


Контроль артериального давления и профилактика сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете II типа: результаты исследования ADVANCE

 О.А. Кисляк, Т.О. Мышляева

Кафедра госпитальной терапии Московского факультета РГМУ

Сахарный диабет (СД) является одной из важнейших проблем здравоохранения в связи с высокой распространенностью, ранней инвалидизацией и высокой летальностью пациентов. Повышение уровня глюкозы в крови (гипергликемия) при СД обусловлено воздействием генетических и средовых факторов, развивается в результате абсолютного или относительного дефицита инсулина. СД приводит к нарушению всех видов обмена веществ и поражению практически всех органов и систем организма.

Диагноз СД устанавливается на основании результатов лабораторного исследования. **Критериями** СД служат гипергликемия (концентрация глюкозы в капиллярной крови утром натощак $>6,1$ ммоль/л, в плазме $>7,0$ ммоль/л) и данные орального теста на толерантность к глюкозе – концентрация глюкозы в плазме $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы.

В зависимости от этиологических факторов, приводящих к развитию СД, особенностей его проявлений, течения и терапии выделяют следующие **нарушения углеводного обмена**: СД I типа, СД II типа, гестационный СД, другие специфические типы СД.

СД I типа заболевают преимущественно в детском и юношеском возрасте. При I ти-

пе СД происходит деструкция β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы и снижается выработка инсулина. Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, свидетельствуют об увеличении заболеваемости СД I типа за последнее десятилетие.

СД II типа развивается, как правило, у взрослых. В индустриально развитых странах СД встречается у 4–8% популяции, причем 97% всех случаев СД составляет именно СД II типа. Во всем мире СД II типа болеет около 200 млн. человек, и распространенность этого заболевания растет с каждым годом, что связывают с увеличением употребления жирной пищи, распространенностью ожирения, малоподвижным образом жизни, увеличением продолжительности жизни и старением населения.

В развитии СД II типа ведущую роль играет **инсулинорезистентность**. В условиях инсулинорезистентности снижается поступление глюкозы в инсулинозависимые ткани (мышечная, жировая) и повышается продукция глюкозы печенью, что способствует развитию гипергликемии. Вначале это проявляется развитием постпрандиальной гипергликемии (после приема пищи). Примером постпрандиальной гипергликемии является нарушенная толерантность к глюкозе. При дальнейшем прогрессировании

нарушений секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и сохраняющейся инсулинорезистентности нарушенная толерантность к глюкозе переходит в СД II типа. Ежегодно нарушенная толерантность к глюкозе переходит в СД II типа у 4–9% пациентов.

С учетом особенностей развития СД II типа данное заболевание часто не диагностируется в течение длительного времени. Предполагается, что его фактическая распространенность в 2–3 раза превышает регистрируемую. В исследованиях показано, что на каждый диагностированный случай СД II типа приходится один недиагностированный случай. По данным исследования NHANES III распространенность недиагностированного СД II типа среди населения в среднем составляет 2,7%, а среди мужчин и женщин в возрасте 50–59 лет – 3,3 и 5,8%. Частота СД среди лиц старше 65 лет, по данным разных авторов, составляет от 12 до 20%, а еще примерно 25% людей в популяции этого возраста имеют нарушенную толерантность к глюкозе.

В связи с этим особое значение приобретает раннее выявление как клинически выраженных форм СД, так и самых начальных стадий нарушения углеводного обмена. Для этого используются различные **программы скрининга**. Поскольку СД II типа не имеет ярких клинических симптомов и его диагностика затруднена из-за поздней обращаемости, Всемирной организацией здравоохранения разработана методика скрининга СД II типа с целью диагностики ранних стадий заболевания и предупреждения развития осложнений. Проведение скрининга СД предусмотрено среди лиц, имеющих факторы риска данного заболевания.

Основными группами риска развития СД II типа являются:

- мужчины и женщины старше 45 лет;

- мужчины и женщины с отягощенным семейным анамнезом по СД, метаболическому синдрому и нарастанием массы тела в динамике (индекс массы тела более 25 кг/м^2);
- мужчины и женщины с нарушением гликемии натощак (концентрация глюкозы в капиллярной крови $>5,5 \text{ ммоль/л}$ утром натощак), нарушением толерантности к глюкозе на фоне как избыточной, так и нормальной массы тела;
- женщины с ожирением и нарушением менструальной функции (синдром поликистозных яичников);
- женщины с гестационным диабетом;
- мужчины и женщины с анамнезом сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, инфаркт головного мозга и др.).

Несмотря на успехи современной диабетологии, СД остается одной из важнейших причин инвалидизации и летальности – прежде всего вследствие своих **сосудистых осложнений**. Анализ данных исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetic Study) показал, что повышение уровня **гликированного гемоглобина** (HbA_{1c}) всего лишь на 1% увеличивает риск связанной с СД смертности на 21%, инфаркта миокарда – на 14%, заболеваний периферических сосудов – на 43%, микрососудистых осложнений – на 37%, необходимости в экстракции катаракты – на 19%. Риск макро- и микроангиопатии у больных СД II типа прямо зависит от уровня гликемии. Частота возникновения любых осложнений СД и риск смерти больных увеличиваются пропорционально среднему уровню HbA_{1c} .

Можно говорить о малом риске развития осложнений, если уровень $\text{HbA}_{1c} < 6,5\%$, концентрации глюкозы в плазме венозной крови натощак $< 6 \text{ ммоль/л}$, в капиллярной крови натощак $< 5,5 \text{ ммоль/л}$ и после еды (максимальный подъем) $< 7,5 \text{ ммоль/л}$. Если перечисленные показатели выше, то имеется повышенный риск прогрессирования макрососудистых осложнений (ар-

териальный риск). Наиболее высокий риск наблюдается, если уровень $HbA_{1c} > 7,5\%$, концентрации глюкозы в плазме венозной крови натощак > 7 ммоль/л, в капиллярной крови натощак > 6 ммоль/л и после еды > 9 ммоль/л.

СД II типа характеризуется развитием тяжелых инвалидизирующих осложнений, приводящих к полной потере трудоспособности и преждевременной смертности. По данным исследования CODE-2 (COst of Diabetes in Europe – Type 2), изучавшего распространенность различных диабетических осложнений у больных СД (средний возраст обследованных 67 лет), осложнения имели 59% больных, причем у 23% обследованных было 2, а у 3% – 3 осложнения СД II типа. Сердечно-сосудистая патология была обнаружена у 43%, цереброваскулярная – у 12% больных. Установлено, что при имеющемся СД II типа риск развития сердечно-сосудистой патологии в 3–4 раза выше, чем в его отсутствие. Больные СД II типа имеют такой же риск преждевременной смерти, как и пациенты без СД, перенесшие инфаркт миокарда. В большинстве развитых стран мира СД занимает 3–4-е место в общей структуре смертности, а также является ведущей причиной нарушений зрения и слепоты у взрослого населения.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди больных СД I и II типов составляет 35 и 75% соответственно. Продолжительность жизни у больных СД II типа меньше, а смертность (с учетом возраста) почти в 2 раза выше, чем в отсутствие этого заболевания. К значимым факторам риска относятся и гиперинсулинемия.

Многие больные СД II типа имеют помимо СД другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая гиперлипидемию, **артериальную гипертензию** (АГ) и ожирение. Дислипидемию выявляют у каждого второго больного СД, а избыточную массу тела имеют практически все

больные этой категории. Наиболее частая сердечно-сосудистая патология у пациентов с СД II типа – АГ. В исследовании UKPDS было проанализировано, какие сердечно-сосудистые заболевания имели пациенты на момент диагностики СД. Выяснилось, что АГ имела место почти у 65% больных, многие пациенты перенесли в прошлом инфаркт миокарда (34%) или имели изменения на ЭКГ (33%). Заболевания периферических артерий (макроангиопатия) регистрировались у 46% больных, а инсульт перенесли 38%.

АГ наблюдается примерно у 75–80% больных СД II типа и является причиной смерти более чем 50% больных. Доказанным является тот факт, что ассоциация СД и АГ существенно увеличивает риск неблагоприятного исхода. Сочетание этих заболеваний закономерно, поскольку АГ и СД патогенетически связаны. Частому их сосуществованию способствует взаимодействие общих наследственных и приобретенных факторов. Среди них наиболее важными считают: генетическую предрасположенность к повышению **артериального давления** (АД) и СД; задержку натрия в организме, а также ангиопатию и нефропатию, способствующие повышению АД и СД; ожирение (особенно абдоминальное), которое может вызвать или усилить инсулинорезистентность.

Анализируя причины возникновения и частое сосуществование АГ и СД, многие исследователи обращали внимание на возможные общие механизмы их развития, а именно на сходный комплекс метаболических расстройств, который в полной мере наблюдается при **метаболическом синдроме**. Это состояние характеризуется инсулинорезистентностью, абдоминальным ожирением, нарушениями углеводного и липидного обмена, гиперинсулинемией и АГ. Сейчас под инсулинорезистентностью понимают первичное селективное и специфическое нарушение биологического действия инсулина, сопровождающееся сни-

жением потребления глюкозы тканями (преимущественно скелетными мышцами) и приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии. Большой интерес к проблеме метаболического синдрома объясняется его широким распространением в популяции (до 20%), а также тем, что все его компоненты относятся к установленным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая острый коронарный синдром и инсульт. Высокую медико-социальную значимость метаболического синдрома обуславливает возрастание индивидуального сердечно-сосудистого риска в несколько раз при сочетании его факторов, а также его связь с СД II типа.

В патогенезе АГ на фоне инсулинорезистентности у больных СД II типа принимают участие несколько факторов. Известно, что в норме инсулин вызывает вазодилатацию, которая у здоровых лиц на фоне усиления симпатической активности (также обусловленной действием инсулина) не сопровождается изменением АД. У больных с инсулинорезистентностью вазодилатирующий эффект инсулина блокируется, а развитие гиперинсулинемии активизирует ряд механизмов, повышающих тоническое напряжение сосудистой стенки. Инсулинорезистентность вызывает активацию симпатической нервной системы, что сопровождается увеличением сердечного выброса, повышением общего периферического сосудистого сопротивления и АД. В условиях гипергликемии увеличивается фильтрация глюкозы в почечных клубочках, что вызывает усиление ее обратного всасывания вместе с натрием в проксимальных канальцах. В результате возникает гиперволемия, также повышающая общее периферическое сосудистое сопротивление, сердечный выброс и АД.

Важную роль в развитии АГ при СД II типа играет дисфункция эндотелия. При гиперинсулинемии продукция эндотелием вазоконстрикторных веществ (эндотели-

на-1, тромбксана A_2) повышается, а вазодилатирующих (окси азота и простаглицлина) — снижается. Кроме того, у больных СД повышена чувствительность к ангиотензину II и норадреналину, оказывающим сосудосуживающее действие. Эти изменения также могут быть связаны с недостаточной продукцией окиси азота. Нарушение вазодилатации и усиление вазоконстрикции приводят к повышению тонуса сосудов, увеличению общего периферического сосудистого сопротивления и, как следствие, к АГ.

Активация метаболизма глюкозы в инсулинчувствительных клетках вентромедиального гипоталамуса, индуцированная гиперинсулинемией, сопровождается повышением активности симпатических центров головного мозга. Кроме того, к повышению центральной активности симпатической нервной системы ведет подавление тормозящих воздействий со стороны барорецепторного аппарата крупных сосудов.

Суточный профиль АД у больных СД имеет свои особенности, отличаясь от такового у больных АГ без метаболических нарушений. На фоне метаболических расстройств выявляется более высокий средний уровень как систолического, так и диастолического АД за сутки, в дневные и ночные часы. У достоверно большего числа пациентов наблюдается недостаточное снижение АД в ночные часы и ночная гипертония. При оценке частоты сердечных сокращений у больных СД обращает на себя внимание склонность к тахикардии в течение суток. В крупных популяционных исследованиях выявлена взаимосвязь между частотой сердечных сокращений и такими параметрами, как ожирение, уровень АД, концентрация общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, а также нарушением толерантности к глюкозе и инсулинорезистентностью. Другими словами, у лиц с тахикардией часто выявляются

признаки метаболического синдрома, и наоборот, при метаболическом синдроме часто выявляется тахикардия. Еще одной особенностью суточного профиля АД у пациентов с СД служит повышение вариабельности систолического и диастолического АД в дневные и ночные часы. Независимо от среднего уровня АД высокая вариабельность АД коррелирует с более тяжелым поражением органов-мишеней и рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза у больных АГ. Для больных СД II типа и АГ характерны также большая величина и скорость утреннего подъема АД.

Частое сосуществование АГ и СД, сопряженное с высоким риском сердечно-сосудистых событий, диктует необходимость выработки принципов ведения таких пациентов. В настоящее время в рекомендациях по лечению АГ Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов (2007 г.) сформулированы **основные принципы ведения пациентов с АГ и СД II типа:**

- у всех пациентов с СД, там, где это применимо, должны использоваться интенсивные немедикаментозные меры, с особым вниманием к снижению массы тела и уменьшению приема соли у больных СД II типа;
- целевой уровень АД должен составлять <130/80 мм рт. ст., а антигипертензивное лечение должно начинаться уже при высоком нормальном уровне АД;
- для снижения АД могут использоваться все эффективные и хорошо переносимые препараты, часто необходимы комбинации двух и более лекарств;
- снижение АД оказывает защитное действие в отношении возникновения и прогрессирования нефропатии, некоторая дополнительная нефропротекция может быть достигнута при применении блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — антагонистов рецепторов ангиотензина или ингибиторов

ангиотензинпревращающего фермента (АПФ);

- блокаторы РААС должны быть основным компонентом комбинированной терапии и предпочтительны при монотерапии;
- наличие микроальбуминурии требует использования антигипертензивной терапии уже при высоком нормальном уровне АД; блокаторы РААС обладают выраженным антипротеинурическим эффектом, и их использование предпочтительно;
- стратегия лечения (включая применение статинов) должна быть направлена против всех факторов сердечно-сосудистого риска;
- из-за частых случаев ортостатической гипотензии измерение АД должно проводиться также и в вертикальном положении.

В настоящее время доказано, что важное значение для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД имеет **эффективный контроль АД**. По данным исследования UKPDS у больных СД II типа и АГ строгий контроль гликемии достоверно снижает частоту микрососудистых осложнений, а тщательный контроль АД (с достижением уровня АД <144/82 мм рт. ст.) значительно и достоверно снижает риск всех связанных с СД осложнений — на 24%, связанной с СД смертности — на 32%, инсульта — на 44%, диабетической ретинопатии и почечной недостаточности — на 37%, снижения остроты зрения — на 47%. Важным выводом из этого исследования является то, что риск летальности, микро- и макрососудистых осложнений СД в достоверно большей степени снижался при жестком контроле АД по сравнению с контролем гликемии (таблица).

В исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment) доказано, что достижение более низкого целевого АД (диастолическое АД <80 мм рт. ст.) у больных СД

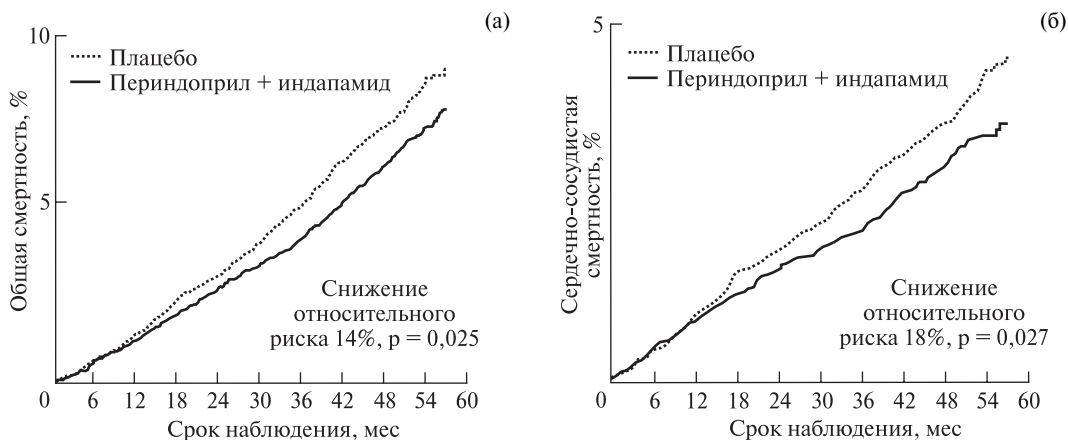


Рис. 1. Общая (а) и сердечно-сосудистая смертность (б) в исследовании ADVANCE.

II типа сопровождалось дополнительным снижением сердечно-сосудистого риска на 51%.

Наиболее впечатляющие результаты были получены в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation), результаты которого были доложены на Европейском конгрессе кардиологов (Вена, 2007 г.). ADVANCE — первое и самое крупное исследование у больных СД II типа, в котором использовалась фиксированная комбинация ингибитора АПФ периндоприла и тиазидоподобного диуретика индапамида — **Нолипрел и Нолипрел форте**. Основной задачей исследования бы-

ло достижение более жесткой компенсации углеводного обмена ($HbA_{1c} \leq 6,5\%$) и более эффективного контроля АД у больных СД II типа, имеющих высокий риск развития сосудистых осложнений; в исследовании также оценивалась эффективность такого контроля в отношении развития осложнений в среднем через 4,5 года лечения. Выбор Нолипрела был обусловлен тем, что данный препарат представляет собой одну из наиболее эффективных антигипертензивных комбинаций, в состав которой входит блокатор РААС (его назначение пациентам с СД II типа наиболее целесообразно) и метаболически нейтральный тиазидоподобный диуретик. Помимо этого, к моменту начала исследования ADVANCE Нолипрел доказал свою эффективность, безопасность и положительное влияние на органы-мишени во многих исследованиях.

Влияние контроля гликемии и контроля АД на риск неблагоприятных исходов у больных СД II типа (данные исследования UKPDS)

Неблагоприятные исходы	Количество пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения 1 события	
	контроль гликемии	контроль АД
Все неблагоприятные исходы СД	20	6
Смерть, связанная с СД	91	15
Инфаркт миокарда	37	20
Инсульт	167	20

Основными конечными точками исследования ADVANCE были смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, частота инсульта, инфаркта миокарда, развития или прогрессирования диабетической ретинопатии и/или нефропатии. В исследование было включено 11 140 пациентов с СД II типа из 20 стран мира, в том числе из России. Среди них были как пациенты с нормальным АД, так и больные АГ. Все больные исходно получали необходимую

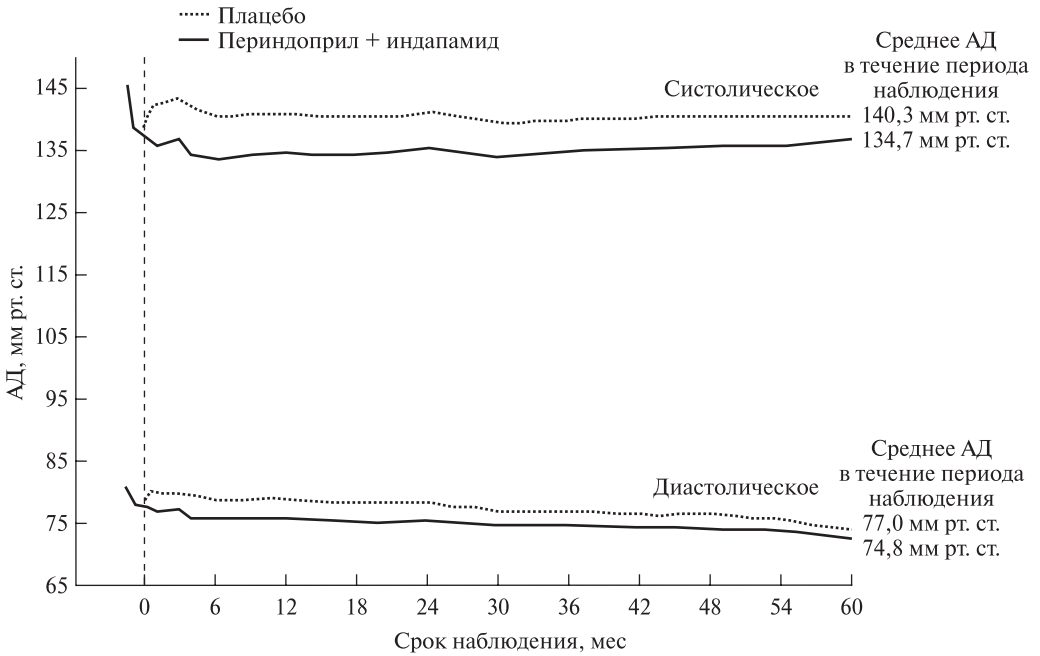


Рис. 2. Уровни АД в течение периода наблюдения в исследовании ADVANCE.

при СД терапию, включая препараты, направленные на снижение АД.

Результаты исследования ADVANCE показали, что интенсивная антигипертензивная терапия Нолипрелом и Нолипрелом форте на 14% снижает общую смертность и на 18% – сердечно-сосудистую смертность (рис. 1). Помимо этого, у больных, получающих Нолипрел или Нолипрел форте, на 14% снижается риск сердечно-сосудистых осложнений и на 21% – почечных осложнений.

В расчете на 1 млн. пациентов с СД II типа, уже получающих препараты с целью сердечно-сосудистой профилактики, плановое (рутинное) назначение Нолипрела и Нолипрела форте в течение 5 лет позволяет дополнительно предотвратить 15000 сосудистых осложнений, 13300 коронарных осложнений, 50000 почечных осложнений и спасти 13000 жизней. Эти результаты были получены благодаря снижению систолического АД в группе Ноли-

прела в среднем на 5,6 мм рт. ст. (95% ДИ 5,2–6,0; $p < 0,001$) и диастолического АД в среднем на 2,2 мм рт. ст. (95% ДИ 2,0–2,4; $p < 0,001$) (рис. 2). При сравнении результатов исследования ADVANCE с результатами исследования UKPDS ясно, что стратегия дополнительного снижения АД при СД II типа дает свои результаты не только у пациентов с АГ, но и у пациентов с более низкими уровнями АД (рис. 3).

По мнению руководителей исследования ADVANCE в России – академиком РАМН Е.И. Чазова и И.И. Дедова, СД является одной из основных угроз здоровью населения в XXI веке. Польза для здоровья, выявленная в исследовании ADVANCE, была достигнута в дополнение к преимуществам ранее назначенного пациентам лечения. Как отметил И.И. Дедов, если преимущества, выявленные в исследовании ADVANCE, возможно было бы применить ко всем больным СД II типа в России, то в

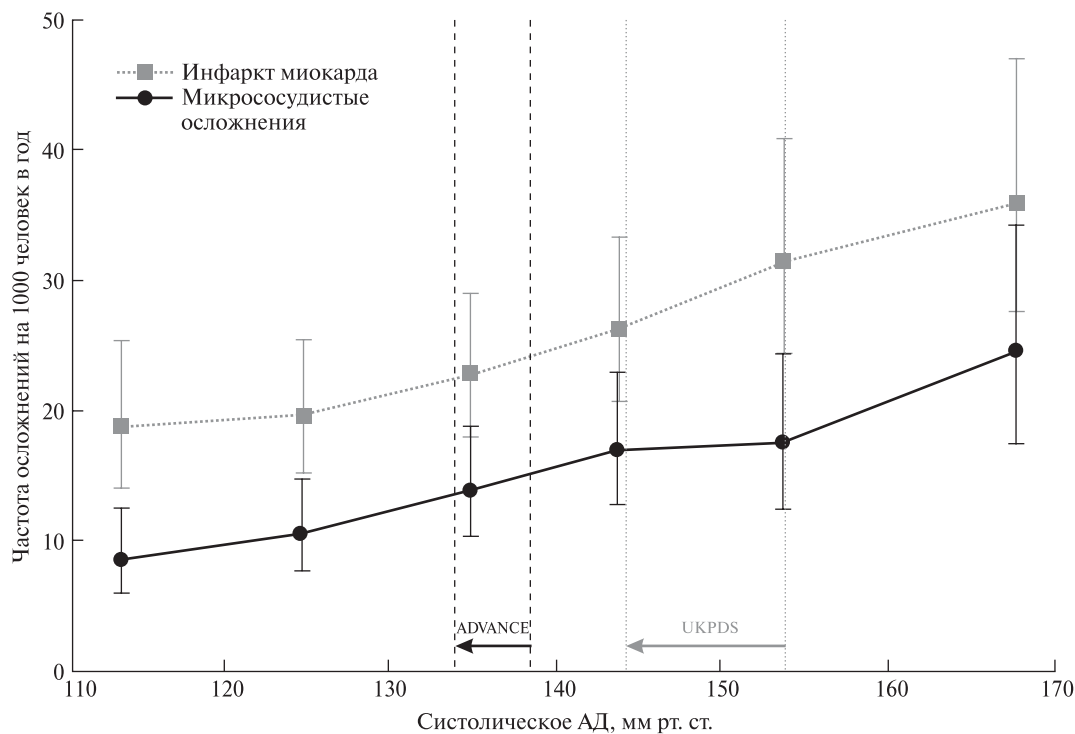


Рис. 3. Влияние снижения АД на частоту сосудистых осложнений: сравнение данных исследования ADVANCE и исследования UKPDS.

течение ближайших 5 лет удалось бы предотвратить более 100 тыс. смертей.

Рекомендуемая литература

Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М., 2004.

Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия // Руководство по артериальной гипертензии / Под ред. Чазова Е.И., Чазовой И.Е. М., 2005. С. 415–433.

2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. 2007. V. 25. P. 1105–1187.

ADVANCE trial study group rationale and design of the study: ADVANCE randomized trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus // J. Hypertens. 2001. V. 19. P. S21–S28.

Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patient with hypertension: principal results of the HOT randomized trial // Lancet. 1998. V. 351. P. 1755–1762.

King H., Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes, 1995–2025. Prevalence, numerical estimates, and projections // Diabetes Care. 1998. V. 21. P. 1414–1431.

Mancia G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction // Acta Diabetol. 2005. V. 42. P. S17–S25.

Stratton I.M., Adler A.I., Neil A.W. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: prospective observational study (UKPDS 35) // Br. Med. J. 2000. V. 321. P. 405–412.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38 // Br. Med. J. 1998. V. 317. P. 705–713.