (0,77 (0,68-0,88, ДИ — 95%), $p<0,001$), в сравнении с плацебо. Помимо этого эффекта установлено, что периндоприл способствует снижению частоты реваскуляризации миокарда на 8% (0,92 (0,87-0,98, ДИ — 95%), $p=0,008$), снижению ССС — на 19% (0,81 (0,73-0,90, ДИ — 95%)), снижению частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) — на 18% (0,82 (0,75-0,89, ДИ — 95%)), инсульта — на 23% (0,82 (0,66-0,88, ДИ — 95%)), внезапной смерти — на 42% (0,58 (0,41-0,84, ДИ 95%)), госпитализации при СН — на 24% (0,76 (0,68-0,88, ДИ — 95%)), при этом $p<0,001$ во всех случаях [27].

Данные о “класс-эффектах” АГТ на развитие ВНСД подтверждаются и в другом сетевом мета-анализе [28]. Fretheim A. et al. [28], сравнивая комбинации ИАПФ+АК и ИАПФ+Д в отношении опасности развития ВНСД, определили: ИАПФ на 11% реже (0,89 (0,73-1,10, ДИ — 95%)), чем АК, вызывают развитие ВНСД, а Д — на 43% чаще (1,43 (1,12-1,83, CrI 95%)), чем ИАПФ. Из класса Д в данном мета-анализе присутствуют исследования с преимущественным применением тиазидных диуретиков — таких, как гидрохлортиазид, давших вышеуказанный результат. Более детальное изучение результатов показало,

что наиболее безопасными и благоприятными в лечении АГ у больных СД II типа являются indapamide [30] и chlorthalidone в малых дозах [31]. В частности, в исследовании ADVANCE [32], установлено, что назначение фиксированной комбинации ИАПФ+Д (perindopril+indapamide), в сравнении с плацебо, снизило ОР ССС на 18% (0,82 (0,68-0,98, ДИ — 95%), $p<0,03$), ОР общей смертности (ОС) снизился на 14% (0,86 (0,75-0,98, ДИ — 95%), $p<0,03$), а ОР почечных осложнений — на 21% (0,79 (0,73-0,85, ДИ — 95%), $p<0,0001$). Это означает, что в период >5 лет данная АГТ позволяет сохранить 1 жизнь из 79 больных АГ с СД II типа [32].

В целях минимизации риска развития ВНСД обосновано применение Д в минимально эффективных дозах в составе АГТ, как меры предотвращения осложнений ССЗ [33]. Standards of medical care in diabetes (США, 2013г) в лечении СД поддерживают назначение Д (как третьего компонента) в составе многокомпонентной (в т.ч., 4-х компонентной), схемы АГТ при резистентной АГ [14]. По мнению Grossman E., использовать Д в составе АГТ, особенно при риске развития ВНСД, нужно в минимально эффективных дозах и только в случае недостижимости целевых уровней АД другими препаратами [30]. Основанием для такого подхода является сравнительное исследование Д и АК, в котором установлено, что Д на 27% чаще (1,27 (1,05-1,57, CrI 95%)) вызывают развитие ВНСД. В связи с этим, комбинации ИАПФ+АК имеют значительные преимущества с точки зрения безопасности по влиянию на углеводный обмен [28].

Кроме этого, комбинация ИАПФ+АК может рассматриваться как наиболее оптимальная и в отношении предотвращения неблагоприятных конечных кардиоваскулярных событий [24], в том числе и за счет сохранения путей деградации брадикинина [34]. Оценка эффективности и безопасности данной комбинации в сравнении с ИАПФ+Д была выполнена в исследовании Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients LIVING with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) [23]. В течение 42 недель терапия ИАПФ+АК снизила риск неблагоприятных конечных кардиоваскулярных событий на 20% выше (0,80 (0,62-1,03, ДИ 95%)), чем комбинация ИАПФ+Д ($p<0,001$) [23].

По данным сетевого мета-анализа, выполненного Wu Hon-Yen, комбинация ИАПФ+АК, в сравнении с плацебо, является наиболее предпочтительной как с точки зрения профилактики развития ВНСД, так и с точки зрения эффективности в предотвращении ОС у больных АГ в сочетании с СД [24]. Терапия ИАПФ+АК снижала ОР развития ОС на 49% (0,51 (0,15-1,35, ДИ — 95%)). Для сравнения, комбинация ИАПФ+Д против плацебо, снижала ОР развития ОС на 14% (0,86 (0,59-1,26, CrI 95%)) [24].

Сравнение комбинаций ИАПФ+АК и ИАПФ+Д у больных АГ в сочетании с СД показало преимущество комбинации ИАПФ+АК перед ИАПФ+Д в снижении ОР ОС на 50% (0,50 (0,05-5,53, СгI 95%)). Комбинация ИАПФ+АК на 44% превосходила монотерапию ИАПФ (0,56 (0,16-1,95, СгI 95%)) и на 33% — АК (0,67 (0,18-2,43, СгI 95%)) [24].

При АГ в сочетании с СД или с ВНСД критически важным является сохранение функции почек [14, 21], поэтому нефропротекция — одна из приоритетных задач при выборе схемы АГТ [21]. Это особенно важно с учетом прямой связи между поражением почек при СД и развитием ССЗ [10]. При инициации АГТ риск начального проявления нефропатии лучше всего профилактирует назначение ИАПФ, которые снижают ОР на 42% (0,58 (0,32-0,90, ДИ — 95%)). Далее следуют БРА, снижающие ОР на 24% (0,76 (0,47-1,32, ДИ — 95%)). Комбинированная терапия ИАПФ+Д привела к увеличению риска начальных проявлений нефропатии на 22% (1,22 (0,49-3,03, СгI 95%)) [24].

Конечная стадия почечной недостаточности лучшим образом профилактируется ИАПФ (0,71 (0,39-1,28, ДИ — 95%)) и БРА (0,73 (0,43-1,25, ДИ — 95%)). АК практически интактны в этом отношении (1,01 (0,54-1,90, ДИ — 95%)). Комбинация ИАПФ+Д увеличила риск на 20% (1,20 (0,50-2,93, ДИ — 95%)) [24]. В работе Wu Hon-Yen [24] напрямую не тестировалась комбинация ИАПФ+АК в отношении профилактики конечной стадии почечной недостаточности. Косвенно сравнивая вышеперечисленные данные, можно предположить, что сочетание ИАПФ+АК будет предпочтительнее ИАПФ+Д у пациентов с СД и риском развития диабетической нефропатии.

В настоящее время у больных АГ в сочетании с СД широко применяется фиксированная комбинация ИАПФ+АК (perindopril+amlodipine) — препарат Престанс (Лаборатории Сервье, Франция) в разнородной линейке. Престанс имеет доказанные гипотензивные свойства с эффективностью контроля АД в 85%-86% — 91,4% [35-39, 43]. Важно отметить, что частота достижения целевого АД при терапии Престансом у лиц с СД составила 76% [40].

В международном проекте с Регистром ВАД (вариабельность АД), в российской части исследования установлено, что Престанс эффективен как в снижении САД/ДАД, так и в снижении вариабельности АД. В исследовании NHANES III установлен безопасный порог межвизитной вариабельности САД, который составил 4,8 мм рт.ст. Ниже этого порога риск развития инсульта снизился на 23%, а риск коронарных осложнений — на 13% [41]. В российской части Регистра ВАД снижение как САД/ДАД, так и вариабельности АД, коснулось и пациентов с АГ в сочетании с СД [42]. Через 12 месяцев уровень САД/ДАД ($160 \pm 14,3/92 \pm 8,6$ мм рт.ст.) был

снижен на $27 \pm 11,2/10 \pm 3,9$ мм рт.ст., $p < 0,01$. Важно отметить, что межвизитная вариабельность САД снизилась на 8,9 мм рт.ст. (с 12,5 мм рт.ст. до 3,5 мм рт.ст.). Это достоверно больше, чем при применении иной АГТ ($-2,6$ мм рт.ст.), $p < 0,01$ [42]. Результаты Регистра ВАД по влиянию Престанса на вариабельность АД согласуются с данными исследования КОН-СТАНТА. Межвизитная вариабельность АД исходно была высокой (САД/ДАД — 13,2/6,7 мм рт.ст.) и снизилась к концу наблюдения до 3,4/2,4 мм рт.ст. ($p < 0,0001$) при основном снижении ВАД в течение первого месяца наблюдения [38]. Вариабельность АД была ассоциирована с исходно более высоким значением АД, а также наличием у больных большей массы тела и сопутствующего СД II типа [38]. Таким образом, оба исследования показывают позитивное влияние Престанса на снижение межвизитной вариабельности АД, в том числе и у пациентов с АГ в сочетании с СД.

В отношении Престанса можно говорить о метаболической нейтральности этой комбинации [43, 44]. После терапии в течение 4 недель не получено достоверных данных об изменениях уровня липидов крови и гликемии (41,7% больных АГ с сопутствующим СД) [44]. Также отсутствовали изменения показателей креатинина и скорости клубочковой фильтрации [43, 44]. Эти данные особенно важны при выборе терапии для пациентов с АГ и сопутствующим СД и метаболическим синдромом.

Фиксированная комбинация препарата Престанс имеет существенные преимущества перед свободными комбинациями. В мета-анализе Gupta A. K. et al. [45] показано, что при применении фиксированной комбинации на 30% достигается лучший контроль САД/ДАД (ниже на 4,1/3,1 мм рт.ст.) и на 20% меньше побочных явлений (0,80 (0,58-1,11, ДИ — 95%), $p = 0,19$). Больные, получающие комбинированную терапию, имеют на 21% (1,21 (1,03-1,43, ДИ — 95%), $p = 0,02$) лучшую приверженность и на 54% (1,54 (0,95-2,49, ДИ — 95%), $p = 0,08$) дольше применяют выбранный режим АГТ [45]. В российских исследованиях отмечается высокая приверженность больных к терапии препаратом Престанс с очень незначительным выбытием больных из исследований вследствие неблагоприятных проявлений (0,9% [38] и 2% [40]).

Для больных АГ в сочетании с СД или при развитии ВНСД комбинация ИАПФ+АК, входящая в состав препарата Престанс, актуальна в рамках профилактики развития ИБС, инсульта [46], а также СН [47].

Стоимость лечения Престансом для больного АГ составила, в среднем, $955,15 \pm 849,96$ руб/чел/мес, что было дороже на 69%, чем предшествующее 12-недельное лечение другими препаратами ($566,78 \pm 432,70$ руб/чел/мес). Однако эффективность

контроля АД была выше, 85-86-91,4% [35-39, 43] против 22% при ранее выполнявшейся терапии [48, 49]. В связи с эффективностью применения Престанса затраты системы здравоохранения на дополнительные визиты к врачу, вызовы скорой медицинской помощи, затраты на госпитализацию, оказались существенно ниже [50]. При терапии препаратом Престанс на стоимость фармакологического лечения приходится 90,6% затрат, тогда как в иных схемах АГТ — только 20,6% [50]. Терапия данной фиксированной комбинацией позволит снизить затраты на непрямые фармакологические мероприятия в 4,4 раза [50].

Литература

- Cardiovascular Therapy and Prevention. National recommendations. Developed by the Committee of experts GFCF, M. 2011. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2011; 10 (6), Supl. 2: 3-64. Russian (Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Национальные рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов ВНОК, М. 2011. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2011; 10 (6), Приложение 2: 3-64).
- Mendis S, et al. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. Published by the World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization. World Health Organization, Geneva 2011. Available on the WHO web site (www.who.int). World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland.
- He FJ, MacGregor GA. Blood pressure is the most important cause of death and disability in the world. *European Heart Journal Supplements* (2007) 9 (Supplement B), B23-B28 doi:10.1093/eurheartj/sum005.
- Vasan RS, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham heart study. *JAMA* 2002; 287: 1003-10.
- A global brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis. © World Health Organization 2013. Are available on the WHO web site (www.who.int) World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland. Document number : WHO/DCO/WHO/2013.2.
- Prevention of Cardiovascular Disease Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. World Health Organization, 2007.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. AHA Statistical Update. Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 127: e6-e245.
- Appel LJ, Frohlich ED, Hall JE, et al. AHA Presidential Advisory. The Importance of Population-Wide Sodium Reduction as a Means to Prevent Cardiovascular Disease and Stroke. A Call to Action From the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1138-43.
- Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases 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 diseases: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136.
- de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* September 23, 2014 130: 1110-30.
- Levitan B, et al. Is non-diabetic hyperglycaemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Archives of Internal Medicine*, 2004, 164(19): 2147-55.
- The DECODE Study Group. Is the Current Definition for Diabetes Relevant to Mortality Risk From All Causes and Cardiovascular and Noncardiovascular Diseases? *Diabetes Care* March 2003 26: 688-696; doi:10.2337/diacare.26.3.688.
- Gupta AK, Nasothimiou EG, Changa CL, et al. on behalf of the ASCOT investigators Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo- Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *Journal of Hypertension* 2011, 29: 000-000 doi:10.1097/HJH.0b013e32834a8a42.
- Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care*. 2013; 36(Suppl 1): S11-66.
- Laing SP, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*, 2003, 46(6): 760-5.
- Schmidt LA. New Unsweetened Truths About Sugar. *JAMA Intern Med*. 2014; 174(4): 525-6.
- Zillich AJ, et al. Thiazide Diuretics, Potassium, and the Development of Diabetes: A Quantitative Review. *Hypertension* 2006; 48: 219-24.
- Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-7.
- Karagiannis A, Tziomalos K, Pagourelis ED, et al. Effect of Antihypertensive Drug-Associated Diabetes on Cardiovascular Risk. *Hellenic J Cardiol* 2010; 51: 195-9.
- Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension*. 2004; 43: 963-9.
- Mancia G. 2013 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). *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehi151.
- James PA, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. Published online December 18, 2013. doi:10.1001/jama.2013.284427
- Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., et al. for the ACCOMPLISH Trial Investigators Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-2428.
- Wu Hon-Yen et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347:f6008 doi: 10.1136/bmj.f6008 (Published 24 October 2013) Page 1 of 15.
- Clinical Guidelines Task Force Global Guideline for Type 2 Diabetes INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF), 2012, © International Diabetes Federation, 2012 ISBN 2-930229-43-8 This document is also available at www.idf.org
- Marre M., Leye A. Effects of perindopril in hypertensive patients with or without type 2 diabetes mellitus, and with altered insulin sensitivity. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2007 4: 163. DOI: 10.3132/dvdr.2007.037
- Danchin N. Which patients would benefit the most from the perindopril-amlodipine combination? *Eur Heart J Suppl* (2008) 10 (suppl G): G29-G35. doi: 10.1093/eurheartj/sun027
- Fretheim A., Odgaard-Jensen J., Brørs O., et al. Comparative effectiveness of antihypertensive medication for primary prevention of cardiovascular disease: systematic review and multiple treatments meta-analysis. *BMC Medicine* 2012; 10: 33-47.
- Gupta AK, Dahlöf B, Dobson J, et al. Determinants of new-onset diabetes among 19,257 hypertensive patients randomized in the ASCOT-BPLA trial and the relative influence of antihypertensive medication. *Diabetes Care* 2008; 31: 982-8.
- Grossman E, Verdecchia P, Shamiss A, et al. Diuretic Treatment of Hypertension. *Diabetes Care*. 2011; 34: S313-S9.
- Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, et al. for the ALLHAT Collaborative Research Group Fasting Glucose Levels and Incident Diabetes Mellitus in Older Nondiabetic Adults Randomized to Receive 3 Different Classes of Antihypertensive Treatment. A Report From the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) *Arch Intern Med*. 2006; 166: 2191-201.
- 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.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534-44.
- Ruschitzka F, Taddei S. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: first-line agents in cardiovascular protection? *Eur Heart J*. 2012; 33: 1996-8.
- Karpov YA, Gorbunov VM, Deev AD — on behalf of the participants of the research PRORYV 2. Research PRORYV 2: effects of a fixed combination of perindopril/amlodipine on blood pressure measured in the doctor's office, with daily monitoring and self-management in patients with uncontrolled arterial hypertension. *Atmosphere. News of cardiology*. 2014; 1: 1-6. Russian (Капнов Ю.А., Горбунов В.М., Деев А.Д. от имени участников исследования ПРОРЫВ 2. Исследование ПРОРЫВ 2: влияние фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин на артериальное давление, измеренное в кабинете врача,

- с помощью суточного мониторинга и самоконтроля, у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. Атмосфера. Новости кардиологии. 2014; 1: 1-6).
36. Karpov YA, Deev AD — on behalf of the physicians participating PRORV Uncontrolled hypertension — new opportunities in solving the problems of increasing the effectiveness of treatment. *Cardiology*. 2012; 2: 29-35. Russian (Карпов Ю. А., Деев А. Д. — от имени врачей-участников программы ПРОРВ Неконтролируемая артериальная гипертензия — новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения. *Кардиология*. 2012; 2: 29-35).
 37. Karpov YA — on behalf of the physicians participating PRORV. The achievement of target blood pressure in patients with uncontrolled arterial hypertension when translating from mono — or combination therapy with fixed combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and a calcium antagonist. *Arterial hypertension*. 2012; 6: 484-90. Russian (Карпов Ю. А. — от имени врачей-участников программы ПРОРВ. Достижение целевого артериального давления у больных неконтролируемой артериальной гипертензией при переводе с моно- или комбинированной терапии на фиксированную комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция. *Артериальная гипертензия*. 2012; 6: 484-90).
 38. Kobalava JD, Kotovskaya YuV, Troizkaya EA, et al. — on behalf of the physicians participating CONSTANTA. The influence of a fixed combination of perindopril/amlodipine on inter — and inter-visit variability in blood pressure and heart rate in real clinical practice in the Russian Supervisory program CONSTANTA. *Kardiologiia* 2014; 54, 1: 34-40. Russian (Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Троицкая Е. А., и др. от имени врачей — участников программы КОНСТАНТА. Влияние фиксированной комбинации периндоприла А/амлодипина на меж- и внутривизитную вариабельность артериального давления и частоты сердечных сокращений в реальной клинической практике в Российской наблюдательной программе КОНСТАНТА. *Кардиология* 2014; 54, 1: 34-40).
 39. Poteshkina NG. Combined preparation of perindopril and amlodipine in the treatment of hypertension: an efficient, safe, optimally. *Consilium Medicum*. 2014; 5: 10-4. Russian (Потешкина Н. Г. Комбинированный препарат периндоприла и амлодипина в лечении артериальной гипертензии: эффективно, безопасно, оптимально. *Consilium Medicum*. 2014; 5: 10-4).
 40. Kobalava JD, Kotovskaya YuV, Lukianova EA. Combination therapy of hypertension with the use of a fixed combination of perindopril arginine/amlodipine in real clinical practice: the organization and main results of the program CONSTANTA. *Kardiologiia* 2013; 6: 25-34. Russian (Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Лукьянова Е. А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. *Кардиология* 2013; 6: 25-34).
 41. Rothwell PM, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet*. 2010; 375: 895-905.
 42. Ostroumova OD. First results of the Russian database international prospective observational case variability of blood pressure in patients with arterial hypertension. *Systemic hypertension*. 2014; 4: 2-8. Russian (Остроумова О. Д. Первые результаты российской базы данных международного проспективного наблюдательного регистра вариабельности артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2014; 4: 2-8).
 43. Poteshkina NG, Khashiyeva FM, Pravdivtseva EC. Combination therapy in patients with arterial hypertension. *Arterial hypertension*. 2011; 17, 3: 1-4. Russian (Потешкина Н. Г., Хашиева Ф. М., Правдивцева Е. В. Комбинированная терапия больных с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2011; 17, 3: 1-4).
 44. Poteshkina NG, Khashiyeva FM, Pravdivtseva EC. Combination therapy is a significant step forward in the treatment of hypertension. *Vrach*, 2012; 3: 39-42. Russian (Потешкина Н. Г., Хашиева Ф. М., Правдивцева Е. В. Комбинированная терапия — значительный шаг вперед в лечении артериальной гипертензии. *Врач*, 2012; 3: 39-42).
 45. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents: A Meta-Analysis. *Hypertension*. 2010; 55: 399-407.
 46. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension*. 2005; 46: 386-92.
 47. Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, et al. Blood pressure reduction and renin-angiotensin system inhibition for prevention of congestive heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* (2009) 30 (6): 679-688. doi: 10.1093/eurheartj/ehn575.
 48. Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, et al. Epidemiology of hypertension in Russia. The results of the Federal monitoring 2003-2010. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 10(1): 9-13. Russian (Оганов Р. Г., Тимофеева Т. Н., Колтунов И. Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2011; 10(1): 9-13).
 49. Karpov YA. European guidelines on the diagnosis and treatment of hypertension 2013: new target level of blood pressure and how to achieve it in actual practice. *Atmosphere. News of cardiology*, 2013; 3: 2-8. <http://atm-press.ru> Russian (Карпов Ю. А. Европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2013 г.: новый целевой уровень артериального давления и как его достичь в реальной практике. *Атмосфера. Новости кардиологии*, 2013; 3: 2-8. <http://atm-press.ru>).
 50. Tarlovskaya EI, Malchikova SV. Comparative analysis of the total cost of illness of patients with arterial hypertension in an open multicenter observational program PRORV. *Russ J Cardiol* 2012; 6(98): 78-83. Russian (Тарловская Е. И., Мальчикова С. В. Сравнительный анализ "общей стоимости болезни" пациентов с артериальной гипертензией в рамках открытой многоцентровой наблюдательной программы "ПРОРВ". *Российский кардиологический журнал* 2012; 6 (98): 78-83).