

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ В ДОСТИЖЕНИИ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

О.А. Кошельская\*, О.А. Журавлёва, Р.С. Карпов

Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 634012, Томск, ул. Киевская, 111-А

**Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии в достижении целевого уровня артериального давления у больных сахарным диабетом**

О.А. Кошельская\*, О.А. Журавлёва, Р.С. Карпов

Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 634012, Томск, ул. Киевская, 111-А

**Цель.** Оценить у больных артериальной гипертензией (АГ), ассоциированной с сахарным диабетом (СД), эффективность длительной комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ), основанной на блокаторах ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), индапамиде и антагонисте кальция (АК), по достижению целевого уровня артериального давления (АД) <130/80 мм рт.ст., динамике показателей суточного профиля АД, метаболических показателей и локальной жесткости стенки магистральных артерий, а также установить, сопровождается ли добавление АК к двухкомпонентной АГТ дополнительными сдвигами данных параметров.

**Материал и методы.** В исследование были включены 47 больных (16 мужчин, 31 женщина; 57,2±6,6 лет) АГ 1–3 степени в сочетании с СД 2 типа легкой или средней степени тяжести. Целевого АД достигали при использовании периндоприла аргинина (5–10 мг/сут) или валсартана (80–160 мг/сут) в комбинации с индапамидом SR (1,5 мг/сут) и амлодипином (5–10 мг/сут). Исходно и через 30–32 нед лечения пациентам проводилось обследование, включавшее офисное измерение АД и его амбулаторное суточное мониторирование (СМАД), ультразвуковое сканирование общих сонных артерий; определение сывороточного уровня калия, креатинина, мочевой кислоты, показателей углеводного обмена, состояние липидтранспортной функции крови, рассчитывали индекс инсулинорезистентности НОМА.

**Результаты.** Целевое АД достигнуто у 86,7% больных, при этом отмечено равномерное в течение дневного и ночного периодов снижение среднесуточного АД без рефлекторной тахикардии и эпизодов гипотонии. Офисное АД снизилось с 149,5±12,0/90,0±8,3 до 125,0±7,6/76,8±4,9 мм рт.ст. (p<0,05), по результатам СМАД среднесуточное АД снизилось до 120,1±10,0/71,7±6,9 мм рт.ст. При исходном систолическом АД >150 мм рт.ст. (офисное) или 134 мм рт.ст. (СМАД) для достижения целевого уровня АД требовалось три препарата. Отмечены благоприятные изменения морфо-функциональных показателей сосудистой стенки и ее эластических свойств, а также улучшение гликемического контроля, тканевой инсулиночувствительности и тенденции к возрастанию содержания антиатерогенной фракции холестерина, что реализовалось, главным образом, за счет включения в терапию амлодипина.

**Заключение.** Комбинированная АГТ, основанная на блокаторе РААС, индапамиде SR и АК, позволяет достичь целевой уровень АД у большинства пациентов с АГ и СД типа 2, что сопровождается положительной динамикой сосудистого ремоделирования и показателей метаболизма.

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

**РФК 2012;8(5):667–674**

**Efficacy of combined antihypertensive therapy in achievement of target blood pressure in diabetic patients**

O.A. Koshel'skaya\*, O.A. Zhuravleva, R.S. Karpov

Research Institute of Cardiology of the Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences. Kievskaya ul. 111-A, Tomsk, 634012 Russia

**Aim.** To evaluate the efficacy of long-term combined antihypertensive therapy (AHT) based on renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers, indapamide and calcium channel blocker (CCB) in hypertensive patients with diabetes mellitus (DM) in accordance with target blood pressure (BP) <130/80 mm Hg achievement rate, dynamics of 24-hour BP profile, metabolic indices, and local stiffness of the main arteries. Besides, to study the effects of the CCB addition to dual therapy on these parameters.

**Material and methods.** Patients (16 men, 31 women, 57.2±6.6 years old) with arterial hypertension degrees 1–3 and mild to moderate DM type 2 were included into the study. The patients were treated with perindopril (5–10 mg/day) or valsartan (80–160 mg/day) in combination with indapamide SR (1.5 mg/day) and amlodipine (5–10 mg/day). Examination included office BP measurement and ambulatory BP monitoring (ABPM), common carotid arteries sonarography, evaluation of serum levels of potassium, creatinine, uric acid, glucose metabolism and lipid profile parameters, calculation of insulin resistance index (HOMA) at baseline and after 30–32 weeks of treatment.

**Results.** Target BP was achieved in 86.7% of patients. Evenly reduction of day and night BP without reflex tachycardia and hypotension episodes was observed. Office BP decreased from 149.5±12.0/90.0±8.3 to 125.0±7.6/76.8±4.9 mm Hg (p<0.05) and average daily BP (ABPM) decreased to 120.1±10.0/71.7±6.9 mmHg. Three drugs were needed to achieve target BP in baseline systolic BP >150 mm Hg (office) or >134 mmHg (ABPM). Marked beneficial effect on the morphological and functional characteristics of the vascular wall and its elastic properties, improvement of glyemic control, tissue insulin sensitivity and lipids profile were found. These effects were associated mainly with amlodipine inclusion into the therapy.

**Conclusion.** The combined AHT based on RAAS blockers, indapamide SR and CCB provides achievement of target BP in the most of hypertensive patients with DM and accompanied by positive changes in vascular remodeling and metabolism.

**Key words:** arterial hypertension, diabetes mellitus, combined therapy.

**Rational Pharmacother. Card. 2012;8(5):667–674**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): koshel@cardio.tsu.ru

Ассоциация артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) в клинических условиях встречается весьма часто, и приблизительно 73% взрослых больных СД имеют повышенное артериальное давление (АД) или используют антигипертензивную терапию

(АГТ) [1]. Строгий контроль АД является необходимым условием улучшения сердечно-сосудистого прогноза пациентов с СД [2,3]. Вместе с тем, для достижения целевых значений АД пациентам с СД обычно требуется назначение комбинированной АГТ [2,3]. Среди патогенетически обоснованных схем АГТ наиболее эффективными являются комбинации блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с антагонистами кальция (АК) и/или тиазидными/тиазидоподобными диуретиками в метаболически нейтральных дозах. По данным ряда крупных исследований последних лет комбинация блокатора РААС и АК существенно улучшает прогноз заболевания у больных АГ, ассоциированной с СД, что связывается с взаимо-

Сведения об авторах:

**Кошельская Ольга Анатольевна** — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела атеросклероза и хронической ИБС НИИ кардиологии СО РАМН

**Журавлёва Ольга Александровна** — в.н.с. того же отдела

**Карпов Ростислав Сергеевич** — д.м.н., профессор, академик РАМН, директор НИИ кардиологии СО РАМН, руководитель отдела атеросклероза и хронической ИБС НИИ кардиологии СО РАМН

дополняющими органопротективными свойствами этих препаратов [4–7]. Амлодипин обладает дополнительными благоприятными эффектами: способствует ограничению окислительного стресса, повышению экспрессии eNOS, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток, активность матричной металлопротеиназы-1 и коллагенолитическую активность [8–11], что лежит в основе выраженного вазопротекторного действия препарата.

За последние годы у больных высокого риска, включая и пациентов с СД, пересмотрены границы оптимального снижения АД, которые в большей мере определяются теперь индивидуальными характеристиками пациентов [12]. До настоящего времени остается малоизученным, какой конкретно динамике подвергаются показатели суточного профиля АД у больных СД при достижении целевого уровня АД, в дальнейшем изучении также нуждаются метаболические эффекты комбинированной АГТ и механизмы ее вазопротекторного действия.

Целью нашей работы было оценить у больных с артериальной гипертонией (АГ), ассоциированной с сахарным диабетом (СД), эффективность длительной комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ), основанной на блокаторах РААС, индапамиде SR и антагонисте кальция (АК), в отношении достижения целевого уровня АД (<130/80 мм рт.ст.), динамики показателей суточного профиля артериального давления (АД), метаболизма и локальной жесткости стенки магистральных артерий, а также установить, сопровождается ли добавление АК к двухкомпонентной АГТ дополнительными сдвигами данных параметров.

## Материал и методы

Настоящее исследование представляет собой субанализ, проведенный в рамках открытого рандомизированного исследования. Для реализации сформулированной нами цели исследования мы объединили пациентов, получавших ИАПФ и АРАII, в общую группу.

В исследование были включены 47 больных (16 мужчин, 31 женщина) с АГ 1–3 степени в сочетании с СД 2 типа легкой или средней степени тяжести. Исключались больные с симптоматическими АГ, кризовым или злокачественным течением АГ, острыми сосудистыми осложнениями менее чем за 1 год до включения в исследование, нестабильной стенокардией, нарушениями ритма сердца, требующими специального лечения, хронической сердечной недостаточностью выше 2 ФК (NYHA), выраженным периферическим атеросклерозом, СД типа 1, тяжелым течением СД типа 2, клинически выраженной диабетической нефропатией, тяжелыми сопутствующими за-

болеваниями, имеющие абсолютные противопоказания к применению исследуемых препаратов. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. После подписания информированного согласия на участие в исследовании больным отменялась предшествующая АГТ, кроме препаратов «скорой помощи» на период 2–3 нед, после чего проводилось клиничко-инструментальное обследование.

АГТ начиналась с периндоприла 5 мг/сут (Престариум А, Servier) или валсартана 80 мг/сут (Диован, Novartis Pharma), в группы приема которых пациенты были рандомизированы в основном исследовании. Через 3 нед регулярного приема препарата, при сохранении офисных значений АД выше 130/80 мм рт.ст., к терапии добавлялся индапамид SR (Арифон ретард, Servier) 1,5 мг в сут. Через последующие 3 нед при недостижении целевых значений АД увеличивалась суточная доза периндоприла до 10 мг или валсартана до 160 мг; затем через 3 нед к терапии добавлялся амлодипин (Норваск, Pfizer) 5 мг в сут и далее – увеличивалась его доза до 10 мг.

Исходно и через 30–32 нед (срок приема препаратов зависел от длительности подбора оптимальной схемы АГТ у конкретного пациента) лечению всем пациентам проводилось комплексное обследование, включавшее офисное измерение АД и амбулаторное суточное мониторирование АД (СМАД), ультразвуковое сканирование общих сонных артерий (ОСА) с расчетом индекса растяжимости ОСА и коэффициента жесткости  $\beta$  [13, 14]. В сыворотке крови определяли содержание калия, креатинина, мочевой кислоты, показателей углеводного и липидного обменов, рассчитывали величину индекса инсулинорезистентности НОМА [15].

У пациентов, завершивших полный курс лечения, был проведен анализ результатов исследования. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета 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 ( $Q_{25}–Q_{75}$ ), где  $Q_{25}$  – 25-й квартиль,  $Q_{75}$  – 75-й квартиль. Достоверность различий в динамике лечения определяли с помощью критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости  $p$  при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

## Результаты

Полностью исследование закончили 46 пациентов. Одна пациентка, у которой на фоне приема периндоприла развился выраженный сухой кашель, была исключена из исследования на его раннем этапе.

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование больных (n=46)

Показатель	Значение
Пол (мужчины/женщины), n (%)	16 (34,8)/30 (65,2)
Средний возраст, лет	57,2±6,6
Продолжительность АГ, лет	11 (6–22)
Продолжительность СД, лет	5,5 (3–10)
Ожирение, n (%)	33 (71,7)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	33,1±4,4
Гликемия натощак, ммоль/л	7,4±2,1
HbA <sub>1c</sub> , %	8,0±2,0
Атеросклероз ОСА, n (%)	27 (58,7)
Прием статинов, n (%)	22 (47,8)
Офисное САД, мм рт.ст.	149,5±12,0
Офисное ДАД, мм рт.ст.	90,0±8,3
Курение, n (%)	7 (15,2)

АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОСА – общая сонная артерия. Данные представлены в виде M±m или Me (Q25–Q75)

Таблица 2. Динамика показателей СМАД на фоне комбинированной антигипертензивной терапии (n=46)

Показатель	Исходно	После лечения
ИВ САД <sub>24</sub> , %	44,4 (30,4–68,5)	11,5 (5,2–40,1)*
ИВ ДАД <sub>24</sub> , %	37,1 (11,6–55,4)	12,8 (5,1–20,9)*
САД <sub>24</sub> , мм рт. ст.	134,5±10,9	120,1±10,0*
ДАД <sub>24</sub> , мм рт. ст.	80,5±8,5	71,7±6,9*
ЧСС <sub>24</sub> , мин <sup>-1</sup>	72,9±8,2	73,9±8,4
ИВ САД день, %	36,0 (22,0–70,1)	8,1 (2,2–31,4)*
ИВ ДАД день, %	32,7 (9,5–54,2)	7,0 (1,6–18,6)*
САД день, мм рт. ст.	138,1±11,1	122,9±11,6*
ДАД день, мм рт. ст.	84,0±8,9	73,8±8,7*
ПАД день, мм рт. ст.	54,7±9,1	49,4±8,1*
ЧСС день, мин <sup>-1</sup>	75,3±13,0	77,6±9,0
ИВ САД ночь, %	62,5 (43,8–93,8)	25,0 (0–50,0)*
ИВ ДАД ночь, %	62,5 (25,0–81,3)	25,0 (12,5–50,0)*
САД ночь, мм рт. ст.	127,0±13,0	113,0±11,0*
ДАД ночь, мм рт. ст.	73,0±9,3	65,4±7,3*
ПАД ночь, мм рт. ст.	56,4±9,1	50,6±7,7*
ЧСС ночь, мин <sup>-1</sup>	64,6±7,9	64,2±11,1

\*p<0,05 – достоверность различий по отношению к исходным показателям; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИВ – индекс времени нагрузки давлением; ПАД – пульсовое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений. Данные представлены в виде M±m или Me (Q25–Q75)

Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Целевые значения АД были достигнуты при монотерапии периндоприлом в дозе 5 мг у одного пациента, валсартаном в дозе 80 мг у двух больных. При ис-

пользовании полнодозовой комбинации блокатора РААС с индапамидом SR целевой уровень АД был достигнут у 56,5% больных (60,8% в группе приема периндоприла и 52,2% – в группе приема валсартана). Вместе с тем, после добавления к лечению АК целевой уровень АД в общей группе был достигнут в 86,7% случаев, а офисное АД снизилось с 149,5±12,0/90,0±8,3 до 125,0±7,6/76,8±4,9 мм рт.ст. (p<0,05). Динамика показателей СМАД за время исследования представлена в табл. 2.

В общей группе пациентов при достижении целевого офисного АД среднесуточное АД составило 120,1±10,0/71,7±6,9 мм рт.ст. САД<sub>24</sub> снизилось в среднем на 11,1%, при этом степень уменьшения САД днем составила 12,6%, ночью – 9,3%. В равной степени корригировалось и ДАД: его снижение составило за сутки – 11%, в дневное время – 12,8%, в ночное время – 10,4%. На фоне лечения в 4 раза реже регистрировались подъемы САД и почти в 5 раз реже – подъемы ДАД выше нормальных значений в течение суток, о чем свидетельствовала динамика показателя индекса времени АД (ИВ). Стабилизация показателей суточного профиля АД на более низком (в большинстве случаев – нормотензивном уровне) не сопровождалась существенными изменениями частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов.

В ходе индивидуального анализа было установлено, что при исходном уровне офисного САД >150 и САД<sub>24</sub> (СМАД) >134 мм рт.ст. для достижения целевого АД требовалось проведения терапии тремя препаратами.

На фоне комбинированной АГТ имела место положительная динамика морфофункциональных показателей сосудистой стенки и ее эластических свойств. Отмечено уменьшение систолического и диастолического диаметров ОСА, возрастание индекса растяжимости ОСА (distensibility) с 21,6±6,0 до 28,1±8,3×10<sup>-3</sup> кПа (p<0,05) и с 21,0±6,5 до 27,4±7,4×10<sup>-3</sup> кПа (p<0,05) и снижение коэффициента жесткости β – с 6,9±2,0 до 6,0±1,7 (p<0,05) (табл. 3).

На фоне проведения комбинированной АГТ, несмотря на отсутствие изменений характера проводимой сахароснижающей терапии, определялось улучшение гликемического контроля в виде снижения уровня HbA<sub>1c</sub> (p=0,01). Более того, имела место четкая тенденция к уменьшению исходно высоких медианных значений индекса инсулинорезистентности НОМА, что может свидетельствовать о повышении инсулиночувствительности тканей у больных СД после лечения. Были выявлены также положительные изменения в состоянии липидтранспортной функции крови в виде тенденции к увеличению содержания холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови. Существенных изменений содержания калия и мочевины

Таблица 3. Динамика морфофункциональных показателей и индексов эластичности ОСА на фоне комбинированной антигипертензивной терапии (n=46)

Показатель	Исходно	После лечения
Индекс растяжимости ОСА правая, $\times 10^{-3}$ кПа	21,6±6,0	28,1±8,3 *
Индекс растяжимости ОСА левая, $\times 10^{-3}$ кПа	21,0±6,5	27,4±7,4*
Индекс бета правая	6,7±2,0	5,9±1,7
Индекс бета левая	6,9±2,0	6,0±1,7*
ТИМ правая, см	0,08±0,01	0,08±0,01
ТИМ левая, см	0,09±0,01	0,09±0,01
Диаметр систолический ОСА правая, мм	6,5±0,7	6,4±0,6
Диаметр диастолический ОСА правая, мм	6,1±0,7	5,9±0,6*
Диаметр систолический ОСА левая, мм	6,4±0,6	6,2±0,6*
Диаметр диастолический ОСА левая, мм	5,9±0,6	5,7±0,6*

\* $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением  
ОСА – общая сонная артерия; ТИМ – толщина комплекса «интима-медиа»

кислоты на фоне комбинированной АГТ выявлено не было (табл. 4).

Важно, что эти благоприятные изменения метаболизма реализовались за счет пациентов, получавших «тройную» терапию с включением АК амлодипина. Как следует из табл. 5, на фоне терапии блокаторами РААС в комбинации с индапамидом SR, статистически значимых изменений показателей углеводного и липидного обменов не было, в то время как у пациентов, получавших комбинацию трех препаратов, включая АК, имели место отчетливые положительные метаболические изменения в виде уменьшения уровня  $HbA_{1c}$  в сыворотке крови от  $8,1 \pm 2,2$  до  $7,0 \pm 2,3\%$  ( $p=0,01$ ), отношения ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП – от  $2,4 \pm 0,9$  до  $2,3 \pm 1,0$  ( $p=0,05$ ) и прироста концентрации ХС-ЛПВП от  $1,29 \pm 0,2$  до  $1,45 \pm 0,3$  ммоль/л ( $p=0,006$ ).

## Обсуждение

Согласно Рекомендациям по диагностике и лечению АГ, которых мы придерживались в работе, целевой уровень АД у больных СД определен как АД < 130/80 мм рт.ст. [2,3]. АГТ совместно с мероприятиями по изменению образа жизни рекомендовано начинать уже при высоком нормальном уровне АД (130–139/85–89 мм рт.ст.). При анализе результатов исследований ACCORD-BP, ONTARGET, ADVANCE и INVEST отмечено, что наименьшее число сердечно-сосудистых событий среди больных с сочетанием АГ и СД типа 2 регистрировалось при АД 125–139 мм рт.ст., а снижение АД ниже 120 мм рт.ст. не приводило к уменьшению

Таблица 4. Динамика биохимических показателей на фоне комбинированной антигипертензивной терапии (n=46)

Показатель	Исходно	После лечения
Гликемия натощак, ммоль/л	7,3±1,9	7,3±1,9
Гликемия постпрандиальная, ммоль/л	9,0±3,3	8,7±3,0
Инсулин базальный, мкМЕд/мл	11,9 (10,6–17,0)	11,1 (8,2–18,6)
Инсулин постпрандиальный, мкМЕд/мл	35,5 (23,0–52,2)	32,9 (19,1–54,8)
С-пептид базальный, мкМЕд/мл	2,8 (2,4–3,5)	2,9 (2,3–4,0)
С-пептид постпрандиальный, мкМЕд/мл	7,0 (5,3–9,0)	6,8 (5,1–9,3)
$HbA_{1c}$ , %	7,9±2,0	7,2±2,0*
Общий холестерин, ммоль/л	5,0±1,0	5,1±1,2
Триглицериды, ммоль/л	1,9±0,7	1,8±0,7
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9±0,9	2,9±1,0
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,26±0,2	1,32±0,3
ХС ЛПНП/ХС ЛПВП	2,4±0,9	2,3±0,9
Мочевая кислота, мкмоль/л	354,1±82,7	352,1±79,6
Калий, ммоль/л	4,4±0,6	4,3±0,4
Креатинин, мкмоль/л	72,4±14,7	71,6±16,6

\* $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением  
ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности

частоты сердечно-сосудистых событий и даже способствовало увеличению числа коронарных катастроф [16–19]. В связи с этим целевым уровнем АД у пациентов с СД следует считать АД < 140–135 мм рт.ст., но не ниже 120 мм рт.ст. Современные стандарты лечения больных СД в США предусматривают необходимость снижения САД до его оптимального уровня (< 130 мм рт.ст.) у большинства пациентов с СД, с возможностью установления более высокой или низкой границы САД в зависимости от исходных клинических данных и ответа на терапию. Целевой уровень ДАД определен как < 80 мм рт.ст. [12].

В реальной клинической практике для контроля АД у пациентов с СД обычно требуется не менее двух антигипертензивных препаратов, поскольку у подавляющего большинства этих пациентов монотерапия не способна обеспечить строгий контроль АД. В 2009 г. опубликованы данные мета-анализа VPLTTC по результатам 42 клинических исследований, в котором на большом клиническом материале (общее количество наблюдений – 10968) были подтверждены преимущества комбинированной АГТ. Сравнение гипотензивного эффекта комбинации любых двух препаратов из классов тиазидных диуретиков, бета-адреноблокаторов (БАБ), ИАПФ и АК с монотерапией показало, что дополнительное снижение АД при назначении комби-

Таблица 5. Динамика биохимических показателей на фоне разных схем комбинированной антигипертензивной терапии

Показатель	Блокатор РААС+индапамид SR (n=26)		Блокатор РААС+индапамид SR + амлодипин (n=20)	
	Исходно	После лечения	Исходно	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)
HbA <sub>1c</sub> , %	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 ЛПНП, ммоль/л	2,8±0,8	2,7±0,7	3,0±1,1	3,2±1,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,24±0,3	1,21±0,3	1,29±0,2	1,45±0,3*†
ХС ЛПНП/ХС ЛПВП	2,4±0,8	2,4±0,8	2,4±0,9	2,3±1,0*
Мочевая кислота, мкмоль/л	352,6±80,7	346,3±91,5	362,4±89,6	363,2±63,7
Калий, ммоль/л	4,6±0,5	4,4±0,4	4,2±0,6	4,2±0,4
Креатинин, мкмоль/л	76,0±13,6	75,0±17,8	67,5±15,0	67,0±14,0

\*p<0,05 по сравнению с исходным значением; †p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной подгруппе

нированной терапии приблизительно в 5 раз больше, чем при удвоении дозы одного препарата [20].

Преимущества рациональной комбинированной АГТ у больных СД обусловлены оптимальным снижением АД, увеличением органопротективного потенциала и безопасности лечения, торможением атерогенеза, уменьшением метаболических нарушений и дисфункции почек. Комбинация блокаторов РААС с диуретиками, в частности тиазидоподобными/тиазидными диуретиками в метаболически нейтральных дозах является патогенетически обоснованной. Она способствует подавлению избыточной активности РААС, уменьшению задержки натрия и воды в организме и выраженной артериодилатации. По результатам крупных рандомизированных исследований АГТ, основанная на этой комбинации, продемонстрировала высокую антигипертензивную и органопротективную эффективность, способность улучшать кардиоваскулярный прогноз [4–6, 18, 21–22] и преимущества во влиянии на состояние органов-мишеней по сравнению с комбинациями диуретика и БАБ [6], диуретика и ИАПФ [5], несмотря на эквивалентное снижение АД. Преимущества комбинации блокатора РААС и амлодипина при лечении АГ касаются не только ее сбалансированного действия на системную гемодинамику, но и дополнительных эффектов в отношении симпатических нейронов и гладко-мышечных клеток сосудов [8–10], противовоспалительных [11], антиоксидантных, антиатеросклеротических свойств, а также способности снижать центральное давление в аорте [23]. Кроме того, в литературе обсуждаются прямые благоприятные клеточные эффекты этой комбинации, вклю-

чающие уменьшение АТ-1-рецептор-опосредованного освобождения кальция из внутриклеточных депо и ограничение поступления кальция в цитоплазму клеток через L-каналы [9–10].

В нашей работе при ступенчатом назначении препаратов целевых значений САД и ДАД в общей группе пациентов удалось достичь у 86,7%, для чего потребовался прием двух (у 56,5%) или трех (у 30,2%) антигипертензивных препаратов. Это подтверждает необходимость использования у больных СД комбинированного антигипертензивного лечения, что находится в полном соответствии с данными литературы [7, 17, 20, 22]. Нами отмечено также равномерное снижение АД в течение суток, без эпизодов гипотонии. В целом по группе среднесуточный уровень АД после терапии составил 120,1±10/71,7±6,9 мм рт.ст. (Δ–11% для САД и ДАД), продолжительность эпизодов АГ на протяжении суток сократилась в среднем не менее, чем в 4 раза. Достигнутый в нашем исследовании у больных СД целевой уровень АД не сопровождался рефлекторной тахикардией, что свидетельствует об отсутствии активирующего влияния комбинации блокатора РААС и АК на симпатoadреналовую систему и подтверждает существующие на этот счет данные литературы [24].

Даже при наличии АГ 1-й степени для достижения целевого уровня АД у больных СД в половине случаев требовалось назначение третьего антигипертензивного препарата. Для достижения целевого АД у пациентов с исходным САД превышали 150 (офисное) и 134 (СМАД) мм рт.ст. требовалось включение в схему терапии третьего антигипертензивного препарата.

Поскольку метаболические эффекты антигипертензивных препаратов и их комбинаций в условиях инсулинорезистентности способны влиять на прогноз заболевания, оценка влияния этой терапии на состояние углеводного и липидного обменов приобретает особое значение у больных СД. Возникающие под воздействием блокады РААС гемодинамические, нейрогуморальные и метаболические сдвиги способствуют возрастанию инсулиночувствительности тканей и улучшению утилизации глюкозы [25], что продемонстрировано также и для длительной терапии дигидропиридиновыми АК [26]. Мы показали, что на фоне проведения комбинированной АГТ, включающей блокаторы РААС, индапамид SR и амлодипин, существенных изменений содержания калия и мочевой кислоты не происходило. Отмечено улучшение гликемического контроля (в отсутствие изменений сахароснижающей терапии), а также тенденция к возрастанию антиатерогенной фракции холестерина крови и уменьшению степени инсулинорезистентности, определенной по величине индекса НОМА. Интересно, что все эти благоприятные изменения метаболизма реализовались в полной мере за счет подгруппы пациентов, получавших амлодипин в дополнение к блокаторам РААС и индапамиду SR, тогда как в его отсутствие существенных изменений показателей углеводного и липидного обменов у пациентов отмечено не было. Наше наблюдение о синергичности положительных метаболических эффектов блокаторов РААС и амлодипина соответствует существующим представлениям о клинической пользе этой комбинации [27]. Rubio A.F. с соавт. показали, что нормотензивные пациенты СД, получавшие комбинацию ИАПФ и АК с целью нефропротекции, достигали лучшего гликемического контроля, чем такие же пациенты на монотерапии ИАПФ [27].

Мы показали также, что комбинированная АГТ, позволяющая достигнуть целевых значений АД, сопровождалась существенным снижением исходно высокой локальной артериальной жесткости и улучшением морфофункциональных характеристик ОСА. Выявленное нами исходное повышение ригидности артериальной стенки у пациентов с СД является закономерным. Это продемонстрировано для обоих типов диабета во многих исследованиях [28–30] и является отражением так называемой «сосудистой эластической недостаточности». Последняя способна вызвать важные клинические последствия: повысить постнагрузку левого желудочка [31], индуцировать увеличение САД и ПАД [32], а в случае значительной ригидности артериальной стенки способствовать понижению ДАД и ухудшению внутриорганной перфузии [33], а также повреждению ар-

териальной стенки вследствие повышения внутрисосудистого давления, что способствует акселерации атерогенеза [32].

Хорошо известно, что антигипертензивные препараты в разной мере влияют на эластические свойства магистральных артерий, воздействуя на жесткость коллагена и состояние элементов сосудистой стенки. В основе вазопротекторного действия амлодипина лежат его антиоксидантные свойства, способность стимулировать синтез оксида азота и ингибировать пролиферацию гладкомышечных клеток, активность матричной металлопротеиназы-1 и коллагенолитическую активность [8–11]. Антиатеросклеротический эффект АК и их положительное влияние на сосудистый комплаинс убедительно доказаны в крупных клинических исследованиях PREVENT и ELSA [34,35]. В субисследовании ASCOT-CAFÉ комбинированная терапия амлодипином и периндоприлом достоверно улучшала эластичность крупных артерий [36]. На фоне сочетанного приема амлодипина с ИАПФ в существенно большей мере, чем при монотерапии, достигалось снижение сосудистой жесткости [37].

Согласно нашим данным, снижению сосудистой ригидности на фоне комбинированного применения ИАПФ и амлодипина сопутствовало также и уменьшение межинтимального (внутреннего) диаметра ОСА, что отражает, по-видимому, также и уменьшение интерадвентициального (внешнего) диаметра. Этот факт соответствует существующим представлениям о влиянии АГ на процессы ремоделирования сосудистой стенки. Так, установлено, что повышенный уровень АД у этой категории пациентов взаимосвязан с увеличением интерадвентициального диаметра сосуда [38]. Мы полагаем, что достигающееся под влиянием комбинированной АГТ уменьшение внутреннего диаметра ОСА может быть связано, в частности, с тем, что в случае строгого контроля АГ ослабляется истощающее влияние высокого уровня АД, особенно его пульсационного компонента, на такие элементы сосудистой стенки, как коллаген и эластин, что в определенной степени способно приостановить развитие дегенеративных изменений сосудистой стенки и предупредить расширение ее интерадвентициального диаметра [38]. Нельзя исключить, что другим механизмом выявленных нами положительных изменений сосудистого ремоделирования у больных СД является и достигающееся под влиянием комбинированной АГТ улучшение гликемического контроля. Во всяком случае, имеются данные о том, что гипергликемия и гиперинсулинемия более, чем на треть, объясняют возрастание жесткости артерий, ассоциированной с СД [28].

Мы показали, что комбинированная АГТ, основанная на блокаторах РААС, индапамиде SR и амлодипи-

не, обладает приемлемой переносимостью. Действительно, комбинированное использование дигидропиридиновых АК с блокаторами РААС существенно снижает риск развития периферических отеков за счет нормализации внутрикапиллярного давления в артериальном и венозном микроциркуляторном русле [24,39–41]. По данным исследований HAMLET и SOLACE частота развития побочных явлений на фоне комбинированного приема амлодипина и ИАПФ была значительно ниже, чем при монотерапии каждым из препаратов [22,42].

### Ограничения исследования

Наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, мы оценивали значения межинтимального, а не интерадвентициального диаметра ОСА и не измеряли циркулярный стресс стенки, что могло бы уточнить конкретные механизмы и особенности сосудистого ремоделирования в процессе лечения. Во-вторых, настоящее исследование представляет собой субанализ, проведенный в рамках рандомизированного исследования. Для реализации сформулированной нами цели исследования и получения статистически значимых результатов мы объединили пациентов, получавших ИАПФ и АРАII, в общую группу, хотя некоторые различия во влиянии терапии, основанной на этих двух группах препаратов на изучаемые нами параметры, принципиально возможны.

### Заключение

Полученные нами данные показывают, что комбинированная терапия, основанная на блокаторе

РААС, тиазидоподобном диуретике и АК, характеризовалась хорошей переносимостью и позволила достичь целевого АД (<130/80 мм рт.ст.) у 86,7% больных с сочетанием АГ и СД. При этом она обеспечивала равномерное в течение дневного и ночного периодов снижение среднесуточного АД без рефлекторной тахикардии и эпизодов гипотонии. Установлены конкретные среднесуточные значения АД, соответствующие достижению его целевого уровня по офисным измерениям, а именно:  $120,1 \pm 10,0 / 71,7 \pm 6,9$  мм рт.ст. У большинства пациентов с исходными значениями офисного и среднесуточного САД >150 и >134 мм рт.ст., соответственно, одной лишь комбинации блокатора РААС с тиазидоподобным диуретиком недостаточно для достижения целевого уровня АД, тогда как дополнение терапии АК позволило добиться его оптимального снижения. Проведение комбинированного антигипертензивного лечения по этой схеме сопровождалось благоприятными изменениями морфофункциональных показателей стенки магистральных артерий и ее эластических свойств, а также улучшением гликемического контроля, благоприятной динамикой тканевой инсулиночувствительности и тенденцией к возрастанию уровня антиатерогенной фракции холестерина крови, что реализовалось, главным образом, за счет включения в терапию амлодипина.

**Конфликт интересов.** Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

### Литература

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2005 Update. Dallas, TX: American Heart Association; 2005.
2. National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (fourth revision). *Sistemnye Gipertenzii* 2010; (3): 5–26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; (3): 5–26).
3. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1187.
4. Tatti P., Paahron M., Byington R.P., et al. Outcome results of fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
5. Jamerson K.A., Bakris G.L., Wun C.C., et al. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17(9):793–801.
6. Dahlöf B., Severs P.S., Poulter N.R., et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 366: 895–906.
7. Ruschitzka F.T., Noll G., Luscher T.F. Combination of ACE inhibitors and calcium antagonists: a logical approach. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 55–16.
8. Izzo J.L., Zion A.S. Combined aliskiren-amlodipine treatment for hypertension in African Americans: clinical science and management issues. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2011; 5(3):169–78.
9. Fernandez S.F., Huang M.H., Davidson B.A., et al. Modulation of angiotensin II responses in sympathetic neurons by cytosolic calcium. *Hypertension* 2003; 41: 56–63.
10. Fernandez S.F., Huang M.H., Davidson B.A. et al. Mechanisms of angiotensin II-mediated decreases in intraneuronal Ca<sup>2+</sup> in calcium-loaded stellate ganglion neurons. *Hypertension* 2005; 45: 276–282.
11. Siragy H.M., Xue Ch., Webb R.L. Beneficial effects of combined benazepril-amlodipine on cardiac nitric oxide, cGMP, and TNF- $\alpha$  production after cardiac ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 636–642.
12. Standards of medical care in Diabetes – 2010. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2010; 33(Suppl 1): S11–61.
13. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S., et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006) An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 75–80.
14. Hayashi K., Handa H., Nagasaka S., et al. Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. *J Biomech* 1980; 13: 175–184.
15. Levy J.C., Mattheus D.R., Hermans M.P. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program (Letter). *Diabetes Care* 1998; 21: 2191–2192.
16. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1575–1585.
17. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559.
18. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. Sophia Zoungas, Anushka Patel, John Chalmers, and ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med* 2010; 363: 1410–1418.
19. Pepine C.J., Handberg-Thurmond E., Marks P. et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): an internet – based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension. *JACC* 1998; 32: 1228–1237.

20. Wald D.S., Law M., Morris J.K., et al. Combination therapy versus monotherapy in reduction blood pressure: meta-analysis on 11000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
21. Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J., et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *Hypertens* 2001; 19: 303–309.
22. Farsang C. Advantages of lisinopril amlodipine fix combination therapy in hypertension. A comparative study of the efficacy and tolerability of amlodipin 5 mg and lisinopril 10 mg administrated separately and in combination in hypertension (HAMLET). *Hypertonia es nephrologia* 2004; 8(2): 72–78.
23. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
24. Chazova I.E., Karpov Yu.A., Viktorchik A.V. on behalf of the research team. The efficacy and safety of the combination of amlodipine and valsartan in the treatment of hypertension in clinical practice: first results of Russia's observational EKSTRA study. *Sistemnye Gipertenzii* 2010; (2): 18–26. Russian (Чазова И.Е., Карпов Ю.А., Викдорчик А.В. от лица исследовательской группы. Эффективность и безопасность комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертонии в условиях реальной клинической практики: первые результаты российского наблюдательного исследования ЭКСТРА. *Системные Гипертензии* 2010; (2): 18–26).
25. Elliot W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a new work meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–207.
26. Iimura O., Shimamoto K., Masuda A., et al. Effect of calcium channel blocker, manidipine, on insulin sensitivity in essential hypertensives. *J Diabetes Complications* 1995; 9(4): 215–219.
27. Rubio A.F., 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: 1688–1691.
28. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035–2038.
29. Howard G., O'Leary D.H., Zaccaro D. et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation* 1996; 93: 1809–1817.
30. Emoto M., Nishizawa Y., Kawagishi T. et al. Stiffness indexes beta of the common carotid and femoral arteries are associated with insulin resistance in NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 1178–1182.
31. Folkow B. Structure und function of the arteries in hypertension. *Am Heart J* 1987; 114: 938–948.
32. Franklin S.S., Khan S.A., Wong N.D. et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999; 100: 354–360.
33. Booth R.F.G., Martin J.F., Honey A.C. et al. Rapid development of atherosclerotic lesions in the rabbit carotid artery induced by perivascular amputation. *Atherosclerosis* 1989; 76: 257–268.
34. Pitt B. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT). *Circulation* 2000; 102: 1503–1510.
35. Zanchetti A., Bond G., Hennig M., et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of the European lacidipine study on atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422–2427.
36. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006; 113: 466–471.
37. Winer N., Folker A., Murphy J.A. et al. Effect of fixed-dose ACE-inhibitor/calcium channel combination therapy vs. ACE-inhibitor monotherapy on arterial compliance in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Prev Cardiol* 2005; 8: 87–92.
38. Rajala U., Päivänsalo M., Laakso M., et al. Associations of blood pressure with carotid intima-media thickness in elderly Finns with diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *Journal of Human Hypertension* 2003; 17: 705–711.
39. Messerli F.H. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4 (6): 479–82.
40. Schrader J., Salvetti A., Calvo C., et al. The combination of amlodipine-valsartan 5/160 mg produces less peripheral oedema than amlodipine 10 mg in hypertensive patients not adequately controlled with amlodipine 5 mg. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (2): 217–225.
41. Fogari R., Zoppi A., Derosa G., et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007; 21(3); 220–224.
42. Messerli F.H., Weir M.R., Neutel J.M. Combination therapy of amlodipine/benazepril versus monotherapy of amlodipine in a practice-based setting. *Am J Hypertens* 2002; 15(6): 550–556.

Поступила: 02.08.2012  
Принята в печать: 03.08.2012