

Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов и управление риском развития нефропатии при сахарном диабете 2-го типа

В.В. ФОМИН

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ, 119992 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Fixed Dose Combinations of Antihypertensive Drugs and Management of Risk of Development Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus

V.V. FOMIN

I.M. Sechenov First Moscow Medical State University, ul. Trubetskay 8 str. 2, 119992 Moscow, Russia

Значение снижения артериального давления (АД) как одного из основных инструментов управления риском развития органных поражений при сахарном диабете (СД) 2-го типа в настоящее время не подлежит сомнению, и в целом с этой точки зрения в качестве одного из решающих доказательств по-прежнему могут рассматриваться результаты исследования UKPDS [1]. Несмотря на то что результаты некоторых контролируемых клинических исследований, опубликованные в течение последних 5 лет [2], стали основанием для очередной дискуссии на тему о том, насколько необходимо максимально возможное снижение АД при СД 2-го типа и в целом нужны ли для пациентов этой категории особые нормативы целевого АД, нет оснований полагать, что избежать появления признаков органного поражения у них можно без помощи антигипертензивных препаратов. Очевидно, что в тактике ведения больного СД 2-го типа в ближайшее время не будет «революционных» изменений, и основные позиции общепринятых рекомендаций экспертов [3] останутся прежними.

Проблема диабетической нефропатии стала самостоятельным объектом крупных клинических исследований в силу ряда обстоятельств: во-первых, стали очевидными ее эпидемическая распространенность и лидирующая роль в структуре причин терминальной стадии почечной недостаточности; во-вторых, ее признаки, в частности, микроальбуминурия (МАУ) — сравнительно ранний и потенциально устранимый фактор — могут рассматриваться как один из наиболее надежных маркеров неблагоприятного долгосрочного прогноза; с практических позиций можно говорить о том, что среди всех больных СД 2-го типа риск смерти максимален, а ожидаемая продолжительность жизни минимальна у тех, у кого удастся обнаружить признаки поражения почек. Следует подчеркнуть, что это утверждение может быть с полным основанием экстраполировано и на общую популяцию: крупные эпидемиологические исследования [4] и выполненные на их основании мета-анализы [5] четко показали, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) максимален при наличии признаков хронической болезни почек (ХБП) — альбуминурии и/или снижения расчетной

скорости клубочковой фильтрации. Подобных пациентов очень много: названные признаки ХБП удается выявить у 5—15% представителей общей популяции в зависимости от этнического и возрастного состава обследованных [6]. В свою очередь артериальная гипертензия (АГ) и СД 2-го типа, особенно в сочетании, сохраняют позиции лидеров среди детерминант ХБП в общей популяции [7, 8], в связи с чем значение контролируемых клинических исследований, направленных на совершенствование тактики ее предупреждения у данной больных категории, весьма велико.

Какие результаты контролируемых клинических исследований, в которых оценивалась «почечная» составляющая эффективности антигипертензивных препаратов при СД 2-го типа, можно считать не подлежащими пересмотру? Прежде всего, результаты тех исследований, которые продемонстрировали способность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента — АПФ (например, одно из наиболее ранних — EUCLID [9]) и, несколько позже, блокаторов рецепторов ангиотензина II (хорошо известные RENAAL [10], IDNT [11] и др.) существенно уменьшать экскрецию альбумина с мочой. Динамика этого показателя была достоверно сопряжена с увеличением **почечной выживаемости (НЕЯСНО!)** и снижением риска дальнейшего ухудшения функции почек вплоть до терминальной стадии почечной недостаточности. С этой точки зрения особенно поучительными оказались результаты исследования HOPE и его части MICRO-HOPE [12], продемонстрировавшие, что применение ингибитора АПФ у больных СД 2-го типа позволяет уменьшить альбуминурию и существенно улучшает **почечный прогноз (НЕЯСНО!)**, в том числе в случае, если у них имеются и другие факторы риска развития ССО, одновременно являющиеся детерминантами ХБП, в частности, в отсутствие документированной АГ. Тем не менее при сочетании СД 2-го типа и АГ сочетанное применение блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и по возможности достижение его максимальной дозы рассматриваются как стартовые и абсолютно необходимые элементы тактики защиты почек.

Очевидно, что антигипертензивная терапия, применяемая у больных СД 2-го типа и включающая ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина II, должна предполагать возможность их комбинации. С патогенетических позиций на роль одной из наиболее оправдан-

ных может претендовать комбинация ингибитора АПФ с недигидропиридиновым антагонистом кальция. В исследовании BENEDICT показана способность данной комбинации антигипертензивных препаратов тормозить прогрессирование ранних стадий диабетической нефропатии [13]. Безусловно, комбинация ингибитора АПФ (следует подчеркнуть, что блокаторы рецепторов ангиотензина II в подобном сочетании не изучались) с недигидропиридиновым антагонистом кальция заслуживает широкого применения у больных СД 2-го типа, однако она не может претендовать на роль единственно возможной хотя бы потому, что сам недигидропиридиновый антагонист кальция (верапамил или дилтиазем) может быть использован не всегда. Так, существенным ограничением может стать наличие хронической сердечной недостаточности и/или нарушений внутрисердечной проводимости.

Вопрос о приоритетной комбинации антигипертензивных препаратов с точки зрения улучшения почечного прогноза при СД 2-го типа длительно оставался одним из самых острых, и ответ на него во многом был получен благодаря исследованию ADVANCE [14]. В этом исследовании благодаря применению комбинированного препарата периндоприла с индапамидом риск всех вариантов диабетического поражения почек снизился на 21% ($p < 0,0001$) по сравнению с таковым у пациентов, принимавших плацебо; на ту же величину уменьшилась вероятность возникновения МАУ ($p < 0,0001$). Снижение риска вновь возникающего или прогрессирующего диабетического поражения почек, достигнутое при применении комбинированного препарата периндоприла с индапамидом по сравнению с плацебо, составило 18%, различие между группами было близким к статистически значимому ($p = 0,055$). Ориентируясь на результаты исследования ADVANCE, можно утверждать, что благодаря использованию периндоприла с индапамидом у 1 из 20 больных СД 2-го типа в течение 5 лет можно предупредить диабетическую нефропатию, особенно ее III стадию, характеризующуюся появлением МАУ. Специально предпринятый анализ эффективности комбинированного препарата периндоприла и индапамида в зависимости от скорости клубочковой фильтрации в исследовании ADVANCE [15] выявил, что при ХБП III и последующих стадий (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²) выраженность положительного влияния этого комбинированного препарата на прогноз ССО, как минимум, удваивается. Благодаря комбинации периндоприла с индапамидом в группе с ХБП III и последующих стадий ($n = 2033$, т. е. примерно каждый пятый больной из включенных в исследование) в течение 5 лет удается предотвратить 12 осложнений на 1000 пациентов, в то время как в группе с сохранной фильтрационной функцией почек — 6 осложнений на 1000 пациентов. Необходимо подчеркнуть, что нефропротективный эффект комбинированного препарата периндоприла с индапамидом в исследовании ADVANCE оказался ассоциированным со снижением риска развития ССО. Основные микро- и макрососудистые осложнения были констатированы в течение периода наблюдения у 15,5% больных, принимавших периндоприл с индапамидом, и у 16,8% представителей группы, в которой назнача-

ли плацебо. Таким образом, комбинация периндоприла с индапамидом обеспечивала достоверное снижение риска развития осложнений СД 2-го типа на 9% ($p = 0,041$). Это означает, что их удастся предупредить благодаря применению названных препаратов в течение 5 лет у 1 из 66 подобных пациентов.

Особенно поучительными оказались результаты специально проведенного анализа данных исследования ADVANCE [16] с точки зрения влияния достигнутой в результате лечения динамики АД на признаки диабетической нефропатии. В момент начала исследования АД у включенных больных составляло в среднем 145/81 мм рт.ст., у 20% из них исходно не превышало 130/80 мм рт.ст. В ходе лечения в группе, получавшей комбинированный препарат периндоприла с индапамидом, было достигнуто АД 134,7/74,8 мм рт.ст., в группе плацебо — 140,3/77,0 мм рт.ст. ($p < 0,0001$). У получавших комбинированный препарат периндоприла с индапамидом за время исследования масса тела уменьшилась в среднем на 0,3 кг, в то время как у получавших плацебо увеличилась на 0,2 кг ($p < 0,0001$). Практически одинаковое (74 и 73%) число представителей обеих групп к завершению исследования продолжали принимать назначенную терапию. Достигли исхода, относящегося к комбинированному показателю функции почек (дебют МАУ, признаков нефропатии, удвоение уровня креатинина до ≥ 200 мкмоль/л или терминальная стадия почечной недостаточности), 22,3% из принимавших комбинированный препарат периндоприла с индапамидом и 26,9% из принимавших плацебо ($p < 0,0001$). Таким образом, использование комбинации периндоприла с индапамидом позволяет предупредить наступление неблагоприятного почечного исхода в течение 5 лет у 1 из 20 больных СД 2-го типа; вероятность его развития, таким образом, снижается на 21%. Комбинированный препарат периндоприла с индапамидом снижал вероятность дебюта МАУ на 21% ($p < 0,0001$), вероятность появления альбуминурии при исходной нормо- или МАУ — на 22% ($p < 0,0001$). Развитие тяжелой нефропатии, которую констатировали при появлении альбуминурии, констатировано у 2,1% принимавших комбинированный препарат периндоприла с индапамидом и у 3% получавших плацебо ($p = 0,003$). У пациентов, получавших комбинированный препарат периндоприла с индапамидом, чаще отмечался регресс МАУ вплоть до ее исчезновения. Скорость снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации в обеих группах оказалась практически одинаковой.

Антиальбуминурический эффект комбинации периндоприла с индапамидом сохранялся независимо от исходного уровня систолического АД (САД), в том числе в группе пациентов, у которых оно исходно составляло менее 120 мм рт.ст. Этот эффект сохранялся во всех группах больных, разделенных в зависимости от исходного уровня САД (например, менее и более 130/80 мм рт.ст., менее и более 140/90 мм рт.ст.). Тем не менее риск развития исходов, относящихся к комбинированному показателю функции почек, достоверно уменьшался в группах с минимальным достигнутым САД, оказавшись самым низким у больных, у которых среднее САД к концу лече-

ния составило 106 мм рт.ст. Аналогичная закономерность была получена и при анализе зависимости взаимосвязи между почечным риском и диастолическим АД (ДАД).

Анализ результатов исследования ADVANCE с точки зрения влияния достигнутой динамики АД на риск прогрессирования диабетической нефропатии весьма поучительны и позволяют сделать ряд важных в практическом отношении выводов. Прежде всего, очевидно, что комбинация периндоприла с индапамидом оказывает положительное влияние на почечный прогноз независимо от исходного уровня АД, а это позволяет обсуждать расширение группы больных СД 2-го типа, у которых ее применение можно считать показанным, в сторону лиц с нормальным АД. Тем не менее сопоставление динамики АД с риском нарастания альбуминурии и ухудшения фильтрационной функции почек свидетельствует о том, что при СД 2-го типа все же необходимо стремиться к максимально возможному снижению АД, что, в свою очередь, указывает на целесообразность использования комбинированного препарата периндоприла с индапамидом в максимальных дозах. В пользу целесообразности достижения максимального дозового уровня в данной комбинации свидетельствует, в частности, опыт объединенного анализа данных исследований PIXCEL и PREMIER [17]. Наряду с наибольшим снижением САД и ДАД, достигнутым при применении максимальной дозы периндоприла и индапамида, благодаря использованию этой комбинации удалось достичь наиболее отчетливого снижения индекса массы миокарда левого желудочка. В исследовании PREMIER комбинация периндоприла с индапамидом в максимальной дозе обуславливала наибольшее снижение уровня альбумин/креатинин (необходимо отметить, что этого не удалось добиться в группе больных, получавших 40 мг эналаприла). Следовательно, можно утверждать, что комбинация периндоприла с индапамидом с точки зрения нефропротекции при СД 2-го типа имеет существенные преимущества перед монотерапией ингибитором АПФ в максимальной дозе, тем более что она зачастую не вполне хорошо переносится пациентами.

Тактика увеличения доз до максимальных при использовании комбинированного препарата ингибитора АПФ с тиазидоподобным диуретиком признана рациональной. Примером служат британские рекомендации по ведению АГ [18], отличающиеся, как известно, одним из наиболее жестких подходов к анализу доказательной базы, обосновывающей применение той или иной тактики антигипертензивной терапии. Комбинация периндоприла с индапамидом в максимальной (10 мг/2,5 мг) дозе, в настоящее время доступная в фиксированной (Нолипрел А Би-Форте) форме, была объектом изучения в ряде контролируемых исследований. В исследование FALCO-FORTE [19] были включены 2237 пациентов с АД >140/90 мм рт.ст. или с АД >130/85 мм рт.ст. и 3 факторами риска и более, которым был назначен комбинированный препарат периндоприла с индапамидом в дозе **2,5 мг/0,625 мг в сутки (нолипрел А) или 5 мг/2,5 УТОЧНИТЬ!! мг в сутки (нолипрел А форте)**; в течение 3 мес лечения допускалось увеличение дозы до 10 мг/2,5 мг в сутки (Нолипрел А Би-форте). Из включенных в исследование FALCO-FORTE 69% пациентов ранее получали другие антигипер-

тензивные препараты, оказавшиеся неэффективными, 4,6% не переносили предыдущие терапевтические схемы, а у 26,8% АГ была выявлена впервые. У 52,6% включенных больных выявили АГ, относившуюся к категории высокого или очень высокого риска развития ССО (так, у 24,3% имелось 2, а у 21,9% — 3 сопутствующих фактора риска развития ССО). Спустя 3 мес лечения среднее АД составило $132,3 \pm 10,6 / 81,3 \pm 6,3$ мм рт.ст., по сравнению с исходным уровнем его различие оказалось высоко достоверным. У 81,7% пациентов было достигнуто целевое АД. Динамика АД была отчетливой и выраженность ее не зависела от наличия СД (19,2% больных), метаболического синдрома (32,7% больных), а также гипертрофии левого желудочка (31,6% больных). Степень снижения АД нарастала по мере увеличения дозы препаратов: так, у получавших периндоприл/индапамид в дозе 2,5 мг/0,625 мг в сутки (Нолипрел А) САД снизилось в среднем на $21,5 \pm 11,5$ мм рт.ст., а у получавших периндоприл/индапамид в дозе 10 мг/2,5 мг в сут (Нолипрел А Би-форте) — на $29,7 \pm 14,5$ мм рт.ст. Антигипертензивная терапия с помощью комбинированного препарата периндоприла с индапамидом позволила достичь также отчетливого улучшения качества жизни больных. Таким образом, результаты исследования FALCO-FORTE позволяют сделать вывод о том, что комбинация периндоприла с индапамидом высокоэффективна в снижении АД у больных АГ высокого риска, в частности, ассоциированной с СД, но наибольшей эффективности удается достичь в случае, когда эти препараты используются в максимальных дозах. Следовательно, именно от комбинации периндоприла с индапамидом в максимальных дозах можно ожидать наиболее выраженного органопротективного, в том числе нефропротективного, действия.

В настоящее время уже можно констатировать, что комбинированный препарат периндоприла и индапамида с их фиксированными максимальными дозами оказывает нефропротективное действие при СД 2-го типа. В пользу этого, в частности, свидетельствуют результаты выполненного в Украине исследования ВЕКТОР ЖИЗНИ [20], включавшего 2747 пациентов с плохо контролируемой АГ и СД 2-го типа. Всем пациентам назначался комбинированный препарат с фиксированной дозой периндоприла и индапамида 10 мг/2,5 мг в сутки (Нолипрел А Би-форте), продолжительность лечения составила 60 сут. Средний возраст включенных в исследование ВЕКТОР ЖИЗНИ пациентов составлял около 60 лет, более чем у 50% из них длительность СД превышала 5 лет, все получали сахароснижающую терапию (более 80% — пероральные препараты, менее 15% — инсулины, в том числе в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами). Исходно уровни АД были весьма высокими ($174,4 \pm 0,3 / 102,0 \pm 0,3$ мм рт.ст.) с тенденцией к преобладанию изолированной систолической АГ, которая отличается очень высоким риском развития осложнений, в том числе поражения почек, даже в отсутствие СД 2-го типа. При первичном обследовании было отмечено наличие ярко выраженной зависимости между ростом АД и увеличением массы тела, а также длительности СД, при увеличении возраста констатировано четкое увеличение САД при снижении ДАД. Большинство больных исходно полу-

чали монотерапию ингибитором АПФ, около 10% — антагонистом кальция, почти 8% — β -адреноблокаторами, около 3% — диуретиками. Монотерапия, как и комбинированная терапия, у пациентов, включенных в исследование ВЕКТОР ЖИЗНИ, не обеспечивала необходимого контроля АД.

Отчетливая динамика АД была достигнута благодаря терапии комбинированным препаратом периндоприла с индапамидом в максимальной дозе (10 мг/2,5 мг в сутки) уже на 14-й день лечения: САД снизилось в среднем на 26,4 мм рт.ст., ДАД — на 11,9 мм рт.ст. Через 60 сут приема препарата САД снизилось на 39,5 мм рт.ст., ДАД — на 18,2 мм рт.ст. Таким образом, к завершению исследования в целом по группе была констатирована нормализация АД ($134,9 \pm 0,8/82,4 \pm 0,1$ мм рт.ст.). У 6% к концу исследования АД сохранялось в пределах $<130/80$ мм рт.ст. Нормализация АД в целом удалось достичь у 57,5% пациентов. На антигипертензивную эффективность комбинации периндоприла с индапамидом в дозе 10 мг/2,5 мг в сутки не оказывало заметного влияния наличие ожирения. Прием комбинированного препарата периндоприла и индапамида в максимальных фиксированных дозах хорошо переносился больными. Таким образом, согласно результатам исследования ВЕКТОР ЖИЗНИ, фиксированная комбинация периндоприла с индапа-

мидом обуславливает четкое снижение (у большинства больных — нормализацию) АД при исходно очень высоких его уровнях и низкой эффективности предшествующей терапии. С точки зрения органопroteкции, в том числе нефропротекции, особое значение имеют полученные в исследовании ВЕКТОР ЖИЗНИ результаты, указывающие на существенные возможности Нолипрела А Би-форте в снижении САД, в том числе при исходном изолированном систолическом варианте АГ.

Стратегия нефропротекции при СД 2-го типа, очевидно, будет совершенствоваться и далее. Вместе с тем не вызывает сомнения, что стратегия антигипертензивной терапии, основанная на применении комбинации ингибитора АПФ с тиазидоподобным диуретиком, сохранит в этом отношении приоритетные позиции. В настоящее время вполне возможно достижение максимального эффекта от применения этого комбинированного препарата благодаря комбинации периндоприла и индапамида в максимальных фиксированных дозах. Применение этой комбинации обосновано во всех ситуациях, когда имеются признаки диабетического поражения почек и/или риск их появления значителен, в том числе когда другие фиксированные полнodosовые комбинации антигипертензивных препаратов оказались недостаточно эффективными.

Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

Фомин В.В. - д.м.н., проф. кафедры терапии и профболезней медико-профилактического факультета, декан лечебного факультета.
E-mail: fomin_vic@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 28. *Br Med J* 1998;317:703—713.
2. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575—1585.
3. Комитет экспертов РМОАГ/ВНОК. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии 2010;3:5—26.
4. McCullough P.A., Li S., Jurkowitz C.T. et al. Chronic kidney disease prevalence of premature cardiovascular disease and relationship to short-term mortality. *Am Heart J* 2008;156:277—283.
5. Matsushita K., van der Velde M., Astor B.C. et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: A collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073—2081.
6. Chen J., Muntner P., Hamm L. et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US Adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167—174.
7. Palaniappan L., Carnethon M., Fortmann S.P. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. *Am J Hypertens* 2003;16:952—958.
8. Platina L.C., Crews D.C., Coresh J. et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:673—682.
9. EUCLID Study Group. Randomized placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with normotensive diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997;347:1787—1792.
10. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861—869.
11. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851—860.
12. HOPE Study Group. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE Study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253—259.
13. Ruggenenti P., Fassi A., Ilieva A.P. et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2004;351:1941—1951.
14. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370:829—840.
15. Heerspink H.J., Ninomiya T., Perkovic V. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur Heart J* 2010;31:2888—2896.
16. De Galan B.E., Perkovic V., Ninomiya T. et al. on behalf of the ADVANCE

- Collaborative Group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:883—892.
17. Mourad J.J., Le Jeune S. Evaluation of high dose of perindopril/indapamide fixed combination in reducing blood pressure and improving end-organ protection in hypertensive patients. *Curr Med Res Opin* 2005;29 2271—2280.
 18. National Clinical Guidelines Centre. Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. National Institute for Health and Clinical Excellence. 2011.
 19. Pella D. Efficacy and safety of treatment of hypertensive patients with fixed combination perindopril/indapamide up to 10/2.5 mg. Results of the FALCO FORTE programme. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2011;18:107—113.
 20. Свищенко Е.П., Ярыкина Е.А. Эффективность антигипертензивной терапии фиксированной комбинацией периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг в открытом многоцентровом исследовании ВЕКТОР ЖИЗНИ у больных с плохо контролируемой артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2-го типа. *proCardio* 2011;8:1—8.

Поступила 23.06.12