

НА ЧТО МОЖНО РАССЧИТЫВАТЬ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИНГИБИТОРА АПФ РАМИПРИЛА У ЛИЦ С ВЫСОКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ И РАННИМИ НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА: УРОКИ ИССЛЕДОВАНИЯ DREAM

М.Н. Мамедов, М.В. Строева

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

На что можно рассчитывать при использовании ингибитора АПФ рамиприла у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и ранними нарушениями углеводного обмена: уроки исследования DREAM

М.Н. Мамедов, М.В. Строева

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

Обсуждаются результаты исследования DREAM, а именно – влияние ингибитора АПФ рамиприла на риск развития сахарного диабета у лиц с преддиабетом и низким сердечно-сосудистым риском. Также сравниваются метаболические эффекты других групп антигипертензивных препаратов и их способность предотвращать развитие сахарного диабета. Применение рамиприла на протяжении трех лет способствовало значимому снижению уровня глюкозы до нормогликемии, однако не влияло на число новых случаев диабета. При сочетании преддиабета с артериальной гипертензией изменение образа жизни и систематическое применение ингибитора АПФ рамиприла способствуют нормализации гликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистый риск, рамиприл
РФК 2008;1:87–90

What can we expect using ACE inhibitor ramipril in persons with high cardiovascular risk and early disorders of carbohydrate metabolism?

Lessons of DREAM trial

M.N. Mamedov, M.B. Stroevea

State Research Center of Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Moscow

Primary prevention of diabetes in persons with high cardiovascular risk is an actual problem. Results of DREAM trial are discussed. Influence of ACE inhibitor, ramipril, on risk of diabetes onset in patients with pre-diabetes and low cardiovascular risk is focused. Metabolic effects of other groups of antihypertensive drugs and their ability to prevent diabetes onset are compared. Ramipril three years therapy resulted in normalization in glucose level but did not have effect on frequency of diabetes onset. Change in life-style and regular usage of ACE inhibitor, ramipril, can contribute in normalization of glycemia level in patients with combination of pre-diabetes and arterial hypertension.

Key words: diabetes, cardiovascular risk, ramipril.

Rational Pharmacother. Card. 2008;1:87–90

Гипергликемия и метаболические нарушения в практике кардиолога: факты и комментарии

За последние 30-40 лет “облик” пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском претерпел некоторые изменения. Если в 70-х годах XX века основными факторами риска считались гиперхолестеринемия, курение и артериальная гипертензия (АГ), то в настоящий момент заметно увеличилась роль ожирения, сахарного диабета и других метаболических нарушений [1]. Сочетание “классических” факторов риска и метаболических нарушений существенно увеличивает вероятность сердечно-сосудистых осложнений [1,2]. Нарушение углеводного обмена рассматривается как серьезный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений в индустриально развитых странах [2,3]. С одной стороны, у лиц с сахарным диабетом частота инфаркта миокарда и мозгового инсульта в 2-4 раза выше, чем у лиц без диабета; с другой – среди лиц с высоким сердечно-сосудистым риском увеличивается доля пациентов с нарушениями углеводного обмена различной степени [3]. Об этом свидетельствуют результаты многоцентрового исследования Euro Heart Survey с участием 43-х европейских стран.

У 38% больных, госпитализированных по поводу обострения ИБС, выявлен преддиабет (у 31% - нарушение толерантности к глюкозе; у 7% - высокая гликемия натощак), а у 20% зарегистрирован сахарный диабет [4]. Нарушение углеводного обмена часто встречается среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности с АГ. По данным ГНИЦ ПМ, среди 500 пациентов с АГ у 37% выявляются ранние проявления нарушений углеводного обмена (рис. 1). Сочетание

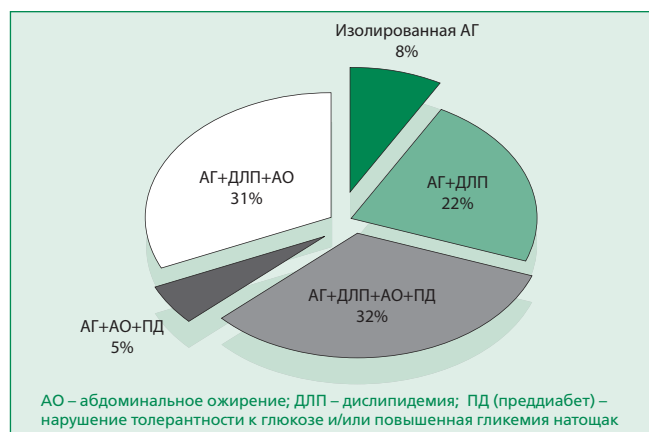


Рисунок 1. Нарушение углеводного обмена и другие факторы риска среди пациентов с АГ

преддиабета с такими факторами риска, как абдоминальное ожирение и/или дислипидемия, в несколько раз увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [5].

Мета-анализ исследований с применением ингибиторов АПФ у больных с высоким сердечно-сосудистым риском

В последние годы в литературе широко обсуждаются метаболические эффекты антигипертензивных препаратов, в частности их влияние на углеводный обмен и частоту развития новых случаев сахарного диабета. Padwal и соавт. [6] опубликовали данные сравнительного анализа влияния “новых” и “старых” антигипертензивных препаратов. Мета-анализ 12-ти рандомизированных исследований свидетельствует, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина по сравнению с традиционными препаратами (диуретики и/или бета-блокаторы) и плацебо снижают частоту случаев сахарного диабета на 27% и 23%, соответственно. Некоторые данные приведены в табл. 1 [6-8]. В частности, в исследовании Captopril Prevention Project было показано, что среди лиц с АГ каптоприл по сравнению с бета-блокаторами или диуретиками снижает риск развития сахарного диабета на 14% [9].

Одним из крупных многоцентровых исследований, посвященных изучению роли ингибиторов АПФ в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), является HOPE. В этом исследовании была оценена эффективность рамиприла и витамина E у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском (наличие сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и хотя бы одного фактора риска). Анализ результатов показал, что по сравнению с плацебо лечение рамиприлом на протяжении 5 лет достоверно снижает частоту смерти от сердечно-сосудистых причин на 26%, инфаркта миокарда на – 20% и инсульта – на 32%. Еще более значимым эффект рамиприла был в подгруппе

из 3 577 больных сахарным диабетом: риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний снизился на 37%, инфаркта – на 22% и инсульта – на 33%. В подгруппе из 732 пациентов в возрасте ≥ 55 лет была оценена динамика атеросклеротических изменений сонных артерий с помощью УЗИ в В-режиме. Рамиприл значительно снижал скорость роста толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (0,022 мм/год в группе плацебо против 0,014 мм/год в группе рамиприла, $p=0,028$). Одной из вторичных конечных точек данного исследования была частота развития новых случаев сахарного диабета. Антигипертензивная терапия с применением ингибитора АПФ рамиприла снизила риск развития новых случаев сахарного диабета на 34% [10-15].

Исследование DREAM: цели, дизайн и конечные точки

Цель исследования DREAM (the Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) – оценка влияния рамиприла и/или росиглитазона на риск развития сахарного диабета у лиц с преддиабетом (высокая гликемия натощак и/или нарушение толерантности к глюкозе) и низким сердечно-сосудистым риском [16].

В двойное слепое рандомизированное исследование были включены 5 269 пациентов в возрасте 30 лет и старше с нарушением толерантности к глюкозе (уровень глюкозы через 2 часа после нагрузки глюкозой – 7,8-11,1 ммоль/л) и/или высокой гликемией натощак (уровень сахара натощак 6,1-7 ммоль/л), но без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Пациенты распределялись в следующие группы в зависимости от принимаемого препарата: рамиприл (исходно 5 мг с дальнейшим титрованием дозы до 15 мг в сутки), росиглитазон (исходно 4 мг с дальнейшим увеличением дозы до 8 мг в сутки) и плацебо. Продолжительность исследования составила 3 года. В качестве пер-

Таблица 1. Риск развития сахарного диабета в рандомизированных исследованиях с применением антигипертензивных препаратов

Исследование	Лечение	Длительность, лет	Частота новых случаев диабета	Снижение риска	p
HOPE	иАПФ vs плацебо	4,5	3.6 vs 5.4	-32%	<0.001
CAPP	иАПФ vs БАБ/диуретик	6,1	6.5 vs 7.3	-13%	<0.05
ALLHAT	иАПФ vs БКК vs диуретик	4,9	8.1 vs 9.8 vs 11.6	-33%	<0.001
ANBP-2	иАПФ vs диуретик	4+	4.5 vs 6.6	-31%	<0.0005
SCOPE	БРА vs диуретик	3,7	4.9 vs 6.0	-20%	0.09
LIFE	БРА vs БКК vs диуретик	4,8	6.0 vs 8.0	-25%	<0.001
VALUE	БРА vs БКК	5,5	13.1 vs 16.4	-23%	<0.0001

иАПФ=ингибитор АПФ; БАБ=бета-адреноблокатор; БКК=блокатор кальциевых каналов; БРА=блокатор рецепторов ангиотензина. ALLHAT=Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial; ANBP-2=Second Australian National Blood Pressure trial; CAPP=Captopril Prevention Project; HOPE=Heart Outcomes Prevention Evaluation; LIFE=Losartan Intervention For End point reduction in hypertension; SCOPE=Study on COgnition and Prognosis in the Elderly; VALUE=Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation.

вичных конечных точек были определены случаи смерти и развития сахарного диабета. Вторичными точками были случаи достижения нормогликемии и уменьшение случаев ССЗ (инфаркт миокарда, инсульт, реваскуляризация сосудов сердца, впервые выявленная стенокардия, сердечная недостаточность).

Результаты исследования DREAM: что полезного для кардиолога?

Большинство пациентов исходно имело высокое нормальное АД, тогда как у 43% была АГ I степени. Средние значения АД в группе рамиприла составили 136,1/83,4 мм рт.ст., в контрольной (плацебо) – 136,0/83,4 мм рт.ст. На фоне терапии в основной группе систолическое АД снизилось на 8,2 мм рт.ст., в контрольной – на 3,9 мм рт.ст., тогда как диастолическое АД уменьшилось на 5,4 мм рт.ст. и 3 мм рт.ст., соответственно.

У 58% больных на момент включения в исследование выявлено нарушение толерантности к глюкозе, тогда как изолированная высокая гликемия натощак встречалась в 4 раза реже (14%), а сочетание двух видов преддиабета диагностировано у 28% пациентов. В конце исследования в группе пациентов, получавших рамиприл, сахарный диабет выявлен у 18,1% (n=449), а в группе плацебо – у 19,5% (n=489) (различия недостоверны). Однако рамиприл способствовал статистически значимому снижению уровня глюкозы до нормогликемии. Более того, в конце исследования уровень глюкозы через 2 часа после теста на толерантность к глюкозе оказался достоверно ниже, чем в группе плацебо (7,5 и 7,8 ммоль/л, p=0,01).

Необходимо отметить, что исследование DREAM по критериям отбора пациентов значительно отличается от других исследований с применением ингибиторов АПФ. Во-первых, это первое исследование, целью которого явилась первичная профилактика сахарного диабета с помощью ингибитора АПФ; поэтому обязательным критерием включения было наличие преддиабета. В других исследованиях регистрация случаев сахарного диабета не относилась к категории первой твердой точки и не отслеживалась динамика уровня глюкозы. Второй особенностью исследования DREAM был тот факт, что наличие ССЗ служило критерием исключения. Известно, что нарушение углеводного обмена чаще встречается среди лиц с ССЗ. К тому же, пациенты были в относительно молодом возрасте (средний возраст 55 лет, против 65 лет в других исследованиях), а уровень АД был более низким. По литературным данным, активность ренин-ангиотензиновой системы у лиц старшего возраста или с наличием ССЗ, включая АГ, повышена. Следовательно, эффективность ингибиторов АПФ у этих пациентов может оказаться более выраженной. В других исследованиях сравнивались метаболи-

ческие эффекты различных классов антигипертензивных препаратов (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, диуретики, антагонисты кальция). “Новые” антигипертензивные препараты оказались более эффективными. В исследовании DREAM рамиприл сравнивается только с плацебо.

Несмотря на относительно короткий срок лечения (средняя продолжительность 3 года) по сравнению с другими исследованиями (4,5 лет), при использовании ингибитора АПФ рамиприла обнаружено достоверное положительное влияние на ранние нарушения углеводного обмена. Так, статистически значимое улучшение углеводного обмена (до нормогликемии) достигалось, в первую очередь, за счет снижения постпрандиального уровня глюкозы, которая является более сильным предиктором ССЗ, чем гипергликемия натощак [17].

Ингибиторы АПФ блокируют конверсию ангиотензина I в ангиотензин II, что приводит к снижению концентрации последнего как в циркулирующей крови, так и в органах и тканях. Ангиотензин II может влиять на уровень глюкозы, индуцируя воспалительный процесс, активируя симпато-адреналовую систему и снижая кровоток, что приводит к нарушению функции поджелудочной железы и секреции инсулина. Ангиотензин II ингибирует дифференцировку адипоцитов, а низкая концентрация адипонектина ассоциирована с инсулинорезистентностью. Ингибирование активности ренин-ангиотензиновой системы уменьшает выраженность этих нарушений. В последние годы обсуждается и другой механизм действия ингибиторов АПФ, связанный с улучшением чувствительности к инсулину через воздействия на PPAR γ -рецепторы, регулирующие обмен углеводов на генетическом уровне [7, 15].

Первичная профилактика сахарного диабета у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена и с высоким сердечно-сосудистым риском

Среди лиц с высоким сердечно-сосудистым риском метаболические сдвиги, в том числе ранние нарушения углеводного обмена, встречаются достаточно часто. Было бы нецелесообразным учитывать только отдельные факторы риска у индивидуума с множественными нарушениями. Выделение сочетания 4-5 факторов риска в виде отдельного синдрома (метаболический синдром) существенно стимулировало концепцию многофакторной коррекции. Выявление других факторов риска среди лиц с АГ очень важно для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. С другой стороны, в последние годы все чаще обсуждается значимость первичной профилактики сахарного диабета. В литературе имеется ряд публикаций об эффективности изменения образа жизни в профилактике са-

харного диабета на стадии преддиабета. В исследованиях Diabetes prevention program (США) и в Финском исследовании профилактики диабета соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни (снижение массы тела и физические нагрузки) на протяжении 3 лет снижало частоту новых случаев сахарного диабета не менее чем на 50% [7, 18, 19]. В реальной практике программа изменения образа жизни – трудновыполнимая задача, и только у 30% лиц с преддиабетом может считаться успешным методом лечения [1]. Это обстоятельство требует применения медикаментозной терапии у большинства больных с ранними нарушениями углеводного обмена. В перспективе рассматривается применение антигипергликемических препаратов (метформин, росиглитазон) [7, 18]. Преддиабет в 70-80% случаев встречается в сочетании с АГ. Следовательно, в стратегическом плане выбор антигипертензивной терапии играет важную роль для первичной профилактики как ССЗ, так и сахарного диабета. Дан-

ные проспективных исследований с применением “новых” классов препаратов, в частности ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II, показывают, что блокирование активности ренин-ангиотензиновой системы в большей мере способствует снижению случаев сахарного диабета, чем традиционная терапия. По данным исследования HOPE, у больных с высоким риском рамиприл способствует предупреждению сахарного диабета. Исследование DREAM впервые показало, что на этапе преддиабета систематический прием рамиприла способствует достижению нормогликемии [8].

Таким образом, результаты крупных рандомизированных клинических исследований открывают новые перспективы в первичной профилактике ССЗ, в том числе и в снижении риска развития сахарного диабета, что, безусловно, крайне важно для кардиологической практики.

Литература

1. Оганов Р.Г. Концепция факторов риска как основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Врач* 2001;(7):3-6
2. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., редакторы. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома. Пособие для врачей. М.: Медицинская книга; 2007.
3. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(11): 3160-7
4. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004; 25(21):1880-90.
5. Мамедов М.Н. Опыт комбинированной антигипертензивной терапии у больных с метаболическим синдромом. *Росс кардиол журн* 2006;(4):69-74
6. Padwal R, Majumdar SR, Johnson JA, et al. A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(3):736-44.
7. Nilsson P, Cifkova R., Kjeldsen S. Mancia G. Prevention of the 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2006;24(12):2478-82.
8. Williams B. Recent hypertension trials. Implications and controversies. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(6):813-27.
9. Valensi P. All in one. *Monde Moderne (France)* 2004: 71-110, 184-209.
10. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342(3):145-53.
11. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103(7):919-25.
12. Kaplan NM. The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. The Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE) Investigators. *Clin Ther* 1996; 18(4): 658-670
13. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355(9200):253-9
14. Marre M, Lieve M, Chatellier G, et al; DIABHYCAR Study Investigators. Effects of low dose ramipril on the cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomized, double blind, placebo controlled trial (The DLAB-HYCAR study). *BMJ* 2004;328:495.
15. Ingelfinger JR, Solomon CG. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors for impaired glucose tolerance--is there still hope? *N Engl J Med* 2006;355(15):1608-10
16. The DREAM trial investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355(15):1551-62
17. The DECODE study group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. *Diabetologia* 1999; 42: 647-54
18. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program research group. Reduction in the incidence of the type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6):393-403
19. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344(18):1343-50