



Антигипертензивная эффективность и влияние на метаболические показатели разных схем комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом

Кошельская О.А.*, Журавлева О. А.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии», Томск, Россия

Авторы:

Кошельская Ольга Анатольевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела атеросклероза и хронической ИБС НИИ кардиологии, Томск, Россия;

Журавлева Ольга Александровна, к.м.н., научный сотрудник отдела атеросклероза и хронической ИБС НИИ кардиологии, Томск, Россия.

Цель

Провести сравнительную оценку трех режимов длительной комбинированной антигипертензивной терапии в плане достижения целевого уровня АД, динамики суточного профиля АД и метаболических показателей у больных АГ, ассоциированной с СД-2.

Материал и методы

Полный курс лечения закончили 69 больных с сочетанием АГ и СД-2 (АГ+СД-2) (м ж — 22/47; 57,1±6,5 лет). Целевое АД <130/80 мм рт. ст. в гр. 1 (n=22) достигали с помощью периндоприла аргинина, индапамида ретард и амлодипина; в гр. 2 (n=25) — валсартана, индапамида ретард и амлодипина; в гр. 3 (n=22) — амлодипина, индапамида ретард и метопролола сукцината. До назначения и через 30–32 нед. лечения определяли массу тела и офисные значения АД, амбулаторное суточное мониторирование АД, оценивали показатели липидного и углеводного обменов, рассчитывали величину индекса НОМА.

Результаты

Степень снижения офисных значений АД и его достигнутые уровни в трех группах больных не различались. Значения «нагрузки» систолическим (САД) и диастолическим АД за сут. у пациентов гр.3 в ходе лечения оставались более высокими, чем в гр.1, а достигнутый уровень САД-ночь превышал таковой в гр.1 и гр.2. Лечение, основанное на периндоприла аргинине и амлодипине, в отличие от комбинации валсартана и амлодипина, сопровождалось снижением массы тела пациентов и уровня HbA1c в сыворотке крови. При объеди-

нении пациентов гр.1 и гр.2 в одну общую группу, где терапия основывалась на блокаторах РААС, после лечения отмечен рост содержания ХС ЛВП от $1,29 \pm 0,2$ до $1,45 \pm 0,3$ ммоль/л ($p=0,006$) и улучшение гликемического контроля в виде снижения уровня HbA1c от $8,1 \pm 2,2\%$ до $7,0 \pm 2,3\%$ ($p=0,01$), что имело место в отсутствие изменения сахароснижающей терапии и реализовалось в случае трехкомпонентной схемы, т. е. при включении амлодипина. Комбинация метопролола сукцината, индапамида ретард и амлодипина была метаболически нейтральной у пациентов с СД-2.

Заключение

Хотя все три использованных режима антигипертензивной терапии позволяют достичь целевого уровня АД у подавляющего большинства пациентов с АГ+СД-2, степень коррекции ночной АГ и метаболические эффекты этой терапии не являются эквивалентными.

Ключевые слова

Артериальная гипертензия, сахарный диабет, комбинированная терапия, суточный ритм, метаболические эффекты.

Combined therapy's antihypertensive efficacy and influence on metabolic parameters in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus.

Koshelskaya O.A., Zhuravleva O.A.

Research Institute of Cardiology, Tomsk, Russia

Autors:

Olga A. Koshelskaya, M.D., doctor of sciences, leading researcher of the Department of atherosclerosis and chronic coronary heart disease, Research Institute of Cardiology, Tomsk, Russia

Olga A. Zhuravleva, M.D., Ph.D., researcher of the Department of atherosclerosis and chronic coronary heart disease, Research Institute of Cardiology, Tomsk, Russia

Summary

Objective

To compare three regimen of long-term combined antihypertensive therapy in order to reach target levels of blood pressure (BP), dynamics of daily BP profile and metabolic parameters in patients with arterial hypertension (AH) associated with diabetes mellitus, type 2 (DM-2).

Materials and methods

69 patients with the combination of AH and DM-2 completed the treatment course (male/female 22/47; average age $57,1 \pm 6,5$ years). Target BP $<130/80$ mm Hg. in the group № 1 ($n=22$) was achieved using the combination of perindopril arginine, indapamide retard and amlodipine, in the group № 2 ($n=25$) it was reached with the combination of valsartan, indapamide retard and amlodipine, and in the group № 3 ($n=22$) – using the combination of amlodipine, indapamide retard and metoprolol succinate. Body weight and the levels of office BP, 24 hour ambulatory BP monitoring, parameters of lipid and carbohydrate metabolism were measured before prescription of drugs and 30–32 weeks after and HOMA index was quantified.

Results

The degree of office BP levels reduction didn't differ in all three groups of patients. Values of systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) «load» for 24 were higher in the patients of the group № 3 comparing with the group № 1, and achieved levels of night SBP were higher than in the group № 1 and the group № 2. The treatment based on perindopril arginine and amlodipine and not the combination of valsartan and amlodipine led to decrease of body weight and HbA1c serum levels. Patients of groups № 1 and 2 were united into one common group of therapy based on renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers, and after the treatment increased levels of high density lipids cholesterol (HDL cholesterol) levels (from $1,29 \pm 0,2$ to $1,45 \pm 0,3$ mmol/l, $p=0,006$) and improved glycemic control (expressed as HbA1c levels reduction from $8,1 \pm 2,2\%$ to $7,0 \pm 2,3\%$ ($p=0,01$)) were detected, and it was present in case of unchanged glucose-lowering therapy and was realized in case of three-component regimen (after addition of amlodipine). Combination of metoprolol succinate, indapamide retard and amlodipine was considered as metabolically neutral in patients with DM-2.

Conclusion

Although all three antihypertensive therapy regimens allow to reach target BP levels in the majority of patients with AH+DM-2, the value of night AH correction and metabolic effects of this therapy are not equal.

Key words

Arterial hypertension, diabetes mellitus, combined therapy, circadian rhythm, metabolic effects.

Список сокращений

АГ	— артериальная гипертония	ПАД	— пульсовое артериальное давление
АГП	— антигипертензивные препараты	РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
АГТ	— антигипертензивная терапия	САД	— систолическое артериальное давление
АД	— артериальное давление	СД-2	— сахарный диабет 2 типа
АК	— антагонисты кальция	ХС ЛВП	— холестерин липопротеидов высокой плотности
АРАII	— антагонисты рецепторов ангиотензина II	ХС ЛНП	— холестерин липопротеидов низкой плотности
гр.	— группа	β-АБ	— бета-адреноблокаторы
ДАД	— диастолическое артериальное давление	НbA1c	— гликированный гемоглобин
ИАПФ	— ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента		
ИВ	— индекс времени		
ИР	— индапамид ретард		

Введение

В России продолжает стремительно увеличиваться число больных сахарным диабетом типа 2 (СД-2), что не противоречит общемировым тенденциям [1]. Строгий контроль артериального давления (АД) является необходимым условием улучшения сердечно-сосудистого и почечного прогноза диабетических пациентов, при этом для большинства пациентов с СД комбинированная антигипертензивная терапия (АГТ) рекомендована уже со старта лечения в силу многокомпонентности патогенеза артериальной гипертонии (АГ) при сочетании патологии [2]. Хотя согласно современным рекомендациям выбор АГТ возможен среди любых препаратов, способных обеспечить достижение целевого АД, а блокаторы РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) рассматриваются предпочтительными лишь при наличии альбуминурии/протеинурии [2, 3], не исключается, что они могут иметь преимущества перед другими классами антигипертензивных препаратов (АГП) у пациентов с СД-2 в силу наличия у них высокого потенциала органопroteкции и благоприятных метаболических эффектов. Применение бета-адреноблокаторов (β-АБ) у диабетических пациентов является обоснованным по причине характерной для них гиперактивации симпатической нервной системы, однако, как известно, может сопровождаться неблагоприятными метаболическими сдвигами, в связи с чем их комбинация с дигидропиридиновыми антагони-

стами кальция (АК) представляется более перспективной. До настоящего времени остается неясным, различается ли динамика показателей суточного профиля АД при достижении его целевого уровня на фоне различных схем комбинированной АГТ, нуждаются в дальнейшем изучении потенциальные преимущества блокаторов РААС и метаболические эффекты разных комбинаций АГП у пациентов с СД-2.

Цель исследования — провести сравнительную оценку трех режимов длительной комбинированной АГТ, основанной на применении двух вариантов блокады РААС и при использовании других АГП в отношении достижения целевого уровня АД, динамики суточного профиля АД и метаболических показателей у пациентов с АГ + СД-2.

Материал и методы

В открытое, рандомизированное, сравнительное на параллельных группах исследование включались пациенты с АГ, ассоциированной с СД-2. Исключались больные с симптоматическими АГ, острыми сосудистыми осложнениями менее чем за 1 год до включения в исследование, нестабильной стенокардией, нарушениями ритма сердца, требующими специального лечения, хронической сердечной недостаточностью > 2 функционального класса (NYHA), выраженным периферическим атеросклерозом, СД типа 1, клинически выраженной диабетической нефропатией, тяжелыми сопутствующими

заболеваниями, имеющие абсолютные противопоказания к применению исследуемых препаратов. Целевой уровень АД на момент начала исследования был определен как АД < 130/80 мм рт. ст. согласно предыдущей редакции рекомендаций по диагностике и лечению АГ [4]. После подписания информированного согласия на участие в исследовании больным отменялась предшествующая АГТ, кроме препаратов «скорой помощи» на период 2–3 нед., после чего проводилось обследование. Далее пациенты были рандомизированы на 3 группы (гр.), в которых АГТ была начата с периндоприла, валсартана или амлодипина, соответственно. АГТ усиливалась ступенчато: пациентам в начале лечения назначались — 5 мг периндоприла аргинина (n=23), 80 мг валсартана (n=25) или 5 мг амлодипина (n=23). Через 3 нед. приема препарата, при отсутствии достижения целевого АД к терапии добавлялся индапамид ретард (ИР) 1,5 мг утром натощак. Через каждые последующие 3 нед. при недостижении целевых значений АД терапия усиливалась: увеличение суточной дозы периндоприла до 10 мг, валсартана до 160 мг, амлодипина до 10 мг; добавление к терапии блокаторами РААС амлодипина 5 мг/сут. и далее — увеличение его дозы до 10 мг; присоединение метопролола сукцината к приему амлодипина в дозе 50 мг и далее, при необходимости, увеличение его дозы до 100 мг. Таким образом, в гр. 1 пациенты получали периндоприла аргинин в комбинации с ИР и амлодипином; в гр. 2 — валсартан, ИР и амлодипин; в гр. 3 — амлодипин, ИР и метопролола сукцинат. Всего в исследование был включен 71 больной, полный курс лечения закончили 69 пациентов (м ж — 22/47; 57,1±6,5 лет) — их

клиническая характеристика представлена в таблице 1. У одной пациентки лечение было отменено по причине развития на фоне монотерапии периндоприлом сухого кашля, у другой больной — из-за развития отеков голеней на фоне монотерапии амлодипином. До назначения и через 30–32 нед. терапии проводили измерение массы тела и офисных значений АД, амбулаторное суточное мониторирование АД, определяли показатели липидного, углеводного и инсулинового обменов, рассчитывали величину индекса НОМА.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли, используя пакет прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Правильность распределения выборки проверяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — ошибка среднего, или медианы (Me) и межквартильного диапазона (Q25–Q75), где Q25–25-й квартиль, Q75–75-й квартиль. Достоверность различий показателей до и после лечения определяли с помощью критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты исследования

Степень снижения офисных значений АД и его достигнутые уровни в трех гр. больных не различались, при этом АД после лечения составило $124,5 \pm 6,5 / 76,5 \pm 4,9$, $125,0 \pm 9,2 / 77,0 \pm 4,8$ и $126,5 \pm 6,2 / 76,2 \pm 5,7$ мм рт. ст. в гр. 1, 2 и 3, соответственно. Доли пациентов, достигших целевого уровня АД, составили: на фоне терапии, основан-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, завершивших полный курс терапии (n=69)

Показатель	Гр. 1 (n=22)	Гр. 2 (n=25)	Гр. 3 (n=22)
Пол (мужчины/женщины)	5 (22,7%)/ 17 (77,3%)	11 (44%)/ 14 (66%)	6 (27,3%)/ 16 (72,7%)
Средний возраст, (лет)	57,1±6,1	58,04±6,9	56,1±6,8
Продолжительность АГ, годы	10 (5–15)	16 (9–30)*	9 (5–15)
Продолжительность СД, годы	4 (3–8)	9 (3–12)	4 (2–10)
Индекс массы тела, кг/м ²	33,3±4,3	32,4±4,4	33,4±4,6
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,4±2,0	7,7±2,0	7,6±2,1
HbA _{1c} , %	7,8±2,0	8,3±1,8	8,2±1,8
Офис САД, мм рт. ст.	148,3±8,4	150,3±14,3	149,6±12,3
Офис ДАД, мм рт. ст.	90,5±7,1	89,0±8,6	89,9±8,9
САД 24ч, мм рт. ст.	136,9±9,9	132,3±10,8	138,1±14,7
ДАД 24 ч, мм рт. ст.	82,4±7,5	78,0±6,9 [#]	81,7±11,8
Курение	3 (13,6)	4 (16%)	4 (18,2%)

Примечание: # — $p < 0,05$; — при сравнении гр. 1 и гр. 2

ной на периндоприла аргинине — 95,5%, на валсартане — 80%; на амлодипине — 86,4% (различие недостоверно).

При отсутствии блокаторов РААС в схеме лечения наблюдалось недостаточное снижение систолического АД (САД) за сутки и, особенно, в ночное время — у пациентов гр.3 после лечения имели место более высокие значения САД-ночь в сравнении с его уровнем на фоне терапии, основанной на блокаторах РААС; степень снижения САД-день в гр.1 [-11,6 (-16,2; -7,9)%] была более значительна в сравнении с таковой в гр.3 [-8,3 (-10,3; -4,2)%], $p=0,05$. Следует заметить, что достигнутый уровень САД-ночь на фоне терапии, основанной на комбинации амлодипина, ИР и метопролола сукцината превышал целевые значения данного показателя (<120 мм рт.ст), составив 120,2+10,9 мм рт. ст., тогда как в гр. 1 и 2 достигнутые значения САД-ночь составили 113,9+8,9 и 112,8+13,8 мм рт. ст., соответ-

ственно. Как представлено на рисунках 1 и 2, степень снижения диастолического АД (ДАД) — день ($p=0,03$), «нагрузки» ДАД за все исследуемые периоды в этой группе также была меньше, в сравнении с гр.1. Кроме того, частота назначения «двойной» АГТ оказалась выше [59,1% vs 27,3%, $p<0,05$], а «тройной» — ниже [39,1% vs 63,6%, $p=0,07$] в гр.1, по сравнению с гр.3. Иными словами, при назначении двухкомпонентной АГТ достижение целевых значений АД было наиболее вероятным в случае использования комбинации блокатора РААС и ИР, в сравнении с комбинацией АК и ИР, на фоне которой для адекватного контроля АД у большинства больных требовалось добавление третьего препарата.

Вместе с тем, режим терапии, основанной на комбинации периндоприла и амлодипина, имел преимущества перед таковым, основанным на комбинации валсартана и амлодипина, в виде более

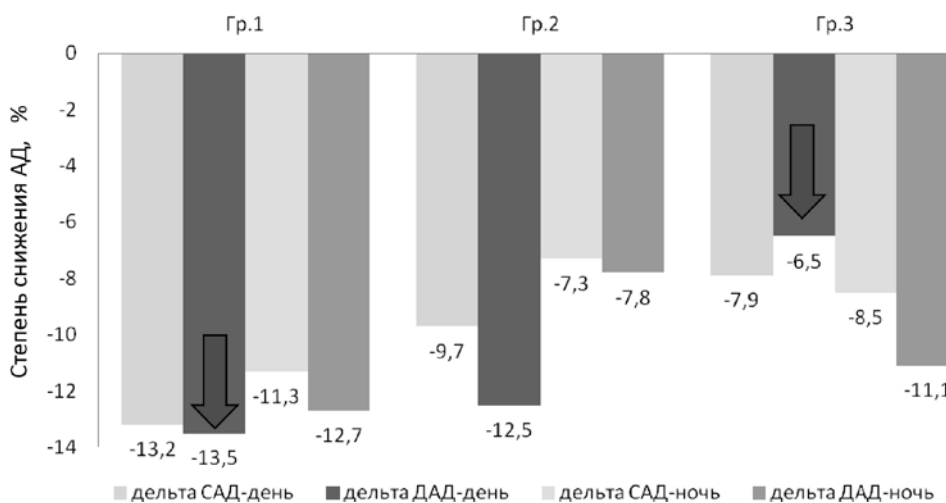


Рис. 1. Сравнение степени снижения АД (%) на фоне разных схем комбинированной АГТ у пациентов с АГ + СД-2.

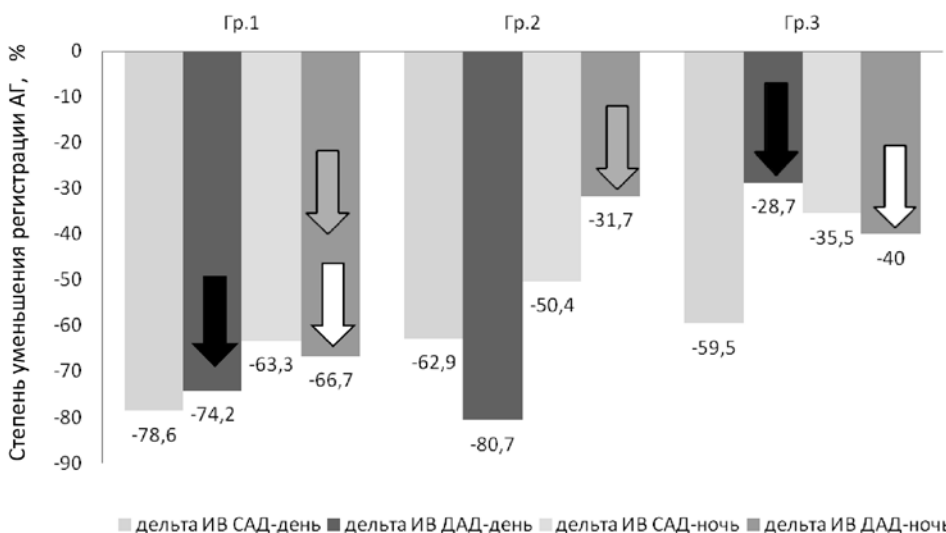


Рис. 2. Сравнение степени уменьшения продолжительности АГ (%) на фоне разных схем комбинированной АГТ у больных с АГ + СД-2.

Примечание: стрелками указаны различия между степенью снижения дельта ДАД-день в гр. 1 и 3 ($p<0,05$).

Примечание: черными и белыми стрелками указаны различия между степенью уменьшения продолжительности диастолической АГ днем и ночью в гр. 1 и 3 ($p<0,05$); серыми стрелками указаны различия между степенью уменьшения продолжительности ночной диастолической АГ в гр. 1 и 2 ($p<0,05$).

полной коррекции ночной диастолической АГ: продолжительность диастолической АГ в ночное время снизилась существенно больше в гр.1 в сравнении с гр.2 ($p=0,02$). При этом доля пациентов, получавших амлодипин в той и другой гр., а также его средняя доза существенно не различались: 39,1% в гр.1 vs 48% в гр.2, и 6,3+3,5 мг/сут. vs 6,5+3,3 мг/сут., соответственно. Документировано также, что антигипертензивный эффект терапии, основанной на комбинации антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРАII) и АК ассоциировался с более высокой, чем при лечении ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в сочетании с АК, частотой сердечных сокращений в ночные часы. Индивидуальный анализ показал, что наиболее высокий уровень ЧСС в период сна после лечения имел место у пациентов с менее выраженной степенью снижения САД-24 ч: -6,9 [-10,8; -2,7]% vs -15,9 [-21,5; -8,6]% ($p<0,05$).

В ходе оценки воздействия разных схем комбинированной АГТ на показатели метаболизма обнаружено, что только в гр.1 определялось достоверное уменьшение массы тела пациентов с 87,8+11,9 до 85,8+11,4 кг ($p<0,05$) и уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) с 7,8+2,0% до 7,2+1,9% ($p<0,05$) при отсутствии каких-либо изменений сахароснижающей терапии, тогда как в двух других группах подобной динамики не прослеживалось. В гр. 2 имела место лишь тенденция к снижению индекса инсулинорезистентности НОМА с 5,44 [3,4–6,8] до 3,8 [2,3–5,2] ($p=0,07$).

Далее, для проведения субанализа, целью которого являлась оценка метаболических эффектов терапии, основанной на блокаторах РААС, были объединены пациенты, получавшие ИАПФ и АРАII, в общую гр. ($n=47$) и проанализировали динамику показателей липидного и углеводного обменов в этой гр. пациентов. Как оказалось, на фоне проведения комбинированной АГТ, включавшей блокаторы РААС, определялось улучшение гликемического контроля в виде снижения уровня HbA1c с 7,9±2,0 до 7,2±2,0% ($p=0,01$), несмотря на отсутствие каких-либо изменений проводимой сахароснижающей терапии, и имела место тенденция к уменьшению исходно высоких медианных значений индекса инсулинорезистентности НОМА с 4,1 [2,7–5,9] до 3,8 [2,3–5,2] ($p=0,08$). Кроме того, были выявлены положительные изменения в состоянии липид-транспортной функции крови в виде тенденции к увеличению содержания холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) в сыворотке крови с 1,26±0,2 до 1,32±0,3 ммоль/л ($p=0,08$). Примечательно, что эти благоприятные изменения метаболизма реализовались за счет пациентов, получавших «тройную» терапию с включением амлодипина. Как следует из таблицы 2, на фоне терапии блокаторами РААС в комбинации с ИР, статистически значимых изменений показателей углеводного и липидного обменов не было, в то время как у пациентов, получавших комбинацию трех препаратов — блокатора РААС, ИР и амлодипина, имели место отчетливые положительные метабо-

Таблица 2

Динамика биохимических показателей на фоне разных схем АГТ

Показатель	Блокаторы РААС+ИР (n=26)		Блокаторы РААС+ИР +амлодипин (n=20)	
	Исход	После лечения	Исход	После лечения
Гликемия натощак, ммоль/л	7,6±2,0	7,2±1,9	7,3±2,1	7,5±1,9
Гликемия постпрандиальная, ммоль/л	9,5±3,5	9,1±3,0	8,6±3,2	8,3±3,1
Инсулин базальный, мкМЕд/мл	11,6 [11,0–16,3]	10,9 [9,2–15,2]	13,7 [9,7–19,1]	13,7 [7,9–19,1]
Инсулин постпрандиальный, мкМЕд/мл	37,8 [21,8–52,3]	32,6 [19,8–55,2]	29,5 [23,4–43,7]	32,4 [18,1–39,8]
С-пептид базальный, мкМЕд/мл	2,8 [2,5–3,4]	2,9 [2,3–3,4]	2,9 [2,3–3,8]	3,9 [2,6–4,3]
С-пептид постпрандиальный, мкМЕд/мл	7,0 [4,5–8,9]	6,1 [4,3–9,4]	7,7 [5,3–8,9]	6,8 [5,6–7,9]
HbA1c, %	7,9±1,9	7,6±1,8	8,1±2,2	7,0±2,3*
Общий холестерин, ммоль/л	4,9±0,9	4,8±0,9	5,2±1,2	5,5±1,5
Триглицериды, ммоль/л	1,8±0,7	1,8±0,7	2,0±0,7	1,9±0,7
ХС ЛНП, ммоль/л	2,8±0,8	2,7±0,7	3,0±1,1	3,2±1,3
ХС ЛВП, ммоль/л	1,24±0,3	1,21±0,3	1,29±0,2	1,45±0,3* †
ХС ЛНП/ХС ЛВП, у.е.	2,4±0,8	2,4±0,8	2,4±0,9	2,3±1,0*

Примечание: * — $p<0,05$: достоверность различий между достигнутыми на фоне лечения значениями показателей и исходными показателями; † — $p<0,05$: достоверность различий между достигнутыми на фоне лечения значениями показателей в двух подгруппах.

лические изменения в виде уменьшения уровня HbA1c в сыворотке крови с $8,1 \pm 2,2\%$ до $7,0 \pm 2,3\%$ ($p=0,01$), отношения холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП)/ ХС ЛВП — с $2,4 \pm 0,9$ до $2,3 \pm 1,0$ ($p=0,05$) и прироста концентрации ХС ЛВП от $1,29 \pm 0,2$ до $1,45 \pm 0,3$ ммоль/л ($p=0,006$).

Обсуждение результатов

Сахарный диабет является важным предиктором плохого клинического прогноза, его ассоциации с АГ сопутствует раннее развитие атеросклероза, ишемической болезни сердца, высокая частота сосудистых катастроф, сердечной недостаточности и нарушений функции почек, в связи с чем особую значимость приобретает проблема рациональной АГТ и органопротективной терапии у этой категории больных [1, 2]. Как известно, согласно современным рекомендациям для достижения целевого АД у больных СД могут быть назначены любые классы АГП, а блокаторы РААС рассматриваются предпочтительными лишь при наличии альбуминурии/протеинурии [3]. Тем не менее, существует немало данных, свидетельствующих о потенциальных преимуществах блокаторов РААС именно у диабетических пациентов в силу наличия у них высокого потенциала органопротекции и благоприятных метаболических эффектов [2–4]. В настоящее время блокаторы РААС и их комбинации обладают наибольшей доказательной базой о наличии у них органопротективных свойств, реализующихся вне связи с их антигипертензивным действием, и способности улучшать кардиоваскулярный прогноз в общей популяции больных АГ и у диабетических пациентов [2–13]. Наиболее перспективными подходами к улучшению прогноза пациентов с АГ + СД-2 являются комбинации блокатора РААС с дигидропиридиновым АК или тиазидоподобным диуретиком ИР, обладающие синергичными антигипертензивными, органопротективными и метаболическими эффектами и имеющие доказательную базу эффективности в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [5–10]. Как известно, для применяемой ретардной формы индапамида продемонстрирована метаболическая нейтральность у пациентов с СД [14]. Патогенетически обоснованной, но значительно менее исследованной у больных СД является комбинация дигидропиридинового АК и β -АБ.

В настоящей работе впервые была поставлена задача — провести сравнительную оценку эффективности трех схем длительной комбинирован-

ной АГТ, основанной на применении двух вариантов блокады РААС либо дигидропиридиновых АК, в отношении достижения целевого уровня АД, динамики ночной АГ и показателей метаболизма у больных СД-2. Показано, что хотя достоверного различия в частоте достижения целевых значений офисного АД между тремя гр. больных выявлено не было, на фоне комбинированной терапии, основанной на ИАПФ, доля пациентов, получавших комбинацию двух АГП, оказалась существенно выше в сравнении с гр., где блокаторы РААС не применялись. Было установлено, что в отсутствие блокаторов РААС не достигалось должной коррекции ночной АГ. Среди возможных причин этого следует рассматривать потенциальное возрастание активности интратенальной РААС под влиянием дигидропиридинового АК [15] и менее выраженное антигипертензивное действие β -АБ в ночные часы в силу естественного ослабления адренергической активности в период сна [16]. Более значительное урежение эпизодов ночной диастолической АГ у пациентов гр.1, в сравнении с гр.2, может быть обусловлено дополнительным воздействием ИАПФ на калликреин-кининовую систему, что позволяет препаратам этого класса оказывать более выраженное и, возможно, более стабильное в течение суток влияние на состояние нейрогуморальных систем и регуляции АД [17]. Антигипертензивный эффект терапии, основанной на комбинации АРАII и АК, сопровождался увеличением частоты сердечных сокращений в ночное время, особенно у пациентов с менее выраженным снижением САД-24ч, что может отражать некоторую активацию симпатoadреналовой системы под влиянием амлодипина, что не компенсировалось воздействием валсартана.

Полученные данные свидетельствуют о метаболической нейтральности комбинированной терапии АК, ИР и β -АБ у диабетических пациентов: каких-либо негативных изменений показателей углеводного, инсулинового и липидного обменов на фоне этой схемы лечения выявлено не было. Вместе с тем, на фоне терапии, основанной на комбинации ИАПФ, ИР и амлодипина в представленном исследовании достигались благоприятные метаболические сдвиги: статистически значимое улучшение гликемического контроля и снижение массы тела пациентов. Результаты мета-анализа Sharma A., et al. (2001) согласуются с полученными данными: сообщается о снижении веса пациентов на 0,3–5,3 кг на фоне терапии ИАПФ [18]. Более выраженное

влияние терапии, основанной на комбинации ИАПФ и АК на уровень HbA1c, в сравнении с сочетанным использованием АРАII и АК, может быть обусловлено потенцированием эффектов эндогенных кининов под воздействием ИАПФ и вторичной стимуляцией простагландинов, в т.ч. в поджелудочной железе [19], что приводит к возрастанию трансмембранного транспорта глюкозы в клетки.

Необходимо также понять, за счет какой именно комбинации АГП реализовалось выявленное улучшение гликемического контроля и снижение массы тела пациентов, получавших ИАПФ, ИР и амлодипин, и оказывают ли блокаторы РААС сами по себе благоприятное воздействие на показатели метаболизма у пациентов с СД-2. Для ответа на этот вопрос мы проанализировали метаболические эффекты двухкомпонентной (без включения амлодипина) и трехкомпонентной терапии (с включением амлодипина) в объединенной гр. пациентов, получавших периндоприл и валсартан. Оказалось, в общей группе блокаторов РААС достигалось существенное улучшение гликемического контроля, а также тенденция к возрастанию антиатерогенной фракции холестерина крови и уменьшению индекса инсулинорезистентности, что реализовалось в полной мере за счет подгруппы больных, получавших амлодипин в дополнение к блокаторам РААС и ИР, тогда как в отсутствие амлодипина существенных изменений показателей углеводного и липидного обменов отмечено не было. Наблюдение о синергичности положительных метаболических эффектов блокаторов РААС и амлодипина соответствует существующим представлениям о клинической пользе этой комбинации. Rubio A.F., et al. показали, что нормотензивные пациенты СД, получавшие комбинацию ИАПФ и АК с целью нефропротекции, достигали лучшего гликемического контроля, чем такие же пациенты на монотерапии ИАПФ [20]. В исследовании Fogari R., et al. (2010) продемонстрировано, что комбинация валсартана и амлодипина в большей степени улучшает инсулиночувствительность тканей, чем монотерапия каждым из них [21], на основании чего было высказано предположение о том, что именно сочетанный прием блокаторов РААС и АК может играть важную роль в метаболическом контроле у больных СД вне связи с их антигипертензивным действием.

Заключение

Полученные результаты показывают, что хотя все три использованных режима длительной АГТ по-

зволяют достичь целевого уровня АД у подавляющего большинства пациентов с АГ + СД-2, степень коррекции ночной АГ и метаболические эффекты этой терапии не являются эквивалентными. Схема лечения, основанная на комбинации амлодипина, ИР и метопролола сукцината, в отличие от комбинации блокаторов РААС с ИР и амлодипином, в меньшей степени корригирует ночную систолическую АГ. Комбинированный прием ИАПФ, ИР и амлодипина у большинства пациентов с СД-2 имеет преимущества по сравнению с сочетанным использованием АРАII, ИР и амлодипина, способствуя снижению массы тела пациентов и уровня HbA1c. Увеличение уровня ХС ЛВП и благоприятная динамика гликемического контроля под влиянием комбинации блокаторов РААС, ИР и амлодипина обусловлена синергизмом их метаболических эффектов и реализуются при включении в терапию амлодипина.

Ограничения исследования

Представленная работа имеет ряд ограничений. Во-первых, целевые уровни гликированного гемоглобина при включении в исследование не были достигнуты у пациентов всех трех гр. Во-вторых, только около половины пациентов получали липид-снижающую терапию статинами при включении в исследование и продолжали ее на всем его протяжении, что может иметь определенное значение для оценки влияния используемых схем АГТ на метаболические показатели.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. National register of diabetes mellitus in Russian Federation. *Diabetes mellitus*. 2015;18 (3): 5–22. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В., Видулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2015 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*. 2015; 18 (3): 5–22).
2. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, et al. Algorithms of specialized medical care by diabetes patients. *Diabetes mellitus*. 2015;18 (S1): 1–112. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). *Сахарный диабет*. 2015; 18 (1S): 1–112).
3. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. *J Hypertens*. 2013; 31 (7): 1281–57.

4. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. *J Hypertens.* 2007; 25: 1105–87.
5. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359:2417–28.
6. Bertrand ME, Ferrar R, Remme WJ, et al. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am. Heart J.* 2010; 159: 795–802.
7. Elliott HL, Meredith PA. Preferential benefits of nifedipine GITS in systolic hypertension and in combination with RAS blockade: further analysis of the `ACTION` database in patients with angina. *J. Human Hypertension.* 2011; 25:63–70.
8. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NP, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 336: 895–906.
9. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 370: 828–40.
10. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2014;371 (15): 1392–406.
11. Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet.* 2007; 369: 1431–9.
12. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1547–59.
13. Zhuravleva OA, Koshelevskaya OA. Effect of the combined antihypertensive therapy with achieved blood pressure targets on the renal haemodynamics in diabetes patients. *Siberian Medical Journal (Tomsk).* 2011; 26 (3–1): 19–24. Russian (Журавлёва О.А., Кошельская О.А. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии с достижением целевых значений артериального давления на состояние ренальной гемодинамики у больных сахарным диабетом типа 2. *Сибирский медицинский журнал (Томск).* 2011; 26 (3–1): 19–24).
14. Marre M, Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR* study. *J Hypertens.* 2004; 22 (8): 1613–22.
15. Kobori H, Nangaku M, Navar G, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol. Rev.* 2007; 59: 251–87.
16. Munakata M, Imai Y, Hashimoto J, et al. The influence of antihypertensive agents on circadian rhythms of blood pressure and heart rate in patients with essential hypertension. *Tohoku. J. Exp. Med.* 1992; 166: 217–27.
17. Yasuda G, Hasegawa K, Kuji T, et al. Perindopril effects on ambulatory blood pressure: relation to sympathetic nervous activity in subjects with diabetic nephropathy. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 14–20.
18. Sharma AM, Pischon T, Engeli S, et al. Choice of drug treatment for obesity-related hypertension: where is the evidence. *J. Hypertens.* 2001; 19: 667–74.
19. Leung PS. The physiology of a local renin-angiotensin system in the pancreas. *J. Physiol.* 2007; 580: 31–7.
20. Rubio AF, Arceo A, Vargas O, et al. The effect of trandolapril and its fixed-dose combination with verapamil on proteinuria in normotensive adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1688–91.
21. Fogari R, Mugellini A, Preti P, et al. Valsartan addition to amlodipine is more effective than losartan addition in hypertensive patients inadequately controlled by amlodipine. *Vascular Health and Risk Management.* 2010; 6: 87–93.