

Требования к антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек: взгляд с позиций новых европейских рекомендаций 2018 г.

О.Д.Остроумова^{✉1,2,3}, И.В.Голобородова¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

В данной статье с позиций современных европейских рекомендаций 2018 г. рассмотрен вопрос об особенностях антигипертензивной терапии (АГТ) у больных сахарным диабетом 2-го типа и хронической болезнью почек. Отражено место блокатора кальциевых каналов нитрендипина и тиазидоподобного диуретика индапамида в структуре АГТ, обосновано их преимущество для использования в составе комбинированной АГТ у таких больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, антигипертензивная терапия, нитрендипин, индапамид.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Требования к антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек: взгляд с позиций новых европейских рекомендаций 2018 г. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 74–79. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180157

Journal Article

Antihypertensive therapy in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease specifications: the perspective of modern European guidelines 2018

O.D.Ostroumova^{✉1,2,3}, I.V.Goloborodova¹

¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya d. 8, str. 1;

³N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation – Russian Gerontological Scientific Clinical Center. 129226, Russian Federation, Moscow, ul. 1-ia Leonova, d. 16

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

In the present article antihypertensive therapy (AT) properties in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease are discussed from the perspective of modern European guidelines 2018. Calcium channel blocker nitrendipine and thiazid-like diuretic indapamide place in AT is discussed and their advantages of use in combination therapy in these patients are presented.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, chronic kidney disease, antihypertensive therapy, nitrendipine, indapamide.

For citation: Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Antihypertensive therapy in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease specifications: the perspective of modern European guidelines 2018. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 74–79. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180157

Последние несколько десятилетий в медицинской науке отмечены углублением теоретических знаний и расширением технических возможностей, обеспечившими достижение значительных успехов в диагностике и лечении многих заболеваний, в том числе артериальной гипертензии (АГ). Однако АГ по-прежнему остается одним из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний. Результаты крупнейшего эпидемиологического анализа, объединившего 1479 демографических исследований с участием 19,1 млн человек в возрасте от 18 лет и старше из 200 стран мира, продемонстрировали, что в 2015 г. глобальная распространенность АГ составила около 30–42% населения земного шара [1]. С возрастом заболевание выявляется чаще (60% случаев приходится на 60 лет и более) [2]. При этом единой общемировой тенденцией в последние несколько десятков лет является рост заболеваемости АГ среди взрослого населения. Так, с 1975 г. распространенность АГ выросла с 594 млн до 1,13 млрд в 2015 г. [1]. По оценкам специалистов, к 2025 г. число людей с АГ увеличится на 15–20%, достигнув около 1,5 млрд [3].

Четкая связь АГ с частотой развития сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда – ИМ, геморрагический инсульт, ишемический инсульт, внезапная сердечная смерть, сердечная недостаточность – СН) определяет АГ как важнейший фактор риска, который влияет на прогноз заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4]. Так, АГ играла решающую роль в структуре причин преждевременной смерти от ССЗ в 2015 г.: на ее счет приходилось около 10 млн смертей, большинство было связано с ишемической болезнью сердца (4,9 млн), геморрагическим инсультом (2 млн) и ИМ (1,5 млн) [5]. В той же степени неутешителен и показатель преждевременной инвалидизации (более 1 млн мужчин 25–29 лет с дальнейшим увеличением до 12 млн 535 тыс. в возрасте 60–64 лет), связанной с АГ, который в 2015 г. превышал 200 млн и также проявлял тенденцию к увеличению на 40% с 1990 г. [5].

В Российской Федерации, как и во всем мире, АГ является одним из наиболее значимых факторов риска, влияющих на развитие и прогрессирование ССЗ, общую и сердечно-сосудистую смертность. Распространение АГ в Рос-

сии остается одним из самых высоких в мире и составляет более 40 млн взрослого населения – 42% у мужчин и 41,1% у женщин. Вместе с тем специалисты дают неутешительный прогноз для РФ, предсказывая 10% рост заболеваемости АГ в 2030 г. [6].

Одной из особенностей АГ является то, что она достаточно редко возникает изолированно и зачастую ассоциирована с другими факторами риска ССЗ, в том числе с сахарным диабетом (СД) и метаболическим синдромом (МС). СД, являясь не менее серьезной медико-социальной проблемой и одним из наиболее распространенных заболеваний, охвативших 8,8% населения планеты к 2017 г., уверенно «шагает по планете», демонстрируя двукратное увеличение заболеваемости за последние 10 лет [7]. Наиболее часто заболевание встречается в возрасте наибольшей социальной и трудовой активности – 20–64 года (327 млн человек) [8].

Сочетание СД и АГ – одно из наиболее распространенных. Так, у лиц с СД 2-го типа (СД 2) АГ выявляется в 80% случаев, наиболее часто регистрируется изолированная систолическая АГ – ИСАГ (40–45%). Ключевую роль в развитии АГ при СД 2 играет инсулинорезистентность (ИР), реализуясь через несколько патогенетических механизмов: активация инсулином симпатической нервной системы, повышение реабсорбции натрия и жидкости в почечных канальцах, внутриклеточное накопление натрия и кальция, активация пролиферации гладкомышечных клеток сосудов с утолщением сосудистой стенки [9].

Как уже упоминалось, частота выявления АГ у больных СД 2 довольно высока, однако отмечено, что у 1/3 из них повышение артериального давления (АД) регистрировалось еще до диагностики СД, т.е. на стадии, предшествующей диабету на фоне МС. МС представляет собой комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития ССЗ, в основе которых лежит ИР – снижение чувствительности периферических тканей к биологическим эффектам инсулина и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ) [10, 11].

МС, охарактеризованный экспертами Всемирной организацией здравоохранения как пандемия XXI века, встречается в общей популяции взрослого населения в 10–30% случаев [12]. В России его распространенность колеблется в пределах 20–35% [13]. С возрастом число больных с МС увеличивается [13]. АГ является одним из основных компонентов МС, развиваясь на фоне ИР и ГИ. С другой стороны, в ряде случаев сама АГ способна привести к развитию ИР и ГИ, т.е. стать первичным звеном в развитии МС.

СД, как и МС, известен как самостоятельный фактор риска ССЗ. Известно, что у пациентов с МС увеличивается риск развития ССЗ в 2 раза (в последующие 5–10 лет), инсульта – в 2–4 раза, ИМ – в 3–4 раза, а также двукратно увеличивается риск смерти от сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами без МС [6]. Кроме того, МС в 5 раз повышает риск развития СД 2 [6]. В свою очередь риск развития ишемической болезни сердца у больных СД 2 выше, чем в общей популяции, в 2–4 раза, ИМ – в 6–10 раз, инсульта – в 3–7 раз, а СН – в 2–5 раз [14–17]. В целом ССЗ развиваются более чем в 60% случаев СД. Кроме того, СД повышает риск сердечно-сосудистой смертности в 2–4 раза. Так, по данным государственного регистра РФ, основной причиной смерти пациентов с СД 2 является СН (32,45%), второе и четвертое место в структуре летальности заняли нарушение мозгового кровообращения (13,02%) и ИМ (5,26%) [7].

Взаимное отягощение сочетающихся нозологий (АГ и СД/МС) проявляется в усугублении нарушений углеводного обмена, с одной стороны, утяжелению течения АГ – с другой. АГ при этом приобретает ряд особенностей [6]:

- рефрактерность к проводимой терапии;
- частое выявление увеличенного пульсового давления;
- частая регистрация «маскированной» АГ;

- преобладание гипертонии в ночное время и отсутствие снижения АД ночью;
- больные СД более склонны к ортостатической гипотонии;
- частая фиксация повышенного АД во время физической нагрузки;
- нарушение процессов ауторегуляции АД.

Кроме того, АГ и СД/МС обладают взаимоусиливающим повреждающим действием, направленным сразу на несколько органов-мишеней, которые являются общими для данных нозологий, – сердце, головной мозг, почки и сосуды [6].

Учитывая изложенное, становится очевидным, что подобное сочетание нозологий сопровождается значительным увеличением уровня общего риска развития сердечно-сосудистых событий. Так, по данным исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) [18], у лиц с СД 2, имеющих АГ, риск развития ССЗ и смертности увеличивается в 2–3 раза по сравнению с больными СД, имеющими нормальный уровень АД. Данные другого исследования свидетельствуют о том, что у лиц с СД 2 и АГ сердечно-сосудистые осложнения развивались в 35% случаев, а почечные – в 75% [19].

Следовательно, вполне естественным является то, что особое внимание экспертного медицинского сообщества отводится рациональной фармакотерапии, адекватной уровню общего сердечно-сосудистого риска и направленной на его снижение, учитывающей взаимное влияние и взаимоотягощение сочетающихся заболеваний, лекарственное взаимодействие препаратов, используемых для их лечения, а также наличие показаний и противопоказаний для каждого из них.

Особенности терапии при сочетании АГ и СД/МС

Известно, что снижение АД сокращает риск развития основных макро- и микрососудистых осложнений, а также смертность у больных с сочетанием АГ и СД 2. Исследование UKDS (UK Prospective Diabetes Study) [20] убедительно показало, что строгий контроль АД (средний показатель – 144/82 мм рт. ст.) сопровождался 24% снижением сердечно-сосудистых событий (по сравнению с менее строгим средним показателем АД – 154/87 мм рт. ст.).

Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC), 2018 г. по антигипертензивной терапии (АГТ) у лиц с СД 2:

- АГТ должна быть инициирована при уровнях офисного АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. (уровень доказанности IА);
- рекомендованные целевые значения у данной группы больных: систолическое АД (САД) ≤ 130 мм рт. ст. (при условии хорошей переносимости), но более или равно 120 мм рт. ст. (IА), а у лиц в возрасте старше 65 лет САД должно быть в диапазоне 130–139 мм рт. ст. (уровень доказанности IА);
- целевые значения диастолического АД (ДАД) во всех возрастных группах данной категории больных должны соответствовать уровню менее 80 мм рт. ст., но более или равно 70 мм рт. ст. (уровень доказанности IС);
- начинать АГТ следует с комбинации двух препаратов из групп блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II с блокаторами кальциевых каналов (БКК) или тиазидными/тиазидоподобными диуретиками – ТД (уровень доказанности IА);
- одновременное назначение двух блокаторов РААС не рекомендуется (IIIА).

Присутствие в комбинации ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов ангиотензина II обеспечивает также наибольший ренопротективный эффект у больных АГ и СД 2, способствуя снижению альбуминурии и протеинурии, препятствуя прогрессированию диабетической нефропатии более эффективно, чем другие группы лекарственных средств [4].

Также необходимо учесть, что при назначении АГТ преимуществом в выборе того или иного препарата являются не только эффективное основное терапевтическое действие (надежный контроль АД) и положительное влияние на сердечно-сосудистые риски, но и способность улучшить или по крайней мере не ухудшить чувствительность к инсулину.

Одной из основных лекарственных групп, использующихся для терапии АГ и СД/МС и полностью удовлетворяющей этим критериям, является группа БКК.

БКК – неоднородная группа препаратов, обладающих единым механизмом действия, но существенными клиническими отличиями [21]. Так, препараты I поколения (верапамил, дилтиазем, нифедипин) нашли широкое применение как антиаритмические и антиангинальные препараты. Второе поколение БКК – производные дигидропиридинов (амлодипин, фелодипин, нитрендипин и рендипин), заняли ключевое место в лечении АГ.

Не так давно появившись в России, нитрендипин (Нитремед) – дигидропиридиновый антагонист кальция, зарекомендовал себя как надежный препарат, продемонстрировавший высокую эффективную и безопасную антигипертензивную активность. Так, 2-летнее наблюдение за 2398 пациентами с ИСАГ в возрасте старше 60 лет в эталонном исследовании Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) [22], первом рандомизированном плацебо-контролируемом долгосрочном исследовании эффективности и безопасности применения БКК при АГ, показало, что в группе пациентов, принимавших нитрендипин, уровень САД снизился на 23 мм рт. ст., а ДАД – на 7 мм рт. ст. При этом различия между группами активной терапии и плацебо составили 10,1 мм рт. ст. (95% доверительный интервал – ДИ 8,8–11,4) для САД и 4,5 мм рт. ст. (95% ДИ 3,9–5,1) – для ДАД. Также было отмечено 42% снижение риска фатального и нефатального инсульта ($p=0,03$), 31% снижение риска сердечно-сосудистых событий ($p<0,001$), и 27% снижение сердечно-сосудистой смертности ($p=0,07$). Долгосрочные результаты исследования лишь подтвердили эффективность нитрендипина, продемонстрировав стабильный антигипертензивный эффект в течение всего расширенного периода наблюдения. Так, через 4 года от начала терапии различия между группами были 10,7 мм рт. ст. (95% ДИ 8,8–12,5) для САД и 4,7 мм рт. ст. (95% ДИ 3,7–5,6) – для ДАД. Аналогичное исследованию Syst-Eur исследование Syst-China (Systolic Hypertension in China) [23] было проведено в Китае. Анализ его результатов исследования через 2 года лечения нитрендипином выявил достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности на 39%, смертности от инсульта – на 58% и общей смертности – на 39% по сравнению с группой плацебо.

Последующий анализ результатов исследования Syst-Eur, проведенный J.Tuomilehto и соавт. [24], выявил, что в группе активной терапии нитрендипином у лиц с СД 2 (492 из 2398 пациентов основной группы) показатели ее эффективности значительно превышали таковые в той же группе, но у пациентов без СД. Так, смертность от сердечно-сосудистых событий у лиц с СД 2 в группе активной терапии снизилась на 76% ($p=0,02$) и на 13% – в группе без СД, риск фатальных и нефатальных инсультов снизился на 73% ($p=0,13$) и на 38% – в группе без СД, а всех сердечно-сосудистых событий – на 69% ($p=0,01$) и на 28% – в группе без СД.

При целенаправленной оценке эффективности терапии нитрендипином в отношении сердечно-сосудистых рисков у пожилых (>60 лет) пациентов с ИСАГ и СД 2, включенных в исследование Syst-Eur, обнаружено, что риск сердечно-сосудистой смертности в группе нитрендипина снизился на 70% (95% ДИ -89–-18; $p=0,01$), сердечно-сосудистых событий – на 61% (95% ДИ -79–-29; $p=0,001$), инсульта – на 65% (95% ДИ -86–-10; $p=0,02$) по сравнению с плацебо. Результаты исследования продемонстрировали, что нитрендипин в качестве препарата 1-й линии лечения

обеспечивает лучшую защиту от фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, и подтвердили его преимущество как основного препарата при лечении ИСАГ у лиц с СД 2.

Еще одним доказательством эффективности нитрендипина стали опубликованные в 2017 г. результаты исследования эффективности АГТ при наблюдении за 570 пациентами с АГ и МС или СД 2 в течение 2005–2014 гг. (15% пациентов находились на монотерапии, 70% лечились с использованием комбинации из 2–4 лекарственных средств, оставшиеся 15% – с использованием комбинации из 5–6 препаратов) [25]. Наиболее часто применяемыми лекарственными средствами были нитрендипин, периндоприл, амлодипин, телмисартан, гидрохлоротиазид, рилменидин и небиволол (использовались более чем у 100 пациентов). Результаты наблюдения показали, что антигипертензивный эффект нитрендипина, как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии, в большинстве случаев был сопоставим или превышал таковой у других антигипертензивных препаратов. Так, наибольшее снижение САД (>19 мм рт. ст.) и ДАД (>10 мм рт. ст.) было связано с приемом нитрендипина, гидрохлоротиазида, телмисартана, причем показатели изменения АД для нитрендипина были лучшими (САД -22,8 мм рт. ст., ДАД -12,2 мм рт. ст.). В случае использования комбинации из 2 препаратов комбинация нитрендипин + спиронолактон заняла одну из лидирующих позиций по выраженности снижения АД (САД -24 мм рт. ст., ДАД -7 мм рт. ст.), уверенно обойдя ирбесартан + гидрохлоротиазид (-21 и -12 мм рт. ст.) и периндоприл + амлодипин (-15 и -9 мм рт. ст.). Тройная комбинация нитрендипин + телмисартан + гидрохлоротиазид также продемонстрировала свою высокую антигипертензивную эффективность (-34 и -15 мм рт. ст. соответственно для САД и ДАД).

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании G.Rohr и соавт. [26] изучали эффективность нитрендипина (в сравнении с нифедипином) у 161 пациента с гипертоническим кризом (САД 200–250 мм рт. ст., ДАД 110–140 мм рт. ст.). Исследователями было отмечено, что к 45-й минуте от приема препарата у 58,8% пациентов в группе нитрендипина АД снизилось менее 180/100 мм рт. ст. (с 216,9/117,3 до 177,4/94,4 мм рт. ст.). Через 4 ч уровень АД <180/100 мм рт. ст. сохранялся у 83% пациентов. В группе нифедипина тенденция изменения АД была схожей, а показатели АД сопоставимы с группой нитрендипина. Результатом исследования стал вывод о том, что нитрендипин является хорошей альтернативой нифедипину в лечении гипертонических кризов и может дополнительно использоваться для их купирования у тех пациентов, которые принимают его в составе базовой антигипертензивной моно- или комбинированной терапии.

Метаболическая нейтральность – еще одно важнейшее свойство нитрендипина. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что препарат не нарушает толерантность к глюкозе, кроме того, нормализует инсулиновый ответ на провокацию глюкозой у инсулинорезистентных больных АГ, не обнаружено также и влияния на параметры липидного обмена [27, 28].

Демонстрируя сопоставимый с другими представителями группы (амлодипин, лекарнидипин) уровень антигипертензивной активности, нитрендипин отличается меньшим числом побочных эффектов [29]. Так, в группе больных, принимавших в качестве АГТ нитрендипин, тахикардия развивалась на 20% реже, чем в группе амлодипина. А хороший профиль переносимости (в 0,1–10% случаев фиксируются преходящие симптомы: слабость, головокружение легкой степени выраженности, не требующие отмены препарата и/или снижения дозы) позволяет активно использовать препарат и в амбулаторной практике.

Диуретики – еще одна группа препаратов, широко используемых в терапии АГ как препараты 1-й линии. Известно,

что тиазидные диуретики помимо антигипертензивного эффекта способны оказывать неблагоприятное действие на углеводный и липидный обмен, повышая уровни атерогенных липидов и глюкозы, что существенно ограничивает их применение у лиц с АГ и СД/МС.

Индапамид (Индап) – препарат из группы тиазидоподобных диуретиков, уникальный спектр фармакокинетических свойств которого исключает отрицательные эффекты, свойственные другим диуретикам, тем самым обеспечивая его преимущество в терапии АГ.

Индапамид помимо эффективной коррекции АД – снижение САД в среднем на 5,1 мм рт. ст. (95% ДИ -8,7--1,6; $p=0,004$), в сравнении с хлорталидоном – -3,6 мм рт. ст. (95% ДИ -7,3--0,0) и гидрохлортиазидом – -3,3 (95% ДИ -6,5--0,1), обладает выраженным кардиопротективным эффектом [снижение индекса массы миокарда левого желудочка на 17% ($p<0,001$) за 6 мес терапии], снижает сердечно-сосудистые риски у пациентов с АГ (снижение риска повторного инсульта на 28% и всех сердечно-сосудистых событий – на 23% по сравнению с плацебо в течение 3 лет) [30]. При этом выраженная антигипертензивная и органопротективная активность индапамида не сопровождается влиянием на метаболические процессы, в частности на углеводный и липидный обмен. Многочисленными клиническими исследованиями подтверждено, что у пациентов с АГ и СД 2 применение индапамида в течение 1 года не приводило к изменению показателей гликемии или повышению секреции инсулина.

Эффективность и безопасность индапамида, подтвержденные серьезной доказательной базой, позволили рекомендовать препарат как средство первого выбора из группы тиазидоподобных диуретиков для лечения АГ у больных с МС и/или СД.

Особенности терапии коморбидных АГ и СД/МС при наличии хронической болезни почек

Учитывая, что одним из органов-мишеней АГ и СД являются почки, а АГ занимает второе место (после СД) в этиологической структуре хронической болезни почек (ХБП), сочетание сразу трех нозологий – явление нередкое. Кроме того, прогрессивное сокращение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурия, указывая на прогрессирующую потерю почечной функции, являются также независимыми и аддитивными предикторами повышенного риска ССЗ и прогрессирования заболевания почек. Так, H.Gerstein и соавт. [31], наблюдая за 1140 больными СД 2 с микроальбуминурией, выявили у этой группы пациентов увеличение

относительного риска (ОР) основных сердечно-сосудистых событий – 1,83 (95% ДИ 1,64–2,05), смерти от всех причин – 2,09 (95% ДИ 1,84–2,38) и риска госпитализации при застойной СН – 3,23 (95% ДИ 2,54–4,10). Кроме того, было обнаружено, что увеличение уровня альбумин-креатининового соотношения на каждые 0,4 мг/моль повышало риск сердечно-сосудистых событий на 5,9% (95% ДИ 4,9–7,0). Результаты исследования RENAL (Reduction in End Points in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan) [32] показали, что у больных СД 2 с нефропатией и высоким базовым уровнем альбуминурии ($\geq 3,0$ г/г) ОР развития первичной конечной точки (двукратное увеличение креатинина сыворотки крови/терминальной стадии хронической почечной недостаточности – ХПН/смерть) был выше на 5,2 (95% ДИ 4,3–6,3), а ХПН – на 8,1 (95% ДИ 6,1–10,8) по сравнению с группой с альбуминурией менее 1,5 г/г.

Таким образом, вопрос своевременной и адекватной диагностики поражения почек и назначения рациональной терапии у лиц с сочетанием АГ, СД 2 и ХБП не менее актуален, при этом основными терапевтическими целями являются как коррекция уровня АД, так и снижение альбуминурии.

Согласно рекомендациям экспертов ESC 2018 г., диагностика поражения почек как органа-мишени при АГ основана на определении показателя СКФ по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, 2009) и/или выявлении альбуминурии [4]. Исходя из показателей СКФ, определяется стадия ХБП. Предпочтительным методом для количественного определения экскреции альбумина с мочой является расчет альбумин-креатининового соотношения, осуществляющийся в разовой порции мочи (лучше в утренней порции). Определение же уровня сыровоточного креатинина не обладает достаточной чувствительностью в диагностике поражения почек как поражения органов-мишеней, так как значительное снижение функциональной активности почек происходит, когда креатинин сыворотки еще не повышен.

Влияние снижения АД у пациентов с ХБП на сердечно-сосудистые риски было в фокусе внимания многих метаанализов. Так, R.Malhotra и соавт. [32] выявили, что у лиц с АГ и ХБП III–V стадии (расчетная СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) как более интенсивный (снижение САД на 16 мм рт. ст.), так и менее интенсивный контроль АД (снижение САД на 8 мм рт. ст.) сопровождался снижением риска смерти от всех причин на 14,0% (ОР 0,86, 95% ДИ 0,76–0,97; $p=0,01$). D. de Zeeuw и соавт. [33], анализируя показатели 1531 пациента с АГ и СД 2 с нефропатией, выявили, что изменения

уровня альбуминурии в первые 6 мес АГТ линейно связаны со степенью длительной нефропротекции. Так, каждое 50% снижение альбуминурии в первые 6 мес было связано с 36% снижением риска для почечной конечной точки (двукратное увеличение сыворотки крови/терминальная стадия ХПН/смерть) и 45% – для терминальной стадии ХПН за период наблюдения (в среднем 3,4 года).

Рекомендации экспертов ESC 2018 г. [4] при терапии пациентов с АГ и ХБП как с СД 2, так и без него:

- начинать медикаментозную терапию (наряду с изменением образа жизни) с уровня АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. (уровень доказанности IA);
- уровень САД на фоне АГТ должен быть в пределах 130–139 мм рт. ст. (уровень доказанности IA);
- назначая медикаментозную терапию, необходимо учитывать переносимость препаратов, их действие на почечную функцию и электролитный обмен (уровень доказанности IIAC);
- блокаторы РААС рекомендованы как часть АГТ при наличии микроальбуминурии или протеинурии, так как обладают наибольшим антиальбуминурическим эффектом по сравнению с другими антигипертензивными препаратами (уровень доказанности IA);
- в качестве стартовой терапии применять комбинацию блокатора РААС с БКК или тиазидоподобного диуретика (уровень доказанности IA). В случае СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² следует избегать назначения тиазидовых/тиазидоподобных диуретиков, отдавая предпочтение петлевым;
- комбинация двух блокаторов РААС не рекомендуется (IIIА).

Анализ клинических эффектов в исследовании Syst-Eur [34] установил нефропротективное действие нитрендипина в виде улучшения состояния выделительной функции почек на 26% ($p=0,04$) и уменьшения риска развития протеинурии – на 33% ($p=0,03$), наиболее выраженного у лиц с СД 2 – 71% снижение риска развития протеинурии ($p=0,04$). Также отмечено, что у лиц без протеинурии лечение нитрендипином не сопровождалось изменением уровня креатинина сыворотки крови в отличие от лечения пациентов с протеинурией, где на фоне активной терапии уровень креатинина снижался ($p<0,001$).

R.Bretzel и соавт. [35], наблюдая за пациентами с АГ и СД 2 в течение 12 мес, не только подтвердили нефропротективное действие нитрендипина (снижение альбуминурии на 48–57% и увеличение СКФ на 21–23%), но и зафиксировали отсутствие влияния препарата на липидный и углеводный обмен. Важными представляются и результаты исследования D.Korff и соавт. [36], подтвердившие эффективность нитрендипина в улучшении и стабилизации показателей функции почек при лечении АГ у больных СД 2 с диабетической нефропатией в начальной стадии. Исследование L. van Bortel и соавт. [37] и G.Aronoff [38] позволили прийти к выводу, что ХПН вплоть до терминальной стадии не влияет на фармакокинетику нитрендипина и не требует коррекции дозы препарата.

Интересным представляется исследование K.Rahn и соавт. [39], изучавших эффективность и безопасность применения нитрендипина у 253 пациентов, перенесших операцию трансплантации почек и получавших терапию циклоспорином. В результате исследования сделан вывод, что нитрендипин не оказывал негативного влияния на функцию почек. Кроме того, зафиксирован нефропротективный эффект препарата – замедление темпов ухудшения функции почек. Так, к 24-му месяцу наблюдения в группе нитрендипина уровень креатинина сыворотки крови увеличился на 1,8 ммоль/л (23,4 ммоль/л в группе плацебо) и составил 148,5 ммоль/л (160,8 ммоль/л в группе плацебо).

Крупных междоуниверситетских исследований, посвященных изучению нефропротективного действия диуретиков, немного. Одним из них является исследование NESTOR

(NatriliX SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria) [40], в котором у 569 больных АГ и СД 2 с микроальбуминурией было изучено нефропротективное действие индапамида в сравнении с энalapрилом 10 мг. Через 1 год от начала лечения в обеих группах отмечался сходный как антигипертензивный, так антипротеинурический эффект: в группе индапамида показатель микроальбуминурии уменьшился на 46%. Нефропротективные свойства индапамида, выявленные в исследовании NESTOR, являются уникальными для диуретика.

Относительно недавно на российском фармацевтическом рынке появился препарат Нитремед (активное действующее вещество – нитрендипин) производства компании PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic. Нитремед уже успел заявить о себе как о препарате, надежно и безопасно контролирующем АД, и получить широкое применение в реальной клинической практике как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной АГТ. Обладая метаболической нейтральностью, Нитремед предоставляет широкие возможности для применения в условиях наиболее часто сочетающихся с АГ заболеваний и состояний, в том числе СД и МС. Обладая кардио-, нефро- и церебропротективными эффектами, Нитремед способствует улучшению сердечно-сосудистого и почечного прогноза, снижая одноименные риски.

Сегодня индапамид – яркий представитель нового поколения тиазидоподобных диуретиков, начавший свою успешную клиническую историю с 1974 г. и широко используемый для лечения АГ в настоящее время. Оригинальный препарат индапамида хорошо знаком медицинскому сообществу России и заслуженно обладает положительной антигипертензивной репутацией. Индап (PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic), зарегистрированный несколько лет назад, – препарат-генерик индапамида, полностью биоэквивалентен оригинальному препарату, а сравнение клинической эффективности Индапа с оригинальным препаратом выявило объективные доказательства его терапевтического соответствия [41, 42]. Эти данные предоставляют действительно широкие возможности по использованию Индапа в клинической практике как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной АГТ, что позволит не только эффективно контролировать показатели АД, но и снизить риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений благодаря кардио- и нефропротективному действию. А метаболическая нейтральность Индапа существенно расширяет область применения препарата и является неоспоримым преимуществом с учетом все более широкого распространения коморбидности нозологий.

Заключение

1. Частое сочетание АГ и СД/МС с взаимным отягощением сочетающихся нозологий, направленным в том числе на органы-мишени (большинство является для них общими), усугубляя прогноз по сердечно-сосудистым рискам, создает известные трудности в назначении адекватной фармакотерапии.
2. В условиях сочетания АГ с СД/МС препараты АГТ должны не только эффективно и надежно контролировать АД, снижать риск сердечно-сосудистых осложнений, но и не оказывать отрицательного метаболического эффекта, способного повлиять на течение сопутствующих заболеваний. Наличие нефропротективного эффекта является существенным преимуществом, учитывая частое поражение почек при сочетании АГ и СД/МС.
3. Нитрендипин и индапамид обладают выраженным антигипертензивным действием, кардио- и нефропротективными свойствами, эффективно снижают риск сердечно-сосудистых осложнений, обладают также метаболической нейтральностью, что определяет их преимущество при использовании в составе комбинированной АГТ у лиц с сочетанием АГ и СД/МС.

Литература/References

1. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017; 389 (10064): 37–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5
2. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; 310 (9): 959–68. DOI: 10.1001/jama.2013.184182
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)70151-3
4. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; (00): 1–98. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
5. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA* 2017; 317 (2): 165–82. DOI: 10.1001/jama.2016.19043
6. Общероссийская общественная организация Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей). Секция «Сочетанные патологии». Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2017; 16 (6): 5–56. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6 / Obshcherossiiskaia obshchestvennaia organizatsiia Assotsiatsiia vrachei obshchei praktiki (semeinykh vrachei). Sektsiia "Sochetannye patologii". Komorbidnaia patologii v klinicheskoi praktike. Klinicheskie rekomendatsii. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2017; 16 (6): 5–56. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6 [in Russian]
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017; 1 (20): 13–41. / Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiologiia sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: kliniko-statisticheskii analiz po dannym Federal'nogo registra sakharnogo diabeta. Sakharnyi diabet. 2017; 1 (20): 13–41. [in Russian]
8. IDF Diabetes Atlas, 8th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2017. Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiologyresearch/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>.
9. Davy KP, Hall JE. Obesity and hypertension: two epidemics or one? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286 (5): 803–13.
10. Морозова Т.Е. Особенности антигипертензивной терапии у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом. Справочник поликлинического врача. 2006; 8: 25–31. / Morozova T.E. Osobennosti antigipertenzivnoi terapii u patsientov s metabolicheskim sindromom i sakharnym diabetom. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2006; 8: 25–31. [in Russian]
11. Kaur J. A comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Practice* 2014. DOI: [org/10.1155/2014/943162](https://doi.org/10.1155/2014/943162)
12. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocr Metab Clin North Am* 2014; 43 (1): 1–23. PMID: 24582089
13. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ). Рекомендации по ведению больных метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. М., 2013. / Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertonii (RMO-AG). Rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh metabolicheskim sindromom. Klinicheskie rekomendatsii. M., 2013. [in Russian]
14. Nwaneri C, Cooper H, Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *Br J Diabet Vasc Dis* 2013; 4 (13): 192–207. DOI: 10.1177/1474651413495703
15. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9
16. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035–8.
17. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998; 21 (1): 69–75.
18. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Prev Med* 1986; 15: 254–73.
19. Haffner M, Lehto S, Ronnema T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
20. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6
21. Блокаторы кальциевых каналов: описание фармакологической группы в Энциклопедии РЛС. Регистр лекарственных средств России, РЛС. URL: https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_215.htm / Blokatory kal'tsievykh kanalov: opisanie farmakologicheskoi gruppy v Entsiklopedii RLS. Registr lekarstvennykh sredstv Rossii, RLS. URL: https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_215.htm [in Russian]
22. Fagard RH, Staessen JA. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: the Syst-Eur trial. *Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Clin Exp Hypertens* 1999; 21 (5–6): 491–7. PMID: 10423075
23. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. *Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Arch Intern Med* 2000; 160 (2): 211–20. PMID: 10647760
24. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH et al. Effects of calcium channel blockers in older patients with diabetes and systolic hypertension. *Eng J Med* 1999; 340 (9): 677–84.
25. Farsky S, Strišková A, Borčin M. Hypertension Treatment in Patients with Metabolic Syndrome and/or Type 2 Diabetes Mellitus: Analysis of the Therapy Effectivity and the Therapeutic Inertia in Outpatient Study. *Card Res Practice* 2018; 2018 (1): 8387613. DOI: 10.1155/2018/8387613
26. Rohr G, Reimnitz P, Blanke P. Treatment of hypertensive emergency. Comparison of a new dosage form of the calcium antagonist nitrendipine with nifedipine capsules. *Int Care Med* 1994; 20 (4): 268–71. PMID: 8046120
27. Mancini M, Marotta T, Ferrara LA. Metabolic neutrality in nitrendipine therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1991; 18 (1): 3–30.
28. Ferrara LA, Marotta T. Nitrendipine and metabolic balance. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1991; 18 (5): 19–21.
29. Grandinetti O, Ferraco E. Middle term evaluation of amlodipine vs. nitrendipine: efficacy, safety and metabolic effects in elderly hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens* 1993; 15 (1): 197–210. PMID: 8513310
30. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB et al. Head-to-Head Comparisons Hydrochlorothiazide Indapamide and Chlorthalidone: Antihypertensive and Metabolic Effects. *Hypertension* 2015; 65 (5): 1041–6. DOI: 10.1161/hypertension.114.05021
31. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *J Am Med Assoc* 2001; 286 (4): 421–6. PMID: 11466120
32. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O et al. Association between more intensive vs less intensive blood pressure lowering and risk of mortality in chronic kidney disease stages 3 to 5: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc Int Med* 2017; 177: 1498–505.
33. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65 (6): 2309–20.
34. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. J Hypertens* 2001; 19 (3): 509–11. PMID: 11288822
35. Bretzel RG, Bollen CC, Maeser E, Federlin KF. Nephroprotective effects of nitrendipine in hypertensive type I and type II diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21 (3): 53–64. PMID: 8503436
36. Kopf D, Schmitz H, Beyer J et al. A double-blind trial of perindopril and nitrendipine in incipient diabetic nephropathy. *Diabetes Nutrition and Metabolism* 2001; 14 (5): 245–52. PMID: 11806464
37. Van Bortel L, Böhm R, Mooy J et al. Pharmacokinetics of nitrendipine in terminal renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36 (5): 467–71. PMID: 2753064
38. Aronoff GR. Pharmacokinetics of nitrendipine in patients with renal failure: comparison to normal subjects. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1984; 6 (7): 974–6. PMID: 6085387
39. Rahn KH, Barenbrock M, Fritschka E et al. Effect of nitrendipine on renal function in renal-transplant patients treated with cyclosporin: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354 (9188): 1415–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)08421-4
40. Marre M, Garcia Puig J, Kokot F et al. Effect of indapamide SR on microalbuminuria – the NESTOR study (NatriX SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria) – rationale and protocol for the main trial. *J Hypertension* 2003; 21 (1): 19–24. PMID: 12769163
41. Марцевич С.Ю., Суханов Я.В., Белолицкая В.Г., Кутишенко Н.П. Исследование биоэквивалентности как способ доказательства идентичности оригинального препарата и препарата-дженерика. *Рос. кардиол. журн.* 2005; 2 (52): 76–8. DOI: 10.15829/1560-4071-2005-2-76-78 / Martsevich S.Iu., Sukhanov Ia.V., Belolipetskaja V.G., Kutishenko N.P. Issledovanie bioekvivalentnosti kak sposob dokazatel'stva identichnosti original'nogo preparata i preparata-dzhenerika. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2005; 2 (52): 76–8. DOI: 10.15829/1560-4071-2005-2-76-78 [in Russian]
42. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., Якусевич В.В. Изучение эффективности и переносимости препарата Индап в сравнении с препаратами Арифон и Арифон ретард у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией, назначаемых как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами АПФ. Многоцентровое, открытое, рандомизированное перекрестное исследование. *Рос. кардиол. журн.* 2006; 2: 73–7. DOI: 10.15829/1560-4071-2006-2-73-77 / Martsevich S.Iu., Kutishenko N.P., Deev A.D., Yakusevich V.V. Izuchenie effektivnosti i perenosimosti preparata Indap v sravnenii s preparatami Arifon i Arifon retard u bol'nykh miagkoi i umerennoi arterial'noi gipertoniei, naznachayemykh kak v vide monoterapii, tak i v kombinatsii s ingibitorami APF. Mnogotsentrovoye, otkrytoe, randomizirovannoye perekrestnoye issledovanie. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2006; 2: 73–7. DOI: 10.15829/1560-4071-2006-2-73-77 [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», зав. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» – ОСП РГНКИЦ. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Голобородова Ирина Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: giy55555@ramler.ru