

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.12-008.331.1:06:616.379-008.64]-085

С. И. Исмаилов, К. М. Яфасов, Н. З. Сирожиддинова

ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

НИИ эндокринологии Минздрава Республики Узбекистан

Артериальная гипертензия (АГ) — наиболее часто встречающееся заболевание у больных сахарным диабетом (СД) типа 2. АГ у больных СД развивается в 2 раза чаще, чем у лиц, не страдающих СД [14]. По данным многочисленных исследований, у 50—80% больных СД типа 2 отмечается АГ [4, 56]. При СД типа 2 в 70—80% случаев выявляется эссенциальная гипертензия, которая предшествует развитию самого СД [19]. Проведенные исследования показали, что АГ является фактором риска развития нарушения толерантности к глюкозе и СД типа 2 [49]. Так, среди лиц, страдающих АГ, более чем в 65% случаев отмечается снижение толерантности к глюкозе или клинически диагностируется СД [2]. АГ у больных СД типа 2 представляет собой серьезный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений, так как АГ в сочетании с метаболическими нарушениями при СД ускоряет развитие атеросклероза мозговых сосудов, коронарных артерий сердца, нефропатии и ретинопатии [31, 48]. Мета-анализ многочисленных исследований в области АГ показал, что повышение АД на каждые 6 мм рт. ст. увеличивает риск развития инсульта на 40%, инфаркта миокарда (ИМ) на 20% [39]. В Фремингемском исследовании было продемонстрировано, что при наличии только одного СД смертность больных от коронарной патологии увеличивается в 4 раза, от инсульта — в 3—4 раза по сравнению с популяцией больных, не страдающих СД. В то же время присоединение к СД АГ увеличивает этот показатель в 5—7 раз, а развитие на этом фоне диабетической нефропатии повышает коронарную смертность в 37 раз [63].

Больные СД типа 2 по рекомендации Всемирной организации здравоохранения и Международной организации по гипертензии (1999) относятся к группе высокого риска, им требуется немедленно начать медикаментозное лечение [25]. Антигипертензивную терапию следует начинать при АД > 130/80 мм рт. ст., целевой уровень АД при СД должен быть < 130/80 мм рт. ст. [7]. У больных с протеинурией > 1 г/сут или хронической почечной недостаточностью следует стремиться поддерживать целевой уровень АД < 125/75 мм рт. ст. [52]. Целью лечения является максимальное снижение общего риска смерти и осложнений, что предполагает не только борьбу с повышенным АД, но и устранение обратимых факторов риска, таких как курение, избыточная масса тела, гиперхолестеринемия. Результаты рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о том, что снижение систолического АД на 10—12 мм рт. ст. и диастолического АД на 5—6 мм рт. ст. обеспечивает уменьшение риска инсульта на 40%, ИБС на 14% и в целом риска серьезных сердечно-сосудистых ос-

ложнений на 1/3 [17]. Активная антигипертензивная терапия замедляет прогрессирующее снижение функции почек и сердечно-сосудистых осложнений у больных СД [61].

Основными антигипертензивными средствами являются диуретики, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II и α-адреноблокаторы. По антигипертензивной эффективности лекарственные средства всех групп примерно одинаковы [15].

Диуретики являются препаратами первой линии для лечения АГ [25, 52]. Однако до недавнего времени диуретики для лечения АГ при СД типа 2 применяли ограниченно. Это обусловлено тем, что прием большинства диуретиков приводит к подавлению секреции инсулина и снижению чувствительности к нему клеток мышечной и жировой ткани, а также к гипокалиемии [37], повышению уровня холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) [3]. Однако описанные побочные действия мочегонных препаратов проявляются при применении больших доз. Показано, что малые дозы диуретиков существенно не влияют на углеводный и жировой метаболизм [62].

Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) при применении хлорталидона (нетиазидового диуретика типа гидрохлортиазида) в дозах 12,5—25 мг/сут были получены положительные результаты у пациентов как без диабета, так и с СД типа 2 [18]. В исследовании участвовали 4736 пациентов, которых наблюдали 5 лет. Применение нетиазидового диуретика хлорталидона у пациентов с СД типа 2 снизило риск развития осложнений ИБС на 54%, инсультов на 22% и самое важное — риск общей смертности на 26%. Для сравнения у пациентов без диабета вышеперечисленные показатели снижались на 23, 38 и 15% соответственно. Представляет интерес и тот факт, что длительное применение диуретика не привело к ухудшению биохимических показателей при СД типа 2, таких как уровень глюкозы, ХС, мочевой кислоты, электролитов, креатинина. Базируясь на результатах SHEP, следует рекомендовать низкие дозы диуретиков для лечения АГ у больных СД типа 2.

Также представляет интерес новый мочегонный препарат "Индапамид", прием которого не оказывает неблагоприятного влияния на обмен липидов и углеводов [23].

β-Адреноблокаторы наряду с диуретиками являются препаратами первого ряда в лечении АГ [25, 52]. Однако при СД типа 2 их применение имеет некоторую специфику. Использование кардионеселективных β-адреноблокаторов при СД типа 2 нецелесообразно, так как они подавляют активность

β_2 -адренорецепторов, что приводит к нарушению секреции инсулина. Вместе с этим нарастает резистентность к инсулину за счет ухудшения кровообращения в мышцах. Подавляется секреция основного контринсулярного гормона — глюкагона. Все это может привести к пролонгированию гипогликемии и нивелированию симптомов гипогликемии, таких как дрожь, тахикардия, повышенная потливость [1]. Длительный прием β -адреноблокаторов вызывает увеличение концентрации ТГ и ХС липопротеидов низкой плотности, снижая содержание ХС липопротеидов высокой плотности. Описанные побочные действия значительно менее выражены при терапии селективными β_1 -адреноблокаторами. Вне всякого сомнения, кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы могут использоваться при сочетании АГ и СД типа 2. Это подтверждают результаты 9-летнего рандомизированного исследования UKPDS 39 (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [57], в котором сравнивали влияние каптоприла и атенолола на риск макро- и микрососудистых осложнений у пациентов с СД типа 2 и АГ. Начальная доза каптоприла составляла 25 мг 2 раза в сутки, атенолола — 50 мг. При необходимости дозы удваивали. Гипотензивное действие препаратов было одинаковым: при исходном среднем АД 160/94 мм рт. ст. в конце исследования АД составляло 144/83 и 143/81 мм рт. ст. соответственно. При этом в группе пациентов, принимавших β_1 -адреноблокатор атенолол, общая смертность снижалась на 14%, смерть, связанная с диабетом, — на 27%, реже развивались ИМ (на 20%) и инсульт (на 12%) по сравнению с пациентами, принимавшими каптоприл. Тем не менее различия носили недостоверный характер. Еще один довод в пользу применения β -адреноблокаторов при СД типа 2 — их кардиопротективное действие. При обобщении результатов длительного применения β -адреноблокаторов у пациентов с ИМ оказалось, что при СД типа 2 по сравнению с плацебо β -адреноблокаторы снижают смертность на 43%, тогда как у пациентов без диабета применение β -адреноблокаторов в постинфарктном периоде снижало смертность на 31% [5, 10, 35, 43]. Можно сделать вывод о целесообразности включения кардиоселективных β -адреноблокаторов в практику лечения больных с АГ и СД типа 2 особенно после перенесенного ИМ.

Использование антагонистов кальция у больных СД имеет свои особенности. Так, проведенный сравнительный анализ различных групп антагонистов кальция показал, что короткодействующие препараты дигидропиридинового ряда (нифедипин, никардипин) ухудшают углеводный метаболизм и венозный отток из головного мозга ("синдром обкрадывания"), что может привести к развитию ортостатической гипотензии [16]. Кроме того, доказано, что короткодействующие антагонисты кальция дигидропиридинового ряда отрицательно влияют на выживаемость больных с ИМ, нестабильной стенокардией, АГ и ИБС [24]. В метаанализе D. Weidmann показано, что применение нифедипина увеличивает экскрецию альбумина с мочой на 21% [60].

Что касается применения длительно действующих антагонистов кальция дигидропиридинового ряда у больных с АГ и СД типа 2, то ряд исследований, проведенных в последние несколько лет, дает нам неоднозначные ответы на вопрос о целесообразности их использования. В исследовании Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe Trial) [55], в котором участвовало 4695 пациентов, изучали эффект нитрендипина. Пациенты основной группы принимали нитрендипин (10—40 мг/сут) с возможным добавлением эналаприла (5—20 мг/сут) или гидрохлортиазида (12,5—25 г/сут), пациенты контрольной группы — плацебо. После верификации полученных данных оказалось, что активное лечение снижало общую смертность на 55%, смертность от сердечно-сосудистых осложнений на 76%, инсульты на 73%. Однако сложно сказать, было ли положительное влияние на конечные точки результатом действия нитрендипина, так как в основной группе процент пациентов, принимавших в качестве второго препарата эналаприл, был гораздо выше, чем в контрольной группе.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании MIDAS (Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study) сравнивали влияние исрадипина и гидрохлортиазида на прогрессирование атеросклероза в каротидных артериях у 883 пациентов с АГ [11]. Если на уровень АД и прогрессирование атеросклероза препараты оказывали одинаковое действие, то частота осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в группе пациентов, принимавших исрадипин, была выше на 79%. Когда сравнивали риск, ассоциированный с приемом исрадипина, у пациентов с нарушенным метаболизмом глюкозы, оказалось, что в подгруппе с уровнем гликированного гемоглобина выше 6,6% риск осложнений был выше в 2,71 раза.

В 3 исследованиях проводили сравнение дигидропиридиновых антагонистов кальция с ингибиторами АПФ.

В исследовании FACET (Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomised Trial), длившемся 3,5 года, сравнивали эффективность фозиноприла и амлодипина у пациентов с АГ и СД типа 2 [54]. У пациентов, принимавших фозиноприл, риск развития ИМ, инсульта и госпитализации по поводу стенокардии по сравнению с пациентами, принимавшими амлодипин, был ниже на 51%. При этом риск развития фатального или нефатального инсульта в группе пациентов, принимавших амлодипин, увеличивался в 2,5 раза, а ИМ — на 30%.

Другой длительно действующий антагонист кальция дигидропиридинового ряда нисолдипин сравнивали с эналаприлом в исследовании ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) [20]. В группе пациентов, принимавших эналаприл, зафиксировано 5 кардиоваскулярных летальных исходов, а в группе пациентов, принимавших нисолдипин, — 10; число случаев ИМ (фатального и нефатального) составило 5 и 25, цереброваскулярных осложнений — 7 и 11 соответственно. Через 65 мес исследование было досрочно прекращено по решению независимого наблюдательного комитета в связи с повышением частоты сердечно-сосудистых

осложнений в группе лиц, принимавших нисолдипин.

Другой длительно действующий антагонист кальция нифедипин сравнивали в исследовании INSIGHT (The International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) с диуретиком ко-амиллозидом (гидрохлортиазид 25 мг + амилорид 2,5 мг). За время исследования нифедипин и ко-амиллозид показали равную эффективность в профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений: 6,3% больных среди принимавших нифедипин и 5,8% — ко-амиллозид достигли первичных конечных точек; в группе больных диабетом эта частота составила 8,3 и 8,4% соответственно. Группы достоверно не различались по всем случаям смертности, нефатального ИМ и инсульта, а также первичных и вторичных конечных точек [13].

Урежающие ритм антагонисты кальция дилтиазем и верапамил благоприятно влияют на углеводный обмен. Они улучшают толерантность к глюкозе за счет усиления ее захвата гепатоцитами [16]. В эксперименте показано, что дилтиазем и верапамил снижают уровень гликированного гемоглобина, подавляют секрецию глюкагона [34], тормозят образование атеросклеротических бляшек и агрегацию тромбоцитов [64]. Кроме того, дилтиазем и верапамил, снижая АД, нормализуют клубочковую фильтрацию, почечный кровоток и снижают протеинурию [33].

В исследовании GITS при сравнении пролонгированных форм дилтиазема и нифедипина у пациентов с АГ и СД типа 2 с диабетической нефропатией оба препарата в одинаковой мере снижали АД, но дилтиазем снижал экскрецию альбумина с мочой на 57%, а пролонгированный нифедипин повышал на 4% [53].

Верапамил при сравнении с ингибитором АПФ трандолаприлом у больных с АГ и СД типа 2 с исходным уровнем креатинина 1,4 мг/дл и протеинурией 1342 мг/л не отличался по влиянию на АД, клубочковую фильтрацию и глюкозу крови. При продолжительности лечения 1 год верапамил снизил уровень протеинурии на 27%, трандолаприл — на 33%, их комбинация — на 62% [6].

В исследовании NORDIL (The Nordic Diltiazem Study) были включены больные с диастолическим АД > 100 мм рт. ст. ($n = 10\ 881$). Больные были разделены на 2 группы: пациенты одной группы получали дилтиазем, а другой — β -адреноблокатор и диуретик. Первичные конечные точки наблюдались у 403 больных, получавших дилтиазем, и у 400 больных, получавших β -адреноблокатор и диуретик ($RR\ 1,0$; $p = 0,97$). Фатальный и нефатальный инсульт наблюдался у 159 больных, получавших дилтиазем, и у 196 больных, получавших β -адреноблокатор и диуретик ($RR\ 0,80$; $p = 0,04$), фатальный и нефатальный ИМ — у 183 и 157 больных соответственно ($RR\ 1,16$; $p = 0,17$). В подгруппе больных диабетом не было достоверных различий между обеими группами: первичные конечные точки наблюдались в 29,8 и 27,7 случая ($RR\ 1,01$; $p = 0,98$), сердечно-сосудистая смертность — в 9,7 и 7,8 ($RR\ 1,16$; $p = 0,71$), общая смертность — в 37,2 и 33,3 случая ($RR\ 1,04$; $p = 0,82$) в год на 1000 боль-

ных соответственно. Согласно результатам исследования, дилтиазем был так же эффективен, как β -адреноблокаторы и диуретики, в профилактике сердечно-сосудистой смертности, всех инсультов и ИМ [28].

Эффективность применения ингибиторов АПФ у больных с сочетанием АГ и СД не вызывает сомнения. Ингибиторы АПФ снижают инсулиновую резистентность и улучшают метаболизм глюкозы [47]. По мнению специалистов, положительное влияние на обмен глюкозы ингибиторы АПФ оказывают благодаря потенцированию эндогенных кининов и вторичной стимуляции простагландинов, возможно, простагландина E_2 , которые могут повышать захват глюкозы клетками скелетной мускулатуры [2]. Повышение чувствительности клеток к инсулину и увеличение утилизации глюкозы под влиянием ингибиторов АПФ бывают иногда выраженными, что может вызвать гипогликемическое состояние, особенно у лиц пожилого возраста. Так, в проспективном исследовании в Тенесси (США) с участием 13 559 пожилых пациентов ингибиторы АПФ на 31% чаще диуретиков вызывали гипогликемию [51]. Также может возникать необходимость снижения дозы гипогликемического средства вследствие развития или усиления гипогликемических реакций при присоединении к гипогликемическим средствам ингибиторов АПФ. Кроме того, отмечается положительное влияние ингибиторов АПФ на липидный обмен у больных с АГ и СД типа 2. Калийсберегающий эффект ингибиторов АПФ имеет особенно важное клиническое значение для больных СД типа 2 при необходимости дополнительного применения мочегонных—салуретиков. Калийсберегающий эффект ингибиторов АПФ нивелирует отрицательное влияние тиазидных мочегонных на обмен глюкозы. Ингибиторы АПФ замедляют прогрессирование диабетической нефропатии, уменьшают альбуминурию, тем самым отсрочивают сроки перехода на гемодиализ и необходимости трансплантации почки [8, 22, 50]. Это достигается путем снижения системного АД и уменьшения внутриклубочкового давления, а также антипролиферативного влияния на клетки мезангиума [42]. В Мельбурнском исследовании сравнивали эффекты периндоприла и нифедипина-ретард на экскрецию альбуминов с мочой у больных СД [41]. Эти препараты в одинаковой мере снижали АД. Скорость экскреции альбуминов с мочой не изменялась при лечении периндоприлом, но имела тенденцию к увеличению при назначении нифедипина (на 12% в год) и плацебо (на 16% в год).

Важное значение имеют данные исследования EUCLID (EURODIAB Controlled trial of Lisinopril in Insulin dependent Diabetes), касающиеся влияния ингибиторов АПФ на прогрессирование диабетической ретинопатии [21]. Прогрессирование диабетической ретинопатии отмечено у 23% больных, получавших плацебо, и лишь у 13% больных, леченных лизиноприлом в течение 2 лет.

В недавно закончившемся многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) изучали влияние ингибитора АПФ рамиприла на развитие сердечно-сосудистых ослож-

нений у больных СД типа 2. В группе больных СД ($n = 3577$), получавших рамиприл, частота первичных конечных точек была ниже на 25%, ИМ — на 22%, инсульта — на 33%, сердечно-сосудистой смертности — на 37%, общей смертности — на 24%, реваскуляризации — на 17%, развития нефропатии — на 24% по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. Также отмечалось достоверное снижение риска развития СД на 30,2% и частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний на 43,6% в группе больных, получавших рамиприл, по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо [29, 30].

Влияние ингибитора АПФ каптоприла у больных с АГ было изучено в исследовании CAPPP (Captopril Prevention Project), где его эффекты сравнивали с традиционной терапией (диуретики + β -блокаторы). Сердечно-сосудистая смертность была ниже в группе больных, получавших каптоприл, чем в группе пациентов, получавших традиционную терапию (76 и 95 случаев соответственно; RR 1,01; $p = 0,98$), частота фатального и нефатального ИМ была одинаковой (162 и 161), но фатальный и нефатальный инсульт чаще встречался в группе больных, леченных каптоприлом (189 и 148 случаев соответственно; RR 1,25; $p = 0,044$). Новые случаи СД отмечались на 14% реже в группе больных, леченных каптоприлом, по сравнению с пациентами, получавшими традиционную терапию [27].

На основании результатов проведенных исследований можно сделать вывод о том, что ингибиторы АПФ оказывают кардиопротективное и нефропротективное действие, которое способствует увеличению продолжительности и улучшению качества жизни больных. По современным представлениям, ингибиторы АПФ рекомендуется назначать всем больным с явной или скрытой диабетической нефропатией независимо от типа СД и уровня системного АД [52]. Доза ингибиторов АПФ подбирается индивидуально с тем, чтобы поддерживать АД в пределах 125–130/75–80 мм рт. ст. [7, 9, 52].

α -Адреноблокаторы являются метаболически нейтральными среди антигипертензивных препаратов. Они могли бы занять достойное место в лечении АГ при СД типа 2. Так, при сравнении α -адреноблокатора доксазозина с ингибитором АПФ цизалаприлом оба препарата в одинаковой степени снижали АД, при этом альбуминурия уменьшалась на 14 и 42% соответственно [46]. Доказано благоприятное влияние доксазозина у больных СД типа 2 на липидный обмен. За 24 нед доксазозин (до 8 мг/сут) снизил уровень ТГ на 13,3%, а в подгруппе с гиперхолестеринемией при исходном уровне общего ХС 6,5 ммоль/л данный показатель составил к концу исследования 5,7 ммоль/л [32].

Вместе с тем результаты исследования ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial) показали, что β -адреноблокатор доксазозин повышает сердечно-сосудистую смертность. Так, в группе больных, принимавших доксазозин, было отмечено повышение риска сердечно-сосудистых осложнений на 25%, инсульта на 12%, стенокардии на 16% и случаев реваскуляризации на 15% по сравнению с группой

больных, принимавших диуретик хлорталидон. По решению независимого наблюдательного комитета исследования в группе больных, получавших доксазозин, были прекращены. После результатов исследования ALLHAT только случаи сочетания АГ и СД типа 2 с доброкачественной гиперплазией предстательной железы являются абсолютным показанием к применению α -адреноблокаторов [40].

В последние годы в клиническую практику вошли *антагонисты рецепторов ангиотензина II*. Препараты этой группы являются непептидными высокоселективными блокаторами этих рецепторов. Ингибирование ренин-ангиотензиновой системы путем блокады рецепторов ангиотензина II позволяет избежать вмешательства в метаболизм энкефалина, брадикинина и других пептидов, оказывающих провоспалительное действие, в частности субстанции P, что неизбежно возникает при блокаде ренин-ангиотензиновой системы ингибиторами АПФ и сопровождается появлением в отдельных случаях характерных для кининов клинически нежелательных эффектов. Так, именно с повышением активности кининовой системы связывают такие побочные эффекты ингибиторов АПФ, как кашель и ангионевротический отек, гипотензию при приеме первой дозы [58]. За последние годы получены новые данные о том, что в некоторых тканях, в том числе в сердце и в тканях сосудистой стенки, ангиотензин II может генерироваться из ангиотензина I с участием не только АПФ, но и других ферментных систем. Применение ингибиторов АПФ сопровождается активацией альтернативных путей биосинтеза ангиотензина II. Очевидно, что при селективной блокаде специфических ангиотензиновых рецепторов достигается более полное устранение эффектов ангиотензина II [59]. При АГ у больных СД типа 2 применение блокаторов рецепторов ангиотензина II оказывает действие, близкое к эффекту ингибиторов АПФ. Скорость клубочковой фильтрации существенно не изменяется, при этом почечный кровоток повышается до 13% и на фоне снижения гиперфильтрации протеин- и альбуминурия снижается с 24 до 46% [38]. В 12-недельном сравнительном исследовании ирбезартан в дозе < 300 мг/сут снизил уровень протеинурии на 8,5%, а амлодипин в дозе < 10 мг/сут повысил на 19,7% [45].

Недавно были доложены результаты исследований IDNT, IRMA-2, RENAAL, где были изучены эффекты антагонистов рецепторов ангиотензина II у больных СД типа 2.

В исследовании IDNT (Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial) сравнивали эффект ирбезартана, амлодипина и плацебо у 1715 больных с СД типа 2 и АГ. Длительность исследования составила 2,6 года. Ирбезартан снижал риск развития конечных точек на 20% ($p = 0,02$) по сравнению с плацебо и на 23% по сравнению с амлодипином ($p = 0,006$). Лечение ирбезартаном замедляло ухудшение почечной функции на 50%, снижало частоту диализа или трансплантации на 26% по сравнению с плацебо и на 34% по сравнению с амлодипином [36].

В исследовании IRMA-2 (Irbesartan in Type 2 Diabetes with MicroAlbuminuria) изучали эффективность ирбезартана у больных СД типа 2 и микро-

альбуминурией. 590 больных получали ирбесартан по 300 или 150 мг/сут или плацебо в течение 2 лет. Частота развития первичных конечных точек была значительно ниже в группах больных, получавших ирбесартан (5,2 и 9,7% соответственно), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (14,9%). Кроме того, ирбесартан достоверно чаще снижал прогрессирование диабетической нефропатии (на 70% чаще, чем плацебо; $p = 0,0004$) [44].

В исследовании RENAAL (Reduction of Endpoints in Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus With Angiotensin II antagonist Losartan), включающем в себя 1513 больных с СД типа 2, протеинурией и повышенным уровнем креатинина, сравнивали эффект лозартана (50–100 мг) и плацебо. Исследование продолжалось 3,4 года. Лозартан снижал частоту повышения концентрации сывороточного креатинина на 25% ($p = 0,006$), развития хронической почечной недостаточности на 28% ($p = 0,002$), но не влиял на частоту смертности. Уровень протеинурии был на 35% ниже в группе больных, получавших лозартан, по сравнению с больными, получавшими плацебо ($p < 0,001$) [12]. Эти 3 больших рандомизированных исследования показывают, что лечение с антагонистами рецепторов ангиотензина II оказывает ренопротективное влияние у больных с СД типа 2 и нефропатией.

Согласно принципам научно обоснованной фармакотерапии, у больных СД типа 2 и наличием АГ предпочтение следует отдавать ингибиторам АПФ, диуретикам и β_1 -адреноблокаторам, так как именно эти группы препаратов позволяют улучшить выживаемость больных [25]. Урежающие ритм антагонисты кальция и блокаторы рецепторов ангиотензина II также относятся к препаратам выбора благодаря своему положительному влиянию на метаболизм глюкозы и липидов, а также на функцию почек. Тем более, как показано в исследовании [6], комбинированное применение недигидропиридиновых антагонистов кальция с ингибиторами АПФ благоприятнее, чем монотерапия, и позволяет не только лучше контролировать АД, но и добиться дополнительного двукратного снижения протеинурии при существенном уменьшении доз препаратов.

Конечно же, нельзя не остановиться на таком важном вопросе, как интенсивность проводимой гипотензивной терапии. В исследовании UKPDS-38 показано, что интенсивная антигипертензивная терапия снизила частоту диабетических осложнений на 24%, смертности, связанной с диабетом, на 32%, инсульта на 44%, микрососудистых осложнений на 37% и макрососудистых осложнений на 34%. Кроме того, выявлено снижение доли больных, у которых нарастала ретинопатия (на 34%) или имелась микроальбуминурия (на 29%), и риска ухудшения остроты зрения (на 47%) [56].

Как показали результаты исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment), снижение диастолического АД ≤ 80 мм рт. ст. достоверно снизило риск развития сердечно-сосудистых осложнений (на 48,5%), частоту смертности от сердечно-сосудистых осложнений (на 63%) и общую смертность (на 41%) по сравнению с диастолическим АД ≤ 90 мм рт. ст. [26]. Это еще раз подтверждает

тот факт, что активная антигипертензивная терапия у больных СД типа 2 обеспечивает клинически значимое снижение смертности, связанной с диабетом, и риска диабетических осложнений.

Следует отметить, что монотерапия АГ не всегда обеспечивает нормализацию АД. Чаще требуется сочетанное назначение 2 препаратов или более для достижения требуемого уровня АД без снижения качества жизни, так как последние исследования убедительно продемонстрировали необходимость применения 2 препаратов или более для достижения адекватного контроля АД у большинства пациентов. В частности, исследование HOT показало, что для снижения диастолического АД < 80 мм рт. ст. у 74% пациентов потребовалась комбинированная гипотензивная терапия [26].

Эффективная комбинация препаратов подразумевает использование препаратов из различных классов с разным механизмом действия с целью получения аддитивного гипотензивного эффекта и уменьшения нежелательных явлений. К наиболее эффективным комбинациям препаратов при лечении АД у больных СД типа 2 относят сочетание диуретика и ингибитора АПФ (или антагониста рецепторов ангиотензина II), ингибитора АПФ и антагониста кальция недигидропиридинового ряда [4, 52]. Конечно же, активная комбинированная терапия АГ требует больших финансовых затрат, но АГ представляет собой настолько опасное состояние, что явные преимущества от активного воздействия всегда окупают стоимость бездействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зонис Б. Я. // Рус. мед. журн. — 1998. — № 6. — С. 548–553.
2. Ивлева А. Я. Клиническое применение ингибиторов АПФ и антагонистов ангиотензина II. — М., 1998.
3. Мазур Н. А. // Рус. мед. журн. — 1997. — № 9. — С. 588–593.
4. American Diabetes Association // Diabetes Care. — 1993. — Vol. 16. — P. 1399–1401.
5. Australian and Swedish Pindolol Study Group // Eur. Heart J. — 1983. — N 4. — P. 367–375.
6. Bakris G. L., Weir M. R., De Quattro V., Mc Mahon F. G. // Kidney Int. — 1998. — Vol. 54. — P. 1283–1289.
7. Bakris G. L. // J. Clin. Hypertens. — 2000. — Vol. 2, N 6. — P. 369–371.
8. Bakris G. L., Weir M. R. // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 685–693.
9. Bennet P. H., Haffner S., Kasiskie B. L. et al. // Am. J. Kidney Dis. — 1995. — Vol. 25. — P. 107–112.
10. Beta-Blocker Heart Attack Research Group // J. A. M. A. — 1982. — Vol. 247. — P. 1707–1714.
11. Borhani N. O., Mercuri M., Borhani P. A. et al. // Ibid. — 1996. — Vol. 276. — P. 785–791.
12. Brenner B. M., Cooper M. E., de Zeeuw D. et al. // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 861–869.
13. Brown M. J., Castaige A., de Leeuw P. W. et al. // Lancet. — 2000. — Vol. 356. — P. 366–372.
14. Chair H., Sowers J. R. // Hypertension. — 1994. — Vol. 23. — P. 145–158.
15. Chowdhury T. A., Kumar S., Barnett A. U., Dodson P. M. // J. Hum. Hypertens. — 1999. — Vol. 13. — P. 803–811.
16. Chellingsworth M. C., Kendall M. J., Wright A. B. et al. // J. Hum. Hypertens. — 1989. — Vol. 3. — P. 33.
17. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. // Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P. 827–838.
18. Curb J. D., Pressel S. L., Cutler J. A. et al. // J. A. M. A. — 1996. — Vol. 276. — P. 1886–1892.
19. Epstein M., Sowers J. R. // Hypertension. — 1992. — Vol. 19. — P. 403–418.

20. Estacio R. O., Jeffers B. W., Hiatt W. R. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 645–652.
21. The EUCLID Study Group // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 1787–1792.
22. Feest T. G., Dunn E. J., Burton C. J. // *Quart. J. Med.* — 1999. — Vol. 92. — P. 275–282.
23. Fuji S., Kaku K., Andou S. et al. // *Clin. Ther.* — 1993. — Vol. 15. — P. 1041–1050.
24. Furberg C. D., Psaty B. M., Meyer J. V. // *Circulation.* — 1995. — Vol. 92. — P. 1326–1331.
25. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension for the Management of Hypertension // *J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 17. — P. 151–183.
26. Hansson L., Zanchetti A., Carruher S. G. et al. // *Lancet.* — 1998. — Vol. 351. — P. 1755–1762.
27. Hansson L., Lindholm L. H., Niskanen L. et al. // *Ibid.* — 1999. — Vol. 353. — P. 611–616.
28. Hansson L., Hinder T., Lund-Johansen P. et al. // *Ibid.* — 2000. — Vol. 356. — P. 359–365.
29. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 145–153.
30. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *Lancet.* — 2000. — Vol. 355. — P. 253–259.
31. The Hypertension in Diabetes Study Group // *J. Hypertens.* — 1993. — Vol. 11. — P. 319–325.
32. Inoue Y. K. K., Kaneko T., Matsumura S. // *J. Intern. Med. Res.* — 1996. — Vol. 24. — P. 138–146.
33. Kasiske B. L., Kalil R. S. N., Ma J. S. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 118. — P. 129–138.
34. Kaymaz A. A., Tan H., Altug N., Buyukdeyzim F. S. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 1995. — Vol. 28. — P. 201–205.
35. Kjekshus J., Ciplin E., Cali J. et al. // *Eur. Heart J.* — 1990. — Suppl. II. — P. 43–50.
36. Lewis E. J., Hunsicker L. G., Clarke W. R. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 851–860.
37. Lithehall H. O. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1991. — Vol. 41. — P. 736–741.
38. McIntyre M., Caffè S. E., Mahalar R. A. // *Pharmacol. and Ther.* — 1997. — Vol. 74. — P. 181–194.
39. MacMahon S., Peto R., Cutler J. et al. // *Lancet.* — 1990. — Vol. 335. — P. 765–774.
40. Major Cardiovascular Events in Hypertensive Patients // *J. A. M. A.* — 2000. — Vol. 283. — P. 1967–1975.
41. Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group // *Br. Med. J.* — 1991. — Vol. 302. — P. 210–216.
42. Mogensen C. E. // *Diabetologia.* — 1999. — Vol. 42. — P. 263–285.
43. Norwegian Multicentre Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1981. — Vol. 304. — P. 801–807.
44. Parving H. H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J. et al. // *Ibid.* — 2001. — Vol. 345. — P. 851–860.
45. Pohl M., Cooper M., Ulrey J. et al. // *Am. J. Hypertens.* — 1997. — Vol. 10, N 4, Pt 2. — P. 105A.
46. Rachmani R., Levi Z., Slavachevski I. et al. // *Nephron.* — 1998. — Vol. 80. — P. 175–182.
47. Reneland R., Alvares E., Andersson P. E. et al. // *J. Hum. Hypertens.* — 2000. — Vol. 14. — P. 175–180.
48. Ritz E., Hasslacher C., Mann J., Guo Ji-Zhen // *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment* / Eds J. H. Laragh, B. M. Brenner. — New York, 1990. — P. 1703–1715.
49. Salomaa W., Strandberg T. E., Vanhanen H. et al. // *Br. Med. J.* — 1991. — Vol. 302. — P. 493–496.
50. Shiba T., Inoure M., Tada H. et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2000. — Vol. 47. — P. 97–104.
51. Shorr R. I., Ray W. A., Daugherty J. R., Griffin M. R. // *J. A. M. A.* — 1997. — Vol. 278. — P. 1283–1284.
52. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // *Arch. Intern. Med.* — 1997. — Vol. 157. — P. 2413–2446.
53. Smith A. C., Toto R., Bakris G. L. // *Kidney Int.* — 1998. — Vol. 54. — P. 889–896.
54. Tatti P., Pahor M., Byington R. P. // *Diabetes Care.* — 1998. — Vol. 21. — P. 597–603.
55. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhager W. H. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 677–684.
56. Turner R., Holman R., Stratton I. et al. // *Br. Med. J.* — 1998. — Vol. 317. — P. 713–720.
57. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Ibid.* — P. 703–713.
58. Unger Th., Culman J., Gohlke P. // *J. Hypertens.* — 1998. — Vol. 16. — Suppl. 17. — P. S3–S9.
59. Waeber B., Brunner H. R. // *Ibid.* — P. S11–S16.
60. Weidmann D., Boehlen L. P., de Conrten M. // *Am. Heart J.* — 1998. — Vol. 125. — P. 1498–1513.
61. Weir M. R. // *Am. J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 12. — P. 170S–178S.
62. Weir M. R., Moser M. // *Am. Heart J.* — 2000. — Vol. 139. — P. 174–183.
63. Wilson P. W., Cupples L. A., Kannel W. B. // *Ibid.* — 1991. — Vol. 121. — P. 586–590.
64. Zonis B., Volkova N., Golubenkova N. // *Atherosclerosis.* — 1997. — Vol. 134. — P. 385.

Поступила 01.09.02