

УДК 616.4
ББК 54.15
Д26

Дедов И.И., Шестакова М.В.

Сахарный диабет и артериальная гипертензия. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. — 344 с.: ил., табл.

ISBN 5-89481-401-4

В книге представлены современные данные об этиологии и механизмах развития артериальной гипертензии при сахарном диабете типа 1 и типа 2, о роли артериальной гипертензии в прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета. С позиций доказательной медицины дана характеристика различных классов антигипертензивных препаратов с указанием их преимуществ и недостатков применения у больных сахарным диабетом.

Для эндокринологов, кардиологов, терапевтов, нефрологов, а также студентов медицинских вузов.

УДК 616.4
ББК 54.15

ISBN 5-89481-401-4

© Дедов И.И., Шестакова М.В., 2006
© Оформление. ООО «Медицинское информационное агентство», 2006

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	4
Список сокращений	6
Глава 1. Сахарный диабет: эпидемиология, классификация, диагностика. Организация диабетологической службы в России	8
Глава 2. Артериальная гипертензия: классификация, диагностика, стратификация риска	17
Глава 3. Артериальная гипертензия при сахарном диабете	24
3.1. Эпидемиология	24
3.2. Этиология и патогенез	26
Глава 4. Физиология и патофизиология ренин-ангиотензиновой системы при сахарном диабете и артериальной гипертензии	39
Глава 5. Дисфункция эндотелия и ангиогенез при сахарном диабете и артериальной гипертензии (совместно с Севериной А. С.)	52
Глава 6. Молекулярная генетика артериальной гипертензии при сахарном диабете (Носиков В. В.)	70
Глава 7. Поражение органов-мишеней при сахарном диабете и артериальной гипертензии	99
7.1. Диабетическая нефропатия	99
7.2. Ишемическая нефропатия (Шамхалова М. Ш.)	110
7.3. Диабетическая ретинопатия	126
7.4. Кардиоренальный синдром (совместно с Ярек-Мартыновой)	133
7.5. Ишемическая болезнь сердца	151
7.6. Мозговой инсульт (Чугунова Л. А.)	157
Глава 8. Клинические особенности артериальной гипертензии при сахарном диабете	183
Глава 9. Целевые значения артериального давления при сахарном диабете ...	188
Глава 10. Лечение артериальной гипертензии при сахарном диабете	193
10.1. Немедикаментозная терапия	193
10.2. Медикаментозная терапия	196
10.2.1. Диуретики	196
10.2.2. β -Адреноблокаторы	208
10.2.3. α -Адреноблокаторы	222
10.2.4. Антагонисты кальция	229
10.2.5. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	249
10.2.6. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II	275
10.2.7. Препараты центрального действия	292
10.2.8. Стратегия антигипертензивной терапии при сахарном диабете. Комбинированная терапия	300
Глава 11. Многофакторный подход к лечению сахарного диабета и его осложнений	320
Глава 12. Антигипертензивная терапия: риск и профилактика сахарного диабета типа 2	329
Указатель исследований	339
Предметный указатель	341

ПРЕДИСЛОВИЕ

Сахарный диабет представляет собой реальную угрозу здоровью и качеству жизни населения всех стран мира, являясь одним из наиболее распространенных хронических заболеваний. Сосудистые осложнения сахарного диабета (микро- и макроангиопатии), такие как нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, мозга, нижних конечностей, ежегодно приковывают к инвалидному креслу и уносят жизни миллионов человек, страдающих этим заболеванием. Такой широкий спектр осложнений, развивающихся при сахарном диабете, объясняет высокий интерес к проблеме и участие в лечении этих больных не только эндокринологов-диабетологов, но специалистов практически всех медицинских направлений: терапевтов и кардиологов, нефрологов и урологов, неврологов, гинекологов, окулистов, хирургов, семейных врачей.

Артериальная гипертензия является одним из самых опасных факторов риска развития и прогрессирования диабетических микро- и макроангиопатий. По данным эпидемиологических исследований, при сочетании сахарного диабета и артериальной гипертензии риск развития фатальной ИБС возрастает в 3–5 раза, инсульта — в 3–4 раза, полной потери зрения — в 10–20 раз, уремии — в 20–25 раз, гангрены нижних конечностей — в 20 раз. В данной книге подробно обсуждаются механизмы повреждающего действия артериальной гипертензии при сахарном диабете, реализующиеся через активацию тканевой ренин-ангиотензиновой системы органа-мишени, через нарушение системы ангиогенеза, дисфункцию эндотелиальных клеток сосудов и другие патологические процессы. В отдельной главе представлены наиболее современные данные о генетических факторах, определяющих возникновение и скорость развития эссенциальной артериальной гипертензии, как в общей популяции, так и у больных сахарным диабетом.

В то же время артериальная гипертензия является модифицируемым фактором риска, поддающимся коррекции при назначении адекватной терапии. Стабильный контроль уровня АД и достижение целевых значений (для больных сахарным диабетом эти значения составляют менее 130/80 мм рт. ст.) позволяет существенно снизить частоту развития тяжелых инвалидизирующих осложнений, сохранить трудоспособность больных и существенно увеличить продолжительность их жизни.

В настоящее время в практическом здравоохранении имеется огромный выбор эффективных антигипертензивных препаратов различных

групп: диуретики, α - и β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов к ангиотензину II, наконец — препараты центрального действия. Однако выбор среди такого многообразия лечебных средств при наличии сахарного диабета не прост. Это заболевание и сопутствующие ему осложнения накладывают целый ряд ограничений на применение той или иной группы препаратов. Основным требованием к назначаемым препаратам является их метаболическая нейтральность или даже способность улучшать углеводный и липидный обмен, безопасность при патологии почек и печени, наличие органопротективных свойств.

В данной монографии подробно отражена характеристика каждой группы современных антигипертензивных средств с указанием механизма их действия, метаболических эффектов, показаний и противопоказаний к назначению, а также преимуществ и недостатков применения у больных сахарным диабетом. Особое внимание уделено данным, полученным в ходе рандомизированных контролируемых клинических исследований, которые являются в настоящее время единственным объективным доказательным методом, позволяющим определить истинное место того или иного лекарственного препарата в ряду необходимых средств для лечения заболевания и его осложнений.

Отдельная глава посвящена возможности первичной профилактики развития сахарного диабета типа 2 с помощью современных антигипертензивных препаратов (в частности — блокаторов ренин-ангиотензиновой системы), что вселяет надежду на то, что назначение этих препаратов у больных с артериальной гипертензией позволит осуществлять своевременную профилактику не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и нависшей угрозы всемирной эпидемии сахарного диабета.

Информация, представленная в монографии, основана как на анализе данных мировой литературы, так и на результатах многолетнего опыта работы коллектива научных сотрудников ГУ Эндокринологического научного центра РАМН, выполняющих научно-исследовательскую работу в рамках подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера».

Монография адресована эндокринологам, диабетологам, терапевтам, кардиологам, нефрологам, а также студентам высших учебных заведений.

Авторы с признательностью примут и учтут все замечания и пожелания коллег.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ	— α -адреноблокаторы
АГ	— артериальная гипертензия
АДМА	— асимметричный диметиларгинин
АК	— антагонисты кальция
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
АР	— адренорецепторы
АРА	— антагонисты рецепторов ангиотензина II
АТ II	— ангиотензин II
ББ	— β -адреноблокаторы
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ГЛЖ	— гипертрофия левого желудочка
ДАД	— диастолическое артериальное давление
ДН	— диабетическая нефропатия
ДР	— диабетическая ретинопатия
ДУЗС	— дуплексное ультразвуковое сканирование
иАПФ	— ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИМТ	— индекс массы тела
ИН	— ишемическая нефропатия
I₁-ИР	— I ₁ -имидазолиновые рецепторы
ИР	— инсулинорезистентность
ЛЖ	— левый желудочек
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеины очень низкой плотности
МАУ	— микроальбуминурия
МК	— мочевая кислота
НАУ	— нормоальбуминурия
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
НТГ	— нарушенная толерантность к глюкозе
ОПН	— острая почечная недостаточность
ОПСС	— общее периферическое сопротивление сосудов
ОР	— относительный риск
ОХ	— общий холестерин
ПУ	— протеинурия

РАС	— ренин-ангиотензиновая система
РПД	— ретинальное перфузионное давление
САД	— систолическое артериальное давление
СД	— сахарный диабет
СЖК	— свободные жирные кислоты
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
СМАД	— суточное мониторирование артериального давления
СНС	— симпатическая нервная система
СРБ	— С-реактивный белок
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	— триглицериды
ТИМ	— толщина интимы-медии
тХПН	— терминальная хроническая почечная недостаточность
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ХС	— холестерин
ЧТА	— чрескожная транслюминальная ангиопластика
AV	— атриовентрикулярный
ICAM	— внутриклеточная молекула адгезии
IL	— интерлейкин
IRS	— субстрат инсулиновых рецепторов
ISN	— Международное общество гипертензиологов
MAPK	— митоген-активированная протеинкиназа
МССР-1	— моонуклеарный белок хемоаттракции-1
NFκB	— ядерный фактор каппа В
NO	— оксид азота
PAI-1	— активатор ингибитора плазминогена-1
PI3-K	— фосфатидил-инозитол-3-киназа
SA	— синоатриальный
TGF-β	— трансформирующий фактор роста-β
VCAM	— молекула адгезии сосудистых клеток
VEGF	— сосудистый эндотелиальный фактор роста
vWf	— фактор Виллебранда

Сахарный диабет: эпидемиология, классификация, диагностика. Организация диабетологической службы в России

1

Сахарный диабет — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефекта секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при диабете сочетается с повреждением, дисфункцией и развитием недостаточности различных органов, в частности глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

Сахарный диабет (СД) — глобальную проблему для здравоохранения всех стран мира и для пациентов всех возрастов. Распространенность СД каждые 10–15 лет удваивается. По прогнозам специалистов, к 2030 г. каждый 15–20-й житель планеты будет иметь СД (рис. 1.1).

Нависшая над всем миром угроза распространения «эпидемии СД» сделала диабетологию одной из наиболее бурно развивающихся отраслей медицины. За последние годы осуществлен реальный прорыв в оказании качественной медицинской помощи больным СД. Уже давно и прочно вошли в повседневную практику самые лучшие из ныне существующих инсулинов — генно-инженерные инсулины человека и их аналоги. Появились новые таблетированные лекарственные средства для устранения основных причин, приводящих к развитию СД типа 2: новые секреттагоги, сенситайзеры к инсулину. Рынок заполнен самы-

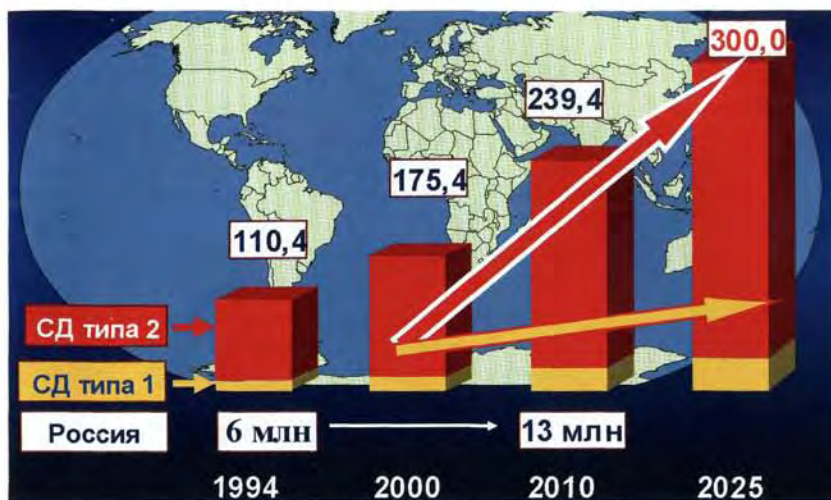


Рис. 1.1. Заболеваемость диабетом в мире

ми современными средствами введения инсулина, а также системами слежения за качеством контроля диабета. И тем не менее проблема СД не решена! Более 50–70 % больных СД во всех странах мира находятся в состоянии неудовлетворительной компенсации углеводного обмена, что неизбежно приводит к развитию смертельных и инвалидизирующих сосудистых осложнений СД: ретинопатии, нефропатии, синдрома диабетической стопы, ишемической болезни сердца и мозга.

Современная классификация СД

В 1999 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приняла новую классификацию СД [1], в основу которой положена этиология развития углеводных нарушений (табл. 1.1).

При СД типа 1 полная деструкция инсулинпродуцирующих β -клеток поджелудочной железы приводит к тому, что инсулин в организме человека перестает вырабатываться, в связи с чем требуется пожизненная заместительная терапия инсулином. Без введения инсулина развивается кетоацидотическое состояние, влекущее за собой кому и смерть. Именно поэтому ранее СД типа 1 называли инсулинзависимым типом диабета. При СД типа 2 в дебюте заболевания инсулин продолжает вырабатываться поджелудочной железой, однако по различным причинам (либо инсулин вырабатывается недостаточно, либо ткани невосприимчивы к действию инсулина, что называется инсули-

Таблица 1.1. Этиологическая классификация сахарного диабета (ВОЗ, 1999)

Тип сахарного диабета	Этиология
Сахарный диабет типа 1 • Аутоиммунный • Идиопатический	Деструкция β -клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
Сахарный диабет типа 2	Преимущественная инсулинорезистентность и относительная инсулиновая недостаточность или преимущественный дефект секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее
Другие типы	<ul style="list-style-type: none"> • Генетические дефекты функции β-клеток • Генетические дефекты в действии инсулина • Болезни экзокринной части поджелудочной железы • Эндокринопатии • Диабет, индуцированный лекарствами или химикалиями • Инфекции • Необычные формы иммуно-опосредованного диабета • Другие генетические синдромы, сочетающиеся с сахарным диабетом
Гестационный сахарный диабет	Возникает во время беременности

норезистентностью) этот гормон перестает эффективно контролировать обмен углеводов и развивается гипергликемия. Инсулинорезистентность (ИР), бесспорно, имеет генетическую обусловленность, но к реализации этой генетической программы приводят самые обычные внешние факторы: высококалорийное питание, ожирение, гиподинамия, т. е. все то, что характеризует современный образ жизни человечества. Ранее СД типа 2 называли инсулиннезависимым, поскольку в первые годы от начала болезни для его лечения инсулин не требуется. Коррекцию гипергликемии производят с помощью диеты и сахароснижающих препаратов. В последующем β -клетки поджелудочной железы истощаются и перестают секретировать инсулин, вследствие чего эти пациенты так же, как и при СД типа 1, нуждаются в инсулинотерапии.

Эпидемиология. Приблизительно 90 % всей популяции больных СД составляют больные СД типа 2 и около 10 % — больные СД типа 1. Ранее эти два заболевания четко разграничивались по возрасту: диабетом типа 1 заболевали исключительно в молодом возрасте (от нескольких месяцев жизни до 40 лет), а диабетом типа 2 — в зрелом и пожилом возрасте. Теперь вследствие массовой эпидемии ожирения угроза СД типа 2 нависла и над детьми. По данным различных исследований, в США уже сейчас 15 % детей в возрасте от 4 до 10 лет имеют ожирение,

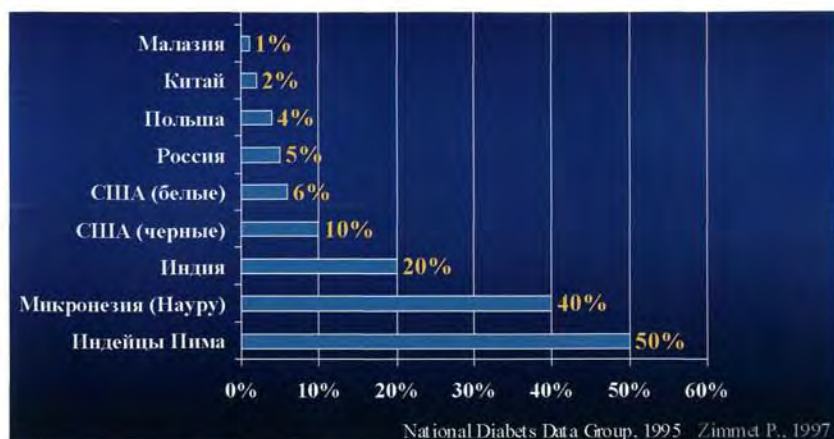


Рис. 1.2. Распространенность СД типа 2 в странах мира

из них 25 % имеют нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ), у 4 % выявляется ранее не диагностированный СД типа 2 [2].

Аналогичные тенденции наблюдаются и в России [3]. С 1996 г. в Российской Федерации ведется активная работа по созданию Государственного регистра СД, в задачи которого входит ежегодная регистрация всех случаев СД, анализ распространенности и заболеваемости СД типа 1 и 2, анализ эпидемиологии осложнений СД, анализ летальности от диабета и др. [4]. По данным Госрегистра СД, на 2004 г. в России зарегистрировано чуть более 270 тыс. больных СД типа 1. Заболеваемость СД типа 1 в течение последних лет сохраняется на уровне 12–14 человек на 100 тыс. населения в зависимости от региона. Распространенность СД типа 2 по России в целом составляет около 4,5 %, что не превышает значений в развитых странах мира, однако тенденция к увеличению заболеваемости СД типа 2, типичная для всего мира, не обходит стороной и Россию (рис. 1.2).

Диагностические критерии СД. В 1999 г. ВОЗ утвердила новые диагностические критерии СД, предложенные в 1997 г. ADA [1]. Пересмотренные критерии представлены в табл. 1.2.

Схематически описанные критерии диагностики различных вариантов нарушения углеводного обмена представлены на рис. 1.3.

Принципиальное отличие новых критериев диагностики СД 1999 г. от действовавших ранее критериев 1985 г. — понижение диагностического уровня гликемии натощак с 6,7 до 6,1 ммоль/л (в капиллярной

Таблица 1.2. Диагностические критерии СД

Время исследования	Концентрация глюкозы, ммоль/л (мг%)*			
	Цельная кровь		Плазма	
	венозная	капиллярная	венозная	капиллярная
Сахарный диабет				
Натощак	≥ 6,1 (≥110)	≥ 6,1 (≥110)	≥ 7,0 (≥ 126)	≥ 7,0 (≥ 126)
Через 2 ч	≥10,0 (≥180)	≥11,1 (≥ 200)	≥11,1 (≥ 200)	≥12,2 (≥ 220)
Нарушенная толерантность к глюкозе				
Натощак	< 6,1 (<110)	< 6,1 (< 110)	< 7,0 (< 126)	< 7,0 (< 126)
Через 2 ч	≥ 6,7 < 10,0 (≥120 < 180)	≥ 7,8 < 11,1 (≥ 140 < 200)	≥ 7,8 < 11,1 (≥140 < 200)	≥ 8,9 < 12,2 (≥ 160 < 220)
Нарушенная гликемия натощак				
Натощак	≥ 5,6 < 6,1 (≥100 < 110)	≥ 5,6 < 6,1 (≥100 < 110)	≥ 6,1 < 7,0 (≥110 < 126)	≥ 6,1 < 7,0 (≥110 < 126)
Через 2 ч (если определено)	< 6,7 (< 120)	< 7,8 (< 140)	< 7,8 (< 140)	< 8,9 (< 160)

* Для эпидемиологической или скрининговой цели достаточно одного значения уровня глюкозы натощак или 2-часового уровня глюкозы в ходе перорального теста толерантности к глюкозе. Для клинической цели диагноз СД всегда должен быть подтвержден повторным тестированием на следующий день, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или очевидными симптомами.

крови) или с 7,8 до 7,0 ммоль/л (в плазме венозной крови). Диагностический уровень гликемии через 2 ч после еды остался прежним — 11,1 ммоль/л. Мотивы расширения критериев диагностики болезни вполне очевидны: более раннее выявление СД позволит своевременно начать лечение и предупредить микро- и макрососудистые осложнения СД. Кроме того, в новых диагностических критериях появилось еще одно понятие, характеризующее нарушение метаболизма углеводов, — гипергликемия натощак. НТГ и гипергликемия натощак являются предстадиями СД, имеющими высокую вероятность при воздействии факторов риска трансформироваться в явный СД. К факторам риска перехода предстадии СД в явный диабет относятся:

- наследственная отягощенность по СД типа 2;
- избыточная масса тела (ИМТ ≥ 25 кг/м²);
- малоподвижный образ жизни;
- ранее выявляемая НТГ или гипергликемия натощак;
- артериальная гипертензия (АД ≥ 140/90 мм рт. ст.);

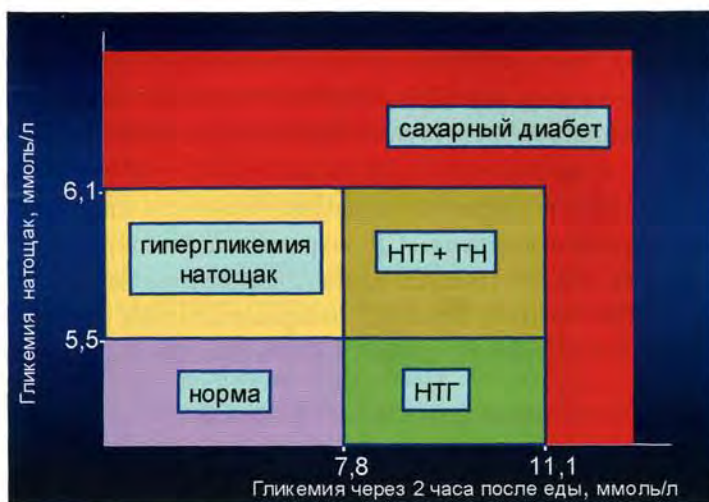


Рис. 1.3. Диагностические критерии нарушения углеводного обмена: НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; ГН — гипергликемия натощак (в капиллярной крови)

- уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) $\leq 1,0$ ммоль/л и/или триглицеридов (ТТ) $> 1,7$ ммоль/л;
- риск для матери, родившей ребенка с массой тела $> 4,5$ кг;
- поликистоз яичников.

Критерии компенсации СД. Эффективность лечения СД оценивают по различным показателям, характеризующим состояние углеводного обмена. К ним относятся гликемия натощак, гликемия через 2 ч после приема пищи и гликозилированный гемоглобин HbA1c — интегральный показатель компенсации углеводного обмена за последние 2–3 мес. (табл. 1.3) [5].

Осложнения сахарного диабета. Наибольшую опасность для жизни и здоровья больных СД несут его осложнения, которые делятся на острые (кома) и хронические (сосудистые осложнения). Различают кому, развившуюся на фоне гипергликемии: кетоацидотическая, ги-

Таблица 1.3. Целевые значения контроля гликемии у больных СД

Контроль гликемии	HbA1c, %	Гликемия натощак, ммоль/л	Гликемия через 2 ч после еды, ммоль/л
	$\leq 6,5$	$\leq 5,5$	$\leq 7,5$

перосмолярная и лактацидотическая. В случае передозировки сахароснижающих препаратов возможна гипогликемическая кома.

В настоящее время по мере совершенствования технологии лечения сахарного диабета частота гипергликемической комы существенно уменьшилась, продолжительность жизни больных увеличилась. Однако одновременно с увеличением продолжительности жизни появилась проблема поздних осложнений СД, затрагивающих сосудистое русло и нервную ткань. К ним относятся диабетические микроангиопатии (поражение сосудов мелкого калибра), макроангиопатии (поражение сосудов среднего и крупного калибра) и диабетическая нейропатия.

Классификация сосудистых осложнений СД

Микроангиопатия	<ul style="list-style-type: none"> • Диабетическая нефропатия (ДН) • Диабетическая ретинопатия (ДР)
Макроангиопатия	<ul style="list-style-type: none"> • Ишемическая болезнь сердца (ИБС) • Ишемическая болезнь мозга • Периферические ангиопатии
Полинейропатия	<ul style="list-style-type: none"> • Центральная • Периферическая

Именно сосудистые осложнения СД обуславливают высокую инвалидизацию и смертность больных диабетом.

Организация диабетологической службы в России. В октябре 1996 г. Правительством РФ утверждена Федеральная целевая программа «Сахарный диабет», которая с 13.11.2001 г. Постановлением Правительства РФ № 790 определена как подпрограмма Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера».

Ключевыми задачами национальных программ, рекомендуемых ВОЗ, являются:

- уменьшение на 33 % количества больных с терминальной почечной недостаточностью;
- уменьшение на 33 % количества больных с полной потерей зрения;
- уменьшение на 50 % количества ампутаций конечностей у больных СД;
- обеспечение такого же уровня успешного исхода беременности у женщин, больных СД, как у здоровых женщин;
- увеличение продолжительности активной жизни и радикальное улучшение качества жизни больных СД.

Для реализации вышеуказанных задач программа разрабатывает следующие основные направления в России:

1. Организация диабетологической службы.
2. Обеспечение сахароснижающими препаратами и средствами контроля.
3. Профилактика СД.
4. Развитие санитарно-реабилитационной помощи для больных СД.
5. Научное сопровождение.

В 2004 г. в ходе реализации программы в России созданы 110 диабетологических центров, оказывающих квалифицированную помощь больным СД в различных регионах России, специализированные отделения по оказанию помощи больным с ДР, нефропатией, с синдромом диабетической стопы. Более 750 школ по обучению больных СД методам самостоятельного управления заболеванием и методам самоконтроля гликемии активно работают по всей России. Создан Государственный регистр больных СД, охватывающий в настоящее время 87 из 89 регионов России.

Организация подобной диабетологической службы, а также внедрение новейших технологий в диагностику и лечение СД и его осложнений позволили радикально изменить ситуацию в России: снизить распространенность ДР и полной потери зрения на 12,8 %, нефропатии и потребности в гемодиализе на 9,6 %, количество высоких ампутаций на 24,2 %, ампутаций в пределах стопы на 28,4 %. Иными словами, работа специализированных отделений по лечению сосудистых осложнений диабета позволяет предупредить инвалидизацию у 296 из каждых 1000 больных СД (рис. 1.4).

Анализ данных Госрегистра показывает, что реализация Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» позволила существенно изменить основные показатели эпидемиологической ситуации в России, а именно:

- распространенность СД типа 1 среди взрослых снизилась на 6,7 % вместо ожидаемого роста на 30 %;
- показатели ежегодного прироста распространенности СД типа 2 снизились с 5–7 до 2,1 %;
- смертность больных СД типа 1 и 2 снизилась на 8,6 %, вместо ожидаемого роста на 5,2 %;
- средняя продолжительность жизни больных СД типа 1 увеличилась на 2,7 года, больных СД типа 2 — на 3,9 года и составила в 2003 г. 58 и 71 год соответственно.

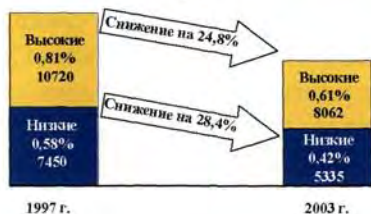
Снижение распространенности диабетической ретинопатии



Снижение распространенности диабетической нефропатии



Высокая и низкая ампутация от общего количества больных СД



Снижение перинатальной смертности у детей, рожденных женщинами, страдающими СД



Рис. 1.4. Профилактика инвалидизации при СД

Таким образом, за годы реализации Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» была создана принципиально новая диабетологическая служба, основанная на современных технологиях в области диагностики, лечения и профилактики СД, что находит отражение в снижении частоты сосудистых осложнений СД, снижении прироста заболеваемости СД, увеличении продолжительности жизни больных и суммарно в существенном снижении расходов на лечение больных СД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Report of a WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. 1999.
2. Sinha R, Fisch G, Teague B. et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity // *New Engl. J. Med.* — 2002; 346: 800–810.
3. Дедов И.И., Ремизов О.В., Петеркова В.А. Сахарный диабет второго типа у детей и подростков // *Сахарный диабет.* — 2001. — № 4. — С. 26–31.
4. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. О регистре сахарного диабета // *Пробл. эндокринол.* — 1995. — № 3. — С. 4–7.
5. European Diabetes Policy Group. Guidelines for a desktop guide to type 1 diabetes mellitus. International Diabetes Federation European Region. 1998.

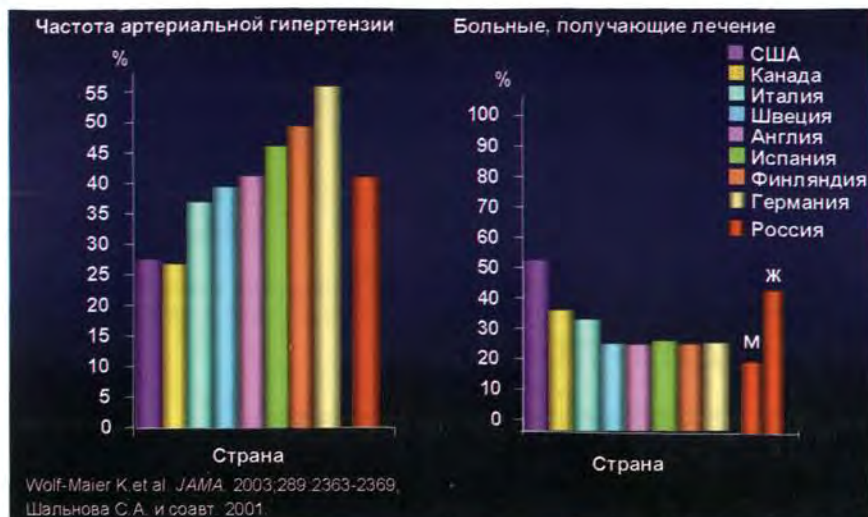
Артериальная гипертензия: классификация, диагностика, стратификация риска

2

Артериальная гипертензия представляет собой состояние, при котором систолическое артериальное давление более или равно 140 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление более или равно 90 мм рт. ст. у лиц, ранее не получавших антигипертензивную терапию.

«Артериальная гипертензия определяется таким уровнем АД, при котором лечебные воздействия оказывают гораздо больше пользы, чем вреда» — так более 30 лет назад определили понятие артериальной гипертензии (АГ) американские исследователи J. G. Evans и G. Rose [5]. С тех пор эксперты многократно пересматривали и переоценивали те предельные значения АД, которые не наносят вреда, постепенно опуская их с уровня 160/95 до 140/90 мм рт. ст.

Сведения о частоте АГ менялись по мере изменения критериев ее диагностики. До 1980-х годов АГ диагностировалась при уровне АД, превышающем 160/95 мм рт. ст. Согласно этим критериям, частота АГ в 1970-е годы, по данным Фремингемского исследования [1], составляла 20,8 % у мужчин и 19,8 % у женщин в общей популяции (включая пациентов, получающих антигипертензивную терапию). После пересмотра критериев АГ и снижения диагностического порога до 140/90 мм рт. ст. частота АГ в общей популяции, по данным эпидемиологического исследования в США (NHANES III), составляет 24–31 % [2]. В странах Европы частота АГ достигает 37–55 % [3] (см. рисунок).



Частота АГ и ее лечение в США и странах Европы

Распространенность АГ в России в целом, по данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины РФ, составляет 40 % среди взрослого населения [4]. Результаты контрольно-эпидемиологических обследований жителей России показали, что общее количество больных с АГ в возрасте старше 15 лет превышает 42 млн человек, а по данным официальной статистики, на 2000 г. их число составляет всего 7,2 млн человек.

Современная классификация АГ. Последняя классификация АГ была принята ВОЗ и Международным обществом по изучению артериальной гипертензии в 1999 г. (Guidelines Sub-Committee WHO-ISH) [6], где вместо понятий мягкая, умеренная и тяжелая АГ был введен термин «степень» АГ, отражающий уровень повышения АД (табл. 2.1).

Степень АГ можно определить в случае нелеченной или впервые выявленной АГ. Если уровень систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) пациента попадает в разные категории, то диагностируется более высокая степень АГ. Изолированная систолическая АГ также может подразделяться на степени в соответствии с уровнем повышения САД.

Такое ужесточение критериев нормального АД было продиктовано необходимостью более раннего и более агрессивного начала ле-

Таблица 2.1. Классификация артериальной гипертензии по уровню АД (ВОЗ, 1999)

Категория АД	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
Оптимальное	< 120	< 80
Нормальное	120–129	80–84
Высокое нормальное	130–139	85–89
АГ 1-й степени (мягкая)	140–159	90–99
АГ 2-й степени (умеренная)	160–179	100–109
АГ 3-й степени (тяжелая)	≥ 180	≥ 110
Изолированная систолическая АГ	≥ 140	< 90

чения АГ с целью предупредить возможные сосудистые осложнения. В крупном рандомизированном клиническом исследовании *MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial)* было показано, что 43 % смертей от ИБС происходит у лиц с мягкой АГ, у которых уровень САД не превышает 150 мм рт. ст. [7].

Диагностика АГ. Установление диагноза АГ требует подтверждения наличия высокого уровня АД при повторном измерении в течение нескольких недель. При измерении АД следует соблюдать ряд условий, сформулированных в рекомендациях ВОЗ и Российских рекомендациях (2-й пересмотр), разработанных Комитетом экспертов ВНОК (2004) [11]. В ряде случаев рекомендуется амбулаторное суточное мониторирование артериального давления (СМАД), которое позволяет определить суточную вариабельность АД, эпизоды ночной гипер- или гипотензии, оценить эффективность применяемой фармакотерапии, исключить феномен «гипертонии белого халата», когда повышение АД

Таблица 2.2. Пороговые нормальные значения АД при различных методах измерения

Метод измерения	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
В клинике	140	90
Самоконтроль дома	135	85
СМАД	125	80

происходит в присутствии врача. Домашнее мониторирование АД также вносит неоценимый вклад в процесс лечения АГ, но результаты измерения АД в домашних условиях необходимо трактовать с осторожностью, поскольку погрешности в измерении АД дома достаточно часты. В табл. 2.2 представлены пороговые значения уровня АД, выше которых диагностируется АГ (согласно рекомендациям Европейского общества гипертензиологов — Guidelines Committee, 2003) [10].

Стратификация риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Согласно последней классификации АГ, уровень нормального АД является достаточно гибкой величиной (оптимальное, нормальное, высокое нормальное АД). Это связано с тем, что в некоторых ситуациях даже при нормальном или высоком нормальном АД необходимо начинать терапию, поскольку общий риск ССЗ очень велик за счет наличия сопутствующих факторов риска. К факторам риска ССЗ относятся:

- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет;
- мужчины в возрасте старше 55 лет;
- женщины в возрасте старше 65 лет;
- курение;
- дислипидемия:
 - общий холестерин > 6,5 ммоль/л,
 - ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) > 4,0 ммоль/л,
 - ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л (для мужчин) и < 1,2 ммоль/л (для женщин);
- семейный анамнез раннего развития ССЗ (до 55 лет у мужчин и 65 лет у женщин);
- абдоминальное ожирение (окружность талии ≥ 102 см для мужчин и ≥ 88 см для женщин);
- С-реактивный белок (СРБ) ≥ 1 мг%.

Основываясь на данных Фремингемского исследования [8] и проекта SCORE [9], удалось рассчитать 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий с учетом всех факторов риска. В табл. 2.3 представлена стратификация риска ССЗ в зависимости от уровня АД и количества других факторов риска, предложенная Европейским обществом гипертензиологов в 2003 г. [10].

Как видно из данных табл. 2.3, сам по себе СД представляет такой же риск ССЗ, как и сочетание трех других факторов риска или уже имеющееся поражение органов-мишеней. Опасность развития

Таблица 2.3. Стратификация риска сердечно-сосудистых заболеваний

Факторы риска	Уровень АД, мм рт. ст.				
	Нормальный 120–129/ 80–84	Высокий нормальный 130–139/ 90–99	Степень 1 140–150/ 90–99	Степень 2 160–179/ 100–109	Степень 3 ≥ 180/≥ 110
Риск					
Другие факторы риска отсутствуют	Незначимый	Незначимый	Низкий	Умеренный	Высокий
1–2 фактора риска	Низкий	Низкий	Умеренный	Умеренный	Очень высокий
≥ 3 факторов риска или СД или поражение органов-мишеней	Умеренный	Высокий	Высокий	Высокий	Очень высокий
Ассоциированные клинические состояния	Высокий	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

ССЗ в течение 10 лет выражается в процентах и соответствует следующим критериям:

- низкий риск — < 15 % (риск фатального исхода < 4 %);
- умеренный риск — 15–20 % (риск фатального исхода 4–5 %);
- высокий риск — 20–30 % (риск фатального исхода 5–8 %);
- очень высокий риск — > 30 % (риск фатального исхода > 8 %).

Маркеры поражения органов-мишеней

- Гипертрофия левого желудочка сердца.
- Ультразвуковые признаки утолщения стенки сосудов (толщина интимы-медии (ТИМ) сонной артерии ≥ 0,9 мм) или атеросклеротические бляшки в магистральных сосудах.
- Повышение уровня креатинина сыворотки крови до 115–133 мкмоль/л для мужчин и до 107–124 мкмоль/л для женщин.
- Микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой 30–300 мг/сут или соотношение альбумин/креатинин в моче ≥ 2,5 мг/ммоль для мужчин и ≥ 3,5 мг/ммоль для женщин).

Ассоциированные клинические состояния

- Цереброваскулярные заболевания (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака).
- Заболевания сердца (инфаркт миокарда, стенокардия, реваскуляризация коронарных сосудов, хроническая сердечная недостаточность).
- Поражение почек (диабетическая нефропатия, почечная недостаточность с повышенным уровнем креатинина сыворотки крови более 133 мкмоль/л для мужчин и более 124 мкмоль/л для женщин).
- Заболевания периферических сосудов (облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, ишемический вариант синдрома диабетической стопы и др.).
- Гипертоническая ретинопатия (в сочетании с ДР, геморрагией, экссудатом на глазном дне, отеком желтого пятна — макулы).

Формулировка диагноза. Российские рекомендации (2-й пересмотр) [11], разработанные Комитетом экспертов ВНОК (2004), предлагают при формулировании диагноза отражать степень повышения АД, наличие факторов риска, маркеров поражения органов-мишеней, ассоциированные клинические состояния и группу риска. При классификации гипертонической болезни выделяют I стадию — признаки поражения органов-мишеней отсутствуют; II стадию — имеются изменения одного или нескольких органов-мишеней; III стадию — наличие ассоциированных клинических состояний.

Например, при сочетании метаболически не компенсированного СД типа 2 на фоне избыточной массы тела, с патологией сердца и АГ диагноз будет сформулирован следующим образом:

Сахарный диабет типа 2 тяжелого течения в фазе декомпенсации. Диабетическая макроангиопатия: ИБС, стенокардия напряжения (указать функциональный класс), постинфарктный кардиосклероз. Дислипидемия. Ожирение (указать степень). Артериальная гипертензия (указать степень). Риск 4 (очень высокий).

Организация лечебной помощи больным с АГ в России. В 2001 г. правительством Российской Федерации была принята Федеральная целевая программа по профилактике и лечению АГ. Основные цели программы — комплексное решение проблем профилактики, диагностики, лечения АГ и реабилитации больных с ее осложнениями, снижение летальности от осложнений АГ (инфаркт, инсульт, сердечная недостаточность и др.). Программа ставит задачу снизить смерт-

ность от сердечно-сосудистых осложнений на 15 %, от инсульта — на 14–16 %, от инфаркта миокарда — на 10–12 %.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Sytkowski P. A., D'Agostino R. B., Belanger A. J. et al.* Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment, and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study // *Circulation*. — 1996. — № 93. — P. 697–703.
2. *Burt V. L., Whelton P., Roccella E. J. et al.* Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991 // *Hypertension*. — 1995. — № 25. — P. 305–13.
3. *Wolf-Maier K. et al.* // *JAMA*. — 2003. — № 289. — P. 2363–9.
4. *Шальнова С. А., Деев А. Д., Вихиева О. В. и др.* Распространенность артериальной гипертензии в России: информированность, лечение и контроль // *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. — 2001. — № 2. — С. 3–7.
5. *Evans J. G., Rose G.* Hypertension // *Brit. Med. Bull.* — 1971. — № 27. — P. 37–42.
6. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization — International Society of hypertension guidelines for the management of hypertension // *Hypertension*. — 1999. — № 17. — P. 151–83.
7. *Stalmer J., Stalmer R., Neaton J. D.* Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risk: US population data // *Arch. intern. Med.* — 1993. — № 153. — P. 598–615.
8. *Haq I. U., Ramsay L. E., Yeo W. W. et al.* Is the Framingham risk unction valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men // *Heart*. — 1999. — № 81. — P. 40–6.
9. *Conroy R. M., Pyorala K., Fitzgerald A. P. et al.* Prediction of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // *Europ. Heart J.* — 2003.
10. Guidelines Committee. 2003 European society of hypertension- European society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* — 2003. — № 21. — P. 1011–53.
11. Комитет экспертов ВНОК. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (2-й пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004.

Артериальная гипертензия при сахарном диабете

3

3.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

У больных СД частота АГ в 2 раза превышает общепопуляционную, составляя 10–30 % у больных СД типа 1, 60–80 % при СД типа 2 и 20–40 % у лиц с НТГ [1, 2]. У больных СД типа 1 появление АГ, как правило, свидетельствует о развитии ДН и ее частота увеличивается по мере нарастания тяжести поражения почек. По данным Эндокринологического научного центра РАМН, при длительности СД в среднем 10 лет частота АГ при СД типа 1 составляет 10 % у лиц без патологии почек — нормоальбуминурия (НАУ), 20 % у больных на стадии микроальбуминурии (МАУ), 50–70 % — на стадии протеинурии (ПУ) и 70–100 % на стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) [3]. При аналогичной длительности СД типа 2 частота АГ также нарастает при ДН, составляя 70 % на стадии МАУ, 80 % на стадии ПУ и 90–100 % на стадии ХПН [3] (рис. 3.1).

Более высокая распространенность АГ даже в начальной стадии нефропатии указывает на то, что при СД типа 2 АГ нередко предшествует нарушению углеводного обмена и у 50 % больных обнаруживается уже в дебюте диабета. Это связано с тем, что в основе развития АГ и СД типа 2 лежит общий метаболический дефект — ИР, которая клинически может дебютировать именно повышением уровня АД, лишь позже приводя к нарушению углеводного обмена. Впервые предположение о едином происхождении СД (или НТГ), АГ и дислипидемии, объединенных сниженной чувствительностью перифери-

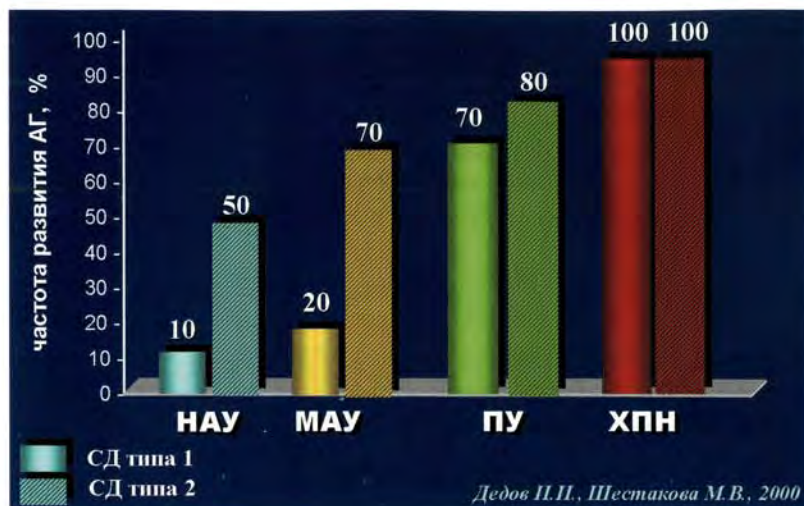


Рис. 3.1. Частота АГ при СД типа 1 и 2 в зависимости от стадии нефропатии

ческих тканей к инсулину, было высказано G. M. Reaven в 1988 г. [4]. Совокупность перечисленных патологических изменений получила название метаболический синдром или синдром инсулинорезистентности. Позже гипотеза о взаимосвязанном происхождении СД и АГ была подтверждена во многих исследованиях, наиболее крупным из которых является ARIC (*The Atherosclerosis Risk in Communities*). Это исследование проведено в США и включало 12 550 лиц в возрасте от 45 до 64 лет без СД. Через 6 лет оценивали частоту развития новых случаев СД типа 2 [37]. Оказалось, что у лиц с АГ (по критерию АД > > 140/90 мм рт. ст.) частота СД типа 2 *de novo* была в 2.43 раза выше, чем у нормотензивных пациентов. Проведенные исследования подтверждают тесную взаимосвязь развития СД типа 2 и АГ.

По данным Национального государственного регистра больных СД, в среднем частота АГ при СД типа 2 в России составляет около 80 %, однако фактическая распространенность АГ (регистрируемая при ее активном выявлении) приближается к 90 % [5]. Следовательно, не все врачи проводят активный скрининг АГ при СД, несмотря на общедоступность методов измерения АД. Тем самым нередко упускается возможность своевременного назначения необходимой медикаментозной терапии для предупреждения сосудистых осложнений СД.

3.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Существуют наиболее частые причины развития АГ при сахарном диабете (см. таблицу).

Из приведенных данных видно, что основной причиной развития АГ при СД типа 1 является диабетическое поражение почек, при СД типа 2 — гипертоническая болезнь и изолированная систолическая гипертензия [6].

К эндокринным причинам относятся: тиреотоксикоз, гипотиреоз, гиперкортицизм, альдостерома, феохромоцитома, акромегалия.

Необходимо помнить также о том, что АГ при СД может быть индуцирована злоупотреблением алкоголя или приемом некоторых лекарственных препаратов, повышающих АД, — глюкокортикоидов, контрацептивов.

Патогенез АГ при СД типа 1

При СД типа 1 генез АГ на 80–90 % связан с развитием ДН. Она наблюдается у 35–40 % больных СД типа 1 [7] и проходит несколько стадий: стадия МАУ, стадия ПУ и стадия ХПН. Повышение АД (> 130/80 мм рт. ст.) выявляется у 20 % больных с МАУ, у 70 % — на стадии ПУ и у 95–100 % — на стадии ХПН [3]. В наших исследованиях отмечена высокая корреляция между уровнем экскреции белка с мочой и степенью повышения АД. Коэффициент корреляции АД с МАУ составил 0,62 ($p < 0,015$), АД с ПУ — 0,60 ($p < 0,012$) [8].

Ведущий механизм развития АГ при ДН связан с повышенной реабсорбцией натрия в почечных канальцах и низкой экскрецией натрия с мочой, вследствие чего в организме приблизительно на 10 % по сравнению с нормой возрастает концентрация ионообменного натрия. Вместе с натрием во вне- и внутриклеточном пространствах на-

Основные причины развития АГ при СД

Сахарный диабет типа 1	Диабетическая нефропатия: 80 % Эссенциальная гипертензия (систолическая и диастолическая): 10 % Изолированная систолическая гипертензия: 5–10 % Другая эндокринная патология: 1–3 %
Сахарный диабет типа 2	Гипертоническая болезнь: 30–35 % Изолированная систолическая гипертензия: 40–45 % Диабетическая нефропатия: 15–20 % Реноваскулярная гипертензия и ишемическая болезнь почек: 5–10 % Другая эндокринная патология: 1–3 %



Рис. 3.2. Патогенез АГ при СД типа 1

капливается жидкость. Развивается гиперволемиа, ведущая к увеличению сердечного выброса. Гипергликемия, поддерживая высокую осмолярность крови, также способствует развитию гиперволемии (рис. 3.2). Следовательно, АГ при СД типа 1 носит Na-зависимый и объемзависимый характер.

Снижение почечной экскреции натрия при СД типа 1 происходит вследствие нескольких причин [9]:

- повышенной реабсорбции глюкозы в почечных канальцах, сопряженной с реабсорбцией натрия;
- высокой активности локально-почечного ангиотензина II, стимулирующего реабсорбцию натрия;
- сниженной чувствительности почечных канальцев к предсердному натрийуретическому фактору;
- сниженной активности других натрийуретических факторов (простагландины, калликреин).

Повышение содержания натрия и сопряженное с ним накопление ионов Ca^{2+} в стенках сосудов увеличивают аффинность рецепторов сосудов к катехоламинам и другим констрикторным гормонам (ангиотензину II (АТ II), эндотелину-1), что способствует спазму сосудов и повышению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС).

Центральную роль в регуляции тонуса сосудов и водно-солевого гомеостаза при СД типа 1 играет активность локально-почечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Даже на самых ранних стадиях ДН (при появлении МАУ) уже отмечается высокая активность РАС [10]. Гиперпродукция локально-почечного АТ II вызывает многочисленные патологические эффекты: системную АГ, внутриклубочковую гипертензию, что ускоряет прогрессирование диабетического гломерулосклероза; оказывает стимулирующее рост и митогенное действие, что способствует склерозированию почечной ткани, развитию патологии сердечной мышцы и формированию атеросклеротического ремоделирования сосудов.

Экспериментальные и клинические данные о патогенной роли РАС в формировании АГ и сосудистых осложнений СД подтверждаются высокой антигипертензивной и органопротективной эффективностью препаратов, блокирующих активность РАС, — ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистов рецепторов к АТ II [11–13].

Патогенез АГ при СД типа 2

Синдром инсулинорезистентности. АГ при СД типа 2 является составляющей синдрома ИР (или метаболического синдрома), описанного в 1988 г. G. M. Reaven [4]. Термин «метаболический синдром» в настоящее время объединяет СД типа 2 (или НТГ), АГ, дислипидемию (в основном — гипертриглицеридемию), абдоминальное ожирение, гиперурикемию, МАУ и повышенное содержание в крови прокоагулянтов (фибриногена, ингибитора активатора плазминогена 1). Все перечисленные состояния являются следствием сниженной чувствительности периферических тканей к инсулину, т. е. ИР. Последняя встречается и при других патологических или физиологических состояниях, не входящих в понятие метаболический синдром: поликистоз яичников, ХПН, инфекции, терапия глюкокортикоидами, беременность, старение.

Распространенность ИР изучена в крупном популяционном исследовании, проведенном в Италии [14], включавшем 888 человек в возрасте от 40 до 79 лет. При анализе ИР методом НОМА было выявлено, что она встречается у:

- 10 % лиц без метаболических нарушений;
- 58 % лиц с эссенциальной АГ (АД \geq 160/95 мм рт. ст.);

- 63 % лиц с гиперурикемией (содержание мочевой кислоты в сыворотке крови > 416 мкмоль/л у мужчин и > 387 мкмоль/л у женщин);
- 84 % лиц с гипертриглицеридемией (ТГ > 2,85 ммоль/л);
- 88 % лиц с низким уровнем ХС ЛПВП (< 0,9 ммоль/л у мужчин и < 1,0 у женщин);
- 66 % лиц с НТГ;
- 84 % лиц с СД типа 2 (при его диагностике по критериям: гликемия натощак > 7,8 ммоль/л и через 2 ч после нагрузки глюкозой > 11,1 ммоль/л).

При сочетании СД типа 2 (или НТГ) с дислипидемией, гиперурикемией и АГ, т. е. с основными компонентами метаболического синдрома, частота выявления ИР составляла 95 %. Это свидетельствует о том, что, действительно, ведущим механизмом развития метаболического синдрома является ИР.

Роль ИР в развитии СД типа 2. ИР периферических тканей лежит в основе развития СД типа 2. Наибольшее клиническое значение имеет потеря чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканей [15]. ИР мышечной ткани проявляется в снижении поступления глюкозы из крови в миоциты и ее утилизации в мышечных клетках, жировой ткани — в резистентности к антилиполитическому действию инсулина, проводящему к накоплению свободных жирных кислот (СЖК) и глицерина. СЖК поступают в печень, где становятся основным источником образования атерогенных липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). ИР ткани печени характеризуется сниженным синтезом гликогена и активацией распада гликогена до глюкозы (гликогенолиз) и синтеза глюкозы *de novo* из аминокислот, лактата, пирувата, глицерина (глюконеогенез), в результате чего глюкоза из печени поступает в кровоток. Эти процессы в печени активируются вследствие отсутствия их подавления инсулином.

ИР периферических тканей предшествует развитию СД типа 2 и может выявляться у ближайших родственников больных СД типа 2, не имеющих нарушений углеводного обмена. Долгое время ИР компенсируется избыточной продукцией инсулина β -клетками поджелудочной железы (гиперинсулинемией), что поддерживает углеводный обмен в норме. Гиперинсулинемия приравнивается к маркерам ИР и считается предвестником СД типа 2. Впоследствии при нарастании степени ИР β -клетки перестают справляться с увеличившейся

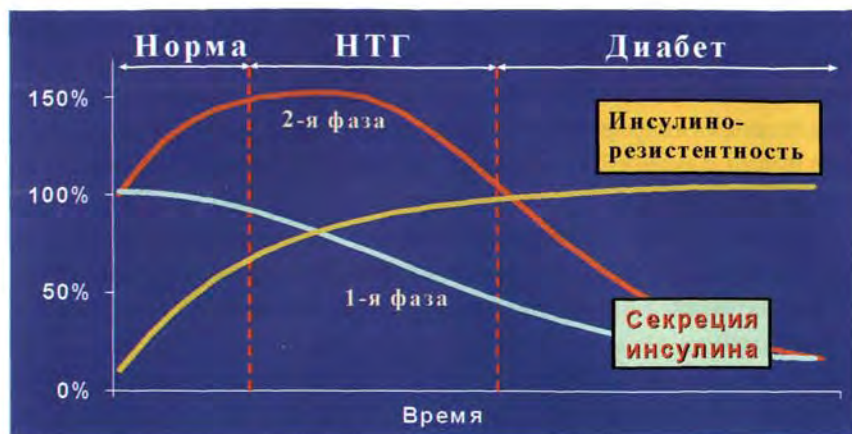


Рис. 3.3. Стадии развития СД типа 2

нагрузкой глюкозой, что приводит к постепенному истощению инсулинсекреторной способности и клинической манифестации СД. В первую очередь страдает 1-я фаза секреции инсулина (быстрая) в ответ на пищевую нагрузку, 2-я фаза (фаза базальной секреции инсулина) также начинает снижаться (рис. 3.3). Развившаяся гипергликемия еще больше усиливает ИР периферических тканей и подавляет инсулинсекреторную функцию β -клеток. Этот механизм получил название *глюкозотоксичность*.

Предполагают, что феномен ИР имеет прочную генетическую основу, закрепленную в ходе эволюции. Согласно гипотезе об «экономном геномном типе», выдвинутой V. Neel в 1962 г. [16], ИР — это эволюционно закрепленный механизм выживания в неблагоприятных условиях, когда периоды изобилия чередовались с периодами голода. Наличие ИР обеспечивало накопление энергии в виде отложений жира, запасов которого хватало на то, чтобы пережить голод. В ходе естественного отбора как наиболее целесообразные закреплялись те гены, которые обеспечивали ИР и накопление энергии. Гипотеза подтверждается в эксперименте на мышах, которых подвергали длительному голоданию. Выживали только те мыши, у которых имелась генетически опосредованная ИР [17]. В современных условиях в странах с высоким уровнем жизни, характеризующимся гиподинамией и высококалорийным питанием, сохранившиеся в генетической памяти механизмы ИР продолжают «работать» на накопление энергии, что ве-

дет к абдоминальному ожирению, дислипидемии, АГ и, наконец, СД типа 2.

К настоящему времени накоплено достаточно данных, позволяющих утверждать, что ИР и сопутствующая ей гиперинсулинемия являются факторами риска ускоренного атерогенеза и высокой летальности от ИБС. Недавно завершилось крупное исследование *IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study)*, целью которого было оценить взаимосвязь между ИР (определяемой при внутривенном тесте толерантности к глюкозе) и сердечно-сосудистыми факторами риска в популяции лиц без СД и больных СД типа 2 [18]. В качестве маркера атеросклеротического поражения сосудов измерялась толщина стенки сонной артерии. В результате исследования выявлена четкая прямая зависимость между степенью ИР и выраженностью абдоминального ожирения, атерогенностью липидного спектра крови, активацией системы коагуляции, а также толщиной стенки сонной артерии как у лиц без СД, так и у больных СД типа 2. На каждую единицу ИР толщина стенки сонной артерии увеличивается на 30 мкм.

Существует немало клинических доказательств тому, что гиперинсулинемия является независимым фактором риска ИБС у лиц без СД типа 2: исследования Paris prospective (около 7000 обследованных), Busselton (более 1000 обследованных) и Helsinki Policemen (982 обследованных) (метаанализ В. Balkau и др. [19]). В последние годы аналогичная зависимость выявлена и у больных с СД типа 2 [20]. Этим данным есть экспериментальное обоснование. Работы R. Stout [21] свидетельствуют о том, что инсулин оказывает прямое атерогенное действие на стенки сосудов, вызывая пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, синтез липидов в них, пролиферацию фибробластов, активацию свертывающей системы крови, снижение активности фибринолиза.

Таким образом, ИР и гиперинсулинемия приносят весомый вклад в прогрессирование атеросклероза как у лиц, предрасположенных к развитию СД, так и у больных СД типа 2.

Роль ИР в развитии АГ. Взаимосвязь гиперинсулинемии (маркера ИР) и эссенциальной АГ настолько прочна, что при высокой концентрации инсулина плазмы у больного можно прогнозировать развитие у него в скором времени АГ [22]. Причем эта связь прослеживается как у больных с ожирением, так и у лиц с нормальной массой тела.



Рис. 3.4. Роль ИР в патогенезе АГ при СД типа 2

Существует несколько механизмов, объясняющих повышение АД при гиперинсулинемии (рис. 3.4). Инсулин способствует активации симпатической нервной системы, повышению реабсорбции Na и жидкости в почечных канальцах, внутриклеточному накоплению Na и Ca, инсулин как митогенный фактор активирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что ведет к утолщению стенки сосуда.

Стимуляция симпатической нервной системы (СНС). Способность инсулина активировать СНС установлена в 1980-х годах, когда в исследованиях на здоровых добровольцах было показано, что длительная инфузия инсулина вызывает дозозависимое повышение уровня норадреналина приблизительно в 1,5–2 раза [23]. У больных СД типа 2 инфузия инсулина в течение 45 мин (в условиях эугликемического гиперинсулинемического клэмп) повышала концентрацию норадреналина в артериальной крови на 64 % [24]. Максимальная стимуляция СНС наблюдается у лиц с ИР, гиперинсулинемией и ожирением, у которых дополнительная инфузия инсулина уже не приводит к еще большей активации СНС [25]. В исследовании К. D. Ward [26] продемонстрирована прямая зависимость между концентрацией инсулина в крови, уровнем АД и экскрецией норадреналина с мочой, что лишний раз подтверждает

несомненную патогенетическую взаимосвязь между активностью СНС, гиперинсулинемией и АГ.

Механизм влияния инсулина на СНС до конца не ясен. Предполагают, что инсулин может активировать СНС путем прямого воздействия на ЦНС, проникая через гематоэнцефалический барьер в перивентрикулярную область гипоталамуса, где, связываясь со своими рецепторами на поверхности нейронов, блокирует активность парасимпатической нервной системы и, напротив, активирует СНС [27]. G. M. Reaven [28] — основоположник синдрома ИР — предположил, что причиной гиперактивации СНС в условиях гипергликемии может быть повышенный метаболизм глюкозы в ядрах гипоталамуса, что тормозит передачу блокирующих импульсов на симпатические центры продолговатого мозга.

Не исключается также и опосредованная активация СНС включением барорецепторного ответа на вазодилатацию и гипотензию, вызванную инсулином.

Стимуляция СНС при гиперинсулинемии сопровождается увеличением сердечного выброса, повышением ОПСС, что неизбежно приводит к повышению АД. Одновременное снижение активности парасимпатической системы, вызванное гиперинсулинемией, увеличивает ЧСС.

Повышение реабсорбции Na и воды. Инсулин оказывает прямое воздействие на проксимальные канальцы почечных нефронов, повышая реабсорбцию Na и жидкости [29]. Помимо антинатрийуреза инсулин вызывает антикалийурез и антиурикозурию [30]. В условиях эугликемического гиперинсулинемического клэмпа экскретируемая фракция Na снижается на 20–30 % у здоровых добровольцев и на 40–50 % у больных СД типа 2 [31]. В результате увеличивается объем циркулирующей жидкости, что приводит к повышению сердечного выброса. По-видимому, с Na и водозадерживающим эффектом связано возникновение отеков у лиц с СД типа 1 в начале терапии инсулином (инсулиновые отеки).

Внутриклеточное накопление Na и Ca. Инсулин блокирует активность Na-K- и Ca-Mg-АТФазы клеточных мембран, что приводит к повышению внутриклеточного содержания Na и Ca. Вследствие накопления этих электролитов в стенке сосудов повышается чувствительность сосудистых рецепторов к действию сосудосуживающих факторов.



Рис. 3.5. Атерогенные и антиатерогенные свойства инсулина

Утолщение стенки сосудов. Митогенные свойства инсулина обнаружены достаточно давно в серии экспериментальных работ R. W. Stout в 1970–1990-х годах [21], где было показано, что инсулин стимулирует клеточный рост, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, приводит к утолщению их стенки.

Возникает несколько вопросов: почему острая гиперинсулинемия при внутривенном болюсном введении инсулина здоровым людям не повышает уровень АД? Как известно, инсулин обладает вазодилатирующими свойствами и при внутривенном введении вызывает гипотонию [32]. Почему гиперинсулинемия, развившаяся вследствие инсулиномы, также не приводит к повышению АД? Ответы на эти вопросы были получены при молекулярно-биологических исследованиях, которые показали, что инсулин может двояко действовать на эндотелий сосудов, вызывая либо их расширение, либо спазм [33]. В норме инсулин, связываясь со своими рецепторами на поверхности клеток эндотелия, может действовать двумя различными путями (рис. 3.5).

Первый путь — это активация секреции оксида азота (NO) через субстраты инсулиновых рецепторов 1 и 2 (IRS-1 и IRS-2) и фосфатидил-

инозитол-3-киназу (PI3-K). Этот механизм обеспечивает сосудорасширяющие и антиатерогенные свойства инсулина, участвует в инсулин-зависимом транспорте глюкозы в клетки. Второй путь — реализация митогенных свойств инсулина через каскад посредников (ras, raf, MEK), повышающих активность митоген-активированной протеинкиназы (МАРК), что завершается пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток, активацией синтеза сосудосуживающего фактора эндотелина-1 и повышением АД. Оказалось, что в условиях ИР первый механизм не работает — именно этот путь резистентен к действию инсулина, следовательно, молекула NO не синтезируется. В то же время второй механизм сохраняет свою высокую активность. Поэтому гиперинсулинемия, развивающаяся вследствие ИР (при метаболическом синдроме, СД типа 2, висцеральном ожирении), не только не снижает АД, а напротив, оказывает гипертензивное и атерогенное действие.

Остается неясным вопрос, почему, несмотря на такую тесную взаимосвязь между ИР и повышенным АД, не у всех лиц с эссенциальной АГ отмечаются ИР и гиперинсулинемия? По данным Brunneck Study [14], у 40 % больных с АГ концентрация инсулина в плазме остается в пределах нормальных значений. Возможно, не у всех лиц, участвовавших в исследовании Brunneck, была именно эссенциальная (наследственно предопределенная) АГ. Установлено, что АГ другой этиологии (почечная, реноваскулярная, первичный гиперальдостеронизм) не связана с ИР. Известно также, что не у всех лиц с ИР развивается АГ [34]. Предполагают, что возможна и обратная связь между ИР и АГ, т. е. ИР может развиваться вторично при длительном течении АГ. Отчасти эта гипотеза подтверждается в работе И. Е. Чазовой и В. Б. Мычки [35], где установлена достоверная взаимосвязь между длительностью течения АГ и выраженностью ИР. Этой гипотезе есть патофизиологическое объяснение: существует взаимосвязь между активностью РАС, уровнем АД и чувствительностью тканей к инсулину. Хорошо известно, что гиперактивность РАС стойко поддерживает высокое АД. Однако лишь недавно в эксперименте получены убедительные данные о том, что АТ II дозозависимо ингибирует пострецепторную сигнальную систему инсулина (комплекс IRS-1 и IRS-2, связанный с PI3-K), реализующую транспорт глюкозы в клетки и продукцию NO [36]. Одновременно АТ II стимулирует систему МАРК, задействованную в осуществлении митогенной и пролиферативной активности инсулина.

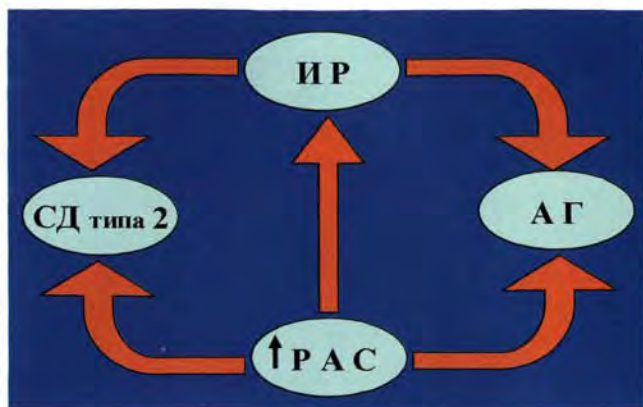


Рис. 3.6. Взаимосвязь ИР, СД типа 2, АГ и гиперактивности РАС

Таким образом, гиперактивность РАС и АГ II вызывает резистентность тканей к антиатерогенному и гипотензивному действию инсулина, а также блокирует транспорт глюкозы в клетки, что может способствовать развитию НТГ, а затем и СД типа 2.

Очевидно, что эссенциальная АГ при СД типа 2 является отражением общего патофизиологического синдрома — синдрома ИР — основы развития как СД типа 2, так и АГ. В то же время сама ИР может быть следствием гиперактивности РАС, поддерживающей высокий уровень АД, или усиливаться при этой гиперактивности (рис. 3.6). Порочный круг замыкается, и разорвать его можно, воздействуя сразу на оба его компонента — устраняя ИР (бигуаниды, тиазолидиндионы) и блокируя высокую активность РАС (иАПФ, антагонисты рецепторов АГ II).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hypertension in Diabetes Study Group. Hypertension in Diabetes Study (HDS), II. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients // Hypertension. — 1993. — № 11. — P. 319–25.
2. Salomaa W., Strandberg T. E., Vanhanen H. et al. Glucose tolerance and blood pressure: long term follow up in middle aged men // Brit. Med. J. — 1991. — № 302. — P. 493–6.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М.: Универсум Паблишинг, 2000. — 240 с.
4. Reaven G. M. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. — 1988. — № 37. — P. 1595–607.

5. Дедов И. И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения // Сахарный диабет. — 1998. — № 1. — С. 7–18.
6. Barnett A. H., Dodson P. M. Hypertension and diabetes. — 3rd edition. — Science Press Ltd., 2000.
7. Rossing P., Rossing K., Jacobsen P., Parving H. H. Unchanged incidence of diabetic nephropathy in IDDM patients // Diabetes. — 1995. — № 44. — P. 739–43.
8. Шестакова М. В., Ярек-Мартынова И. Р., Иванишина Н. С. и др. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете 1 типа: роль дисфункции эндотелия // Кардиология. — 2005. — № 6. — С. 35–41.
9. Weidmann P., Boehlen L. M. Arterial hypertension in diabetes. In: International textbook of diabetes mellitus / Ed. by K. G. M. Alberti, P. Zimmet, R. A. DeFronzo. — John Wiley and Sons Ltd., 1997. — P. 1645–1654.
10. Hallab M., Bled F., Ebran J. M. Elevated serum angiotensin converting enzyme activity in type 1, insulin dependent diabetic subjects with persistent microalbuminuria // Acta Diabetol. — 1992. — № 29. — P. 82–5.
11. Marre M., Chatellier G., Leblanc H. et al. Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria // Brit. Med. J. — 1988. — № 297. — P. 1092–5.
12. Шестакова М. В., Дедов И. И., Шереметьева О. В. Показания к применению эналаприла при диабетической нефропатии // Клин. фармакол. и тер. — 1993. — № 3. — С. 22–6.
13. Lewis J. B., Berl T., Bain R. P. et al. Effects of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group // Amer. J. Kidney Dis. — 1999. — № 34. — P. 809–17.
14. Borona E., Kiechl S., Willeit J. et al. Prevalence of Insulin resistance in metabolic disorders. The Brunneck Study // Diabetes. — 1998. — № 47. — P. 1643–8.
15. Stumvoll M., Jacob S. Multiple sites of insulin resistance: muscle, liver and adipose tissue. Exp Clin Endocrinol Diabetes. — 1999. — № 107. — P. 107–10.
16. Neel V. Diabetes mellitus: a «thrifty» genotype rendered detrimental by progress? // Amer. J. hum Genet. — 1962. — № 14. — P. 352–62.
17. Coleman D. Obesity genes: beneficial effects in heterozygous mice // Science. — 1979. — № 203. — P. 663–5.
18. Haffner S. M., D'Agostino R. J., Mykkanen L. et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study // Diabetes Care. — 1999. — № 22. — P. 562–8.
19. Balkau B., Eschwege E. Insulin resistance: an independent risk factor for cardiovascular disease? // Diab. Obes. Metab. — 1999. — № 1 (Suppl. 1). — P. 23–31.
20. Lehto S., Ronnemaa T., Pyorala K., Laakso M. Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinemia predict death from coronary heart disease in patients with type II diabetes // Diabetologia. — 2000. — № 43. — P. 148–55.
21. Stout R. W. Insulin as a mitogenic factor: role in the pathogenesis of cardiovascular disease // Amer. J. Med. — 1991. — № 90 (Suppl. 2A). — P. 62–65.
22. Niskanen L. K., Uusitupa M. I., Pyorala K. The relationship of hyperinsulinemia to the development of hypertension in type 2 diabetic patients and in non-diabetic subjects // J. hum Hypertens. — 1991. — № 5. — P. 155–9.
23. Rowe J. W., Young J. B., Minaker K. L. et al. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man // Diabetes. — 1981. — № 30. — P. 219–25.

24. Tack C. J., Smits P., Willemsen J. J. et al. Effects of insulin on vascular tone and sympathetic nervous system in NIDDM // *Diabetes*. — 1996. — № 45. — P. 15–22.
25. Vollenweider P., Randin D., Tappy L. et al. Impaired insulin-induced sympathetic neural activation and vasodilation in skeletal muscle in obese humans // *J. Clin. Invest.* — 1994. — № 93. — P. 2365–71.
26. Ward K. D., Sparrow D., Landsberg L. et al. The influence of obesity, insulin, and sympathetic nervous system activity on blood pressure // *Clin. Res.* — 1993. — № 41. — P. 168A.
27. Munzel M. S., Anderson E. A., Johnson A. K. et al. mechanisms of insulin action on sympathetic nerve activity // *Clin. exp. Hypertens.* — 1995. — № 17. — P. 39–50.
28. Reaven G. M., Lithell H., Landsberg L. Mechanism of disease: hypertension and associated metabolic abnormalities — the role of insulin resistance in the sympathoadrenal system // *New Engl. J. Med.* — 1996. — № 334. — P. 374–81.
29. De Fronzo R. A. The effect of insulin on renal sodium metabolism. A review with clinical implications // *Diabetologia*. — 1981. — № 21. — P. 165–71.
30. Muscelli E., Natali A., Bianchi S. et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension // *Amer. J. Hypertens.* — 1996. — № 9. — P. 746–52.
31. Gans R. O., Bilo H. J., Donker A. J. The renal response to exogenous insulin in non-insulin-dependent diabetes mellitus in relation to blood pressure and cardiovascular hormonal status // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1996. — № 11. — P. 794–802.
32. Anderson E. A., Mark A. L. The vasodilator action of insulin. Implications for the insulin hypothesis of hypertension // *Hypertension*. — 1993. — № 21. — P. 136–41.
33. Tooke J. The association between insulin resistance and endotheliopathy // *Diab. Obes. Metab.* — 1999. — № 1 (Suppl. 1). — P. 23–31.
34. Ferranini E., Natali A., Capaldo B. et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure. Role of age and obesity // *Hypertension*. — 1997. — № 30. — P. 1144–9.
35. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром. — М.: Медиа Медика, 2004. — 168 с.
36. Folli F., Saad M. J., Velloso L. et al. Crosstalk between insulin and angiotensin II signaling systems // *Exp. clin. Endocrinol. Diabetes*. — 1999. — № 107. — P. 133–9.
37. Gress T. W., Nieto F. J., Shahar E. et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerotic Risk in Communities Study // *New Engl. J. Med.* — 2000. — № 342. — P. 905–12.

Физиология и патофизиология ренин- ангиотензиновой системы при сахарном диабете и артериальной гипертензии

4

РАС имеет первостепенное значение в регуляции большинства физиологических и патофизиологических состояний в организме человека: тонуса сосудов и уровня АД, механизмов развития и прогрессирования атеросклероза, ключевых метаболических процессов. В последнее десятилетие получены принципиально новые знания о строении и функционировании РАС как в норме, так и при различных заболеваниях, включая АГ и СД. Эти данные позволяют по-новому оценить механизмы развития сосудистых осложнений при них. Кроме того, исследования последних лет убедительно продемонстрировали участие РАС в развитии самого СД путем регуляции чувствительности тканей к инсулину и секреции инсулина поджелудочной железой.

Структура и физиология РАС

История открытия РАС и ее роли в развитии АГ берет начало в 1900 г., когда Tigerstedt и Bergman выделили почечный фермент ренин. Это произошло задолго до признания его значимости в активации



Рис. 4.1. Представление о РАС в начале XX в.

ангиотензиновой системы и регуляции АД. В 1950-х годах Л. Т. Skeggs и соавт. установили факт преобразования неактивного декапептида в активный сосудосуживающий фактор октапептид и назвали эти пептиды гипертензин I и гипертензин II, а фермент, катализирующий это преобразование, — гипертензинпревращающий фермент [1].

Через год после этого открытия Ф. М. Vunpus и соавт. осуществили лабораторный синтез вышеуказанного октапептида, который они назвали ангиотонин [2]. По обоюдному согласию исследователей было найдено компромиссное решение, согласно которому выделенные и синтезированные вазоактивные пептиды переименовали в ангиотензин I и ангиотензин II, а фермент соответственно в ангиотензинпревращающий (АПФ).

Долгое время РАС рассматривалась как циркулирующая эндокринная система, где почечный фермент **ренин** преобразует **ангиотензиноген** печени в **AT I**, который затем под действием АПФ переходит в **AT II** (рис. 4.1). Одновременно АПФ участвует в расщеплении брадикинина до неактивных фрагментов, в связи с чем он получил второе название — кининаза II.

К концу XX столетия при более углубленном изучении тканевых гормональных систем с помощью молекулярно-биологических тех-

Таблица 4.1. Активность АПФ и химазы в тканях

Фермент	Сердце	Стенка сосуда	Почки
АПФ, %	20	30	60
Химаза, %	80	70	40

нологий представления о структуре и функционировании РАС изменились. Были получены данные о том, что существуют альтернативные пути образования АТ II, минуя АПФ. Один из таких путей — это образование АТ II напрямую из ангиотензиногена при участии ферментов катепсин G, тонин и калликреин. Однако наибольший интерес вызвало обнаружение другого фермента — химазы, способного преобразовывать АТ I в АТ II. Этот фермент активен в тех же тканях, что и АПФ, но тканевая активность этих ферментов различна. Так, по данным разных авторов [3, 4], активность АПФ максимальна в ткани почек, а химазы — в ткани сердца и стенке сосуда (табл. 4.1).

Более того, установлено, что в поврежденных сосудах, активность химазы возрастает в 4–5 раз, а активность АПФ остается на прежнем уровне [5] (рис. 4.2).

Не менее важным стало открытие двух подтипов специфических рецепторов АТ II: АТ₁- и АТ₂-рецепторов [6]. Большинство физиологи-

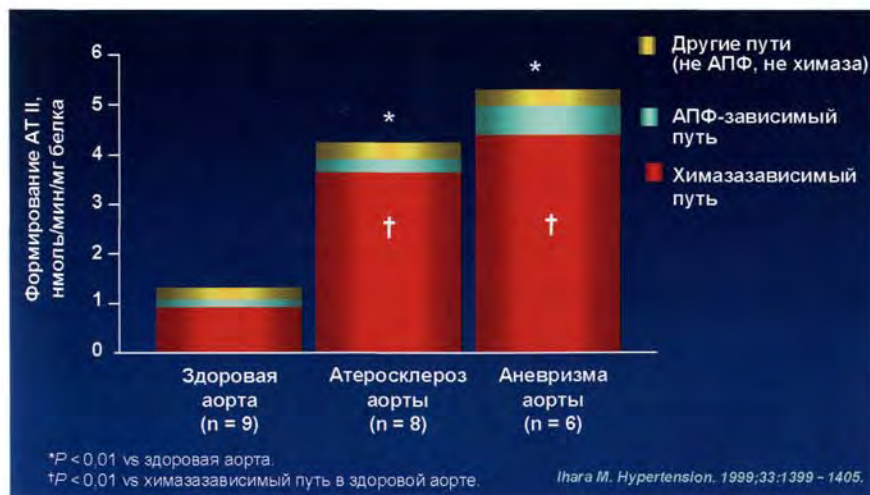


Рис. 4.2. Формирование АТ II в здоровых и поврежденных сосудах

ческих эффектов АТ II опосредуется через его связь с АТ₁-рецепторами. Активация АТ₂-рецепторов оказывает диаметрально противоположный эффект по сравнению с активацией АТ₁-рецепторов (табл. 4.2).

В конце XX столетия было обнаружено, что цепочка преобразований АТ I не заканчивается на АТ II (рис. 4.3). Под действием аминопептидазы А октапептид АТ II превращается в гептапептид АТ III (ангиотензин 2–8), из которого под действием аминопептидазы N образуется гексапептид АТ IV (ангиотензин 3–8). Кроме того, непос-

Таблица 4.2. Физиологические эффекты АТ II в зависимости от активации АТ₁- или АТ₂-рецепторов

Активация АТ ₁ -рецепторов	Активация АТ ₂ -рецепторов
Спазм сосудов	Дилатация сосудов
Спазм эфферентных артериол клубочков больше, чем спазм афферентных артериол, следовательно, повышение внутриклубочкового давления	Снижение внутриклубочкового давления
Реабсорбция натрия и воды в проксимальных канальцах почек	Натрийурез
Пролиферация и миграция гладкомышечных клеток, фибробластов и мезангиальных клеток почек	Антипролиферативное и антимитогенное действие
Активация секреции цитокинов, факторов роста и адгезивных молекул (ICAM-1, MCP-1, IL-6, TGF-β, PAI-1, NfκB)	Стимуляция апоптоза
Гипертрофия кардиомиоцитов	Торможение гипертрофии кардиомиоцитов и активности коллагеназы
Активация симпатической и блокада парасимпатической нервной системы	Активация кининогена и секреции брадикинина
Секреция эндотелина-1, тромбксана А2	Высвобождение эндотелиального NO
Секреция ингибитора PAI-1	Секреция простациклина и брадикинина
Активация окислительного стресса (образование супероксид аниона)	Процессы регенерации и репарации тканей
Секреция аргинин-вазопрессина (антидиуретический гормон), кортизола, альдостерона, катехоламинов	Дифференцировка и рост эмбриональных клеток
Снижение секреции ренина (по механизму отрицательной обратной связи)	

Примечание: ICAM-1 — внутриклеточная молекула адгезии; MCP-1 — мононуклеарный белок хемоаттракции-1; IL-6 — интерлейкин-6; TGF-β — трансформирующий фактор роста-β; PAI-1 — активатор ингибитора плазминогена-1; NfκB — ядерный фактор kappa B.



Рис. 4.3. Представление о РАС в конце XX — начале XXI вв.

редственно из АТ I или АТ II при участии нейтральной пептидазы и пролиловой эндопептидазы образуется АТ II(1-7) [7].

Каждый из указанных пептидов имеет сродство к АТ₁- и АТ₂-рецепторам, но АТ III в 10 раз меньше, а АТ IV и АТ II(1-7) в 100–1000 раз меньше, чем АТ II. В основном действие АТ III опосредуется АТ₃-рецепторами, АТ IV — АТ₄-рецепторами, АТ II(1-7) — АТ_x-рецепторами (см. рис. 4.3).

Физиологическое действие АТ III сходно с таковым АТ II: стимуляция вазоконстрикции, секреции альдостерона, антидиуретического гормона, центра жажды, активация экспрессии цитокинов, повреждающих ткань почек (TGF-1, MPC-1, NFκB) [8].

Биологическая активность АТ IV в основном обусловлена его взаимодействием с АТ₄-рецепторами в головном мозге и характеризуется его способностью улучшать когнитивные функции мозга, память, обучаемость. В небольших дозах АТ IV обеспечивает эндотелийзависимую дилатацию сосудов, с чем связано увеличение мозгового и почечного кровотока при его воздействии. В больших дозах этот пептид вызывает вазоконстрикцию вследствие связывания с АТ₁-рецепторами [7], однако в 100 раз меньшую, чем АТ II.

АТ II(1-7) противостоит биологическому действию АТ II, вызывая дилатацию сосудов путем стимуляции секреции NO и простаглицлина. Кроме того, АТ II(1-7) не стимулирует секрецию альдостерона, не вызывает жажду, обладает натрийуретическим и диуретическим свойствами, блокирует ангиогенез и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Иными словами, АТ II(1-7) выступает в роли конкурентного антагониста АТ II и АТ III в отношении их действия, опосредованного АТ₁-рецепторами [9].

Циркулирующая и тканевая РАС

Представления о РАС только как о циркулирующей эндокринной системе сохранялись до середины 1980-х годов. В 1985 г. D. J. Campbell показал, что концентрация АТ II в венозной крови, оттекающей от различных органов, значимо превышает предполагаемую при клиренсных исследованиях. Это означало, что АТ II может синтезироваться локально в различных тканях [10]. Так было признано существование локальных РАС в ткани почек, сердца, мозга, надпочечниках, эндотелии сосудов, яичниках. В эксперименте уровень локально синтезированного АТ II прямо коррелировал с величиной инфаркта миокарда и гипертрофией желудочков сердца у крыс, что породило мысль о том, что именно локальная активность РАС является определяющей в формировании и прогрессировании патологии органа [11].

В настоящее время концепция о существовании локально-тканевой РАС получила дальнейшее развитие. В 1994 г. впервые De Mello опубликовал данные о том, что различные типы клеток реагируют на внутриклеточное введение АТ II [12]. Эти исследования позволили предположить, что наряду с тканевой существует и внутриклеточная РАС. Последующие исследования показали, что внутриклеточный АТ II обладает такими же свойствами, что и внеклеточный, т. е. вызывает вазоконстрикцию и пролиферацию клеток. Важно отметить, что эффекты внутриклеточного АТ II не опосредуются мембранными рецепторами АТ₁ и АТ₂, поэтому блокаторы АТ-рецепторов не устраняют действия внутриклеточного АТ II [13]. В настоящее время остается неясным, как взаимодействуют между собой тканевая и внутриклеточная РАС: дополняют ли они друг друга или полностью независимы? Предполагают, что роль внутриклеточной РАС заключается в пролонгировании действия АТ II.

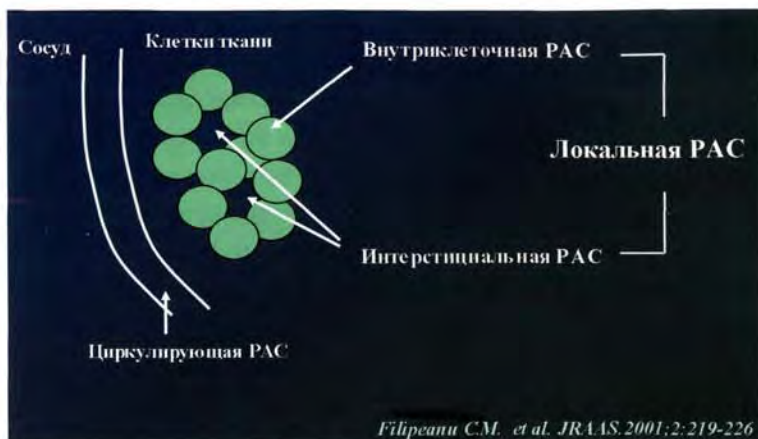


Рис. 4.4. Структура локальной РАС

Признание существования внутриклеточной РАС несколько изменило представления о локальной РАС. РАС, находящаяся вне клеток и взаимодействующая с мембранными рецепторами к АТ, получила название интерстициальной РАС, компоненты РАС внутри клеток — внутриклеточной РАС [14]. Таким образом, локальная РАС представляет собой совокупность интерстициальной и внутриклеточной РАС, существующую независимо от циркулирующей РАС (рис. 4.4).

Состояние РАС при сахарном диабете

Долгое время состояние РАС при СД оценивали на основании концентрации циркулирующих компонентов РАС: ренина, АТ II, альдостерона и др. Различные исследователи получали противоречивые результаты, касающиеся активности ренина плазмы и АТ II при СД, — от высоких до низких значений. Наконец, абсолютное большинство ученых, проводивших независимые исследования в разное время, признали, что СД как типа 1, так и 2 наиболее часто характеризуется низким содержанием ренина в плазме крови и сочетается с синдромом гипоренинемического гипоальдостеронизма [15–17]. В этих исследованиях отмечено, что уровень активности ренина плазмы обратно коррелировал с качеством контроля гликемии, оцененным по уровню гликозилированного гемоглобина HbA1c: чем хуже компенсация диабета и выше уровень HbA1c, тем

ниже активность ренина плазмы [17]. В то же время уровень циркулирующего АТ II не коррелировал с уровнем HbA1c и оставался стабильно высоким. Поскольку АТ II является ингибитором почечного синтеза ренина, то гипоренинемическое состояние при СД можно объяснить высокой активностью локально-почечного АТ II. После обнаружения локальной (тканевой и клеточной) РАС стало понятным, что циркулирующие компоненты РАС не могут объяснить всех изменений гемодинамики и структурных изменений тканей при СД.

Установлено, что локально-почечная концентрация АТ II в 1000 раз превышает его содержание в плазме [18]. Аналогичная актив-

Таблица 4.3. Эффекты АТ II в органах и тканях и их последствия

Эффекты АТ II	Последствия
В почках	
Спазм эфферентных (выносящих) артериол клубочков	Внутриклубочковая гипертензия
Повышение реабсорбции Na	Системная гипертензия
Констрикция мезангиальных клеток клубочков	Снижение скорости клубочковой фильтрации
Повышение проницаемости базальной мембраны клубочков для белков	Протеинурия
Активация факторов роста \Rightarrow гиперпродукция вещества мезангиального матрикса (фибронектин, коллаген IV типа)	Склероз и фиброз почечной ткани
В сердце	
Констрикция коронарных сосудов	ИБС
Активация факторов роста	Ремоделирование миокарда \Rightarrow сердечная недостаточность
Протромбогенные свойства Активация тромбоцитов	Тромбообразование \Rightarrow острый инфаркт миокарда
В сосудах	
Спазм периферических сосудов Стимуляция секреции эндотелина-1 Активация факторов роста Прооксидантные свойства (нейтрализация NO)	Ремоделирование стенки сосудов и формирование атеромы

ность локальной РАС обнаружена при СД в ткани сердца и эндотелии сосудов. Поэтому даже в условиях низкой активности ренина плазмы именно аутокринные/паракринные эффекты локально синтезированного АТ II играют основную роль в патофизиологическом ремоделировании тканей и сосудов при СД.

Механизмы патогенного действия АТ II при СД обусловлены не только его мощным вазоконстрикторным действием, но и пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью.

В почках АТ II вызывает внутриклубочковую гипертензию, способствует склерозированию и фиброзированию почечной ткани; в ткани сердца — активирует процессы ремоделирования миокарда; в стенке сосуда — провоцирует развитие атеромы [19] (табл. 4.3).

Вышеуказанные процессы в органах-мишенях в основном реализуются через цитокининдуцируемую активность АТ II, т. е. его способность стимулировать выброс биологически активных субстратов (цитокинов и факторов роста). При этом ключевым фактором, запускающим активность других факторов роста, является NFκB (рис. 4.5).

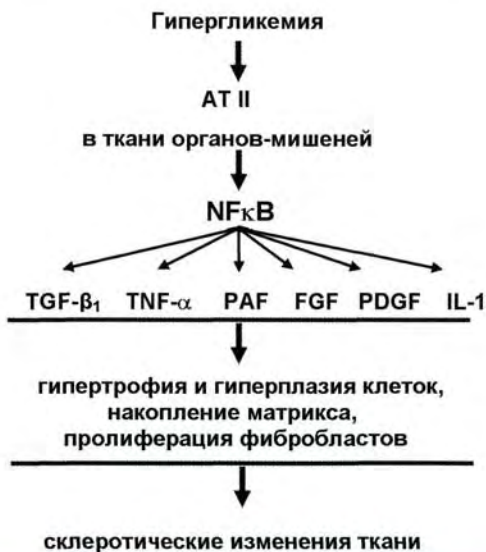


Рис. 4.5. Роль АТ II в структурном ремоделировании органов-мишеней при СД

При СД отмечается не только повышенная активность тканевой РАС, но и патологически высокая чувствительность сосудов к вазопрессорному действию АТ II [20]. Причины такой гиперчувствительности сосудов не вполне ясны. Предполагают, что это может быть связано с повышенной концентрацией АТ₁-рецепторов или же с измененным соотношением АТ₁- и АТ₂-рецепторов в ткани органов-мишеней. В качестве альтернативного объяснения предполагают, что гиперреактивность сосудов в ответ на воздействие АТ II при СД может быть обусловлена снижением активности NO, в норме противостоящей действию АТ II [21].

Роль РАС в возникновении СД

В последние годы обнаружено, что активное использование иАПФ для лечения АГ и сосудистых осложнений при СД в ряде случаев сопровождается гипогликемическим состоянием [22] и снижением ИР [23]. Это послужило поводом для изучения воздействия АТ II на механизмы, регулирующие уровень гликемии, — чувствительность периферических тканей к инсулину и секрецию инсулина поджелудочной железой.

Применение современных молекулярно-биологических технологий позволило установить, что пострецепторные сигнальные системы АТ II и инсулина тесно взаимосвязаны (рис. 4.6).

Инсулин после взаимодействия со своими рецепторами на поверхности клетки индуцирует тирозин-фосфорилирование белков IRS-1 и IRS-2. Далее молекулы IRS активируют PI3-K, через которую осуществляются передача сигнала и реализация метаболических и сосудорасширяющих эффектов инсулина (транспорт глюкозы в клетки, синтез NO). АТ II блокирует PI3-K — сигнальный путь инсулина в клетках сосудов и других инсулинзависимых тканей, одновременно стимулируя другую сигнальную систему инсулина (ras, raf, MEK, MAPK), ведущую к активации митогенных и пролиферативных процессов [24]. Таким образом, АТ II блокирует основной метаболический эффект инсулина — транспорт глюкозы в клетки — и усиливает атерогенное действие инсулина. Иными словами, гиперактивность РАС сопровождается усилением ИР.

РАС поджелудочной железы

В 1999 г. впервые М. Tahmasebi и соавт. установили существование локальной РАС в поджелудочной железе человека [25]. Вначале

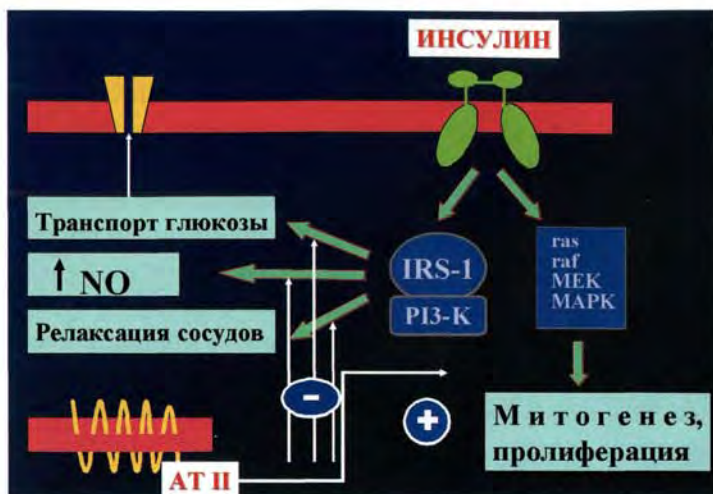


Рис. 4.6. Ангиотензин II усиливает ИР

различные компоненты РАС были обнаружены только в экзокринных протоках поджелудочной железы, что указывало на участие этой системы в регуляции внешнесекреторной функции железы. Снижение секреции инсулина при введении в поджелудочную железу АТ II авторы в своих исследованиях объясняли не прямым, а опосредованным действием АТ II через вазоконстрикцию и снижение кровотока в клетках островков [26].

Только в 2004 г. исследования Т. Lau и соавт. [27] с использованием иммуногистохимических методик убедительно показали локализацию компонентов РАС (ангиотензиногена, АПФ, АТ₁- и АТ₂-рецепторов) непосредственно в β-клетках островков поджелудочной железы мышей. Более того, добавление высокой концентрации АТ II (100 нмоль/л) к гипергликемическому раствору полностью блокировало раннюю фазу секреции инсулина β-клетками мышей. Если же к инкубационной среде добавляли блокатор АТ₁-рецепторов лозаратан, то секреция инсулина полностью восстанавливалась. Полученные данные убедительно свидетельствовали о том, что АТ II специфически блокирует секрецию инсулина β-клетками островков поджелудочной железы путем соединения с АТ₁-рецепторами.

Экспериментальные данные, свидетельствующие о существовании локальной РАС поджелудочной железы, о блокирующем влиянии АТ II

на секрецию инсулина, усилении ИР периферических тканей при гиперсекреции АТ II, во многом объясняют результаты многоцентровых клинических исследований с использованием иАПФ и блокаторов рецепторов к АТ II, показавших их способность предупреждать развитие СД типа 2. Так, в исследовании HOPE у пациентов, получавших иАПФ рамиприл, риск развития СД типа 2 был снижен на 35 %. В исследовании SAPPHO применение каптоприла уменьшило частоту заболевания на 14 %. В исследовании LIFE применение блокатора рецепторов к АТ II снизило этот риск на 25 %.

Таким образом, РАС представляет собой мощный биологический механизм, направленный на поддержание различных параметров гомеостаза в организме человека: уровня АД, объема кровотока, электролитного состава вне- и внутриклеточной жидкости, а также развития и функционирования различных органов (почек, сердечно-сосудистой системы, поджелудочной железы и других систем). Избыточная активность этой системы при АГ, СД, сердечной недостаточности вызывает патологические изменения органов-мишеней, поэтому блокада РАС при указанных состояниях открывает возможности лечения и профилактики тяжелых органых повреждений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Skeggs L. T., Kahn J. R., Shumway N. P. The preparation and function of the hypertensin converting enzyme // *J. Exp. Med.* — 1956. — № 103. — P. 295–9.
2. Bumpus F. M., Schwartz H., Page I. H. Synthesis and pharmacology of the octapeptide angiotonin // *Science.* — 1957. — № 125. — P. 886–7.
3. Urata H., Kinoshita A., Misono K. S. et al. Identification of a high specific chymase as a major angiotensin II-forming enzyme in the human heart // *J. biol. Chem.* — 1990. — № 265:22. — P. 348–57.
4. Okunishi H., Miyazaki M., Okamura T. et al. Different distribution of two types of angiotensin II-generating enzymes in the aortic wall // *Biochem. biophys. Res. Commun.* — 1987. — № 149. — P. 1186–92.
5. Ihara M. // *Hypertension.* — 1999. — № 33. — P. 1399–405.
6. Bottary S. P., de Gasparo M., Steckling U. M. et al. Angiotensin II receptor subtypes: characterization, signalling mechanisms, and possible physiologic implications // *Front. Neuroendocrinol.* — 1993. — № 14. — P. 123–71.
7. Mustafa T., Lee J. H., Chai S. Y. et al. Bioactive angiotensin peptides: focus on angiotensin IV // *JRAAS.* — 2001. — № 2. — P. 205–10.
8. Reaux A., Fournie-Zaluski M. C., Llorens-Cortes C. Angiotensin III: a central regulator of vasopressin release and blood pressure // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2001. — № 12. — P. 157–62.

9. Machado R. D., Santos R. A., Andrade S. P. Opposing actions of angiotensins on angiogenes // *Life Sci.* — 2000. — № 66. — P. 67–76.
10. Campbell D. J. The site of angiotensin production // *J. Hypertension.* — 1985. — № 3. — P. 199–207.
11. Dzau V. J. Implications of local angiotensin production in cardiovascular physiology and pharmacology // *Amer. J. Cardiol.* — 1987. — № 59. — P. 59A–65A.
12. De Mello W. C. Is an intracellular rennin-angiotensin system involved in control of cell communications in heart? // *J. cardiovasc. Pharmacol.* — 1994. — № 23. — P. 640–6.
13. Griendling K. K., Ushio-Fukai M., Lassegue B. et al. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle. New concepts // *Hypertension.* — 1997. — № 29. — P. 366–73.
14. Filipeanu C. M., Henning R. H., Nelemans S. A., de Zeeuw D. Intracellular angiotensin II: from myth to reality? // *JRAAS.* — 2001. — № 2. — P. 219–26.
15. Tuck M. L., Sambhi M. P., Levin L. Hyporeninemic hypoadosteronism in diabetes mellitus. Studies of the autonomic nervous system's control of rennin release // *Diabetes.* — 1979. — № 28. — P. 237–41.
16. Bell G. M., Bernstein R. K., Laragh J. H. et al. Increased plasma atrial natriuretic factor and reduced plasma rennin in patients with poorly controlled diabetes mellitus // *Clin. Sci.* — 1989. — № 77. — P. 177–82.
17. Bojestig M., Nystrom F., Arnqvist H. J. et al. The renin-angiotensin-aldosterone system is suppressed in adults with type 1 diabetes // *JRAAS.* — 2000. — № 1. — P. 353–6.
18. Anderson S. Role of local and systemic angiotensin in diabetic renal disease // *Kidney Int.* — 1997. — № 52 (Suppl. 63). — P. 107–10.
19. Feener E. P. The rennin-angiotensin system in diabetic cardiovascular complications. In: *Diabetes and cardiovascular disease* / Ed. by M. T. Johnstone, A. Veves. — Totowa, New Jersey: Humana Press, 2001.
20. Trevisan R., Bruttomesso D., Vedovato M. et al. Enhanced responsiveness of blood pressure to sodium intake and to angiotensin II is associated with insulin resistance in IDDM patients with microalbuminuria // *Diabetes.* — 1998. — № 47. — P. 1347–53.
21. Williams S. B., Cusco J. A., Roddy M.-A. et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1996. — № 27. — P. 567–74.
22. Herings R. M., de Boer A., Stricker B. H. et al. Hypoglycemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme // *Lancet.* — 1995. — № 345. — P. 1195.
23. Henriksen E. J., Jakob S., Kinnick T. R. et al. ACE inhibition and glucose transport in insulin resistant muscle: role of bradykinin and nitric oxide // *Amer. J. Physiol.* — 1999. — № 277. — P. 332–6.
24. Folli F., Saad M. J. A., Velloso L. et al. Crosstalk between insulin and angiotensin II signaling systems // *Exp. clin. Endocrinol. Diabetes.* — 1999. — № 107. — P. 133–9.
25. Tahmasebi M., Puddefoot J. R., Inwang E. R. et al. The tissue rennin-angiotensin system in human pancreas // *J. Endocrinol.* — 1999. — № 161. — P. 317–22.
26. Carlsson P. O., Berne C., Jansson L. Angiotensin II and the endocrine pancreas: effects on islet blood flow and insulin secretion in rats // *Diabetologia.* — 1998. — № 41. — P. 127–33.
27. Lau T., Carlsson P. O., Leung P. S. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets // *Diabetologia.* — 2004. — № 47. — P. 240–8.

Дисфункция эндотелия и ангиогенез при сахарном диабете и артериальной гипертензии

5

В последние годы все большее внимание исследователей стало уделяться возможной роли эндотелиальных клеток сосудистого русла в развитии органной патологии. Клетки эндотелия — самый первый барьер между циркулирующей кровью и тканями, регулирующий проникновение жидкости и растворенных в ней веществ, макромолекул, клеточных элементов и лекарств из крови в прилежащую ткань. Выстилая сосудистое русло изнутри, эндотелиальные клетки представляют собой первичную мишень для воздействия гемодинамических, биохимических и иммунных факторов циркулирующей крови. В условиях физиологической нормы эндотелиальные клетки обеспечивают адаптацию сосудов к перечисленным факторам. Однако в условиях патологии (при активации аутоиммунной системы, АГ, дислипидемии, гипергликемии) функция эндотелиальных клеток нарушается, приводя к прогрессированию сосудистой патологии.

Перечень функций эндотелия и их нарушений в условиях воздействия патологических факторов перечислены в табл. 5.1.

Из данных табл. 5.1 следует, что эндотелий сосудов выполняет не только барьерную функцию, но и является гормонально-активной тканью, вырабатывающей большое количество биологически активных веществ.

Таблица 5.1. Функции эндотелия в норме и при патологии

Функция эндотелия	Гормоны (факторы) эндотелия, обеспечивающие данную функцию	Маркеры дисфункции эндотелия
Регуляция тонуса сосудов	Сосудорасширяющие: NO фактор гиперполяризации простациклин (PGI ₂) брадикинин Сосудосуживающие: эндотелин-1 АТ II простагландины H ₂ и G ₂	Нарушение эндотелийзависимой релаксации сосудов
Регуляция проницаемости сосудов	Свободные радикалы: NO анион супероксида (O ₂ ⁻) анион пероксинитрита (OONO ⁻) Протеинкиназа C	Повышение проницаемости сосудов: отек, альбуминурия, миграция липопротеинов под интиму сосуда
Регуляция свертывания крови	Про- и антитромботические факторы: тромбомодулин фактор Виллебранда гепарансульфат протеогликан Активаторы и ингибиторы фибринолиза: тканевой активатор плазминогена PAI-1	Гиперкоагуляция, тромбообразование
Адгезия лейкоцитов	E-селектин, P-селектин, ICAM-1, молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1)	Повышенная адгезивность клеток крови
Ремоделирование сосудов	Тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, TGF-β, фактор роста фибробластов	Миграция и пролиферация гладкомышечных клеток, накопление внеклеточного матрикса

СД представляет собой классическую модель поражения микро- и макрососудистого русла, что проявляется в развитии его типичных осложнений: ДР у 80–90 % больных, ДН у 35–40 % больных, атеросклероза магистральных сосудов у 70 % больных. Столь масштабное поражение всего сосудистого русла не происходит ни при каком другом заболевании (иммунной или иной природы).



Рис. 5.1. Причины поражения сосудов при СД:
ЭТ-1 — эндотелин-1; ГМК — гладкомышечные клетки

Причина такого системного поражения сосудов при СД вполне ясна — хроническое воздействие гипергликемии, сопутствующей АГ и дислипидемии (рис. 5.1).

В настоящее время четко установлена взаимосвязь между степенью гипергликемии и патологией сосудов. На основании проведенных многоцентровых клинических исследований (DCCT, UKPDS) Европейская группа по изучению сахарного диабета установила, что риск диабетической ангиопатии низкий при идеальной компенсации СД (при уровне гликозилированного гемоглобина (HbA1c) $\leq 6,5\%$ (норма до 6,2 %)), умеренный — при HbA1c от 6,6 до 7,5 % и высокий — при плохой компенсации метаболических нарушений (HbA1c $> 7,5\%$). В то же время механизмы, посредством которых гипергликемия приводит к изменению сосудистой стенки, до конца не изучены. Если ранее патогенез микрососудистых осложнений СД — нефропатии и ретинопатии, как правило, рассматривался порознь, изолированно друг от друга, то в настоящее время представляется более вероятным, что патогенез этих осложнений един и связан с повреждающим воздействием *гипергликемии* на основную клетку-мишень — эндотелий сосудов. Предполагают, что столь высокая восприимчивость сосудов к воздействию гипергликемии

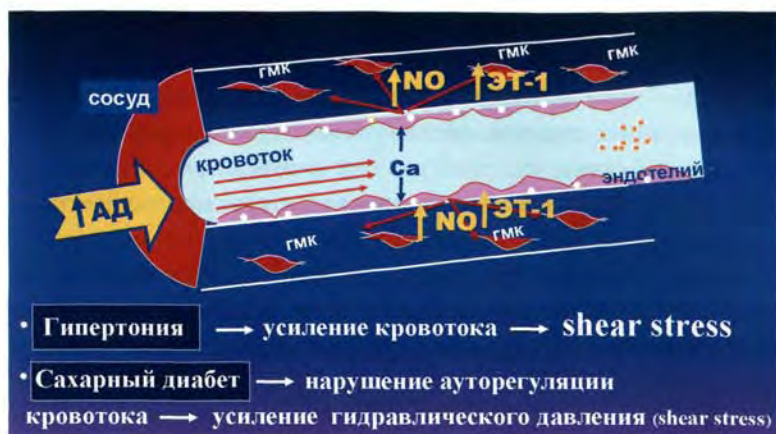


Рис. 5.2. Механизмы развития дисфункции эндотелия при АГ: ЭТ-1 — эндотелин-1; ГМК — гладкомышечные клетки

при СД обусловлена тем, что эндотелиальные клетки как крупных, так и мелких сосудов являются инсулиннезависимыми клетками (т. е. не требующими присутствия инсулина для транспорта в них глюкозы). Поэтому в условиях гипергликемии глюкоза может беспрепятственно проникать в эндотелий сосудов, вызывая дисфункцию его клеток.

Другим мощным фактором патологического воздействия на эндотелий сосудов является **артериальная гипертензия**. Под влиянием высокого гидравлического давления (так называемый стресс-сдвига, или shear-stress) происходит механическое повреждение клеток эндотелия, что приводит к неадекватному синтезу этими клетками различных биологически активных веществ (рис. 5.2). В норме в случае повышения уровня АД сосуды различных органов и тканей спазмируются, чтобы не допустить передачи высокого АД к органу. Этот процесс носит название ауторегуляция кровотока. Однако при СД ауторегуляция тонуса сосудов нарушена, и даже при высоком АД они остаются расширенными, что приводит к беспрепятственной трансмиссии повышенного гидравлического давления на сосудистое русло органов-мишеней. В результате органной кровотока и сила гидравлического воздействия на клетки увеличивается, что и приводит к нарушению их функции.

Функциональная перестройка эндотелия при воздействии патологических факторов проходит несколько стадий:

I стадия — повышенная синтетическая активность клеток эндотелия, эндотелий работает как «биосинтетическая машина».

II стадия — нарушение сбалансированной секреции факторов, регулирующих тонус сосудов, систему гемостаза, процессы межклеточного взаимодействия. На этой стадии нарушается естественная барьерная функция эндотелия, повышается его проницаемость для различных компонентов плазмы.

III стадия — истощение эндотелия, сопровождающееся гибелью клеток, их слущиванием и замедленным процессом регенерации эндотелия.

Маркеры дисфункции эндотелия

Нарушение функционального состояния эндотелия сосудов в клинических условиях можно диагностировать по биохимическим и функциональным маркерам. К **биохимическим маркерам** поврежденного эндотелия относятся повышение концентрации в крови биологически активных веществ, синтезируемых эндотелием или экспрессируемых на его поверхности. Наиболее значимые из них:

- фактор Виллебранда;
- эндотелин-1;
- молекулы адгезии (E-селектин, P-селектин, VCAM-1 и др.);
- тканевой активатор плазминогена;
- PAI-1;
- тромбомодулин;
- фибронектин.

Фактор Виллебранда (vWf) — это гликопротеин, синтезируемый эндотелиальными клетками сосудов. Его концентрация в плазме крови в норме не превышает 10 мкг/мл. Фактор Виллебранда необходим для нормального функционирования фактора VIII свертывания крови. Другой важной функцией фактора VIII является образование агрегатов из тромбоцитов в местах поврежденного эндотелия. В этих случаях происходят связывание vWf с субэндотелием и образование мостика между поверхностью субэндотелия и тромбоцитами. Значение vWf в регуляции системы гемостаза подтверждается также тем, что при врожденной неполноценности или дисфункции этого белка развивается достаточно часто наблюдаемое заболевание — болезнь Виллебранда. В ряде проспективных исследований, выполненных в последние годы, показано, что высокий уровень vWf у лиц с сердеч-

но-сосудистой патологией может быть важным для прогноза вероятности инфаркта миокарда и летального исхода. Считается, что уровень vWf отражает степень поражения сосудистого эндотелия. Вонен и соавт. первыми предложили определять уровень vWf в плазме для оценки степени повреждения сосудистого эндотелия. Предложенная ими гипотеза основывалась на том, что у больных с облитерирующим атеросклерозом конечностей или септициемией повышенный уровень vWf прямо отражал обширность сосудистого поражения. В последующих исследованиях показано повышение уровня vWf при разных клинических состояниях с повреждением эндотелиальных клеток и обнажением субэндотелиального слоя (при АГ, острой и хронической почечной недостаточности, ДН и васкулите).

Данные, полученные в отделении нефропатии ГУ ЭНЦ РАМН, указывают на то, что по мере нарастания тяжести АГ и диабетического поражения почек увеличивается концентрация vWf в плазме крови, что свидетельствует о тяжелом повреждении сосудистого эндотелия [1] (рис. 5.3).

Эндотелин-1. В 1988 г. М. Yanagisawa и соавт. охарактеризовали вазоконстриктор эндотелиального происхождения как пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка, и назвали его эндотелином. Дальнейшие исследования показали, что существует семейство эндотелинов, которое состоит по меньшей мере из 4 эндотелиновых пептидов со сходной химической структурой. В настоящее время изуче-

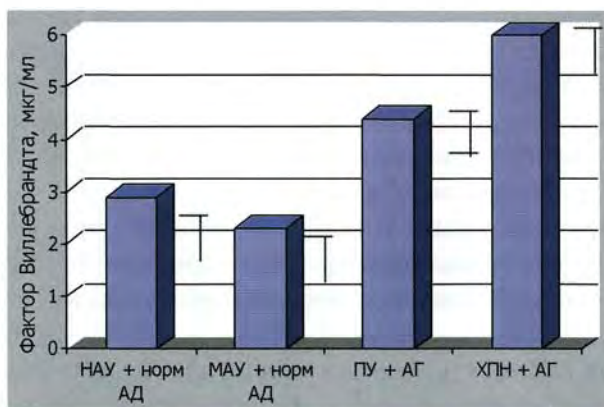


Рис. 5.3. Фактор Виллебранда в сыворотке крови у больных СД типа 1

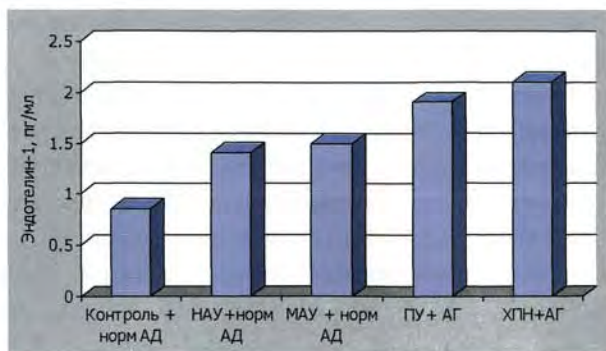


Рис. 5.4. Содержание эндотелина-1 в сыворотке крови у больных СД

на химическая структура эндотелина-1, эндотелина-2 и эндотелина-3. Бóльшая часть (до 70–75 %) эндотелина-1 секретируется эндотелиальными клетками в направлении гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Связывание эндотелина-1 со специфическими рецепторами на мембранах гладкомышечных клеток приводит к их сокращению и, в конечном счете, к вазоконстрикции. В экспериментах на животных показано, что *in vivo* эндотелины являются самыми мощными из известных в настоящее время вазоконстрикторных факторов.

В исследовании, проведенном в ГУ ЭНЦ РАМН, мы показали, что у больных СД концентрация эндотелина-1 возрастает по мере нарастания тяжести ДН и АГ [1] (рис. 5.4).

Молекулы адгезии. Маркерами активированного эндотелия и лейкоцитов являются растворимые формы адгезивных молекул в сыворотке крови (Adams, 1994). Наибольшую диагностическую значимость имеют молекулы адгезии семейств селектинов и иммуноглобулинов (Е-селектин, межклеточные молекулы — ICAM-1, -2, -3 и поверхностная молекула адгезии — VCAM-1).

Е-селектин, или *ELAM-1* (англ. Endothelial Leucocyte Adhesion Molecule) — адгезивная молекула, выявляемая на эндотелиальных клетках. При воздействии повреждающих факторов активированный эндотелий синтезирует и экспрессирует эту молекулу, что создает предпосылки для последующего рецепторного взаимодействия, реализующегося в адгезии лейкоцитов и тромбоцитов с развитием стаза крови.

ICAM-1 (англ. Intercellular Adhesion Molecule, CD54) — адгезивная молекула гемопоэтических и негемопоэтических клеток. Усиливает

экспрессию этой молекулы воздействие IL-2, фактора некроза опухоли α . ICAM-1 может существовать в мембраносвязанной и растворимой (сывороточной) формах (sICAM-1). Последняя появляется в сыворотке крови в результате протеолиза и слущивания ICAM-1 с мембраны ICAM-1-позитивных клеток. Количество сывороточной sICAM-1 коррелирует с выраженностью клинических проявлений заболевания и может служить признаком активности процесса.

VCAM-1 (англ. Vascular Cellular Adhesion Molecule, CD106) — молекула адгезии сосудистых клеток, экспрессируется на поверхности активированного эндотелия и других типах клеток. Появление растворимой биологически активной формы sVCAM-1 в сыворотке также может происходить в результате протеолиза и отражать активность процесса.

Перечисленные молекулы адгезии (E-селектин, ICAM-1 и VCAM-1) рассматриваются как возможные основные маркеры, отражающие процесс активации эндотелиальных клеток и лейкоцитов.

Нарастание микрососудистых осложнений и АГ при СД сопровождается увеличением экспрессии адгезивных молекул, указывающим на тяжелое и необратимое повреждение клеток эндотелия [2].

Функциональным маркером поврежденного эндотелия является нарушение эндотелийзависимой вазодилатации сосудов, сохранность которой обеспечивается секрецией NO. Именно ему принадлежит роль модератора основных функций эндотелия. Это соединение регулирует активность и последовательность запуска всех остальных биологически активных веществ, продуцируемых эндотелием. NO не только вызывает расширение сосудов, но и блокирует пролиферацию гладкомышечных клеток, препятствует адгезии клеток крови и обладает антиагрегантными свойствами. Таким образом, NO является базовым фактором антиатерогенеза.

К сожалению, NO-продуцирующая функция эндотелия наиболее ранима. Причиной этому является высокая нестабильность молекулы NO, по природе своей свободного радикала. В результате благоприятное антиатерогенное действие NO нивелируется и уступает токсическому атерогенному действию других факторов поврежденного эндотелия.

Вследствие высокой нестабильности молекулы NO прямое измерение его концентрации в крови практически невозможно. Поэтому для оценки NO-синтетической функции эндотелия используется не прямой и неинвазивный метод, основанный на изучении ответа

эндотелия на различные стимулы (в частности, на реактивную гиперемия). При этом исследуется изменение диаметра плечевой или лучевой артерии (при помощи высокоразрешающей ультразвуковой доплерографии) в ответ на ее кратковременное пережатие (5 мин) с помощью пневматической манжеты. Расширение плечевой артерии после такого пережатия обусловлено выделением NO эндотелием артерий. Доказательства именно эндотелиальной зависимости расширения артерий получено в исследованиях с использованием специфического ингибитора NO — L-NMMA, который снижал почти на 70 % наблюдаемый эффект расширения. В норме эндотелийзависимое расширение плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемия составляет 8–10 %. Уменьшение этого показателя свидетельствует о низкой продукции NO эндотелием сосудов.

В исследовании, проведенном в ГУ ЭНЦ РАМН, убедительно продемонстрировано, что по мере нарастания тяжести АГ и ДН снижается эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии, что свидетельствует о выраженном нарушении функции эндотелия у этих больных [1].

Эндотелиальный фактор роста и патологический ангиогенез как маркеры дисфункции эндотелия при СД

В последнее время большой интерес исследователей вызывают процессы ангиогенеза, среди них — роль одного из его центральных регуляторов, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в развитии сосудистых осложнений СД. Основные исследования роли этого фактора роста в патогенезе сосудистых осложнений СД посвящены осложнению, при котором очевиден рост новых неполноценных сосудов, а именно ДР. Однако можно предположить, что в патогенезе и других микро- (например, ДН) и макрососудистых осложнений также могут участвовать факторы, способствующие нарушению ангиогенеза.

В нормальных условиях ангиогенез представляет собой сложный морфогенетический процесс, который играет ключевую роль в эмбриогенезе и является физиологическим процессом образования кровеносных капилляров из капиллярных отростков и их организации в сосудистую сеть.

Процесс ангиогенеза можно разделить на две основные фазы: *фаза активации* и *фаза становления* (рис. 5.5).

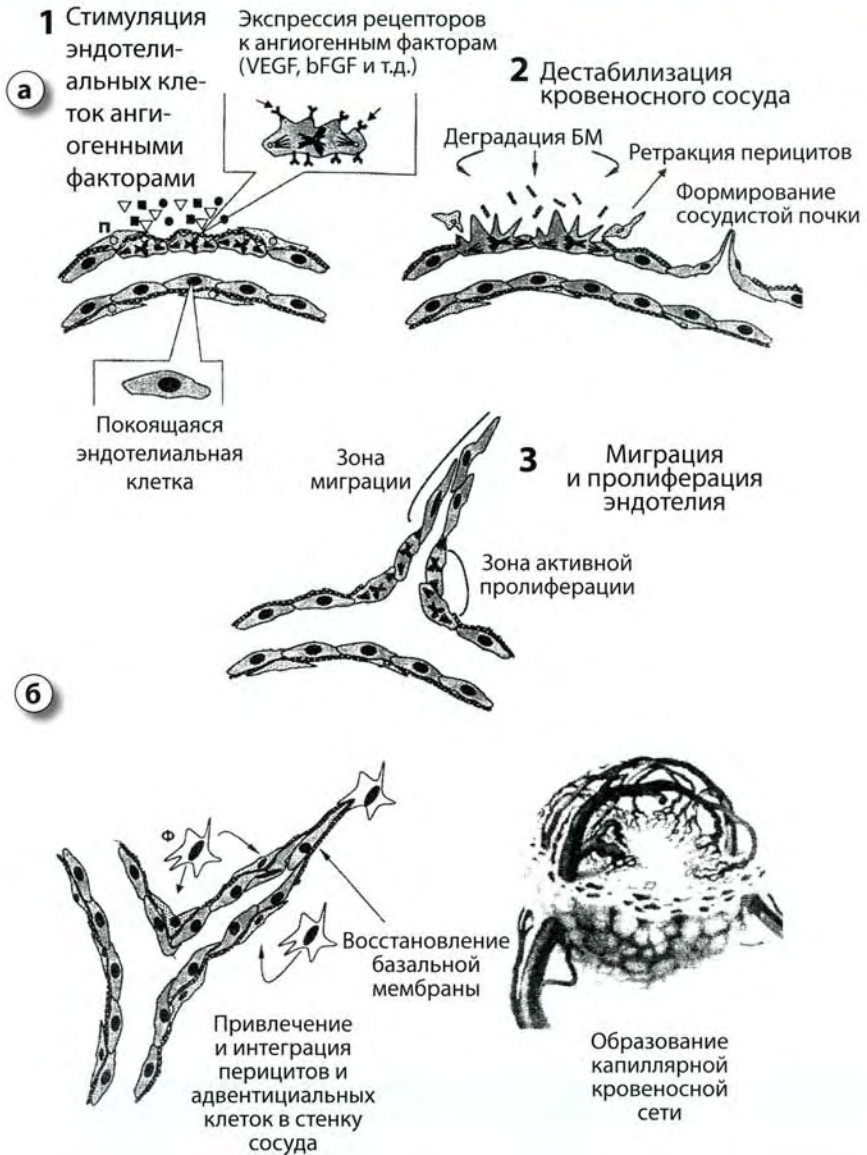


Рис. 5.5. Основные этапы физиологического ангиогенеза: а — фаза активации эндотелия кровеносных сосудов; б — фаза становления; П — перicyты; БМ — базальная мембрана; Ф — фибробласт

Характеристикой *фазы активации* (см. рис. 5.5, а) является начало роста капилляров в ответ на ангиогенный стимул. В ней можно выделить следующие этапы:

1. Стимуляция образующимися факторами роста эндотелиальных клеток кровеносных сосудов.
2. Дестабилизация предсуществующих сосудов в результате ретракции клеток адвентиции и перицитов.
3. Локальная деградация базальной мембраны сосуда и близлежащего внеклеточного матрикса в результате секреции активированными эндотелиальными клетками протеолитических ферментов.
4. Миграция эндотелия в интерстициальное пространство, пролиферация эндотелия с формированием нового сосуда.

Фаза становления (см. рис. 5.5, б) — это структурная организация мигрирующих эндотелиальных клеток в капилляроподобные структуры, формирование зрелых капилляров и инициация кровеносного потока. В эту фазу происходят снижение миграции и пролиферативной активности эндотелия и восстановление базальной мембраны новообразованных кровеносных капилляров, что завершается интеграцией клеток соединительной ткани (перицитов, фибробластов и др.) в сосудистую стенку и организацией капилляров в сосудистую сеть.

У взрослых в физиологических условиях процесс ангиогенеза находится под жестким контролем регуляторных систем организма, которые обеспечивают баланс между позитивными и негативными регуляторами ангиогенеза (табл. 5.2). Данный процесс в основном поддерживается на низком уровне или носит периодический и кратковременный характер.

Нарушения ангиогенеза приводят к ряду патологических состояний.

Таблица 5.2. Стимуляторы и ингибиторы ангиогенеза

Стимуляторы	Ингибиторы
Гипоксия	Растворимые рецепторы факторов роста
Ишемия	Стероидные гормоны
Механическое воздействие	Интерферон- α , - γ
Перегрузка объемом	IL-12
Хроническое воспаление	Компоненты внеклеточного матрикса
Факторы роста и другие цитокины	
Тироксин	

Избыточный ангиогенез способствует развитию:

- опухолей;
- ДР;
- ревматоидного артрита.

Недостаточный ангиогенез способствует:

- развитию ИБС;
- развитию окклюзионных заболеваний периферических сосудов;
- развитию язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- отторжению трансплантированных органов и тканей.

Среди основных регуляторов ангиогенеза необходимо выделить ростовые факторы, такие как фактор роста фибробластов, VEGF, плацентарный фактор роста- α , TGF- β , ангиопоэтины и др., основными активаторами которых являются механические и метаболические факторы, в частности растяжение или деформация стенок сосуда при воздействии АГ (напряжение сдвига), а также гипоксия и др.

Одним из основных факторов роста, стимулирующих ангиогенез, является VEGF. Это важный регулятор физиологической и патологической неоваскуляризации, специфический митоген для сосудистых эндотелиальных клеток артерий, вен и лимфатических сосудов, а также других клеток. Этот фактор стимулирует деградацию внеклеточного матрикса, миграцию клеток и образование сосудистых структур, регулирует проницаемость сосудов, способствует экспрессии сериновых протеаз — активаторов плазминогена урокиназного и тканевого типа и PAI-1, таким образом участвуя в процессах свертывания крови. В исследованиях *in vivo* VEGF способствует выживанию сосудистых эндотелиальных клеток, индуцируя экспрессию антиапоптоидных белков Bcl-2 и A1 в эндотелиальных клетках. Кроме того, он может стимулировать экспрессию сосудистых молекул адгезии, регулировать хемотаксис моноцитов, действовать на систему NO и др.

Нарушения функционирования системы VEGF играют важную роль в патологическом ангиогенезе. В норме у взрослых эндотелий и гладкомышечные клетки сосудов являются митотически неактивными. Однако при воздействии таких патологических условий, как АГ, ишемия, гипоксия, воспаление и др., происходит активация ростовых факторов, что вызывает деление и миграцию эндотелиальных клеток, способствует образованию новых сосудов.

Поскольку основным источником VEGF и основной мишенью его действия являются сосудистые эндотелиальные клетки, а при развитии их дисфункции происходит разбалансировка всех процессов, в которых эти клетки принимают участие, логично предположить нарушение ангиогенеза при состояниях, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией. Наличие эндотелиальной дисфункции при СД и АГ не вызывает сомнения. Отсюда предположение о возможном участии нарушений системы ангиогенеза в развитии сосудистых осложнений СД, а также АГ, которая имеется у большинства больных СД.

Основные исследования роли VEGF в патогенезе сосудистых осложнений СД посвящены осложнению, при котором очевиден рост новых неполноценных сосудов, а именно ДР. Однако нет оснований предполагать изолированное нарушение ангиогенеза только в глазах. У больных СД типа 1 обнаружена достоверная корреляция уровня VEGF и микрососудистых осложнений, причем этот показатель соотносится также со степенью компенсации углеводного обмена, что косвенно может свидетельствовать о выраженности дисфункции эндотелия.

Роль VEGF в развитии ДР

Наибольшее количество работ о роли VEGF в развитии сосудистых осложнений посвящено ДР. Так, в обзоре L. P. Aiello и соавт. VEGF представлен как пусковой фактор пролиферативной ДР, а его концентрация отчетливо коррелирует с выраженностью ДР [3]. В работе E. Chou и соавт. [4] на экспериментальной модели СД показано повышение экспрессии VEGF и его рецепторов в сетчатке в 2 раза. Многими авторами предложен механизм прогрессирования ДР под действием повышенного уровня VEGF (рис. 5.6).

Роль VEGF в развитии ДН

Из достаточного количества данных о роли VEGF в патогенезе ДР у многих исследователей вызывает интерес его роль в развитии другого микрососудистого осложнения диабета — ДН, т. к. давно показана достоверная взаимосвязь этих осложнений. В работе T. Lenz и соавт. [5] показана роль VEGF в развитии альбуминурии (которая отчасти является маркером эндотелиальной дисфункции) у больных СД типа 2, но не типа 1. О вовлечении VEGF в патогенез ДН свидетельствуют исследования, проводимые также на культурах клеток. В эксперименте M. E. Cooper и соавт. [6] продемонстрировано повышение экспрессии гена VEGF в ткани почек, к тому же рецептор VEGF-2 максимально экспрессируется

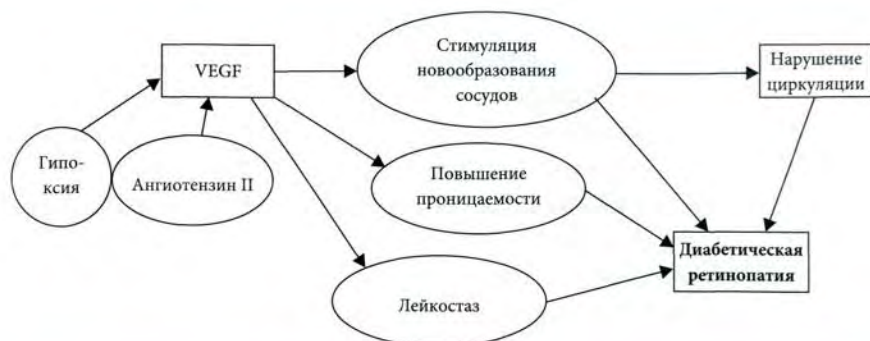


Рис. 5.6. Механизм прогрессирования ДР под действием VEGF

в клетках эндотелия клубочков, где и было отмечено наибольшее связывание рецептора с лигандом. Таким образом, по данным разных авторов, при СД имеет место локальная активация системы VEGF — рецептор в почках, что может способствовать развитию патологии почек при СД. Возможным механизмом этой локальной активации может быть стимулирующее воздействие протеинкиназы C на образование VEGF [7].

К настоящему времени не вызывает сомнений наличие локальной активации почечной PAC. В работе B. Williams [8] продемонстрировано стимулирующее действие АТ II на секрецию VEGF клетками сосудов, что подтверждает возможность опосредованного действия АТ II, в т. ч. и через VEGF, на прогрессирование ДН, при этом применение ингибиторов АПФ снижает изначально повышенный уровень VEGF в почках у больных СД.

VEGF и АГ при сахарном диабете

Артериальная гипертензия и как самостоятельное заболевание, и как результат формирования ДН со временем развивается у всех больных СД как типа 1, так и типа 2. В свете рассматриваемой проблемы состояния функции эндотелия и системы ангиогенеза при СД логично предположить возможное участие системы ангиогенеза в развитии АГ при СД, тем более что роль ишемии и гипоксии в нарушениях системы ангиогенеза в настоящее время не подвергается сомнению.

Так, в работе W. C. Tsai и соавт. показано, что VEGF можно рассматривать в качестве маркера раннего сосудистого повреждения, индуцируемого АГ [9]. Хотя в данное исследование не включали больных с СД,

нет оснований предполагать, что у них возможны другие результаты. Интересен тот факт, что изначально повышенный уровень VEGF снижался при назначении больным антигипертензивных препаратов [10]. Однако если в отношении VEGF в различных исследованиях получены сходные данные о его повышении при АГ, то результаты исследования уровня его рецепторов достаточно противоречивы. Так, в работе D. C. Felmeden и соавт. [11] наряду с повышением уровня VEGF при СД обнаружено снижение уровня его рецепторов, что лишний раз подтверждает необходимость дальнейшего изучения данной области. В качестве возможного механизма нарушения ангиогенеза при АГ предполагают следующее: при развивающейся при АГ дисфункции эндотелия снижается биосинтез NO. Показано, что сильнейшими стимулами ангиогенеза являются гипоксия и ишемия, а NO необходим для проявления эффекта таких важнейших медиаторов ангиогенеза, как VEGF и фактор роста фибробластов. Таким образом, процесс ангиогенеза при АГ может нарушаться за счет снижения биосинтеза NO, а также неправильного функционирования PAC [12]. Повышение уровня VEGF у больных СД с АГ выражено даже в большей степени, чем у больных с АГ без нарушения углеводного обмена [13], причем авторы рассматривают это повышение как возможный защитный механизм улучшения сердечной функции. Подтверждением этого могут служить и результаты экспериментального исследования J. W. Gu и соавт., обнаруживших повышение уровня VEGF и плотности капилляров в сердечной мышце у спонтанно гипертензивных крыс [14]. Таким образом, многими авторами обнаружена связь нарушения системы ангиогенеза и АГ как при отсутствии СД, так и при нарушении углеводного обмена. Однако имеющиеся данные достаточно противоречивы и неоднозначны, из чего следует необходимость дальнейшего изучения этой области с целью разработки возможно новых принципов диагностики и лечения осложнений СД и АГ.

Роль VEGF в развитии макрососудистых осложнений при СД

Данные, касающиеся роли VEGF в развитии макрососудистых осложнений СД, недостаточны и противоречивы. Так, в работе A. D. Blann и соавт. [15] было показано, что у пациентов с заболеванием периферических артерий и ИБС уровень VEGF повышен, а уровень рецепторов VEGF понижен у больных с заболеванием периферических артерий. В другой работе A. D. Blann и соавт. [16] показано повышение уровня VEGF при гиперлипидемии и самых ранних

атеросклеротических изменениях. Авторы объясняют этот факт как возможный результат активации ангиогенеза в ответ на повреждение сосудистой стенки или как непосредственный результат ускоренного обмена эндотелиальных клеток. Таким образом, повышение уровня VEGF скорее связано с процессом атеросклероза, однако СД, способствуя его прогрессированию, также влияет на уровень VEGF.

Одной из характерных особенностей ангиогенеза является способность моноцитов мигрировать в нужном направлении по градиенту концентрации VEGF. В работах J. Waltenberger и соавт. [17] показано, что при СД нарушается эта способность моноцитов, а вследствие этого нарушается процесс образования коллатералей при ИБС у больных СД. Причем вновь образующиеся сосуды являются неполноценными. Кроме того, J. Valabhji и соавт. [18] утверждают, что повышение уровня VEGF при СД во многом определяет большую нестабильность сосудистой стенки, а вследствие этого может быть более высокий риск сосудистых катастроф у пациентов.

Возможности терапевтического воздействия на систему ангиогенеза при СД и АГ

К настоящему времени множество новых ингибиторов ангиогенеза находятся в различных фазах клинических испытаний и скоро выйдут в широкую практику. Несмотря на то что эти препараты разрабатываются в основном для лечения онкологических заболеваний, нельзя исключить возможность их применения у больных с осложнениями СД.

При ДР снижение повышенного уровня VEGF может оказать благотворное влияние на течение заболевания. Главной проблемой является поиск как самих лекарственных препаратов, так и способа их введения. Предпринимаются активные попытки оказывать влияние на развитие ДН через подавление системы VEGF. Так, в работе A. Flyvbjerg и соавт. [19] показано, что введение мышам антител к VEGF способствовало снижению МАУ и уменьшению увеличенного объема мезангия, а в работе E. C. Tsilibary и соавт. [20] введение антител к VEGF способствовало уменьшению толщины базальной мембраны клубочков, что характерно для поражения почек при СД.

Пока отсутствуют данные о попытках коррекции макрососудистых осложнений при диабете с помощью VEGF, имеют место лишь начальные результаты использования генной терапии для коррекции тяжелой ИБС у больных без диабета [21].

Заключение

Таким образом, имеющиеся на настоящий момент сведения о роли нарушений ангиогенеза, а именно роли VEGF в патогенезе сосудистых осложнений при СД, являются противоречивыми. По полученным данным можно с большей вероятностью утверждать, что при СД имеет место повышение уровня VEGF как результат дисфункции эндотелиальных клеток, что способствует прогрессированию микрососудистых осложнений, вызывая нестабильность вновь образованных сосудов. Ситуация еще более непростая в отношении макрососудистых осложнений: при СД нарушается ангиогенез в сторону ухудшения образования коллатералей, а повышение уровня VEGF способствует прогрессированию атеросклероза. Изменение системы ангиогенеза при АГ также не вызывает сомнения, однако нуждается в дальнейшем изучении. Представляется целесообразным по результатам дальнейших исследований в этой области сформулировать четкие критерии диагностики и возможности коррекции этой нарушенной функции клеток эндотелия с целью профилактики развития и замедления прогрессирования сосудистых осложнений СД и АГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шестакова М.В., Ярек-Мартынова И.Р., Иванишина Н.С. и др. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете 1 типа: роль дисфункции эндотелия // Кардиология. — 2005. — № 6. — С. 35–41.
2. Шестакова М.В., Кочемасова Т.В., Горелышева В.А. и др. Роль молекул адгезии (ICAM-1 и E-селектина) в развитии диабетических микроангиопатий // Тер. арх. — 2002. — № 6. — С. 24–27.
3. Aiello L.P., Wong J.S. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications // *Kidney Int.* — 2000. — Sep. — № 77 (Suppl). — P. 113–9.
4. Chou E., Suzuma I., Way K.J. et al. Decreased cardiac expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in insulin-resistant and diabetic States: a possible explanation for impaired collateral formation in cardiac tissue // *Circulation.* — 2002. — Jan 22. — № 105(3). — P. 373–9.
5. Lenz T., Haak T., Malek J. et al. Vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy // *Kidney Blood Press Res.* — 2003. — № 26(5-6). — P. 338–43.
6. Cooper M.E., Vranes D., Youssef S. et al. Increased renal expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 in experimental diabetes // *Diabetes.* — 1999. — Nov. — № 48(11). — P. 2229–39.
7. Cha D.R., Kim N.H., Yoon J.W. et al. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy // *Kidney Int.* — 2000. — Sep. — № 77 (Suppl). — P. 104–12.

8. Williams B. A potential role for angiotensin II-induced vascular endothelial growth factor expression in the pathogenesis of diabetic nephropathy? // *Miner Electrolyte Metab.* — 1998. — № 24(6). — P. 400–5.
9. Tsai W.C., Li Y.H., Huang Y.Y. et al. Plasma vascular endothelial growth factor as a marker for early vascular damage in hypertension // *Clin. Sci (Lond).* — 2005. — Jul. — № 109(1). — P. 39–43.
10. Nadar S. K., Blann A. D., Lip G. Y. Plasma and platelet-derived vascular endothelial growth factor and angiopoietin-1 in hypertension: effects of antihypertensive therapy // *J. Intern. Med.* — 2004. — Oct. — № 256(4). — P. 331–7.
11. Felmeden D. C., Spencer C. G., Belgore F. M. et al. Endothelial damage and angiogenesis in hypertensive patients: relationship to cardiovascular risk factors and risk factor management // *Amer. J. Hypertension.* — 2003. — Jan. — № 16(1). — P. 11–20.
12. Kiefer F. N., Neysari S., Humar R. et al. Hypertension and angiogenesis // *Curr. Pharm. Des.* — 2003. — № 9(21). — P. 1733–44.
13. Iacobellis G., Cipriani R., Gabriele A. et al. High circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) is related to better systolic function in diabetic hypertensive patients // *Cytokine.* — 2004. — Jul 7. — № 27(1). — P. 25–30.
14. Gu J. W., Fortepiani L. A., Reckelhoff J. F. et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor and capillary density in hearts of spontaneously hypertensive rats // *Microcirculation.* — 2004. — Dec. — № 11(8). — P. 689–97.
15. Blann A.D., Belgore F.M., Constans J. et al. Plasma vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1 in patients with hyperlipidemia and atherosclerosis and the effects of fluvastatin or fenofibrate // *Amer. J. Cardiol.* — 2001. — May. — № 15. — P. 87(10).
16. Blann A. D., Belgore F. M., McCollum C. N. et al. Vascular endothelial growth factor and its receptor, Flt-1, in the plasma of patients with coronary or peripheral atherosclerosis, or Type II diabetes // *Clin. Sci (Lond).* — 2002. — Feb. — № 102(2). — P. 187–94.
17. Waltenberger J., Lange J., Kranz A. Vascular endothelial growth factor-A-induced chemotaxis of monocytes is attenuated in patients with diabetes mellitus: A potential predictor for the individual capacity to develop collaterals // *Circulation.* — 2000. — Jul 11. — № 102(2). — P. 185–90.
18. Valabhji J., Dhanjil S., Nicolaidis A.N. et al. Correlation between carotid artery distensibility and serum vascular endothelial growth factor concentrations in type 1 diabetic subjects and nondiabetic subjects // *Metabolism.* — 2001. — Jul. — № 50(7). — P. 825–9.
19. Flyvbjerg A., Dagnaes-Hansen F. et al. Amelioration of long-term renal changes in obese type 2 diabetic mice by a neutralizing vascular endothelial growth factor antibody // *Diabetes.* — 2002. — Oct. — № 51(10). — P. 3090–4.
20. Tsilibary E. C. Microvascular basement membranes in diabetes mellitus // *J. Pathol.* — 2003. — Jul. — № 200(4). — P. 537–46.
21. Kolsut P., Malecki M., Zelazny P. et al. Gene therapy of coronary artery disease with ph-vegfl65--early outcome // *Kardiol. Pol.* — 2003. — Nov. — № 59(11). — P. 373–84.

Молекулярная генетика артериальной гипертензии при сахарном диабете

6

В данной главе обобщены полученные к настоящему времени данные о генетических факторах, определяющих возникновение и скорость развития эссенциальной АГ как в общей популяции, так и у больных СД. То, что АГ относится к наследуемым заболеваниям, установлено при изучении ее наследования в семьях. Количественный вклад генетических факторов в развитие АГ составляет от 30 до 50 % [1, 2], однако механизм реализации генетической предрасположенности к этому заболеванию до сих пор не установлен. Именно поэтому одними из наиболее важных направлений в выяснении механизмов развития АГ могут быть обнаружение и последующее изучение генов, определенные аллельные варианты которых предрасполагают к развитию этого заболевания.

Выявление генетических факторов развития АГ в значительной мере затруднено в связи с тем, что АГ относится к многофакторным, полигенным заболеваниям. Возраст манифестации АГ определяется не только наследственностью, но и такими факторами, как возраст, среда обитания, физическая активность, тип и режим питания. В отличие от моногенных заболеваний, при АГ причина заболевания лежит не в мутациях отдельных генов. Поэтому подходы, обычно ис-

пользуемые при изучении моногенных заболеваний, не применимы при изучении генетической предрасположенности к развитию такого полигенного заболевания, как АГ. До настоящего времени для выявления генетических факторов, определяющих развитие АГ, использовали два подхода. Один из них представляет собой классический метод поиска ассоциаций с АГ ряда генов-кандидатов, в то время как другой основан на полном (или частичном) геномном поиске с использованием множества полиморфных маркеров, расположенных на всех хромосомах человека.

Поиск генов-кандидатов, ассоциированных с АГ

Если продукт экспрессии гена (фермент, гормон, рецептор, структурный или транспортный белок) может прямо или косвенно участвовать в развитии патологии, то этот ген принято называть *геном-кандидатом*. Изучение ассоциации генов-кандидатов с заболеванием проводят с помощью полиморфных маркеров. В геноме человека существует несколько типов полиморфных маркеров, которые могут располагаться внутри или рядом с геном-кандидатом. Во-первых, к ним относятся однонуклеотидные полиморфизмы в экзонах, которым часто соответствуют аминокислотные полиморфизмы, а также однонуклеотидные полиморфизмы, расположенные в интронах, промоторных или регуляторных областях, в 5'- и 3'-нетранслируемых областях генов. Во-вторых, в качестве маркеров часто используют последовательности ДНК, в которых имеются вставки или делеции одного или нескольких нуклеотидов. В-третьих, к полиморфным маркерам относятся полиморфные мини- или микросателлиты, представляющие собой тандемный повтор с изменяющимся числом повторяющихся единиц. Мини- или микросателлиты могут располагаться либо внутри гена, например в интроне, либо рядом с геном в прилежащих районах.

В большинстве случаев полиморфные маркеры не являются собственно этиологическими вариантами, которые определяют предрасположенность к АГ, но очень часто они находятся в неравновесии по сцеплению с этими вариантами. Таким образом, по наличию ассоциации или сцепления полиморфного маркера с АГ можно судить об ассоциации или сцеплении соответствующего этиологического варианта конкретного гена. В реальном эксперименте изучается распределение отдельных аллелей данного маркера или гена в группах, состоящих из здоровых индивидов и больных с АГ. В случае положительной

ассоциации для одного или нескольких генетических маркеров наблюдается повышение частот аллелей в группе больных по сравнению с частотами этих аллелей в группе здоровых индивидов.

Гены-кандидаты, которые определяют развитие АГ, можно идентифицировать исходя из биохимической и физиологической функций, кодируемых ими продуктов. Естественно, что в первую очередь внимание было обращено на гены, продукты которых регулируют тонус сосудов и микроциркуляцию крови. Большинство генов, кодирующих компоненты РАС, ферменты синтеза альдостерона, NO-синтазы, вазоактивные пептиды, адренергические рецепторы и ряд мембранных белков, осуществляющих передачу сигнала внутрь клеток, могут рассматриваться в качестве генов-кандидатов.

Гены РАС, химазы, синтазы альдостерона и эндотелиальной NO-синтазы

Согласно гемодинамической концепции развития АГ, важную роль в формировании повышенного давления играет дисбаланс в действии агентов, суживающих и расширяющих сосуды. Следовательно, большое значение в патогенезе АГ могут играть гены, продукты которых участвуют в регуляции тонуса сосудов (табл. 6.1).

Прежде всего, это гены РАС. Не касаясь альдостероновой ветви этой системы, упрощенно ее можно представить следующим образом: ангиотензиноген → АТ I → АТ II → рецепторы АТ II → эффекты. Ангиотензиноген расщепляется образующимся в почках ферментом ренином с образованием неактивного пептида АТ I. Другой фермент, расположенный на поверхности клеток эндотелия, дипептидилкарбоксипептидаза I (DCP-1), часто именуемая ферментом, превращающим АТ I (АПФ), расщепляет неактивный АТ I до вазоактивного октапептида АТ II.

Ангиотензин II, кроме сосудосуживающей активности, может через специфические рецепторы двух типов стимулировать агрегацию тромбоцитов, адгезию моноцитов и макрофагов, пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов и миокарда, регулировать экспрессию гена одного из своих рецепторов в клетках разных тканей, стимулировать секрецию альдостерона надпочечниками. АПФ, не обладая высокой субстратной специфичностью, способен расщеплять и другие физиологически активные пептиды, в частности такой вазодилататор, как брадикинин. Последний в свою очередь стимулирует освобождение эндотелиального фактора релаксации сосудов — NO.

К трем другим генам, продукты которых также участвуют в регуляции тонуса сосудов, несомненно, относятся ген химазы сердца, ответственный за альтернативный путь биосинтеза АТ II, ген эндотели-

Таблица 6.1. Полиморфные маркеры потенциальных генов-кандидатов для изучения генетической предрасположенности к АГ

Тип системы	Гены-кандидаты	Полиморфные маркеры	Хромосома	Источник
Регуляция тонуса сосудов	Фермент, превращающий АТ I (ACE)	I/D	17q23	4–6
	Ангиотензиноген (AGT)	Thr174Met Met235Thr C(-532)T G(-6)A	1q42–q43	7–17
	Рецептор АТ II типа 1 (AT ₂ R1)	A1166C A(-153)G	3q21–q25	18–25
	Химаза клеток сердца (CMA1)	A(-1903)G	14q11.2	27–29
	NO-синтетаза клеток эндотелия сосудов (NOS3)	ecNOS4a/4b Glu298Asp T(-786)C	7q36	37–41
	Синтетаза альдостерона (CYP11B2)	T(-344)C	8q21	43–46
Сигнальная система G-белка	Субъединица β ₃ белка G (GNB3)	C825T	12p13	52–69
Аддуцины	α-аддуцин (ADD1)	Gly460Trp	4p16.3	73–82
	β-аддуцин (ADD2)	C1797T	2p14–p13	75, 83
	γ-аддуцин (ADD3)	A386G	10q24.2	75
СНС	Адренергический рецептор типа β ₁ (ADRB1)	Ser49Gly Arg389Gly	10q24–q26	89, 90
	Адренергический рецептор типа β ₂ (ADRB2)	Arg16Gly Gln27Glu T(-49)C	5q31–5q34	92–97
	Адренергический рецептор типа β ₃ (ADRB3)	Thr64Arg	8p12–p11.2	98–101
	Адренергический рецептор типа α _{1b} (ADRA1B)	Arg492Cys	5q31–5q34	102
	Адренергический рецептор типа α _{2b} (ADRA2B)	I/D	2	103–105
Система обмена липидов	Аполипопротеин В (APOB)	I/D	2p23–p24	106, 107
	Аполипопротеин Е (APOE)	ε2/ε3/ε4	19q13.2	108
	Липаза липопротеинов (LPL)	Ser447Ter	8p22	109, 110

альной NO-синтетазы, обеспечивающей синтез NO, и ген синтетазы альдостерона, кодирующий фермент, который осуществляет последнюю стадию синтеза альдостерона. Таким образом, гены PАС, химазы сердца, эндотелиальной NO-синтетазы и синтетазы альдостерона вполне могут рассматриваться в качестве генов-кандидатов, вовлеченных в развитие АГ.

Ген фермента, превращающего АТ I (ACE). Наиболее часто для анализа ассоциации гена ACE с заболеваниями используется полиморфный маркер *I/D*, расположенный в интроне 16. Данный полиморфизм обусловлен наличием (*I*) или отсутствием (*D*) вставки мобильного элемента *Alu*, длина которого составляет 287 п. н. Важно отметить, что существует корреляция между генотипами этого полиморфного маркера и концентрацией в сыворотке крови фермента, превращающего АТ I [3]. Генотип *II* ассоциирован с низким уровнем АПФ, в то время как генотип *DD* ассоциирован с высоким уровнем АПФ, генотип *ID* занимает промежуточное положение.

В нескольких исследованиях получены противоречивые результаты относительно ассоциации полиморфного маркера *I/D* с АГ. Мета-анализ, проведенный Стэссеном и соавт. [4], в который были включены данные 145 независимых исследований 49 959 индивидов, не позволил выявить независимой ассоциации полиморфного маркера *I/D* гена ACE с АГ. Этот отрицательный результат был подтвержден недавно в еще одном метаанализе, в который были включены данные 46 исследований 32 715 индивидов европеоидной расы [5]. Тем не менее авторам удалось подтвердить корреляцию между генотипами этого полиморфного маркера и концентрацией в сыворотке крови фермента, превращающего АТ I.

По всей видимости, ген ACE не вносит существенного вклада в формирование генетической предрасположенности к АГ. Однако, поскольку полиморфизм *I/D* гена ACE или сам является функционально важным, или же находится в неравновесии по сцеплению с другим функционально важным полиморфизмом, следует учитывать возможность как межгенных взаимодействий, так и взаимодействия этого гена с окружающей средой. В частности, в исследовании Уильямса и соавт. [6] изучалась ассоциация с АГ 13 полиморфных маркеров, расположенных в 8 генах-кандидатах, а использование полилокусного анализа позволило разработать двухлокусную программу, учитывающую аллели и генотипы гена ACE и гена, кодирующего кина-

зу рецептора, связанного с G-белком (*GKR4*). Данная программа дает возможность правильно предсказывать уровень кровяного давления в 70,5 % случаев. С точки зрения авторов [6], эти данные еще раз подтверждают тот факт, что АГ относится к полигенным заболеваниям и что для манифестации заболевания необходимо взаимодействие факторов, принадлежащих к нескольким метаболическим путям.

Ген ангиотензиногена (*AGT*). Для гена *AGT* описано более 15 различных полиморфных участков, из них наиболее часто используются два, расположенные в положении 620 (ACG или ATG) и 743 (ATG или ACG) от 5'-конца экзона 2 [7]. Этим однонуклеотидным полиморфизмам соответствуют полиморфизмы аминокислотных остатков (треонин или метионин) в положениях 174 и 235 аминокислотной последовательности ангиотензиногена [8]. В ряде работ была показана ассоциация этих полиморфных маркеров с АГ [8–10]. Однако в других работах такой ассоциации обнаружено не было [11–13].

Метаанализ, проведенный Стэссеном и соавт. в 1999 г. [14], в который были включены данные 69 независимых исследований 27 906 индивидов, позволил выявить ассоциацию полиморфного маркера *M235T* гена *AGT* с АГ у европейцев, но не у монголоидов и негров. Через 4 года был проведен еще один метаанализ [15], в который были включены данные 127 независимых исследований 45 267 индивидов и было показано, что аллель *235T* полиморфного маркера *M235T* гена *AGT* ассоциирован с повышенным уровнем ангиотензиногена у европейцев. Кроме того, авторы обнаружили, что, как и в случае предыдущего метаанализа [14], аллель *235T* ассоциирован с АГ у европейцев, причем уровень *OR* зависит от дозы аллеля *235T*, достигая максимального значения у носителей гомозиготного генотипа *TT* [15]. Однако в отличие от метаанализа, проведенного Стэссеном и соавт. [14], в этом исследовании было обнаружено, что аллель *235T* также достоверно ассоциирован с АГ и у монголоидов [15].

Данные об ассоциации аллеля *235T* с АГ у монголоидов [15] подтвердили ранее полученные данные другого метаанализа, проведенного Като и соавт. [16] с использованием результатов 6 исследований нескольких японских популяций. Анализ ассоциации нескольких полиморфных маркеров гена *AGT* с АГ обнаружил, что полиморфный маркер *M235T* находится в полном неравновесии по сцеплению с полиморфным маркером *G(-6)A*, расположенным в промоторной области гена *AGT*. Кроме того, было показано, что аллели *235T* и *(-6)A*

полиморфных маркеров $M235T$ и $G(-6)A$ достоверно ассоциированы с АГ [16].

Интересные результаты получены в работе Бранда-Херманна и соавт. [17], в которой была использована группа из 212 индивидов, ранее не подвергавшихся медикаментозному лечению по поводу АГ. Авторами проведен анализ ассоциации с АГ аллелей и гаплотипов 4 полиморфных маркеров: $C(-532)T$, $A(-20)C$, $C(-18)T$ и $G(-6)A$, расположенных в промоторной области гена AGT , и было установлено, что носители аллелей $(-532)T$ и $(-6)A$ имеют достоверно более высокие значения САД и ДАД в сравнении с индивидами, не имеющими этих аллелей.

Авторами был проведен также анализ ассоциации гаплотипов этих 4-х маркеров с уровнем давления крови и установлено, что только комбинации аллелей двух маркеров $C(-532)T$ и $G(-6)A$ были достоверно ассоциированы с уровнем давления крови. Носители гаплотипа $(-532)T$ и $(-6)A$ имели наиболее высокий уровень давления крови, в то время как у носителей гаплотипа $(-532)C$ и $(-6)G$ был наиболее низкий уровень давления крови, у носителей гаплотипа $(-532)C$ и $(-6)A$ — промежуточный уровень. Минимальный уровень давления был обнаружен у гомозиготных носителей гаплотипа $(-532)C/(-20)A/(-18)C/(-6)G$, что позволило авторам сделать вывод о рецессивном типе наследования в случае эссенциальной АГ.

Ген рецептора АТ II типа 1 (AT_2R1). Для гена AT_2R1 описано не менее 16 полиморфных участков, из них для изучения ассоциации с полигенными наследственными заболеваниями наиболее часто использовали три: динуклеотидный микросателлит в 3'-нетранслируемой области гена [18] и однонуклеотидные полиморфизмы T/C в положении 573 ($T573C$) и A/C в положении 1166 ($A1166C$) нуклеотидной последовательности гена AT_2R1 [19–21]. Ни у одного из этих полиморфизмов не было обнаружено статистически достоверной ассоциации с АГ. Более того, в работе французских авторов, в которой использовали 5 полиморфных маркеров ($T573C$, $A1062G$, $A1166C$, $G1517T$, $A1878G$) и 267 sibсовых пар, происходящих от 138 родословных, также не выявлено никакого сцепления с АГ [22]. Не отмечено ассоциации с АГ полиморфного маркера $A1166C$ и в японской популяции [23].

Всего 2 работы посвящены изучению ассоциации с АГ нового полиморфного маркера $A(-153)G$, расположенного в промоторной области гена AT_2R1 . В обеих работах обнаружена высоко достоверная ассоциация этого маркера с АГ в китайской [24] и русской популяции

ях [25] и показано, что носители аллеля А и генотипа АА имели существенно более высокий риск развития АГ, чем носители аллеля G и генотипа GG. Можно предположить, что все ранее изученные полиморфизмы гена AT_2R1 не только не являются функционально важными, но и не находятся в неравновесии по сцеплению с полиморфизмом $A(-153)G$, аллели которого, по всей видимости, определяют разные уровни экспрессии гена AT_2R1 , что и объясняет ассоциацию этого гена с АГ.

Ген химазы сердца (CMA1) кодирует фермент химазу, ответственный за альтернативный путь биосинтеза АТ II. Химаза обладает той же ферментативной активностью, что и АПФ. Недавние исследования показали, что в клетках сердца химаза определяет 75–80 % синтеза АТ II, этот фермент обнаружен и в почечной ткани, где на его долю приходится до 50 % общего баланса превращения АТ I в АТ II [26]. В 5'-нетранслируемой области гена *CMA1* был обнаружен однонуклеотидный полиморфизм A/G в положении –1903.

Использование полиморфного маркера $A(-1903)G$ гена *CMA1* позволило установить, что отсутствует ассоциация этого гена с инфарктом миокарда и увеличенными размерами сердца [27], но ассоциация возможна в случае гипертрофической кардиомиопатии [28]. Не удалось обнаружить ассоциации гена химазы с АГ и с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) в китайской популяции [29]. Таким образом, наиболее вероятно, что ген химазы не вовлечен в развитие АГ.

Ген эндотелиальной NO-синтетазы (NOS3). NO, первоначально описанный как эндотелиальный фактор релаксации, относится к свободным радикалам, имеет очень короткое время жизни, но при этом выполняет в организме важные функции [30]. NO ингибирует сократительную функцию гладкой мускулатуры сосудов, расслабляя их, угнетает пролиферацию миоцитов, агрегацию и адгезию тромбоцитов, взаимодействует с ХС ЛПНП. NO вырабатывается из L-аргинина при участии фермента NO-синтетазы. Известно 3 формы данного фермента. Конститутивные NO-синтетазы нейронов и клеток эндотелия кодируются соответственно генами *NOS1* и *NOS3*, и синтезируются в клетках головного мозга, нейронах и эндотелии сосудов. Индуцируемая NO-синтаза, продукт гена *NOS2*, синтезируется главным образом в макрофагах. Несомненно, при изучении сосудистой патологии наиболее важен фермент, который является продуктом гена *NOS3*,

экспрессирующегося в клетках эндотелия кровеносных сосудов. Этот ген может рассматриваться в числе кандидатов на ассоциацию с АГ.

Ген *NOS3* состоит из 26 экзонов. В экзонах и интронах обнаружен ряд полиморфных участков, из которых в большинстве исследований использовали 3. Первый из них расположен в экзоне 7 — это однонуклеотидный полиморфизм (GAG или GAT) в кодирующей области гена *NOS3* в позиции 894 (последовательность кДНК) или 7164 (геномная последовательность) и ему соответствует аминокислотный полиморфизм (остатки глутаминовой или аспарагиновой кислоты) в положении 298 аминокислотной цепи [31]. Второй полиморфный участок расположен в интроне 4 и относится к тандемным повторам с изменяющимся числом копий (*VNTR*). Этот полиморфный маркер (*ecNOS4a/4b*) представлен двумя аллелями — аллелем *4a*, в котором имеется 4 повторяющихся фрагмента, и аллелем *4b*, в котором таких повторов 5 [32]. Третий полиморфный участок *T(-786)C* расположен в промоторной области гена в положении -786 от участка инициации транскрипции и представляет собой однонуклеотидный полиморфизм *T/C* [33].

В случае полиморфного маркера *ecNOS4a/4b* обнаружена корреляция между генотипами и уровнем нитратов и нитритов в крови, напрямую связанная со скоростью выработки NO эндотелием сосудов. Носители генотипа *4b/4b* имеют уровень нитратов и нитритов в крови на 25 % выше, чем носители генотипа *4a/4a* [34]. Таким образом, можно говорить о потенциальной генетической роли генотипа *4a/4a* как фактора риска развития атеросклероза и заболеваний, приводящих к нарушению нормальной выработки NO [34, 35].

Недавно получены экспериментальные данные, что хотя изоферменты с остатками глутаминовой и аспарагиновой кислоты в положении 298 имеют одинаковую удельную активность, изофермент типа Asp398 более подвержен протеолизу внутри клеток и, следовательно, эффективная концентрация этого изофермента ниже [36]. Эти данные позволяют объяснить ранее обнаруженную ассоциацию аллеля *Asp398* с повышенным риском такой сосудистой патологии, как АГ, инфаркт миокарда и ишемическая цереброваскулярная болезнь [37, 38].

Тем не менее анализ всех имеющихся на сегодняшний день данных об ассоциации различных полиморфных маркеров гена *NOS3* с АГ показывает крайнюю противоречивость полученных результатов. Например, среди европейцев, проживающих в Канаде, была обнаруже-

на ассоциация полиморфного маркера $T(-786)C$ с АГ [39], но этот же маркер не был ассоциирован с АГ в двух японских популяциях [40]. Несомненно, одним из логичных объяснений этих противоречий может быть существование существенных генетических различий между расами, однако и при сравнении данных, полученных внутри ряда европейских и азиатских популяций, также обнаруживаются существенные противоречия.

Более логичным представляется другое объяснение, которое можно сделать на основании исследования, проведенного с использованием 110 дискордантных sibсовых пар из Фландрии [41]. Авторы использовали 4 полиморфных маркера гена *NOS3* (*Glu298Asp*, *ecNOS4a/4b*, $T(-786)C$ и микросателлит (CA)_n в интроне 13), причем преимуществом данной работы является то, что использование sibсов позволило проследить наследование не только аллелей, но и гаплотипов этих полиморфных маркеров. Ни один из маркеров сам по себе не показал ассоциации с АГ, однако высоко достоверная ассоциация была обнаружена, когда для анализа ассоциации использовали гаплотипы гена *NOS3*. Результаты данного исследования говорят о том, что ген *NOS3* вносит существенный вклад в формирование предрасположенности к АГ, однако при изучении вклада этого гена в развитие АГ и любых других полигенных заболеваний следует учитывать, что функционально важными являются несколько полиморфизмов данного гена. Поэтому именно гаплотипы, а не аллели отдельных маркеров этого гена должны рассматриваться при определении риска развития АГ.

Ген синтетазы альдостерона (*CYP11B2*). Ген *CYP11B2* кодирует фермент, относящийся к группе цитохромов P450 и осуществляющий последнюю стадию биосинтеза альдостерона. Интерес к этому гену и исследование его ассоциации с АГ связаны с тем, что перестройки хромосомной области, в которой расположен этот ген, приводят к глюкокортикоидному гиперальдостеронизму, при котором наблюдается чрезмерная секреция альдостерона и АГ [42].

В промоторной области гена *CYP11B2* был обнаружен однонуклеотидный полиморфизм T/C в положении -344. Именно полиморфный маркер $T(-344)C$ гена *CYP11B2* использовали при изучении ассоциации этого гена с АГ. В двух работах, выполненных у больных финского происхождения, удалось обнаружить ассоциацию этого полиморфного маркера с АГ, размером и массой левого желудочка (ЛЖ), а также с инфарктом миокарда [43, 44], в то время как в более поздних

работах, выполненных у больных немецкого происхождения, не удалось обнаружить ассоциации полиморфного маркера $T(-344)C$ гена $CYP11B2$ со структурой и функцией ЛЖ [45, 46].

Ген субъединицы β_3 белка G ($GNB3$)

Субъединица β_3 , кодируемая геном $GNB3$, входит в состав белка G, состоящего из трех разных, связанных нековалентно субъединиц (α , β и γ). Название многочисленных белков (белки G), входящих в это семейство, связано с тем фактом, что все белки этого семейства связывают гуанозинтрифосфат (GTP) и расщепляют его до гуанозиндифосфата (GDP). К настоящему времени у человека обнаружено как минимум 16 различных типов α -субъединиц, 5 типов β -субъединиц и 12 типов γ -субъединиц [47]. Все белки G относятся к так называемым пропеллерным рецепторам, и при анализе их пространственной организации можно условно выделить 7 лопастей пропеллера.

Белки G расположены главным образом в плазматической мембране, и их функцией является передача внешних сигналов, полученных этими интегральными белками мембран, внутриклеточным регуляторным белкам, входящим в цепь передачи соответствующего сигнала [48, 49]. β - и γ -субъединицы образуют стабильный функциональный димер, и от того, какие именно β - и γ -субъединицы входят в состав димера, зависит специфичность конкретного полного комплекса (белок G) при передаче сигнала.

Активация рецептора происходит в тот момент, когда α -субъединица освобождает связанный GDP в обмен на GTP, что, собственно, и вызывает диссоциацию α -субъединицы и димера, состоящего из β - и γ -субъединиц ($\beta\gamma$ -димер). В диссоциированном состоянии как α -субъединица, так и $\beta\gamma$ -димер может активировать или ингибировать действие многих внутриклеточных регуляторных белков, к которым относятся белки ионных каналов, фосфолипазы, изоформы аденилатциклазы, киназы типа PI3 и MAP, а также ряд других сигнальных факторов [50]. Благодаря присущей ей GTPазной активности α -субъединица расщепляет GTP до GDP. После этого α -субъединица и $\beta\gamma$ -димер реассоциируют в полный комплекс, который вновь становится готовым для следующего цикла активации.

Таким образом, активация белка G может рассматриваться как стадия, лимитирующая скорость передачи сигнала внутрь клетки, т. е. своего рода «бутылочное горлышко». В силу этого вполне оправдан-

ным выглядит предположение, что наличие мутаций или полиморфизмов, влияющих на функции различных субъединиц белка G или на уровень их экспрессии, может вызывать существенные изменения в эффективности передачи сигнала внутрь клетки. Особенно важно подчеркнуть тот факт, что эти эффекты могут наиболее ярко проявляться в фармакогенетике. Общеизвестно, что генетические особенности организма существенно влияют на подбор оптимальных доз и эффективность действия многих лекарственных препаратов. Вполне возможно, что действие многих препаратов осуществляется через активацию одного из подтипов белков G, которых, по всей видимости, существует от нескольких десятков до нескольких сотен.

К настоящему времени установлено, что именно белки G опосредуют передачу внутрь клеток сигналов, контролирующих тонус сосудов, а также пролиферацию многих типов клеток. Кроме того показано, что именно через белки G осуществляется активация многих сигнальных цепей, в т. ч. и β -адренергического сигнального пути.

В кодирующей последовательности гена *GNB3*, кодирующего субъединицу типа β_3 , обнаружен однонуклеотидный полиморфизм C/T в экзоне 10 в положении 825 по последовательности мРНК (положение 5500 по геномной ДНК). Хотя в обоих случаях кодируется одинаковая аминокислота серин (Ser), в клетках носителей аллеля T была обнаружена укороченная субъединица β_3 , получившая обозначение G β_3 s [51]. Детальное изучение нуклеотидных последовательностей гена *GNB3* позволило установить, что наличие остатка T в положении 825 каким-то образом коррелирует с прохождением альтернативного варианта сплайсинга (удаления интронов), при котором используется обычно «молчащий» участок сплайсинга внутри экзона 9. Этот участок взаимодействует с участком сплайсинга на 3'-конце экзона 8, и таким образом в клетках носителей аллеля T из мРНК гена *GNB3* удаляется дополнительный фрагмент длиной 123 н. п., что приводит к синтезу укороченной на 41 аминокислоту субъединицы β_3 (G β_3 s).

Точный механизм реализации альтернативного механизма сплайсинга до сих пор не выяснен, однако установлено, что 3 однонуклеотидных полиморфизма, 2 из которых расположены в интроне 9 и 1 — в промоторной области, находятся в полном неравновесии по сцеплению с полиморфизмом C825T [52, 53]. Кроме того, расчет вторичной структуры пре-мРНК для 2 вариантов гена показал, что конформации этих вариантов существенно различаются [53]. По всей видимос-

ти, вероятность реализации одного из вариантов сплайсинга зависит от вторичной структуры пре-мРНК, которая в свою очередь определяется наличием определенных нуклеотидов в полиморфных участках интрона 9 и экзона 10.

Следует отметить, что в клетках носителей генотипа *TT* реализуются оба варианта сплайсинга и, соответственно, синтезируются оба варианта β_3 -субъединицы: $G\beta_3$ и $G\beta_3s$, различающиеся по длине на 41 аминокислоту. Сравнение рассчитанных пространственных структур этих двух вариантов показало, что в отличие от структурной организации в виде пропеллера с 7 лопастями, характерной для субъединицы $G\beta_3$, у субъединицы $G\beta_3s$ отсутствует одна из лопастей предполагаемой пропеллерной структуры.

В ряде работ было показано, что аллель *825T* ассоциирован с усиленной активацией белка G и, как следствие этого, с усиленной передачей сигнала внутрь клетки. А это в свою очередь сопровождается ускорением роста клеток и их пролиферации. Другим проявлением повышенной активности белка G, содержащего субъединицу $G\beta_3s$ (кодируемую аллелем *825T*), является активация систем транспорта ионов Na^+ внутрь клеток, а протонов в противоположном направлении. Этот процесс осуществляется семейством белков NHE (от англ. Na^+H^+ -exchanger) и играет важную роль в поддержании необходимого уровня pH как внутри клеток, так и в митохондриях по отношению к цитоплазме. Показано, что активность натриево-протоновых ионообменников (NHE), которая регулируется с помощью белка G, увеличена у пациентов с эссенциальной АГ. Гипертония, зависящая от соли (хлорид натрия) наблюдается приблизительно у 50 % пациентов с эссенциальной АГ и представляет собой смешанный фенотип, в формировании которого наряду с факторами окружающей среды существенную роль играют генетические факторы.

Ассоциации полиморфного маркера *C825T* гена *GNB3* с эссенциальной АГ посвящены многочисленные исследования. Однако сравнительная интерпретация этих исследований затруднена вследствие различий в определении нормального и повышенного давления, использованных в разных исследованиях. Тем не менее большинство исследований, проведенных у европейцев, подтверждает ассоциацию полиморфного маркера *C825T* гена *GNB3* с эссенциальной АГ (табл. 6.2). Особенно надежно это было показано в 2 исследованиях больших группах больных АГ немецкой [52, 53] и бельгийской популяций [54].

Таблица 6.2. Ассоциация полиморфного маркера *C825T* гена *GNB3* с эссенциальной АГ в европейских популяциях

Страна	Тип исследования	n	Ассоциация	НД, мм рт. ст.	АГ, мм рт. ст.	Источник
Германия	Случай/контроль	853	Есть	≤120/80	>140/90	51
Австралия	Случай/контроль	305	Есть	?	?	55
Германия	Комплексное	608	Есть	<160/95	≥160/95	52
Германия	Случай/контроль	1479	Есть	<135/85	>140/95	58
Франция/ Ирландия	Случай/контроль	1197	Нет	ДАД <95	ДАД ≥95	56
Германия	Комплексное	2052	Есть	<160/95	≥160/95	53
Финляндия	Комплексное	903	Нет	<140/90	≥140/90	57
Бельгия	Комплексное	1512	Есть	<140/90	>140/90	54

Примечание: n — количество индивидов, включенных в исследование; НД — нормальное давление.

Аналогичные результаты были получены и при изучении ассоциации полиморфного маркера *C825T* гена *GNB3* у потомков первого поколения в двух группах австралийских семей европейского происхождения, в одной из которых оба родителя имели АГ, в другой группе у обоих родителей не было признаков АГ в возрасте после 50 лет [55]. В то же время не удалось обнаружить ассоциацию полиморфного маркера *C825T* гена *GNB3* с АГ у двух групп больных французской и ирландской популяций [56]. Правда, следует отметить, что в этой работе использовалась не совсем корректная классификация уровня АД по отношению к норме (см. табл. 6.2). И наконец, не было обнаружено ассоциации с АГ маркера *C825T* в группе 903 больных финского происхождения [57]. Отсутствие положительных результатов в этом случае может быть связано как с не совсем корректными критериями подбора групп случай/контроль, так и с низкой частотой аллеля *825T* (24 %) в финской популяции.

Анализируя полученные результаты, можно уверенно утверждать, что в европейских популяциях полиморфный маркер *C825T* гена *GNB3* достоверно ассоциирован с АГ, причем значения *OR* составляют 1,3–1,8 в случае исследований, перечисленных в табл. 6.2, а следо-

вательно, в европейских популяциях носители аллеля 825T имеют повышенный риск АГ.

В то же время результаты, полученные при изучении ассоциации полиморфного маркера C825T гена *GNB3* с АГ в восточно-азиатских популяциях, существенно более противоречивы. В двух работах в больших группах японской популяции больных с АГ (718 и 762) и индивидов без АГ (515 и 352) авторам не удалось обнаружить ассоциации полиморфного маркера C825T гена *GNB3* с АГ [59, 60]. Однако в относительно небольшом исследовании (180 больных с АГ и 179 без АГ) японской популяции ассоциация была выявлена, и величина OR составила 1,8 [61]. В недавнем большом исследовании (1900 японских пациентов) также не удалось отметить ассоциации полиморфного маркера C825T гена *GNB3* с АГ [62]. Тем не менее в другом исследовании 806 индивидов японского происхождения обнаружено достоверное увеличение САД, но не ДАД у носителей аллеля 825T [63].

Ассоциация с АГ 33 однонуклеотидных полиморфных маркеров, принадлежащих к 27 генам, также была изучена на большой группе (1940) индивидов японского происхождения [64]. Полиморфные маркеры только 2 генов были достоверно ассоциированы с АГ у мужчин: C825T гена *GNB3* и G190A гена *CCR2*, кодирующего рецептор хемокинов типа 2. У женщин ассоциация с АГ была обнаружена только в случае полиморфного маркера G(-238)A гена *TNF*, кодирующего фактор некроза опухолей. Однако во вскоре последовавшем исследовании, проведенном также на большой группе (2621) индивидов японского происхождения, ассоциация с АГ полиморфного маркера C825T гена *GNB3* подтверждена не была [65].

В большинстве исследований индивидов китайского происхождения также не выявлено ассоциации полиморфного маркера C825T гена *GNB3* с АГ [66–68]. Единственное исключение — это исследование потомков 1-го поколения от родителей с АГ и без клинических признаков АГ. В этом случае авторам удалось обнаружить достоверную ассоциацию полиморфного маркера C825T гена *GNB3* с АГ [69]. Идеология этой работы аналогична исследованию, проведенному на австралийских семьях [55]. Суммируя полученные результаты, можно уверенно утверждать, что в европейских популяциях получены надежные и многократно подтвержденные доказательства ассоциации полиморфного маркера C825T гена *GNB3* с АГ. Результаты исследований восточно-азиатских популяций совпадают меньше. Наиболее

вероятно, что аллель 825T гена *GNB3* ассоциирован с определенной формой АГ, которая более распространена среди европейских популяций, чем среди восточно-азиатских. Действительно, Шункерт и соавт. [52] уже высказывали предположение, что аллель 825T гена *GNB3* ассоциирован с АГ главным образом у индивидов, для которых характерно низкое содержание ренина.

Интересно отметить, что Ванг и соавт. [67] обнаружили повышенный уровень альдостерона и пониженную активность фермента, превращающего АТ I, у китайских пациентов — носителей генотипа *TT* гена *GNB3*. Эти данные в какой-то мере коррелируют с данными Шункерта и соавт. [52], полученными у пациентов с низким содержанием ренина.

Гены аддуцина (*ADD1*, *ADD2* и *ADD3*)

Аддуцины относятся к белкам цитоскелета клетки. Предполагается, что, с одной стороны, аддуцины осуществляют передачу сигналов внутрь клетки, а с другой — во взаимодействии с другими белками цитоскелета обеспечивают транспорт ионов через клеточную мембрану. У человека все аддуцины состоят из двух различных субъединиц (α в сочетании с β или γ), кодируемых 3 гомологичными генами (*ADD1*, *ADD2* и *ADD3*). Все 3 субъединицы имеют похожую структурную организацию, для них характерно наличие N-концевой последовательности, устойчивой к действию протеаз, и гидрофильного C-концевого участка, чувствительного к действию протеаз. Для всех генов также характерно наличие альтернативного сплайсинга, что приводит к образованию многих изоформ этих белков.

Аддуцины представлены во многих тканях организма, в т. ч. в клетках мозга, почек и печени. При сравнительном исследовании экспрессии генов аддуцинов Гиллигэн и соавт. [70] показали, что если экспрессия α - и γ -аддуцинов обнаруживается в большинстве тканей организма, то высокий уровень экспрессии β -аддуцина наблюдается только в клетках мозга и в клетках системы гемопоэза, главным образом в клетках костного мозга.

Включение гена α -аддуцина (*ADD1*) в список генов-кандидатов при изучении генетической предрасположенности к АГ удачно демонстрирует ту роль, которую играют животные модели в изучении генетических основ АГ у человека. При сравнении аминокислотных последовательностей α -аддуцина крыс инбредной линии «Милан» с

повышенным АД с крысами той же линии с нормальным АД было обнаружено два существенных различия этих последовательностей [71]. Основываясь на том факте, что гены α -аддуцина крысы и человека высоко гомологичны, была изучена ассоциация ряда полиморфных микросателлитов, расположенных около гена *ADD1*, с АГ у человека и, действительно, ассоциация этих маркеров с АГ была обнаружена [72].

Та же группа авторов отметила в гене α -аддуцина полиморфизм *Gly460Trp*, для которого была обнаружена ассоциация с большей чувствительностью к изменениям натриевого баланса, что позволило высказать предположение о том, что ген α -аддуцина ассоциирован с той формой АГ, для которой характерна зависимость от хлорида натрия [73]. В ряде работ, выполненных в европейских популяциях [74, 75] и негритянской популяции из Южной Африки [76], удалось подтвердить ассоциацию полиморфного маркера *Gly460Trp* гена *ADD1* с АГ. В то же время ассоциация не была обнаружена в ряде европейских популяций [77, 78] и в таких популяциях Восточной Азии, как японская [79, 80], китайская [81] и корейская [82]. Противоречивость результатов, полученных на европейских популяциях, может быть связана с тем фактом, что ассоциация полиморфного маркера *Gly460Trp* гена *ADD1* с АГ более выражена у полных пациентов с умеренно повышенным уровнем ТГ [74]. Другими причинами этих противоречий могут быть различия критериев при подборе групп и то, что полиморфный маркер *Gly460Trp* гена *ADD1* сам по себе не является функционально важным, хотя и находится в частичном неравновесии по сцеплению с другим функционально важным полиморфизмом этого гена.

Для генов β - и γ -аддуцинов также были разработаны полиморфные маркеры. Полиморфизм *C1797T* гена *ADD2* расположен в экзоне 15, однако не приводит к аминокислотному полиморфизму [75, 83]. В кодирующей области гена *ADD3* не было обнаружено полиморфизмов, однако в интроне 11 найден полиморфизм *A386G* [75]. В случае полиморфного маркера *C1797T* гена *ADD2* ассоциации с АГ выявлено не было [75, 83]. Полиморфный маркер *A386G* гена *ADD3* сам по себе также не ассоциирован с АГ [75]. Однако у носителей аллеля *Trp* гена *ADD1*, у которых этот аллель сочетается с носительством генотипа *GG* гена *ADD3*, наблюдается повышенный уровень (в среднем, на 8 мм рт. ст.) как ДАД, так и САД, что позволило авторам [75] сделать вывод об эпистатическом взаимодействии генов *ADD1* и *ADD3*.

Эпистатические взаимодействия были обнаружены также между генами α -аддуцина (*ADD1*), фермента, превращающего АТ I (*ACE*), и синтетазы альдостерона (*CYP11B2*). Авторам удалось показать, что именно сочетанное носительство определенных генотипов этих 3 генов коррелирует с распространенностью АГ среди европейцев [84].

Гены адренергических рецепторов

Общепринято, что уровень давления крови определяется 2 основными факторами: объемом сердечного выброса и сопротивлением периферических сосудов, причем оба эти фактора находятся под жестким контролем симпатической нервной системы [85]. Передача сигналов осуществляется через адренергические рецепторы, связывающие катехоламины. Все адренергические рецепторы представляют собой трансмембранные G-белки, состоящие из 7 доменов. В качестве источника энергии они используют гуанозинтрифосфат (GTP). Разные члены этого большого семейства экспрессируются в разных типах клеток.

Ген β_1 -адренергического рецептора (*ADRB1*). В частности, β_1 -адренергический рецептор экспрессируется в миоцитах сердца [86]. Его активация увеличивает силу и частоту сокращений сердечной мышцы. Следует отметить, что β -блокаторы (ББ), широко используемые при терапии АГ, блокируют именно β_1 -адренергический рецептор [85].

Ген, кодирующий β_1 -адренергический рецептор (*ADRB1*), расположен на хромосоме 10 и внутри кодирующих последовательностей этого гена обнаружено 2 однонуклеотидных полиморфизма, которым соответствуют 2 аминокислотных полиморфизма — *Ser49Gly* и *Arg389Gly* [87]. Участок белка, в котором расположен полиморфизм *Arg389Gly*, находится в цитоплазме, во внутриклеточном С-концевом фрагменте белка, который прилегает к 7-му трансмембранному домену рецептора, функцией этого домена является связывание GTP. В условиях *in vitro* показано, что в клетках с изоформой, содержащей остаток Arg в положении 389, имеет место более высокий уровень активации аденилатциклазы под действием изопротеренола, чем в случае изоформы *Gly389* [88]. Участок белка, в котором расположен полиморфизм *Ser49Gly*, находится во внеклеточном N-концевом фрагменте рецептора, и о его возможном функциональном значении в настоящее время ничего не известно.

Только в одном исследовании шведской популяции показана ассоциация гена *ADRB1* с АГ [89], причем оно было основано как на срав-

нении частот аллелей и генотипов в группах с АГ ($n = 292$) и без АГ ($n = 265$), так и на анализе уровня АД и ЧСС у сибсов — носителей различных генотипов. Носители аллеля *Arg* полиморфного маркера *Arg389Gly* гена *ADRB1* имели существенно более высокий риск развития АГ, чем носители аллеля *Gly* [89]. Ассоциации с АГ полиморфного маркера *Ser49Gly* гена *ADRB1* в этой работе обнаружить не удалось. Исследование, выполненное в японской популяции, показало тенденцию к ассоциации полиморфного маркера *Arg389Gly* гена *ADRB1* с АГ у мужчин [90].

Ген β_2 -адренергического рецептора (*ADRB2*). Много работ посвящено ассоциации с АГ гена, кодирующего β_2 -адренергический рецептор (*ADRB2*). В значительной мере этот интерес вызван тем, что в одном из первых геномных поисков было обнаружено сцепление с АГ области 5q31–5q34 [91]. Оказалось, что в этом районе хромосомы 5 расположены 3 гена, кодирующие адренергические рецепторы β_2 и α_{1b} (*ADRA1B*), а также рецептор дофамина D1 (*DRD1*).

Более 10 полиморфизмов обнаружено в кодирующих последовательностях и промоторной области гена *ADRB2*, однако в большинстве исследований использовались три из них: *Arg16Gly*, *Gln27Glu* и *T(-49)C*. Последний полиморфизм расположен в положении –49 от кодона АТG. Несколько работ были посвящены изучению ассоциации этих полиморфных маркеров с АГ, однако полученные результаты весьма противоречивы. Использование метода TDT (неравное наследование аллелей) позволило выявить ассоциацию с АГ полиморфного маркера *Arg16Gly* [92]. Повышенный риск развития АГ отмечен у носителей аллеля *Gly* полиморфного маркера *Arg16Gly* в норвежской [93] и шведской [94] популяциях, а также у негров Карибских островов [95].

В то же время никакой ассоциации полиморфных маркеров гена *ADRB2* не обнаружено в итальянской (*Arg16Gly* и *Gln27Glu*) и польской (*Arg16Gly*, *Gln27Glu* и *Thr164Ile*) популяциях [96, 97]. При этом следует отметить, что в польском исследовании в случае полиморфного микросателлитного маркера *D5S1480*, расположенного в непосредственной близости к гену *ADRB2*, выявлены выраженное сцепление и ассоциация с АГ [97]. Существует несколько возможных объяснений этих противоречий. Во-первых, ген *ADRB2* действительно может определять предрасположенность к АГ в ряде изученных популяций, однако полиморфные маркеры, использованные в боль-

шинстве работ, не относятся к функционально важным и только находятся в неравновесии по сцеплению с функционально важными полиморфизмами этого гена.

Второе возможное объяснение основано на учете того, что к функционально важным могут относиться несколько полиморфизмов гена *ADRB2*. В таком случае в формирование генетической предрасположенности к АГ существенный вклад будут вносить не аллели отдельных маркеров, а гаплотипы, в состав которых входят определенные аллели нескольких маркеров. И наконец, третья возможность — это наличие другого гена, расположенного рядом и определяющего предрасположенность к АГ. Это вполне может быть один из генов, кодирующих α_{1b} -адренергический рецептор (*ADRA1B*) или же рецептор допамина D1 (*DRD1*).

Ген β_3 -адренергического рецептора (*ADRB3*). Ген *ADRB3* расположен в области 8p12–p11.2 и экспрессируется главным образом в адипоцитах. β_3 -адренергический рецептор играет важную роль в процессах липолиза, индуцируемого катехоламинами. Существует точка зрения, что именно генетически обусловленные варианты этого гена отвечают за популяционное разнообразие и индивидуальные различия в эффективности использования жиров и типе распределения жировых накоплений в теле. Внутри кодирующей последовательности этого гена обнаружен однонуклеотидный полиморфизм, которому соответствует аминокислотный полиморфизм *Trp64Arg* [98].

Ассоциация полиморфного маркера *Trp64Arg* гена *ADRB3* изучалась главным образом у больных с ожирением, пониженной чувствительностью к действию инсулина и ранним развитием СД типа 2. Тем не менее существует несколько работ, в которых предпринимались попытки выявить ассоциацию этого маркера с АГ. В исследовании двух небольших групп японских больных СД типа 2, у части из которых ($n = 37$) наблюдалась АГ, а у других ($n = 46$) было нормальное АД, ассоциации с АГ полиморфного маркера *Trp64Arg* гена *ADRB3* обнаружено не было [99]. В то же время у двух групп пациентов с АГ ($n = 213$) и без нее ($n = 271$) с острова Сардиния была обнаружена ассоциация полиморфного маркера *Trp64Arg* с АГ [100]. Аналогичные результаты получены и у немецких больных ($n = 417$) с СД типа 1 [101]. К этим результатам следует подходить осторожно, т. к. в ассоциативных исследованиях трудно разделить вклад, который вносит ген *ADRB3* в развитие АГ, и тот вклад, который он вносит в развитие ожирения,

пониженной чувствительности к действию инсулина и раннему развитию СД типа 2, а, как известно, у пожилых пациентов эти заболевания часто развиваются параллельно.

Ген α_{1b} -адренергического рецептора (*ADRA1B*). Ген *ADRA1B* расположен в области 5q31–5q34 рядом с генами, кодирующими β_2 -адренергический рецептор (*ADRB2*) и рецептор дофамина D1 (*DRD1*). Высокий уровень экспрессии этого гена наблюдается в гладкомышечных клетках сосудов. В кодирующей последовательности гена *ADRA1B* обнаружен однонуклеотидный полиморфизм, которому соответствует аминокислотный полиморфизм *Arg492Cys* [102]. Полиморфный маркер *Arg492Cys* гена *ADRA1B* использовали для изучения ассоциации с АГ среди европейцев и негров, проживающих в США [102]. Ассоциации с АГ в обеих группах обнаружено не было, однако были выявлены значительные межрасовые отличия в частотах аллелей.

Ген α_{2b} -адренергического рецептора (*ADRA2B*). Ген *ADRA2B* расположен на хромосоме 2. В 3-й внеклеточной петле этого рецептора расположен блок из 12 остатков глутаминовой кислоты в положении 297–309. Обнаружены 2 аллельные формы этого рецептора, содержащие 12 или 9 остатков глутаминовой кислоты. На основе этого полиморфизма был разработан полиморфный маркер *I/D* [103], который использовали для изучения ассоциации с АГ в трех различных популяциях. В популяции США [103] и в финской популяции [104] ассоциации обнаружено не было, а в популяции Южной Швеции отмечена ассоциация полиморфного маркера *I/D* гена *ADRA2B* с АГ, но только после исключения из исследования пациентов с СД типа 2 [105].

Другие гены-кандидаты, полиморфные маркеры которых использовали для поиска ассоциации с АГ

Гены, кодирующие аполипопротеины В и Е (*APOB* и *APOE*), а также липазу липопротеинов (*LPL*), могли бы рассматриваться как логически обоснованные гены-кандидаты, т. к. у больных АГ часто наблюдается дислипдемия. Использование полиморфного минисателлита, расположенного в 3'-нетранскрибируемой области гена *APOB*, позволило обнаружить ассоциацию этого гена с АГ в арабской популяции Объединенных Арабских Эмиратов [106]. Однако ранее в японской популяции ассоциации этого маркера с АГ выявлено не было [107]. Единственная работа, которая посвящена ассоциации полиморфного маркера $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *APOE* с АГ, проведена в небольших группах

больных китайского происхождения. В работе была обнаружена ассоциация этого маркера с АГ [108].

В 48 китайских семьях о. Тайвань с СД типа 2 использовали 5 полиморфных микросателлитов, расположенных в интервале 3–9 см от гена *LPL*, что позволило обнаружить сцепление 2 из этих маркеров с повышенным систолическим, но не с диастолическим АД [109]. Попытки воспроизвести эти результаты в европейской популяции окончились неудачей [110].

Заключение

Приведенные в этой главе данные о генетических факторах, предрасполагающих к развитию АГ, показывают, что мы находимся в самом начале пути и еще не можем точно описать, какие именно гены и каким образом участвуют в патогенезе АГ. Из всех изученных генов-кандидатов, пожалуй, только полиморфные маркеры генов ангиотензиногена (*AGT*), эндотелиальной NO-синтетазы (*NOS3*) и субъединицы β_3 белка G (*GNB3*) относительно достоверно ассоциированы с развитием АГ. Почему же результаты, полученные при использовании метода ассоциации с заболеванием ряда генов-кандидатов, не позволяют сделать достоверные выводы о природе генетических факторов, определяющих развитие АГ?

Выше уже упоминалось, что АГ относится к полигенным и многофакторным заболеваниям. Во-первых, это означает, что генетическая предрасположенность к этим заболеваниям определяется не одним геном, а совокупным вкладом нескольких, обычно нескольких десятков, генов. Причем в разных популяциях вклад этих генов в развитие одного и того же заболевания может существенно различаться. То же касается и факторов внешней среды. Все это приводит к тому, что уровень ассоциации одних и тех же маркеров в разных популяциях значительно различается. Например, аллель 825T гена *GNB3* достоверно ассоциирован с АГ в европейских популяциях, но не в восточно-азиатских.

Во-вторых, конкретный ген действительно может определять генетическую предрасположенность к АГ в ряде изученных популяций, однако полиморфные маркеры, использованные в опубликованных работах, не относятся к функционально важным и только находятся в неравновесии по сцеплению с функционально важными полиморфизмами этого гена. Уровень неравновесия по сцеплению одного и

того же маркера в разных популяциях также может значительно различаться.

В-третьих, к функционально важным полиморфизмам могут относиться несколько полиморфизмов конкретного гена. В таком случае в формирование генетической предрасположенности к АГ существенный вклад будут вносить не аллели отдельных маркеров, а гаплотипы, в состав которых входят определенные аллели нескольких маркеров. Именно эту ситуацию мы наблюдаем в случае генов ангиотензиногена (AGT) и эндотелиальной NO-синтетазы (NOS3).

И наконец, в-четвертых, — это наличие другого гена, расположенного рядом и определяющего предрасположенность к АГ. Эту ситуацию мы наблюдаем в случае хромосомной области 5q31–5q34, для которой в одном из первых геномных поисков было обнаружено сцепление с АГ. Ген, кодирующий β_2 -адренергический рецептор (ADRB2), несомненно, является наиболее вероятным геном-кандидатом, однако это вполне может быть и один из генов, расположенных в непосредственной близости от него и кодирующих α_{1b} -адренергический рецептор (ADRA1B) или же рецептор дофамина D1 (DRD1).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Staessen J. A., Wang J. G., Bianchi G., Birkenhager W. H.* Essential hypertension // *Lancet*. — 2003. — № 361. — P. 1629–41.
2. *Gimenez-Roqueplo A. P., Jeunemaitre X.* Genetics and essential hypertension: candidate genes or screening of the whole genome? // *Arch. Mal. Coeur*. — 2003. — № 96. — P. 1089–95.
3. *Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F. et al.* An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels // *J. Clin. Invest.* — 1990. — № 86. — P. 1343–6.
4. *Staessen J. A., Wang J. G., Ginocchio G. et al.* The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk // *Hypertension*. — 1997. — № 15(12 Pt 2). — P. 1579–92.
5. *Agerholm-Larsen B., Nordestgaard B. G., Tybjarg-Hansen A.* ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: metaanalysis of small and large studies in whites // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — № 20. — P. 484–92.
6. *Williams S. M., Ritchie M. D., Phillips J. A. 3rd et al.* Multilocus analysis of hypertension: a hierarchical approach // *Hum. Hered.* — 2004. — № 57. — P. 28–38.
7. *Hixson J. E., Powers P. K.* Detection and characterization of new mutations in the human angiotensinogen gene (AGT) // *Hum. Genet.* — 1995. — № 96. — P. 110–2.
8. *Caulfield M., Lavender P., Farral M. et al.* Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension // *New Engl. J. Med.* — 1994. — № 330. — P. 1629–33.

9. *Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev Y. V.* et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen // *Cell*. — 1992. — № 71. — P. 169–80.
10. *Caulfield M., Lavender P., Newell-Price J.* et al. Linkage of the angiotensinogen gene locus to human essential hypertension in African Caribbeans // *J. Clin. Invest.* — 1995. — № 96. — P. 687–92.
11. *Brand E., Herrmann S. M., Nicaud V.* et al. Evaluation of the angiotensinogen locus in human essential hypertension: a European study // *Hypertension*. — 1998. — № 31. — P. 725–9.
12. *Rodriguez-Perez J. C., Rodriguez-Esparragon F. J., Hernandez-Perera O.* et al. Effects of the angiotensinogen gene M235T and A(-6)G variants on blood pressure and other vascular risk factors in a Spanish population // *J. Hum. Hypertension*. — 2000. — № 14. — P. 789–93.13.
13. *Niu T., Yang J., Wang B.* et al. Angiotensinogen gene polymorphisms M235T/T174M: no excess transmission to hypertensive Chinese // *Hypertension*. — 1999. — № 33. — P. 698–702.
14. *Staessen J. A., Kuznetsova T., Wang J. G.* et al. M235T angiotensinogen polymorphism and cardiovascular and renal risk // *Hypertension*. — 1999. — № 17. — P. 9–17.
15. *Sethi A. A., Nordestgaard B. G., Tybjaerg-Hansen A.* Angiotensinogen gene polymorphism, plasma angiotensinogen, and risk of hypertension in ischemic heart disease: a metaanalysis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — № 23. — P. 1269–75.
16. *Kato N., Sugiyama T., Morita H., Kurihara H., Yamori Y., Yazaki Y.* Angiotensinogen gene and essential hypertension in the Japanese: extensive association study and meta-analysis on six reported studies // *Hypertension*. — 1999. — № 17. — P. 757–63.
17. *Brand-Herrmann S. M., Kopke K., Reichenberger F.* et al. Angiotensinogen promoter haplotypes are associated with blood pressure in untreated hypertensives // *Hypertension*. — 2004. — № 22. — P. 1289–97.
18. *Davies E., Bonnardeaux A., Lathrop G. M., Carvol E., Soubrier F.* Angiotensin II (type 1) receptor locus: CA repeat polymorphism and genetic mapping // *Hum. Molec. Genet.* — 1994. — № 3. — P. 838.
19. *Curnow K. M., Pascoe L., White D. C.* Genetic analysis of the human type-I angiotensin II receptor // *Molec. Endocr.* — 1992. — № 6. — P. 1113–8.
20. *Doria A., Ji L., Warram J. H., Krolewski A. S.* Ddel polymorphism in the AGTR1 gene // *Hum. Molec. Genet.* — 1994. — № 3. — P. 1444.
21. *Hingorani A. D., Brown M. J.* A simple molecular assay for the 1166 variant of the angiotensin II type 1 receptor gene // *Biochem. biophys. Res. Commun.* — 1995. — № 15. — P. 725–9.
22. *Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X.* et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension // *Hypertension*. — 1994. — № 24. — P. 63–9.
23. *Sugimoto K., Katsuya T., Ohkubo T.* et al. Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension: the Ohasama Study // *Hypertension Res.* — 2004. — № 27(8). — P. 551–6.
24. *Zhang K. X., Liu T. B., Xu Q. X., Zhu D. L., Huang W.* Association of angiotensin II receptor type 1 gene single nucleotide polymorphism with Chinese essential hypertension complicated with coronary heart disease *Zhonghua // Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. — 2005. — № 33(8). — P. 720–3.
25. *Минушкина Л. О., Бабунова Н. Б., Затеищиков Д. А., Носиков В. В., Сидоренко Б. А.* Полиморфный маркер А(-153)G гена рецептора АТ II типа 1: ассоциация с артериальной гипертензией // *Матер. Рос. нац. конгр. кардиологов «Российская кардиология: от центра к регионам»*. — Томск, 2004. — С. 322.

26. Nishimura H., Hoffmann S., Baltatu O. et al. Angiotensin I converting enzyme and chymase in cardiovascular tissues // *Kidney Int.* — 1996. — № 50 (Suppl. 55). — P. 18–23.
27. Pfeufer A., Busjahn A., Vergopoulos A. et al. Chymase gene locus is not associated with myocardial infarction and is not linked to heart size or blood pressure // *Amer. J. Cardiol.* — 1998. — № 82. — P. 979–81.
28. Pfeufer A., Osterziel K. J., Urata H. et al. Angiotensin-converting enzyme and heart chymase gene polymorphisms in hypertrophic cardiomyopathy // *Amer. J. Cardiol.* — 1996. — № 78. — P. 362–4.
29. He H., Li L. M., Cao W. H. et al. A study of the relationships between angiotensin-converting enzyme gene, chymase gene polymorphisms, pharmacological treatment with ACE inhibitor and regression of left ventricular hypertrophy in essential hypertension patients treated with benazepril // *Ann. hum Biol.* — 2005. — № 32(1). — P. 30–43.
30. Palmer R. M. J., Ferrige A. G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // *Nature.* — 1987. — № 327. — P. 524–6.
31. Shimasaki Y., Yasue H., Yoshimura M. et al. Association of the missense Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene with myocardial infarction // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1998. — № 31. — P. 1506–10.
32. Miyahara K., Kawamoto T., Sase K. et al. Cloning and structural characterization of the human endothelial nitric-oxide-synthase gene // *Europ. J. Biochem.* — 1994. — № 223. — P. 719–26.
33. Zanchi A., Moczulski D. K., Hanna L. S. et al. Risk of advanced diabetic nephropathy in type 1 diabetes is associated with endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism // *Kidney Int.* — 2000. — № 57. — P. 405–13.
34. Tsukada T., Yokoyama K., Arai T. et al. Evidence of association of the eNOS gene polymorphism with plasma NO metabolite levels in humans // *Biochem. biophys. Res. Commun.* — 1998. — № 245. — P. 190–3.
35. Wang X. L., Mahaney M. C., Sim A. S. et al. Genetic contribution of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide levels // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1997. — № 17. — P. 3147–53.
36. Hingorani A. D. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2003. — № 5(1). — P. 19–25.
37. Hingorani A. D., Liang C. F., Fatibene J. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu(298)-->Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK // *Circulation.* — 1999. — № 100. — P. 1515–20.
38. Markus H. S., Ruigrok Y., Ali N., Powell J. F. Endothelial nitric oxide synthase exon 7 polymorphism, ischemic cerebrovascular disease, and carotid atheroma // *Stroke.* — 1998. — № 29. — P. 1908–11.
39. Hyndman M. E., Parsons H. G., Verma S. et al. The T-786-->C mutation in endothelial nitric oxide synthase is associated with hypertension // *Hypertension.* — 2002. — № 39(4). — P. 919–22.
40. Kajiyama N., Saito Y., Miyamoto Y. et al. Lack of association between T-786-->C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene and essential hypertension // *Hypertens. Res.* — 2000. — № 23(6). — P. 561–5.
41. Persu A., Vinck W. J., El Khattabi O. et al. Influence of the endothelial nitric oxide synthase gene on conventional and ambulatory blood pressure: sib-pair analysis and haplotype study // *J. Hypertension.* — 2005. — № 23(4). — P. 759–65.

42. *Lifton R. P., Dluhy R. G., Powers M. et al.* Hereditary hypertension caused by chimeric gene duplications and ectopic expression of aldosterone synthase // *Nat. Genet.* — 1992. — № 2(1). — P. 66–74.
43. *Kupari M., Hautanen A., Lankinen L. et al.* Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function // *Circulation.* — 1998. — № 97(6). — P. 569–75.
44. *Hautanen A., Toivanen P., Manttari M. et al.* Joint effects of an aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism and classic risk factors on risk of myocardial infarction // *Circulation.* — 1999. — № 100(22). — P. 2213–8.
45. *Hengstenberg C., Holmer S. R., Mayer B. et al.* Evaluation of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism in patients with myocardial infarction // *Hypertension.* — 2000. — № 35(3). — P. 704–9.
46. *Schunkert H., Hengstenberg C., Holmer S. R. et al.* Lack of association between a polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure // *Circulation.* — 1999. — № 99(17). — P. 2255–60.
47. *Downes G. B., Gautam N.* The G protein subunit gene families // *Genomics.* — 1999. — № 62. — P. 544–52.
48. *Farfel Z., Bourne H. R., Iiri T.* The expanding spectrum of G protein diseases // *New Engl. J. Med.* — 1999. — № 340. — P. 1012–20.
49. *Bourne H. R.* How receptors talk to trimeric G proteins // *Curr. Opin. Cell. Biol.* — 1997. — № 9. — P. 134–42.
50. *Gautam N., Downes G. B., Yan K., Kisselev O.* The G-protein beta-gamma complex // *Cell. Signal.* — 1998. — № 10. — P. 447–55.
51. *Siffert W., Roskopf D., Siffert G., Kisselev O.* Association of a human G-protein beta3 subunit variant with hypertension // *Nat. Genet.* — 1998. — № 18. — P. 45–8.
52. *Schunkert H., Hense HW, Doring A., Riegger G. A., Siffert W.* Association between a polymorphism in the G protein beta3 subunit gene and lower renin and elevated diastolic blood pressure levels // *Hypertension.* — 1998. — № 32. — P. 510–3.
53. *Hengstenberg C., Schunkert H., Mayer B. et al.* Association between a polymorphism in the G protein beta3 subunit gene (GNB3) with arterial hypertension but not with myocardial infarction // *Cardiovasc. Res.* — 2001. — P. 49. — P. 820–7.
54. *Brand E., Wang J. G., Herrmann S. M. et al.* An epidemiological study of blood pressure and metabolic phenotypes in relation to the Gbeta3 C825T polymorphism // *Hypertension.* — 2003. — № 21. — P. 729–37.
55. *Benjafeld A. V., Jeyasingam C. L., Nyholt D. R., Griffiths L. R., Morris B. J.* G-protein beta3 subunit gene (gmb3) variant in causation of essential hypertension // *Hypertension.* — 1998. — № 32. — P. 1094–7.
56. *Brand E., Herrmann S. M., Nicaud V. et al.* The 825C/T polymorphism of the G-protein subunit β_3 is not related to hypertension // *Hypertension.* — 1999. — № 33. — P. 1175–8.
57. *Snipir A., Heinonen P., Tuomainen T. P. et al.* G-protein beta3 subunit C825T polymorphism: no association with risk for hypertension and obesity // *Hypertension* — 2001. — № 19. — P. 2149–55.
58. *Beige J., Hohenbleicher H., Distler A., Sharma A. M.* G-protein beta3 subunit C825T variant and ambulatory blood pressure in essential hypertension // *Hypertension.* — 1999. — № 33. — P. 1049–51.
59. *Kato N., Sugiyama T., Morita H. et al.* G protein beta3 subunit variant and essential hypertension in Japanese // *Hypertension.* — 1998. — № 32. — P. 935–8.

60. *Ishikawa K., Imai Y., Katsuya T., Ohkubo T.* et al. Human G-protein beta3 subunit variant is associated with serum potassium and total cholesterol levels but not with blood pressure // *Amer. J. Hypertens.* — 2000. — № 13. — P. 140–5.
61. *Tozawa Y.* G protein beta3 subunit variant: tendency of increasing susceptibility to hypertension in Japanese // *Blood. Press.* — 2001. — № 10. — P. 131–4.
62. *Shioji K., Kokubo Y., Mannami T.* et al. Association between hypertension and the α -adducin, β 1-adrenoreceptor, and G-protein beta3 subunit genes in the Japanese population; the Suita study // *Hypertens. Res.* — 2004. — № 27. — P. 31–7.
63. *Yamamoto M., Abe M., Jin J. J.* et al. Association of GNB3 gene with pulse pressure and clustering of risk factors for cardiovascular disease in Japanese // *Biochem. biophys. Res. Commun.* — 2004. — № 316. — P. 744–8.
64. *Izawa H., Yamada Y., Okada T., Tanaka M., Hirayama H., Yokota M.* Prediction of genetic risk for hypertension // *Hypertension.* — 2003. — № 41. — P. 1035–40.
65. *Suwazono Y., Okubo Y., Kobayashi E.* et al. Lack of association of human G-protein beta 3 subunit variant with hypertension in Japanese workers // *Hypertension.* — 2004. — № 22. — P. 493–500.
66. *Dai S. P., Shi J. P., Ding Q.* et al. Polymorphism analysis of 825C/T of the G-protein beta 3 subunit in high risk population of hypertension in the northeast China // *Yi Chuan Xue Bao.* — 2002. — № 29. — P. 294–8.
67. *Wang H., Sun N., Gao Y., Gou S.* G protein beta 3 subunit C825T polymorphism and essential hypertension in Chinese // *Beijing Da Xue Bao.* — 2003. — № 35. — P. 423–5.
68. *Huang X., Ju Z., Song Y.* et al. Lack of association between the G protein beta3 subunit gene and essential hypertension in Chinese: a case-control and a family-based study // *J. Molec. Med.* — 2003. — № 81. — P. 729–35.
69. *Chen Y. Y., Li G. W., Li C. M.* et al. Association between G-protein beta3 subunit (GNB(3)) gene C825T polymorphism, hypertension, insulin resistance and obesity // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* — 2003. — № 83. — P. 1229–32.
70. *Gilligan D. M., Lozovatsky L., Gwynn B., Brugnara C., Mohandas N., Peters L. L.* Targeted disruption of the beta adducin gene (Add2) causes red blood cell spherocytosis in mice // *Proc. Nat. Acad. Sci.* — 1999. — № 96. — P. 10717–22.
71. *Bianchi G., Tripodi G., Casari G.* et al. Two point mutations within the adducin genes are involved in blood pressure variation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1994. — № 91. — P. 3999–4003.
72. *Casari G., Barlassina C., Cusi D.* et al. Association of the α -adducin locus with essential hypertension // *Hypertension.* — 1995. — № 25. — P. 320–6.
73. *Cusi D., Barlassina C., Azzani T.* et al. Polymorphisms of α -adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension // *Lancet.* — 1997. — № 349. — P. 1353–7.
74. *Province M. A., Arnett D. K., Hunt S. C.* et al. Association between the α -adducin gene and hypertension: the HyperGEN Study // *Amer. J. Hypertens.* — 2000. — № 13. — P. 710–8.
75. *Lanzani C., Citterio L., Jankaricova M.* et al. Role of the adducin family genes in human essential hypertension // *Hypertension.* — 2005. — № 23(3). — P. 543–9.
76. *Barlassina C., Norton G. R., Samani N. J.* et al. α -adducin polymorphism in hypertensives of South African ancestry // *Amer. J. Hypertens.* — 2000. — № 13(6 Pt 1). — P. 719–23.
77. *Ciechanowicz A., Widecka K., Drozd R., Adler G., Cyrylowski L., Czekalski S.* Lack of association between Gly460Trp polymorphism of α -adducin gene and salt sensitivity of blood pressure in Polish hypertensives // *Kidney Blood. Press. Res.* — 2001. — № 24(3). — P. 201–6.

78. Clark C. J., Davies E., Anderson N. H. et al. α -adducin and angiotensin I-converting enzyme polymorphisms in essential hypertension // *Hypertension*. — 2000. — № 36(6). — P. 990–4.
79. Kato N., Sugiyama T., Nabika T. et al. Lack of association between the α -adducin locus and essential hypertension in the Japanese population // *Hypertension*. — 1998. — № 31(3). — P. 730–3.
80. Ishikawa K., Katsuya T., Sato N. et al. No association between α -adducin 460 polymorphism and essential hypertension in a Japanese population // *Amer. J. Hypertens.* — 1998. — № 11(4 Pt 1). — P. 502–6.
81. He X., Zhu D. L., Chu S. L., Jin L. et al. α -Adducin gene and essential hypertension in China // *Clin. exp. Hypertens.* — 2001. — № 23(7). — P. 579–89.
82. Shin M. H., Chung E. K., Kim H. N. et al. Alpha-adducin Gly460Trp polymorphism and essential hypertension in Korea // *J. Korean. Med. Sci.* — 2004. — № 19(6). — P. 812–4.
83. Wang J. G., Staessen J. A., Barlassina C. et al. Association between hypertension and variation in the α - and β -adducin genes in a white population // *Kidney Int.* — 2002. — № 62(6). — P. 2152–9.
84. Staessen J. A., Wang J. G., Brand E. et al. Effects of three candidate genes on prevalence and incidence of hypertension in a Caucasian population // *Hypertension*. — 2001. — № 19(8). — P. 1349–58.
85. Swales J. D. (ed.). *Textbook of Hypertension*. — Oxford: Blackwell Scientific Publisher, 1994.
86. Strader C. D., Fong T. M., Tota M. R. et al. Structure and function of G protein-coupled receptors // *Ann. Rev. Biochem.* — 1994. — № 63. — P. 101–32.
87. Maqbool A., Hall A. S., Ball S. G. et al. Common polymorphisms of b1-adrenoceptor: identification and rapid screening assay // *Lancet*. — 1999. — № 353. — P. 897.
88. Mason D., Moore J. D., Green S. A. et al. A Gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human b1-adrenergic receptor // *J. Biol. Chem.* — 1999. — № 274. — P. 12670–4.
89. Bengtsson K., Melander O., Orho-Melander M. et al. Polymorphism in the β (1)-adrenergic receptor gene and hypertension // *Circulation*. — 2001. — № 104(2). — P. 187–90.
90. Shioji K., Kokubo Y., Mannami T. et al. Association between hypertension and the α -adducin, β 1-adrenoreceptor, and G-protein β 3 subunit genes in the Japanese population; the Suita study // *Hypertens. Res.* — 2004. — № 27(1). — P. 31–7.
91. Krushkal J., Xiong M., Ferrell R., Sing C. F., Turner S. T., Boerwinkle E. Linkage and association of adrenergic and dopamine receptor genes in the distal portion of the long arm of chromosome 5 with systolic blood pressure variation // *Hum. Molec. Genet.* — 1998. — № 7(9). — P. 1379–83.
92. Krushkal J., Ferrell R., Mockrin S. C., Turner S. T., Sing C. F., Boerwinkle E. Genome-wide linkage analyses of systolic blood pressure using highly discordant siblings // *Circulation*. — 1999. — № 99(11). — P. 1407–10.
93. Timmermann B., Mo R., Luft F. C. et al. β -2 Adrenoceptor genetic variation is associated with genetic predisposition to essential hypertension: The Bergen Blood Pressure Study // *Kidney Int.* — 1998. — № 53(6). — P. 1455–60.
94. Bengtsson K., Orho-Melander M., Melander O. et al. β (2)-adrenergic receptor gene variation and hypertension in subjects with type 2 diabetes // *Hypertension*. — 2001. — № 37(5). — P. 1303–8.

95. Kotanko P, Binder A, Tasker J. et al. Essential hypertension in African Caribbeans associates with a variant of the β_2 -adrenoceptor // *Hypertension*. — 1997. — № 30. — P. 773–6.
96. Galletti F, Iacone R, Ragone E. et al. Lack of association between polymorphism in the β_2 -adrenergic receptor gene, hypertension, and obesity in the Olivetti heart study // *Amer. J. Hypertens.* — 2004. — № 17(8). — P. 718–20.
97. Tomaszewski M, Brain N. J., Charchar F. J. et al. Essential hypertension and β_2 -adrenergic receptor gene: linkage and association analysis // *Hypertension*. — 2002. — № 40(3). — P. 286–91.
98. Walston J, Silver K, Bogardus C. et al. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the β_3 -adrenergic-receptor gene // *New Engl. J. Med.* — 1995. — № 333(6). — P. 343–7.
99. Baba T, Nakajima S, Yajima Y. β_3 -adrenergic receptor gene polymorphism is not associated with hypertension in NIDDM patients without nephropathy // *Horm. metab. Res.* — 1998. — № 30(10). — P. 629–32.
100. Tonolo G, Melis M. G., Secchi G. et al. Association of Trp64Arg β_3 -adrenergic-receptor gene polymorphism with essential hypertension in the Sardinian population // *Hypertension*. — 1999. — № 17(1). — P. 33–8.
101. Ringel J, Kreutz R, Distler A, Sharma A. M. The Trp64Arg polymorphism of the β_3 -adrenergic receptor gene is associated with hypertension in men with type 2 diabetes mellitus // *Amer. J. Hypertens.* — 2000. — № 13(9). — P. 1027–31.
102. Xie H. G., Kim R. B., Stein C. M., Gainer J. V., Brown N. J., Wood A. J. α_{1a} -adrenergic receptor polymorphism: association with ethnicity but not essential hypertension // *Pharmacogenetics*. — 1999. — № 9(5). — P. 651–6.
103. Baldwin C. T., Schwartz F, Baima J. et al. Identification of a polymorphic glutamic acid stretch in the α_{2b} -adrenergic receptor and lack of linkage with essential hypertension // *Amer. J. Hypertens.* — 1999. — № 12(9 Pt 1). — P. 853–7.
104. Snapir A., Heinonen P, Tuomainen T. P. et al. An insertion/deletion polymorphism in the α_{2b} -adrenergic receptor gene is a novel genetic risk factor for acute coronary events // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2001. — № 37(6). — P. 1516–22.
105. Von Wöern F, Bengtsson K, Lindblad U, Rastam L, Melander O. Functional variant in the (alpha)2B adrenoceptor gene, a positional candidate on chromosome 2, associates with hypertension // *Hypertension*. — 2004. — № 43(3). — P. 592–7.
106. Frossard P. M., Obineche E. N., Lestringant G. G. Association of an apolipoprotein B gene marker with essential hypertension // *Hypertension*. — 1999. — № 33(4). — P. 1052–6.
107. Higashimori K., Higaki J, Miki T. et al. Analysis of the apolipoprotein B3' hypervariable region in patients with essential hypertension // *Clin. exp. Pharmacol. Physiol. Suppl.* — 1992. — № 20. — P. 21–3.
108. Li X, Du Y, Du Y, Huang X. Association of apolipoprotein E gene polymorphism with essential hypertension and its complications // *Clin. exp. Med.* — 2003. — № 2(4). — P. 175–9.
109. Wu D. A., Bu X., Warden C. H. et al. Quantitative trait locus mapping of human blood pressure to a genetic region at or near the lipoprotein lipase gene locus on chromosome 8p22 // *J. clin. Invest.* — 1996. — № 97(9). — P. 2111–8.
110. Hunt S. C., Province M. A., Atwood L. D. et al. No linkage of the lipoprotein lipase locus to hypertension in Caucasians // *Hypertension*. — 1999. — № 17(1). — P. 39–43.

Поражение органов-мишеней при сахарном диабете **7** и артериальной гипертензии

7.1. ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

ДН представляет собой специфическое поражение почек при СД, сопровождающееся формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, терминальные стадии которого характеризуются ХПН.

Во всем мире ДН и развившаяся вследствие нее ХПН являются лидирующей причиной смертности больных СД типа 1. У больных СД типа 2 ДН стоит на 2-м месте среди причин смерти после ССЗ. В США и Японии ДН занимает 1-е место по распространенности среди всех заболеваний почек (35–45 %), оттеснив на 2–3-ю позицию такие первично почечные заболевания, как гломерулонефрит, пиелонефрит, поликистоз почек и др. В странах Европы «эпидемия» ДН менее угрожающая, но стойко удерживается на уровне 20–25 % по потребности в экстракорпоральном лечении почечной недостаточности. В России вопросы оказания помощи больным СД на стадии терминальной ХПН (тХПН) стоят чрезвычайно остро. По данным Государственного регистра больных СД на 2002 г., только 18 из 89 регионов и областей России хотя бы отчасти обеспечивают больных СД заместительными методами терапии почечной недостаточности: гемодиализом, реже — перитонеальным диализом, в единичных центрах — трансплантацией почки [1]. По данным Российского регистра больных с ХПН на

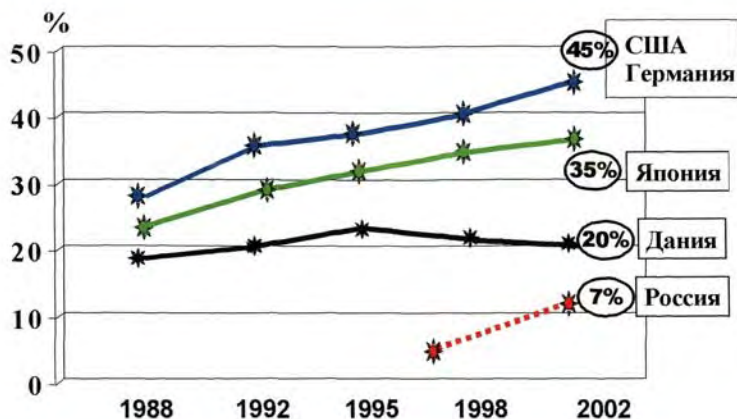


Рис. 7.1. ДН в структуре диализной службы мира

2002 г., только 5–7 % диализных мест по России заняты больными СД, хотя реальная потребность в диализной терапии этих больных не уступает развитым странам Европы (рис. 7.1).

Классификация диабетической нефропатии

Согласно современной классификации ДН, утвержденной Минздравом России в 2000 г. [2], выделяют следующие ее стадии:

- стадия МАУ;
- стадия ПУ с сохранной азотовыделительной функцией почек;
- стадия ХПН.

Стадия МАУ характеризуется экскрецией альбумина с мочой от 30 до 300 мг/сут (или концентрацией альбумина в утренней порции мочи от 20 до 200 мг/мл). При этом скорость клубочковой фильтрации (СКФ) остается в пределах нормальных значений, азотовыделительная функция почек в норме, уровень АД, как правило, в норме при СД типа 1 и может быть повышен при СД типа 2. При своевременно начатом лечении эта стадия поражения почек может быть обратимой.

Стадия ПУ характеризуется экскрецией альбумина с мочой более 300 мг/сут или белка более 0,5 г/сут. При этом начинается неуклонное снижение СКФ со скоростью 10–12 мл/мин/год, развивается стойкая АГ. У 30 % больных возникает классический нефротический синдром с ПУ более 3,5 г/сут, гипоальбуминемией, гиперхолестеринемией, АГ,

отеками нижних конечностей. При этом креатинин и мочевины сыворотки крови могут оставаться в пределах нормальных значений. Активное лечение этой стадии ДН может надолго затормозить прогрессирующее снижение СКФ, отсрочив наступление ХПН.

Стадия ХПН диагностируется при снижении СКФ ниже 89 мл/мин/1,73 м² (классификация стадий хронической почечной патологии K/DOQI). При этом сохраняется протеинурия, повышается уровень креатинина и мочевины сыворотки крови. Нарастает тяжесть АГ. При снижении СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м² развивается тХПН, несовместимая с жизнью и требующая заместительной почечной терапии (гемодиализ, перитонеальный диализ или трансплантация почки).

Механизм развития ДН

Основные механизмы развития диабетического поражения почек связаны с воздействием метаболических и гемодинамических факторов.

Метаболические	Гипергликемия Гиперлипидемия
Гемодинамические	Внутриклубочковая гипертензия АГ

Гипергликемия является основным инициирующим метаболическим фактором в развитии диабетического поражения почек. В отсутствие гипергликемии изменения почечной ткани, характерные для СД, не выявляются. Механизмы нефротоксического действия гипергликемии связаны с неферментативным гликозилированием белков и липидов почечных мембран, изменяющим их структуру и функцию; с прямым токсическим воздействием глюкозы на ткань почек, приводящим к активации фермента протеинкиназы С и повышению проницаемости почечных сосудов; с активацией окислительных реакций, приводящих к образованию большого количества свободных радикалов, обладающих цитотоксическим действием [3].

Гиперлипидемия — другой метаболический фактор прогрессирования диабетической нефропатии. J. F. Moorhead и J. Diamond установили полную аналогию между процессом формирования нефросклероза (гломерулосклероза) и механизмом развития атеросклероза

сосудов [4]. Окисленные ЛПНП проникают через поврежденный эндотелий капилляров почечных клубочков, захватываются мезангиальными клетками с образованием пенистых клеток, вокруг которых начинают формироваться коллагеновые волокна.

Внутриклубочковая гипертензия (высокое гидравлическое давление в капиллярах почечных клубочков) является ведущим гемодинамическим фактором прогрессирования диабетической нефропатии. Гипотеза о роли «гидравлического стресса» в патологии почек при диабете впервые была выдвинута в 1980-х годах Т. Hostetter и В. М. Brenner и в последующем подтверждена в экспериментальных и клинических исследованиях [5]. Неясным оставалось, что же является причиной формирования этого «гидравлического стресса» в клубочках почек при СД? Ответ на этот вопрос был получен — высокая активность почечной РАС, а именно высокая активность почечного АТ II. Именно этот вазоактивный гормон играет ключевую роль в нарушении внутрпочечной гемодинамики и развитии структурных изменений ткани почек при СД.

АГ, возникая вторично вследствие диабетического поражения почек, на более поздних этапах становится самым мощным фактором прогрессирования почечной патологии, по силе своего повреждающего воздействия во много раз превосходящим влияние метаболического фактора (гипергликемии и гиперлипидемии).

Роль АГ в развитии и прогрессировании ДН

Роль системной АГ является бесспорно лидирующей в развитии нефропатии любого генеза. При этом нет принципиальной разницы, является ли АГ самостоятельным заболеванием, сопутствующим патологии почек, или же следствием развившейся нефропатии.

Классическим доказательством роли АГ в развитии ДН явилось исследование Н. Н. Parving [6], результаты которого были внесены практически во все монографии и учебные пособия, касающиеся механизмов развития ДН. В этом исследовании у больных СД типа 1, имевших незначительную протеинурию и умеренное повышение АД (до 140/90 мм рт. ст.), оценивалась динамика функционального состояния почек в течение 2 лет до назначения антигипертензивной терапии (только на фоне коррекции гипергликемии) и затем в течение 6 лет от начала активной антигипертензивной терапии (диуретик, ББ и резерпин). Результат превзошел все ожидания.

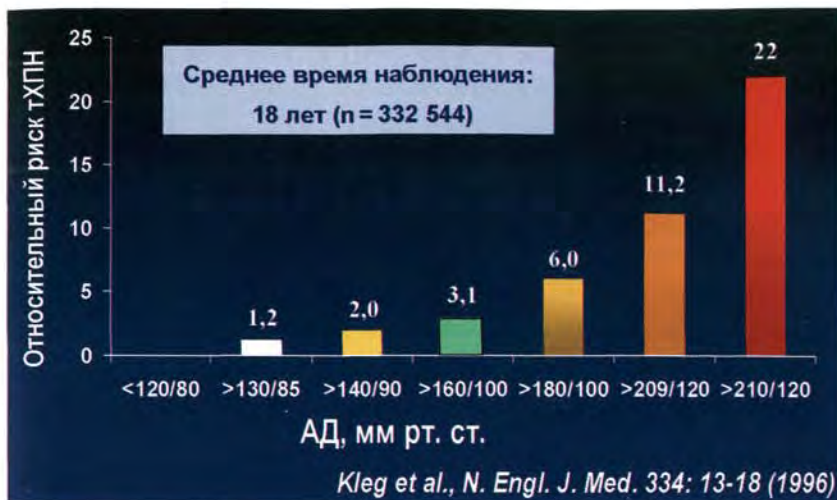


Рис. 7.2. Риск развития тХПН (исследование MRFIT)

До начала лечения в течение 2 лет ПУ возросла в 2 раза, уровень АД повысился в среднем до 170/100 мм рт. ст., темп снижения СКФ составил 11,3 мл/мин/год, снизившись от 100 до 80 мл/мин. Такая скорость снижения фильтрационной функции почек предвещала развитие тХПН через 5–7 лет. Однако с началом гипотензивной терапии ситуация резко изменилась. Одновременно со стабилизацией АД на уровне 130–140/85–90 мм рт. ст. значительно уменьшилась ПУ и существенно замедлился темп снижения СКФ — до 3,5 мл/мин/год в первые 3 года и до 1,2–1,3 мл/мин/год в последующие 6 лет наблюдения. Вместо ожидаемого через 5–7 лет перевода больных на лечение гемодиализом, СКФ сохранялась на уровне 55–65 мл/мин даже через 9 лет наблюдения.

Позже в крупных рандомизированных исследованиях была доказана четкая взаимосвязь между выраженностью АГ, длительностью ее существования и относительным риском тХПН. Так, исследование MRFIT убедительно продемонстрировало, что повышение уровня АД более 130/85 мм рт. ст. уже сопровождается увеличением относительного риска развития патологии почек в 2–3 раза [7]. Неконтролируемая артериальная гипертензия (> 180/100 мм рт. ст.) повышает риск почечной недостаточности в 10–25 раз (рис. 7.2).

При сочетании АГ и СД этот риск увеличивается в 30 раз даже при умеренном повышении АД до 160/100 мм рт. ст. [8].

Артериальная гипертензия часто сопровождается развитием ДН при СД как типа 1, так и типа 2. В ГУ ЭНЦ РАМН в отделении диабетической нефропатии в течение многих лет ведется научно-исследовательская работа по изучению роли АГ в развитии ДН. По данным этого отделения, частота АГ на стадии ПУ достигает 70 % при СД типа 1 и 80 % при СД типа 2, а на стадии ХПН — 100 % при СД обоих типах [9]. В ретроспективном анализе историй болезни 290 больных СД, наблюдавшихся в ГУ ЭНЦ РАМН более 20 лет, показано, что АГ представляет собой ключевой фактор, играющий роль как в развитии ДН (в появлении МАУ), так и в прогрессировании патологии почек до стадии ПУ и ХПН при СД обоих типов (табл. 7.1–7.3) [9].

Таблица 7.1. Относительный риск развития МАУ

Фактор	RR (относительный риск)	
	СД типа 1	СД типа 2
HbA1c > 8 %	3,1	2,7
Длительность АГ > 5 лет > 15 лет	2,1	2,0

Таблица 7.2. Относительный риск прогрессирования МАУ до ПУ

Фактор	RR (относительный риск)	
	СД типа 1	СД типа 2
HbA1c > 8 %	4,4	3,4
САД > 130 мм рт. ст.	3,4	3,1

Таблица 7.3. Относительный риск прогрессирования ПУ до ХПН

Фактор	RR (относительный риск)	
	СД типа 1	СД типа 2
HbA1c > 8 %	Не достоверно	Не достоверно
САД > 130 мм рт. ст.	5,0	4,5

Таблица 7.4. Взаимосвязь (r) САД и ДАД и показателей функционального состояния почек у больных СД

Показатель	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
Экскреция альбумина с мочой, мг/сут	+ 0,48 (p < 0,001)	+ 0,42 (p < 0,001)
Концентрация креатинина сыворотки крови, ммоль/л	+ 0,68 (p < 0,01)	+ 0,66 (p < 0,02)
СКФ, мл/мин	- 0,47 (p < 0,01)	- 0,41 (p < 0,02)

Как следует из представленных данных, в процессе возникновения ДН риск, связанный с гипергликемией, превышает риск, связанный с наличием АГ. Однако по мере нарастания тяжести ДН значимость фактора гипергликемии снижается, а на стадии ХПН роль гипергликемии становится недостоверной, в то время как риск прогрессирования ДН, связанный с уровнем АД, нарастает. Повышение уровня АД более 130 мм рт. ст. увеличивает риск развития ХПН в 5 раз при СД типа 1 и в 4,5 раз при СД типа 2.

При проведении корреляционного анализа выявлено, что уровень САД и ДАД имеет прямую зависимость с экскрецией альбумина с мочой и концентрацией креатинина сыворотки крови и обратную зависимость с уровнем СКФ (табл. 7.4).

Чтобы понять механизм повреждающего воздействия АГ на ткань почек, необходимо представить строение основной функциональной единицы почек — почечного клубочка. К каждому клубочку кровь притекает по приносящему сосуду (афферентная артериола), который внутри самого клубочка распадается на сеть капилляров, а затем эти капилляры собираются вместе и формируют выносящий сосуд (эфферентная артериола), по которому кровь оттекает от клубочка. В сети капилляров под воздействием гидростатического давления происходят пассивный процесс фильтрации крови (клубочковая фильтрация) и образования первичной мочи (рис. 7.3).

В норме афферентная артериола способна изменять свой тонус в ответ на колебания системного АД, т. е. сужаться при повышении АД и расслабляться при гипотонии. Этот механизм, называемый ауторегуляцией почечного кровотока, поддерживает стабильную перфузию каждого клубочка вне зависимости от колебаний

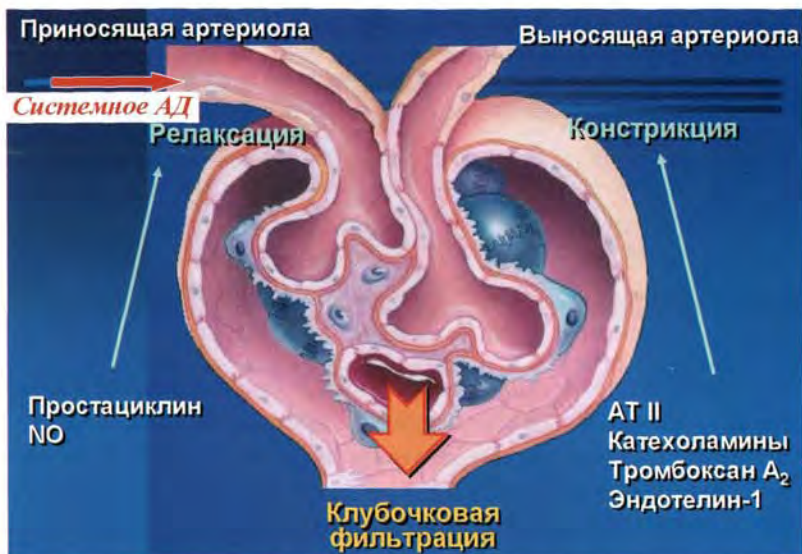


Рис. 7.3. Схема строения клубочка почки

АД. Однако в ряде случаев (в частности, при длительном воздействии АД) этот механизм нарушается и афферентная артериола теряет свою способность сужаться в ответ на повышение АД, в результате чего высокое гидравлическое давление беспрепятственно передается на капиллярную сеть внутри клубочков, вызывая внутриклубочковую гипертензию. Это состояние поддерживается относительным спазмом выносящей артериолы вследствие воздействия на нее сосудосуживающих факторов, основным из которых является АТ II. Длительное существование внутриклубочковой гипертензии приводит к повреждению всех структур клубочков (эндотелия, базальных мембран капилляров, почечного мезангия и др.), что в итоге завершается развитием гломерулосклероза [5]. При СД внутриклубочковая гемодинамика нарушена в большей степени, чем у лиц без СД, поскольку хроническая гипергликемия приводит к полной потере тонуса приносящей артериолы (она «зияет»), а гиперактивность АТ II поддерживает спазм выносящей артериолы. В результате внутриклубочковая гипертензия при СД развивается даже в отсутствие системной АД, сопровождаясь сначала МАУ, затем ПУ. При сочетании СД с АД внутриклубочковая гипертензия достигает



Рис. 7.4. Патологическое воздействие АТ II в почках

максимальных значений, что приводит к стремительному развитию патологии почек.

РАС является ключевой системой, задействованной в формировании как самой АГ, так и патологии почек. Установлено, что почечная концентрация АТ II в тысячу раз превышает его содержание в плазме. Известные эффекты АТ II в почках перечислены на рис. 7.4.

В этой связи становится очевидным, что блокада локально-почечного АТ II является реальным средством «защиты почки» и торможения прогрессирования почечной недостаточности. На современном этапе в клинической практике используют две группы препаратов, блокирующих РАС и локально-почечную активность АТ II: иАПФ и селективные антагонисты рецепторов АТ II (АРА). Ингибиторы АПФ блокируют образование АТ II из АТ I путем инактивации АПФ; АРА

не препятствуют образованию АГ II, но блокируют рецепторы, через которые АТ II осуществляет свое патологическое воздействие.

Максимальный нефропротективный эффект препаратов этих групп отмечается у больных СД с ДН. Всемирная организация здравоохранения и Международное общество гипертензиологов (ISH), а также Объединенный национальный конгресс США (JNC 7) в своих рекомендациях от 2003 г. единодушно признали, что иАПФ и АРА являются препаратами 1-го ряда для лечения и предупреждения прогрессирования диабетической патологии почек.

Важно помнить, что у больных СД типа 2, которые получали пероральные сахароснижающие средства, появление ДН на стадии ПУ и ХПН вносит целый ряд ограничений в выбор лекарственного препарата, поскольку возрастает риск его потенциального нефротоксичного действия. Наличие АГ, пожилой возраст и прием мочегонных средств являются наиболее опасными факторами риска, усиливающими нефротоксичное действие лекарств. Кроме того, риск кумуляции препарата зависит от его фармакокинетических параметров: возрастает при увеличении длительности действия препарата и при замедлении его выведения из организма. При рассмотрении основных фармакокинетических свойств современных пероральных сахароснижающих средств, можно убедиться, что наиболее безопасным в отношении кумуляции и потенциальной нефротоксичности является препарат **гликвидон (Глюренорм)**, который обладает относительно коротким сроком действия (около 6–8 ч) и только на 5 % выводится через почки. Следовательно, опасность его кумуляции даже при нарушенной функции почек минимальна. Многолетний опыт применения Глюренорма в отделении диабетической нефропатии ГУ ЭНЦ РАМН у больных с ДН на стадии ПУ и ХПН доказывает его полную безопасность при сохранном сахароснижающем эффекте. В случае отсутствия достижения удовлетворительной компенсации углеводного обмена при применении Глюренорма рекомендуется перевод пациентов с ДН на инсулинотерапию.

Эффективность иАПФ, используемых в клинической практике около 30 лет как нефропротекторов при диабетическом и недиабетическом поражении почек, изучена достаточно детально. На сегодня имеются неопровержимые данные многочисленных клинических рандомизированных исследований, доказавших вы-

сокую нефропротективную активность иАПФ при СД: UKPDS — с использованием каптоприла, MICRO-HOPE — с использованием рамиприла, *BENEDICT* — с использованием трандолаприла (см. гл. 10.2.5). Эффективность АРА — относительно новой группы препаратов, блокирующих РАС, продолжает изучаться в настоящее время.

У АРА выделяют несколько принципиальных преимуществ в сравнении с иАПФ. Важнейшими из них являются:

- более полная блокада почечного АТ II препаратами группы АРА;
- одновременная стимуляция АТ₂-рецепторов на фоне ингибиции АТ₁-рецепторов;
- отсутствие стимуляции брадикинина, что позволяет избежать таких побочных реакций, свойственных иАПФ, как кашель, крапивница, аллергические отеки.

Уже получены убедительные данные о высокой нефропротективной активности ирбесартана (исследования *IRMA-2* и *IDNT*), лозартана (*RENAAL*), валсартана (*MARVAL*) и телмисартана (*DETAIL*) (см. гл. 10.2.6). Исследования с применением препаратов этой группы продолжаются. Вышеперечисленные исследования позволяют сделать следующие выводы:

- средствами 1-й линии выбора для нефропротекции являются препараты, обладающие свойством блокировать эффекты внутрипочечного АТ II;
- эффективность нефропротекции определяется длительностью блокады почечного АТ II, в связи с чем рекомендуется максимально ранее назначение указанных препаратов, т. е. в фазу еще сохранной почечной функции;
- наличие почечной недостаточности не является противопоказанием для назначения иАПФ и АРА при обеспечении постоянного контроля уровня креатинина и калия крови;
- постоянный прием этих препаратов при условии их хорошей переносимости и отсутствии эффекта ускользания позволяет продлить додиализный период жизни больных дополнительно на 3–5 лет.
- препараты из группа АРА сопоставимы по силе нефропротекции препаратам из группы иАПФ (в частности телмисартан сопоставим с эналаприлом).

7.2. ИШЕМИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Ишемическая нефропатия представляет собой поражение почек, развивающееся вследствие атеросклеротического поражения почечных артерий.

В настоящее время ишемическая нефропатия (ИН) признается одной из частых причин почечной недостаточности у лиц пожилого возраста. ИН сопряжена с реальной угрозой снижения почечной функции, прогрессированием сердечно-сосудистой патологии и повышением смертности. Среди причин роста распространенности ИН следует отметить увеличение количества пациентов пожилого и старческого возраста в западных странах, снижение сердечно-сосудистой смертности, позволяющее дожить им до клинических проявлений заболевания.

Распространенная трактовка термина «ишемическая нефропатия» предполагает ухудшение почечной функции из-за значимой окклюзии почечных артерий. Следует обратить особое внимание на то, что ухудшение почечной функции не обязательно отражает истинную ишемию, т. к. объем кровотока с избытком обеспечивает необходимую оксигенацию органа. Менее 10 % фильтруемой крови достаточно для собственных метаболических потребностей почек [10]. Поэтому некоторые авторы предпочитают термин «азотемическая реноваскулярная болезнь» во избежание предположения, что снижение почечной жизнеспособности обязательно связано с прямым нарушением оксигенации [11].

Идентификация окклюзии почечных артерий и восстановление сниженной почечной функции представляют сложную клиническую задачу, т. к. ИН широко ассоциирована с другими почечными и непочечными заболеваниями. Энтузиазм 1990-х годов, связанный с развитием реваскуляризационной техники, сменился достаточно сдержанным отношением к этим мероприятиям ввиду неоднозначности результатов, обусловленных сложностью балансировки между клиническим улучшением и возможным риском сосудистой интервенции для конкретного больного. Однако развитие визуализирующих методов диагностики в последнее 10-летие, содружественные усилия специалистов различных областей, улучшение тактики консервативного ведения, усовершенствование методов реваскуляризации позво-

ляют с оптимизмом оценивать будущее пациентов с атеросклеротическим поражением почечных артерий.

Эпидемиология. Истинная распространенность ИН в общей популяции изучена недостаточно. Исследования с аутопсией и ангиографией, а также лиц с тХПН позволяют утверждать, что эта патология чаще встречается у представителей белой расы в возрасте 65 лет и старше [12]. Ранние исследования с проведением аутопсии выявили стеноз почечных артерий (>50 %) у 25 % лиц в возрасте 50 лет и старше [13]. По данным регистра American Haemodialysis Unit, в США среди больных в возрасте от 37 до 86 лет, достигших тХПН более чем за 20-летний период наблюдения, 16 % всех новых случаев составили пациенты с атеросклеротическим стенозом почечных артерий [14]. Сходные показатели еще раньше были опубликованы United Kingdom Haemodialysis Unit — 14 % случаев среди пациентов с тХПН в возрасте старше 50 лет, по данным 18-месячного ретроспективного анализа, составили лица с атероматозом почечных артерий [15]. В популяции лиц с АГ распространенность стеноза почечных артерий, требующего реваскуляризационных мероприятий, по данным разных исследований, составляет около 5 % [16–18]. Показана возможность почечного стеноза и у нормотензивных персон, т. е. повреждения почечных артерий могут быть причиной почечной патологии без подъема АД [19]. ИН часто выявляется у пожилых мужчин с ССЗ, СД, дислипидемией, патологией периферических сосудов, перенесших инсульт [20]. Атеросклероз почечных артерий часто встречается среди курильщиков. Злоупотребление никотином способствует более быстрому снижению почечной функции у этих лиц по сравнению с некурящими [21].

В исследовании *DRASTIC (Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative)* было проскринировано более 300 пациентов для определения предикторов гемодинамически значимой окклюзии почечных артерий (> 50 %). Таковыми оказались возраст, повышенный уровень ХС крови, другие васкулярные повреждения, сосудистый шум в брюшной полости [22]. Популяционное обследование более 800 жителей штата Северная Каролина в возрасте старше 65 лет, не имевших почечных заболеваний, продемонстрировало стеноз почечных артерий (> 60 %), по данным дуплексного ультразвукового сканирования (ДУЗС), у 6,8 % лиц. Эта находка чаще определялась у мужчин, была соотнесена с возрастом, уровнем ХС ЛПВП и уровнем САД [23]. Атеросклеротическое поражение почечных артерий в какой-то мере

можно рассматривать как выраженность и распространенность атеросклероза. У пациентов, подвергшихся коронарной ангиографии, можно выявить стеноз брюшной аорты и почечных артерий в 24 % случаев, билатеральный стеноз — в 7 % [24].

В распространенности ИН определенную роль играют и генетические факторы:

- этническая принадлежность — чаще у представителей белой расы по сравнению с чернокожими лицами [25], хотя последние исследования не выявили этих различий [23];
- ассоциация с полиморфизмом гена АПФ — у лиц с ИН чаще выявляется DD-вариант генотипа, связанный с сердечно-сосудистой и почечной патологией [26].

ИН — прогрессирующее заболевание. Прогрессирование процесса может вести не только к полной окклюзии сосудов, но и к необратимым почечным повреждениям. Риск прогрессирования строго детерминирован выраженностью и распространенностью (одно- или двусторонний) стеноза, сохранностью почечной функции к моменту диагностики [27]. Факторы риска атеросклероза (АГ, избыточная масса тела, мужской пол, гиперфибриногенемия, пожилой возраст, курение, дислиппротеинемия, сахарный диабет) поддерживают прогрессирование процесса. Наблюдение за 1214 пациентами с поражением почечных артерий в течение 2,5 лет позволило оценить возраст, женский пол, гипертензию, выраженность сердечной патологии в качестве независимых факторов прогрессирования [28]. Экспериментальные данные показали значимость индуцированной гиперлипидемии в развитии фиброза в стенозированной почке [29]. Билатеральный стеноз почечных артерий может развиться почти у 18 % пациентов с односторонним стенозом в течение 2 лет [30]. Снижение же фильтрационной функции почек при одностороннем процессе свидетельствует о паренхиматозном поражении контралатеральной почки [31]. Паренхиматозные почечные повреждения рассматриваются в качестве главной детерминанты почечной дисфункции и развития тХПН [32].

Сердечно-сосудистые события у больных с ИН определяют прогноз более значимо, чем тХПН. По данным исследователей, изучавших в течение 7,1 лет выживаемость пациентов со стенозом почечных артерий (> 50 %) относительный риск общей смертности составил 3,3, кардиоваскулярной — 5,7. Риск смертности этих больных был сопос-

тавим с риском смертности пациентов, подвергшихся хирургическому лечению по поводу рака толстой кишки [33]. ИН — предиктор высокой смертности независимо от того, проводилась ли реваскуляризация или нет [34]. Основные причины смерти — инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность [35].

Патогенез. Стеноз почечных артерий менее чем 50 % диаметра сосуда не рассматривается как гемодинамически значимый. Окклюзия, достигающая 70–80 %, определяется как критическая и ведет к выраженным изменениям кровотока [36]. При менее выраженном стенозе также показана возможность изменения внутрпочечной гемодинамики [37]. Центральный вопрос патогенеза ИН — каким образом стеноз почечных артерий ведет к структурному почечному повреждению — до конца не освещен.

Снижение почечного кровотока ведет к активации локальной ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы (РАС) и эндотелина-1, которая носит адаптивный характер для поддержания стабильной клубочковой фильтрации. Внутрпочечная гемодинамика изменяется таким образом, что ауторегуляция СКФ становится зависимой исключительно от действия АТ II на эфферентные артериолы. Активация гемодинамических и негемодинамических эффектов АТ II способствует развитию и прогрессированию почечной недостаточности за счет нарастания тубулоинтерстициального фиброза. Профибриногенное действие АТ II на ткань почек ведет к уменьшению массы функционирующих нефронов. Интермиттирующая гипоперфузия ведет к так называемому интерстициальному воспалению вследствие изменения полярности тубулярных клеток и их структуры и, возможно, индуцированию апоптоза эпителиальных клеток с триггерной ролью цитокинов, а также активации интерстициального фиброза. Закупорка микрососудов почек кристаллами ХС из атероматозных бляшек брюшной аорты и почечных артерий может привести к острой ситуации — острой почечной недостаточности (ОПН), обычно вследствие инвазивных процедур, травм, передозировки антикоагулянтами. Холестериновые кристаллы могут попасть и в артерии нижних конечностей, ветви брыжеечных артерий, сосуды головного мозга и сетчатки глаза.

Особый риск развития ОПН при билатеральном стенозе почечных артерий связан с применением препаратов, блокирующих эффекты АТ II: иАПФ и АРА. При окклюзии почечных артерий, когда вся масса нефронов подвергается гипоперфузии и СКФ зависит от действия

АТ II на эфферентные сосуды, действие этих препаратов снижает сопротивление постгломерулярных сосудов. Почечный кровоток при этом сохраняется, но резко снижается СКФ. Гемодинамически имеет место несоответствие ауторегуляции почечного кровотока и СКФ.

Последние исследования показали, что экспериментальный атеросклероз и гипоперфузия почек ведут к комплексу патологических явлений: оксидативному стрессу, дисфункции эндотелия, активации цитокинов, способствующих тубулоинтерстициальному повреждению, гибели эндотелиальных клеток, развитию фиброза интерстиция почек [38].

Атеросклеротические бляшки в почечных сосудах имеют ряд особенностей: более выраженное повреждение эндотелия, более быстрый рост бляшек, а также их уязвимость, ведущая к тромботической и холестериновой эмболии дистальных участков сосудов.

Снижение почечной функции при стенозе почечных артерий — почти всегда прерогатива атеросклеротического генеза заболевания. При фибромускулярной дисплазии, несмотря на такие же значимые гемодинамические изменения, связанные с активацией прессорных внутрипочечных механизмов, ХПН развивается редко. Фибромускулярная дисплазия развивается у лиц относительно молодого возраста в отсутствие другой патологии и менее выраженных факторов риска атеросклероза. Это позволило предположить, что структурные почечные повреждения, характерные для атероматоза почечных артерий — результат комплексного мультифакторного воздействия.

Гистологические изменения при ИН заключаются прежде всего в тубулярной атрофии, интерстициальном фиброзе, холестериновых отложениях в гломерулах и артериолах, в меньшей степени — гломерулярной атрофии, гломерулосклерозе. Макроскопически почки уменьшены в размерах, а в брюшной аорте и почечных артериях определяются выраженные атеросклеротические повреждения.

Паренхиматозные повреждения и почечная атрофия могут нарастать и в отсутствие прогрессирования стеноза почечных артерий. Возможно, в этом случае имеет значение дисфункция внутрипочечной микроциркуляции, особенно в кортикальном слое, дистальнее стеноза, принявшая характер системного процесса не только в пораженной почке, но и в почке с нестенозированной артерией [27].

Клинические особенности. Клиническими особенностями ИН являются:

– трудно контролируемая гипертензия;

- прогрессирующее снижение почечной функции;
- проявления генерализованного атеросклероза;
- повторные эпизоды диспноэ, связанные с застойной сердечной недостаточностью;
- ОПН на фоне приема иАПФ и АРА;
- сосудистый шум в брюшной полости или в боковом отделе.

АГ у больных с ИН трудно поддается терапии даже при использовании нескольких антигипертензивных средств (по меньшей мере, 3 препарата). Как правило, имеющаяся в этом возрасте эссенциальная АГ усугубляется при развитии и прогрессировании стеноза почечных артерий. Даже реваскуляризационные мероприятия могут только смягчить ее проявления, но не устранить их. АГ может быть злокачественной с поражением органов-мишеней, включая ГЛЖ, сердечную недостаточность, зрительные и неврологические нарушения, выраженную гипертоническую ретинопатию.

Ранняя «немая» фаза ИН, не сопровождающаяся значительным подъемом АД, почечной дисфункцией, может быть выявлена у лиц с ИБС, цереброваскулярной патологией, окклюзией сонных артерий, поражением периферических артерий [39]. ССЗ длительное время маскируют нарушение функции почек, а развивающаяся ХПН сама по себе становится проатерогенным фактором.

Необъяснимая медленно прогрессирующая азотемия у пожилых пациентов с признаками системного атеросклероза, с небольшой ПУ и отсутствием или незначительной выраженностью изменений в мочевом осадке подтверждает ИН. Односторонний стеноз почечной артерии не ассоциируется с повышением уровня креатинина крови. Когда же этот показатель нарастает более чем на 2 мг/дл у пациентов с ранее выявленным односторонним атероматозом почечной артерии, следует предположить двусторонний стеноз почечных артерий, патологию паренхимы почки или то и другое вместе [40].

ОПН развивается стремительно при критическом снижении перфузии, спровоцированном гиповолемией, инфузией контрастных веществ, передозировкой диуретиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), аминогликозидов, антигипертензивных препаратов, вызывающих системную дилатацию. Но наибольшее значение в развитии ОПН у этих пациентов имеет применение средств, блокирующих эффекты АТ II (иАПФ, АРА). Это особенно важно ввиду широкого применения этих препаратов, имеющих ведущее нефро-

и кардиопротективное значение в терапии прогрессирующей нефропатии и сердечной недостаточности. Повышение уровня креатинина более чем на 20 % в первые недели лечения иАПФ или АРА может указывать на стеноз почечных артерий и требует коррекции дозы или полной отмены препарата.

Выслушиваемый сосудистый шум в области живота, бокового отдела, паха, шеи может отражать выраженное атеросклеротическое изменение сосудов соответствующей локализации (почечных, сонных, бедренных).

Эмболии ветвей почечных артерий кристаллами ХС проявляется быстрым повышением АД, олигурией вплоть до анурии, микрогематурией, развитием аллергического тубулоинтерстициального нефрита, эозинофилией, увеличением СОЭ и повышением концентрации СРБ. При внепочечной локализации эмболов в артериях головного мозга возможны транзиторные ишемические атаки и инсульт, в артериях сетчатки — появляются ярко-желтые бляшки Холленхорста. Эмболия ветвей брыжеечных артерий может проявиться кишечной болью с тошнотой, рвотой, острой кишечной непроходимостью, иногда некрозом отдельных петель кишечника. При эмболии ветвей кожных артерий нижних конечностей развиваются сетчатое ливедо, трофические язвы.

Диагностика. Для диагностики ИН необходимы различные методы обследования. Это, прежде всего, визуализирующие методы. Кроме того, пациентов с атеросклеротическим стенозом почечных артерий необходимо обследовать для выявления и определения выраженности атеросклеротических осложнений иной локализации, оценки сердечно-сосудистых факторов риска и почечной функции. Своевременная идентификация атероматоза почечных артерий позволит своевременно начать адекватную терапию, предотвратить снижение почечной функции, повысить выживаемость пациентов.

ДУЗС почек признано методом скринингового обследования пациентов групп риска [41]. Достоинствами его являются неинвазивность и возможность многократного повтора при необходимости. ДУЗС позволяет выявить стеноз почечных артерий > 60 % диаметра. Недостатки метода — трудоемкость, зависимость результатов от квалификации оператора, продолжительность, затруднение проведения при наличии ожирения, метеоризма, асцита, невозможность дифференцировать стеноз и окклюзию, косвенная оценка состояния атероскле-

ротической бляшки. Критерии диагноза: пик систолической скорости кровотока >180 см/с (чувствительность — 94 %); соотношение между пиком систолической скорости кровотока в почечных артериях и пиком систолической скорости кровотока в брюшной аорте $> 3,5$.

Ангиография остается «золотым стандартом» для определения окклюзирующего поражения почечных артерий, несмотря на риск серьезных осложнений. Помимо сердечно-сосудистых, это еще и опасность нефротоксического действия применяемых контрастных веществ, особенно для лиц преклонного возраста и страдающих СД. Заслуживает внимания вопрос взаимодействия гипергликемии и нефротоксичных радиоcontrastных средств. Получены данные, что гипергликемия — фактор риска ОПН при использовании контрастных препаратов [42]. Патофизиология почечных повреждений, спровоцированных радио-препаратами, предполагает их вазоконстрикторный эффект на почечные сосуды, приводящий к гипоксии и прямому токсическому действию на канальцы. Клинические исследования показали снижение риска подобных осложнений при применении низкоосмолярных контрастных средств вместо высокоосмолярных, а также при достаточной гидратации организма. Однако даже в этом случае у больных СД осложнения развиваются в 3 раза чаще, чем у лиц без диабета [43].

Магнитно-резонансная ангиография может стать новым «золотым стандартом» визуализации стеноза почечных артерий, учитывая ее эффективность и безопасность. Применяемый в качестве контраста гадолиний не обладает нефротоксичностью. Этот метод хорошо визуализирует атеросклеротические бляшки в почечных артериях, его можно применять для распознавания ранних стадий поражения почек. Последние усовершенствования метода обеспечили улучшение качества изображения, высокую чувствительность, но он по-прежнему остается достаточно продолжительным и недоступным для лиц с пейсмейкерами, металлическими протезами, а также страдающих клаустрофобией.

Сравнение диагностической информативности различных методов с ангиографией почечных сосудов показало высокую чувствительность ДУЗС (88 %) и магнитно-резонансной ангиографии (98 %) [44].

Сцинтиграфия с каптоприлом используется у лиц с сохранной азотовыделительной функцией почек. Она позволяет не только эффективно диагностировать реноваскулярную гипертензию, но и предсказать снижение АД после интервенции. В ходе пробы СКФ оценивается по клиренсу радионуклида ($^{99}\text{Tc-MAG3}$) до и после ведения иАПФ. Ре-

нограмма свидетельствует о патологии, если выведение радиоактивной метки задерживается. Для проведения теста необходимы достаточная гидратация, отмена иАПФ или АРА, диуретиков, что может быть опасно для больных с сердечной недостаточностью. Кроме того, не до конца ясно, безопасен ли однократный прием каптоприла у лиц с риском выраженного стеноза почечных артерий.

Методы, оценивающие РАС, не обязательны у большинства пожилых пациентов с атероматозом почечных артерий и гипертензией, поскольку эта гипертензия у них не является ренинзависимой в отличие от пациентов с фибромускулярной дисплазией.

Позитронная эмиссионная томография, измеряющая метаболическую активность, помогает оценить функционирующую паренхиму почек (также как при ишемии миокарда).

Ишемическая нефропатия у больных СД

ИН потенциально рассматривается как причина неконтролируемой АГ и прогрессирующего снижения почечной функции у больных СД типа 2. При обследовании большой группы пациентов с генерализованным атеросклерозом, 50 % которых составляли больные СД типа 2, для оценки аорто-окклюзивных заболеваний и степени снижения кровотока в конечностях оказалось, что приблизительно у 40 % больных был ассоциированный стеноз почечных артерий — более чем у 50 % односторонний стеноз и у 30 % билатеральный [45].

В ряде работ [46, 47] еще в 1970–1980-е годы было отмечено, что стеноз почечных артерий у лиц с диабетом встречается чаще, чем в общей популяции, но редко определялся до вскрытия ввиду ограниченных возможностей неинвазивных скрининговых процедур того времени.

Предпринятый Р. Т. Sawicki и соавт. [48] анализ более 5000 протоколов патологоанатомического исследования умерших в период между 1980 и 1988 г. показал в группе с прижизненной диагностикой стеноза почечных артерий, что 73 % больных страдали АГ, а 53 % — СД почти исключительно типа 2. В общей группе частота стеноза составила 4,3 %, причем в 93 % случаев клинически не определенная. У больных СД типа 2 стеноз почечных артерий был в 2 раза чаще (8,3 %), еще чаще — у больных СД типа 2 с АГ (10,1 %). Билатеральный стеноз также чаще выявлялся у больных СД типа 2 по сравнению с лицами без диабета (43 и 30 % соответственно). Эти результаты убедительно по-

казали, что СД увеличивает риск ИН и что необходимы методы своевременной клинической диагностики, особенно в группе риска.

Высокая частота ИН (30,8 %) в структуре патологии почек у пожилых больных СД типа 2, клинически не диагностируемая, выявлена по данным аутопсии [49]. ИН, по данным А. В. Гордеева, заняла 2-е место после ДН среди причин, приведших к тХПН.

Стеноз почечных артерий у больных диабетом приводит к различным почечным изменениям, включая тубулогломерулярную атрофию, интерстициальное воспаление и фиброз, что выявляется только при биопсии почки [50–52].

Необходимость и возможность своевременной диагностики ИН у больных СД типа 2 подтверждены при ДУЗС почечных артерий [53]. В 16,3 % случаев обнаруживался выраженный стеноз почечных артерий ($\geq 70\%$), из них в 83 % — односторонний, в 17 % — билатеральный, в 11,7 % — с тотальным тромбозом. Это были, в основном, пожилые мужчины, получавшие инсулин, злоупотреблявшие никотином, со сниженной функцией почек, плохо контролируемой АГ, коронарной патологией.

С другой стороны, атеросклеротическое поражение магистральных сосудов, в частности сонных артерий, с большой вероятностью позволяет заподозрить у больных СД типа 2 ИН даже при отсутствии клинических проявлений [54].

Плохо контролируемая АГ у больных СД типа 2 диктует необходимость целенаправленного поиска поражения почечных артерий [55], особенно у пациентов, получающих для контроля АД 3 антигипертензивных средства и более. У них значительно чаще диагностируется ИН [56]. У этих пациентов стеноз почечных артерий — фактор риска быстрого снижения фильтрационной функции почек [57].

Высокая распространенность ИН при СД типа 2 может рассматриваться как результат вовлеченности почечных артерий в ускоренный генерализованный атеросклероз, в основе которого лежат метаболические, реологические и гемодинамические нарушения, во многом спровоцированные гипергликемией. Рост количества больных СД с ИН за счет повышения выживаемости и улучшения сердечно-сосудистого прогноза можно рассматривать, в какой-то мере, как результат медицинского прогресса. В свою очередь, хроническая ишемизация почек, наслаиваясь на ДН, безусловно, ускоряет развитие почечной недостаточности у больных СД типа 2.

Экспериментальные данные подтверждают, что гипергликемия повышает риск почечных повреждений ишемического генеза. Непродолжительная ишемия левой почки у крыс самцов линии Wistar со стрептозотоцининдуцированным диабетом была причиной необратимого снижения почечной функции вплоть до тХПН, тогда как у контрольных крыс без диабета в этой же ситуации функция почек полностью восстанавливалась в наблюдаемые сроки. Морфологические изменения у крыс с диабетом характеризовались атрофией канальцев, дилатацией сохранившихся канальцев, инфильтрацией интерстиция почек Т-лимфоцитами, макрофагами, моноцитами, а также фиброзом [58].

Эпизоды острой ишемии почек могут развиваться у больных в клинической ситуации, осложняющейся гиповолемией, в частности у лиц, подвергшихся хирургическому лечению. Ряд процессов, включая предоперационную и послеоперационную потерю жидкости и наркоз, приводят к уменьшению внутрисосудистого объема и, следовательно, к снижению почечного кровотока и СКФ. К этим явлениям особенно предрасположены больные СД. Интересные данные получены в результате проспективного рандомизированного контролируемого исследования больных хирургических отделений. Контроль гликемии у этих пациентов на уровне 4,4–6,1 ммоль/л интенсивной инсулинотерапией снижал частоту различных осложнений, в т. ч. постишемического повреждения почек на 40 % по сравнению с больными, имевшими гликемию на уровне 10,0–11,1 ммоль/л и начинавшими получать инсулин только при гликемии > 11,9 ммоль/л [59].

Сходные данные описаны в работе, где наблюдались больные СД с трансплантированной почкой [60].

Патофизиологические механизмы повышенного риска постишемических повреждений при СД до конца не выяснены. Внутриклеточный оксидативный стресс с повышенной продукцией супероксида в митохондриях лежит в основе большинства метаболических изменений при диабете [61]. Нефротоксичность свободных радикалов проявляется прежде всего повреждением канальцевого аппарата почек. При ишемии почки также подразумевается оксидативный стресс со всеми последствиями [40]. Возможный синергизм патологических эффектов гипергликемии и ишемии особенно опасен для почек, вообще очень чувствительных к оксидативному стрессу. Кроме того нарушенная продукция NO, являющегося мощным вазодилататором, а также цитотоксином, при диабете может еще более по-

вышать чувствительность к ишемическим повреждениям почек. Эти факторы, а также выраженность постшемических воспалительных реакций с триггерной ролью цитокинов, повышенная продукция эндотелинов, активация РАС способствуют тубулоинтерстициальным повреждениям, гибели эндотелиальных клеток, развитию фиброза интерстиция почек. Атеросклеротический стеноз почечных сосудов поддерживает хроническую ишемизацию почек, придавая ей необратимый характер. Поэтому у больных диабетом ИН является одним из факторов в прогрессировании ДН и снижения почечной функции.

Учитывая, что СД является значимым фактором риска ИН, необходим широкий скрининг с использованием неинвазивных методов, прежде всего у лиц старше 50 лет с АГ. Успех лечения больных СД типа 2 во многом зависит от своевременной диагностики часто проглядываемой ИН в комплексе с другими поражениями почек.

Лечение. Несмотря на интенсивные клинические исследования в последние 10 лет, подходы к лечению больных с атеросклерозом почечных артерий до конца не определены.

Основные цели при лечении больных с ИН — сохранение функции почек, контроль АД, воздействие на кардиоваскулярные факторы риска. Лечение, как и обследование пациентов, должно быть максимально индивидуализировано и учитывать следующие факторы: возраст, общее состояние, выраженность атеросклероза внепочечной локализации, оценка риска инвазивных процедур, вероятность оптимизации контроля АД и улучшение почечной функции после коррекции стеноза почечных артерий.

Основные методы лечения пациентов с ИН: консервативная терапия (антигипертензивные, гиполипидемические, антикоагулянтные средства); чрескожная транслюминальная ангиопластика — ЧТА (с реконструкцией просвета сосуда или без нее); хирургическая (открытая) реваскуляризация.

Рекомендации по ведению больных должны базироваться на клинической характеристике, оценке почечной функции, локализации повреждения, степени асимметрии почечного кровотока, наличии сопутствующей патологии. Если в результате неинвазивного исследования подтверждается стеноз почечных артерий, рекомендуется скинтиграфия для определения гломерулярной фильтрации в каждой почке.

Если пациент имеет односторонний стеноз, нормальную почечную функцию, симметричный кровоток, можно продолжить наблю-

дение, консервативную терапию с агрессивной модификацией факторов риска атеросклероза. У пациентов с односторонним стенозом и асимметричным кровотоком или билатеральным стенозом возможны ангиография и реваскуляризация в случае сохранной почечной функции. У пациентов с почечной недостаточностью предпочтительна магнитно-резонансная ангиография.

Прогрессирование почечной дисфункции, несмотря на успешные реваскуляризационные мероприятия, свидетельствует о том, что ИН — многофакторный синдром и необходимы постоянные комплексные усилия по воздействию на атеросклеротический процесс (отказ от курения, нормализация массы тела при ожирении, контроль гликемии, гиполипидемическая терапия статинами, антикоагулянты).

Достижения антигипертензивной терапии последних двух 10-летий связаны с широким применением иАПФ и АРА, имеющих особое значение для больных с ИН. Экспериментальные данные показали, что у крыс с односторонним клэмпом развитие гипертензии было отсрочено на фоне приема иАПФ, что подтверждает центральную роль АТ II в ранней фазе патологического процесса [36]. Снижают ли иАПФ и АРА прогрессирование стеноза почечных артерий, неизвестно, но сердечно-сосудистую смертность пациентов с атероматозом почечных артерий они снижают по сравнению с пациентами, не получающими этой терапии [62]. Учитывая, что многие пациенты с ИН страдают сердечной недостаточностью, ДН, при которой препараты этого действия являются препаратами 1-го ряда выбора и вызывают доказанный рено- и кардиопротективный эффект, необходима разработка безопасного и контролируемого режима их применения.

При билатеральном стенозе почечных артерий терапия иАПФ и АРА должна рассматриваться как причина повышения уровня креатинина крови. При умеренно выраженном одностороннем стенозе почечных артерий (< 60 %) и без повышения уровня креатинина крови в течение 1-го месяца наблюдения иАПФ оказались достаточно безопасными [63]. В этом случае целесообразно контролировать размер почек, поскольку возможно прогрессирование односторонней почечной атрофии, несмотря на общую стабильную почечную функцию. Следовательно, выявление одностороннего стеноза также важно, как и двустороннего при терапии иАПФ и АРА.

Для контроля АД при ИН можно применять и другие антигипертензивные препараты с учетом осложнений и сопутствующей патологии.

Эффективная гиполипидемическая терапия статинами должна рассматриваться как важный компонент консервативной терапии, способствующий регрессу процесса [64]. Эта терапия позволяет достичь стабилизации атеросклеротической бляшки в почечных артериях.

Прежде чем давать рекомендации о реваскуляризационных мероприятиях у больных ИН, следует учитывать следующие моменты: у 50 % пациентов заболевание не прогрессирует; реваскуляризация сопряжена с определенным риском; возможности консервативной терапии в последние годы значительно улучшились.

Наблюдение за большой группой американских пациентов со стенозом почечных артерий (> 70 %) показало развитие злокачественной гипертензии и/или снижение почечной функции только в 6 и 10 % случаев соответственно [36]. Аналогичное исследование в Европе, включавшее пациентов со «случайно» обнаруженным стенозом почечных артерий, показало незначительное снижение СКФ и ни одного случая тХПН в течение 9 лет наблюдения [65].

Своевременная диагностика, возможности консервативной терапии, направленной на модификацию факторов риска атеросклероза, позволяют у стабильных пациентов придерживаться выжидательно-наблюдательной тактики.

Техника реваскуляризации зависит от степени поражения брюшной аорты. ЧТА со стентированием предпочтительна при одно- или двустороннем стенозе без ассоциированного поражения брюшной аорты. В противном случае — хирургическая реваскуляризация. Стентирование показано пожилым больным с тяжелой ИБС, хронической сердечной недостаточностью и цереброваскулярными заболеваниями. Оно выполняется без общей анестезии и продолжительной госпитализации, дает хорошие результаты при дистальной локализации атеросклеротических повреждений. Проспективная оценка ЧТА в течение 12 мес. у пациентов со стенозом почечных артерий и прогрессирующим снижением СКФ показала, что интервенция может улучшить почечную функцию и отсрочить диализ [66]. Основным недостатком метода является частый рестеноз, хотя есть сообщения о его снижении при использовании новых модификаций стентов [12]. Развитие эндоваскулярной техники стентирования способствует снижению частоты рестеноза и острых осложнений процедуры.

Хирургическая реваскуляризация применяется при атеросклеротическом поражении устья почечных артерий или большой протя-

женности стеноза, окклюзии дистальных отделов почечных артерий, атеросклерозе брюшной аорты, рестенозе после ЧТА. Периоперативная летальность, по данным разных медицинских центров, составляет от 2,1 до 6,1 % при наложении обходного сосудистого шунта и от 1 до 4,7 % при почечной эндартерэктомии [67–69]. Факторами риска периоперативной летальности являются: необходимость аортальной реконструкции, выраженная азотемия в предоперационный период, необходимость двустороннего шунтирования, несостоятельность анастомоза, сердечная патология, неконтролируемая гипертензия, необходимость реконструкции аневризмы брюшной аорты.

Следует помнить о возможных редких осложнениях реваскуляризации, таких как инфаркт почки, холестериновая эмболия, ретроперитонеальная геморагия.

Эффективность реваскуляризации почечных артерий определяется улучшением анатомических, клинических и гемодинамических показателей.

Возможная обратимость ИН после радикального вмешательства при наличии ДН оспаривается. Ранние исследования показали, что реваскуляризация менее эффективна у больных СД по сравнению с лицами без диабета [70]. Разработка эффективных и более безопасных методов вмешательства позволила улучшить результаты лечения этих больных. В сравнительном исследовании не выявлено достоверных различий между больными СД и без него в контроле АД, СКФ, частоте рестеноза после ЧТА при длительном наблюдении [71].

Исследования, проспективно оценивающие эффект сосудистой интервенции у больных с ИН, немногочисленны и противоречивы. По данным ряда авторов, ангиопластика без стентирования дает скромные результаты по контролю АД при сравнении с консервативной терапией [72, 73]. При билатеральном стенозе ЧТА более эффективна в контроле АД и почечной функции по сравнению с консервативной терапией, но сопровождается у ряда пациентов осложнениями [16]. Подобные результаты привели некоторых исследователей к признанию консервативной терапии как основной для пациентов с ИН [74].

Мультицентровое исследование, оценивающее эффективность стентирования у 1054 пациентов с ИН, показало достоверное снижение САД и ДАД, уровня креатинина, уменьшение количества принимаемых антигипертензивных средств, хорошую выживаемость больных с исходно нормальной или умеренно сниженной почечной функцией. Вы-

живаемость была значительно сниженной у больных с двусторонним стенозом и исходно выраженной ХПН [75]. Возможно, более ранняя диагностика и адекватная реваскуляризация до развития ХПН предотвращают почечную дисфункцию и улучшают выживаемость пациентов с ИН. Своевременное стентирование способно снизить смертность от сердечно-сосудистых событий среди больных с атероматозом почечных артерий, когда СКФ > 40 мл/мин [35]. Сопоставление ЧТА со стентированием и ЧТА без него показывает лучший анатомический эффект при стентировании без значимых различий в контроле АД и почечной функции [17]. Имеющиеся к настоящему времени малые проспективные исследования не могут предоставить достаточной информации о выживаемости пациентов с ИН после реваскуляризации. Необходимость выработки стандарта лечения пациентов с атеросклеротическим стенозом почечных артерий на основании результатов проспективных рандомизированных исследований не вызывает сомнений [76].

Стартовавшее в апреле 2004 г. большое исследование *CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions)* призвано определить, снизит ли эндоваскулярное стентирование у рандомизированных пациентов с атеросклеротическим стенозом почечных артерий сердечно-сосудистые события, летальность и тХПН при подключении к стандартизированной консервативной терапии. Исследование предполагает рандомизировать более 1000 пациентов для того, чтобы добиться достаточно убедительного ответа на этот вопрос. Результаты исследования помогут клиницистам определить риск и преимущества интервенции индивидуально для каждого пациента с этой патологией.

На сегодняшний день очевидна необходимость признания распространенности снижения почечной функции у пациентов вследствие атеросклеротического поражения почечных артерий. Проблемы этих пациентов требуют незамедлительных исследований. Основное внимание до сих пор было сфокусировано на природе атеросклероза и эффектах восстановления сосудистой проходимости. Среди последних основное внимание уделялось контролю АД как основного показателя почечной функции. Современные интересы исследователей должны быть расширены изучением ранних стадий заболевания, механизмов, индуцирующих паренхиматозные почечные повреждения, вопросов клинической идентификации, прогрессирования процесса, а также разработкой стандартов консервативной и эндоваскулярной

терапии. Понимание патофизиологических механизмов развития ИН позволит принять превентивные меры воздействия на факторы риска, а дальнейшая оптимизация методов лечения улучшит не только почечный, но и сердечно-сосудистый прогноз этих больных.

7.3. ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ

ДР представляет собой микрососудистое осложнение СД с поражением сосудов сетчатки с развитием микроаневризм, кровоизлияний, экссудативных изменений, макулопатией и пролиферацией новообразованных сосудов на глазном дне. Все выше перечисленные изменения в конечном итоге приводят к частичной или полной потере зрения.

Частота потери зрения при СД в 20 раз выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. Согласно данным эпидемиологического исследования WESDR (*Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy*), через 20 лет от начала заболевания полная потеря зрения наступает приблизительно каждого 30-го больного СД типа 1 и каждого 40-го с СД типа 2 [77].

ДР проходит несколько этапов развития. Современная классификация стадий развития ДР по Е. М. Kohner и М. Porta (1992) представлена в табл. 7.5.

Таблица 7.5. Стадии развития ДР

Стадия ДР	Изменения сосудов сетчатки
Непролиферативная (ДР 1) (без макулопатии)	Единичные микроаневризмы Точечные геморрагии Твердые экссудаты
Непролиферативная (ДР 1) (с макулопатией)	То же + макулопатия (экссудативная, отечная, ишемическая)
Препролиферативная (ДР 2)	Обширные кровоизлияния Мягкие экссудаты Микро- и макроаневризмы
Пропролиферативная (ДР 3)	Новообразованные сосуды Ретинальные геморрагии Фиброзные изменения Кровоизлияния преретинальные и в стекловидное тело Отслойка сетчатки, рубец радужки

В первые 5 лет после дебюта диабета ДР развивается редко. Частота ее быстро возрастает между 10 и 15 годами от начала СД и вновь снижается после 30 лет болезни.

Эпидемиология ДР несколько различается при СД типа 1 и 2. При СД типа 1 частота ДР любой стадии при длительности СД более 20 лет достигает почти 100 % при этом в 50 % развивается пролиферативная стадия (табл. 7.6).

При СД типа 2 через 20 лет от дебюта частота любой стадии ДР составляет 80–90 %, при этом в качестве основной причины потери зрения выступает не столько пролиферативная ДР (до 20 %), сколько отечная макулопатия.

По данным ретроспективного анализа сосудистых осложнений у больных СД типа 1 и 2 с длительностью заболевания более 20 лет, проведенного в ГУ ЭНЦ РАМН, частота ДР любой стадии также составляла 95–97 %. Распределение ДР по стадиям при обоих типах СД было приблизительно одинаковым [80].

Ключевую роль в развитии ДР играют хроническая гипергликемия и связанные с ней биохимические нарушения: увеличенное образование сорбитола, неферментативное гликозилирование структурных белков капилляров сетчатки, повышение окислительного стресса и др. Компенсация углеводного обмена позволяет снизить частоту ДР и избежать потери зрения. Об этом свидетельствуют данные крупномасштабных исследований DCCT (у больных СД типа 1) и UKPDS (у больных СД типа 2). Согласно данным DCCT [78], снижение уровня HbA_{1c} до 7 % привело к уменьшению риска ДР на 76 %, а риска прогрессирования ДР — на 53 %. В исследовании UKPDS [79] снижение уровня HbA_{1c} на 1 % (от 8 до 7 %) сопровождалось уменьшением риска ДР в течение 12 лет на 21 % и снижением риска диабетической катаракты на 24 %.

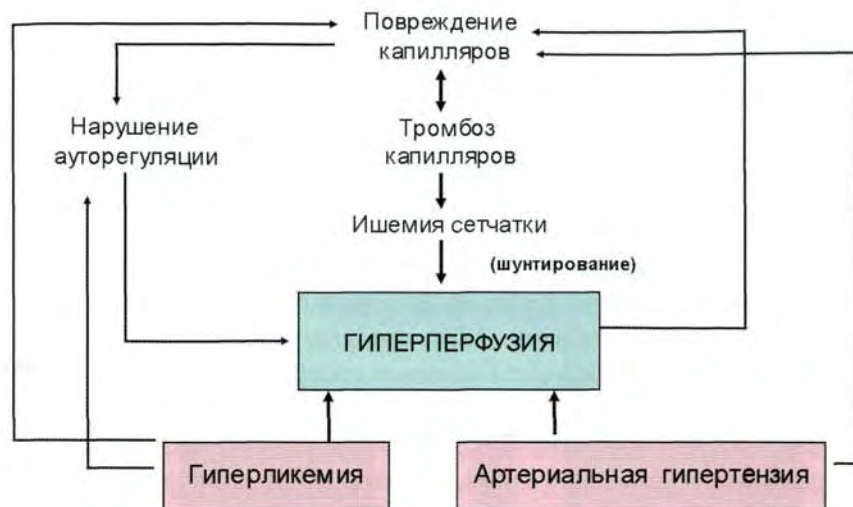
Таблица 7.6. Частота ДР при СД типа 1 (суммарно по данным исследования WESRD, EURODIAB)

Длительность СД	Частота ДР любой стадии, %	Частота пролиферативной стадии ДР, %
5–10 лет	До 20	3–5
10–20 лет	70–80	20–30
Более 20 лет	97–100	50–60

Основным методом лечения ДР является лазерфототокоагуляция сосудов сетчатки. Показанием для ее проведения являются все стадии ДР, однако эффективность этой процедуры максимальна на ранних стадиях ДР (непролиферативной и препролиферативной). По данным ГУ ЭНЦ РАМН [80], лазерфототокоагуляция сосудов сетчатки позволила стабилизировать микрососудистые изменения на глазном дне у 95 и 85 % больных с ДР 1-й и 2-й стадии соответственно. При ДР 3-й стадии стабилизация процесса была достигнута у 65 % больных. Из них у 20 % наблюдалось частичное рассасывание твердых экссудатов и преретинальных кровоизлияний, уменьшался отек сетчатки. Процедуру лазерфототокоагуляции необходимо проводить на фоне оптимальной и стабильной компенсации углеводных нарушений во избежание осложнений.

Роль АГ в развитии ДР

Осознание роли АГ в развитии и прогрессировании ДР открывает для клиницистов новые возможности оказания лечебной и профилактической помощи больным СД, имеющим прямую угрозу потери зрения. Безусловно, пусковым моментом в развитии ДР является гипергликемия. Именно длительное токсическое воздействие глюкозы нарушает эндотелиальную выстилку капилляров сетчатки, что приводит к утолщению базальной мембраны капилляров, потере перicyтов и нарушению плазморетинального барьера. Кроме того, гипергликемия способствует нарушению ауторегуляции тонуса капилляров глазного дна, что приводит к повышению перфузии (гиперперфузии) сетчатки [81]. Ауторегуляция тонуса ретинальных капилляров необходима для поддержания в них стабильного кровотока при перепадах перфузионного давления. В норме при повышении АД сосуды сетчатки спазмируются, а при снижении АД — расслабляются, что сохраняет кровоток в самих капиллярах относительно стабильным. Длительное воздействие гипергликемии приводит к потере барорецепторной чувствительности сосудов к изменению кровяного давления, в связи с чем повышенное АД беспрепятственно передается на сосуды сетчатки, вызывая в них гиперперфузию и высокое гидравлическое давление [82]. Это «давление сдвига» оказывает механическое воздействие на стенки сосудов, усиливая их повреждение. В то же время, если повреждение капилляров приводит к их тромбозу и ишемии сетчатки, то соседние капилляры компенса-



Адаптировано из Gillow J.T. et al., Brit.J. Ophthalmol, 1999.

Рис. 7.5. Роль ретиальной гиперперфузии в развитии ДР

торно расширяются, вновь способствуя поддержанию гиперперфузии сосудов глазного дна (рис. 7.5).

В клинической практике ретиальное перфузионное давление (РПД) рассчитывается по формуле, включающей данные среднего АД ($АД_{ср}$) в плечевой артерии и величину внутриглазного давления (ВГД), которое противодействует РПД:

$$РПД = \frac{2}{3} АД_{ср} - ВГД.$$

Зависимость РПД от $АД_{ср}$ не носит линейного характера. Так, увеличение $АД_{ср}$ на 25 % приводит к увеличению РПД на 40 %. Именно поэтому даже незначительные изменения АД так опасны в отношении риска ДР.

В норме РПД не должно превышать 50 мм рт. ст. Более высокие значения РПД сопровождаются 5–6-кратным увеличением риска пролиферативной ДР и отека макулы [83].

Косвенным подтверждением гиперперфузионной гипотезы поражения сосудов сетчатки служит тот факт, что ДР прогрессирует медленнее при умеренном стенозе сонных артерий, когда ретиальный

кровоток снижен [81], а также при повышенном внутриглазном давлении.

Метаболические и гемодинамические факторы ДР тесно взаимосвязаны. В эксперименте показано, что выраженная гипергликемия приводит к увеличению ретинального кровотока, компенсация углеводных нарушений способствует быстрой нормализации кровотока в сосудах сетчатки [84].

Роль АГ как фактора риска развития и прогрессирования ДР была установлена достаточно давно. М. А. Testa и соавт. [85] показали, что даже небольшое увеличение АД в пределах нормальных значений (от 130/80 до 140/90 мм рт. ст.) ускоряет прогрессирование ДР у больных СД типа 1. При СД типа 1 развитие и прогрессирование ДР в большей степени коррелирует с уровнем ДАД [86]. Так, крупнейшее исследование WESDR [87] показало, что при СД типа 1 высокое ДАД является таким же мощным фактором риска ДР, как и неудовлетворительная компенсация углеводного обмена. Наличие АГ в дебюте заболевания сопровождалось увеличением риска пролиферативной ДР на 91 %. Наименьший риск ДР отмечается при ДАД ≤ 75 мм рт. ст. При СД типа 2 более тесные связи ДР установлены с уровнем САД. Детальный анализ исследования UKPDS [88] показал, что риск ДР при уровне САД ≥ 140 мм рт. ст. почти в 3 раза выше, чем при < 125 мм рт. ст. В вышеупомянутом исследовании WESDR установлено, что при СД типа 2 повышение ДАД увеличивает риск отека макулы через 4 года от начала заболевания на 330 % при дебюте СД в молодом возрасте и на 210 % — при дебюте СД в пожилом возрасте [89].

В нашем исследовании в ГУ ЭНЦ РАМН с ретроспективным анализом около 300 больных СД типа 1 и 2, наблюдавшихся более 20 лет, показано, что не только уровень АД, но и длительность АГ повышает риск ДР. Так, в группе больных с длительностью АГ более 5 лет относительный риск пролиферативной стадии ДР был в 1,5 раза выше по сравнению с пациентами, у которых длительность АГ не превышала этого срока [90].

Чтобы наиболее убедительно доказать роль АГ в развитии ДР, необходимо было провести клинические исследования, в которых адекватный контроль АД смог бы повлиять на скорость прогрессирования ДР. И такие доказательства были получены. К настоящему времени завершены 3 рандомизированных клинических исследования, в которых наряду с другими конечными точками анализировались часто-

та развития и темп прогрессирования ДР в зависимости от качества контроля АД.

Исследование UKPDS 33 и 38 [79, 91] ставило целью определить, что эффективнее — контроль гликемии или контроль АД — в профилактике прогрессирования макро- и микрососудистых осложнений у больных СД типа 2, в т. ч. и ДР. В качестве антигипертензивных средств применяли иАПФ каптоприл и ББ атенолол. Через 7 лет наблюдения было показано, что при снижении АД от исходного 160/94 до 144/82 мм рт. ст. количество больных с прогрессированием ДР уменьшилось на 34 %, а через 9 лет — на 47 %. Потребность в лазерфотokoагуляции сосудов сетчатки снизилась на 35 %, в основном за счет наиболее ощутимого снижения частоты отека желтого пятна. Суммарно риск микрососудистых осложнений СД (ДР и ДН) при снижении САД на 10 мм рт. ст. и ДАД на 5 мм рт. ст. уменьшился на 37 %, а при снижении уровня HbA1c на 1 пункт (от 8 до 7 %) — только на 30 %. Следовательно, превентивная эффективность контроля АД была независима от эффективности контроля гликемии. Таким образом, при СД типа 2 адекватная коррекция уровня АД способна остановить прогрессирование микрососудистых осложнений, включая ДР, и сохранить зрение больным.

Исследование ABCD (*Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes*) [92] также оценивало влияние интенсивного контроля АД на прогрессирование микрососудистых осложнений у больных СД типа 2. Сравнивали два режима терапии: иАПФ эналаприл (5–40 мг/сут) и антагонист кальция (АК) нисолдипин (10–60 мг/сут). В этих группах было достигнуто АД в среднем 132/78 мм рт. ст. В группе сравнения (где проводилась менее интенсивная антигипертензивная терапия) уровень АД составлял в среднем 138/86 мм рт. ст. (при этом уровень ДАД не превышал 89 мм рт. ст.). Через 5 лет наблюдения риск прогрессирования ДР не различался в группах интенсивного и стандартного контроля АД, а также в группах с эналаприлом и нисолдипином. Различия в результатах, полученных в исследованиях UKPDS и ABCD в отношении прогрессирования микроангиопатий (и в частности, ДР), объясняют несколькими причинами:

- меньший срок наблюдения в исследовании ABCD (5 и 9 лет);
- меньшее снижение уровня САД в процессе лечения в исследовании ABCD (на 6 и 16 мм рт. ст.);
- худший гликемический контроль в исследовании ABCD.

Предполагают, что при СД типа 2 существует порог чувствительности микроциркуляторного русла к уровню АД, ниже которого исчезает превентивное воздействие антигипертензивной терапии на прогрессирование микроангиопатий. По-видимому, при СД типа 2 таким порогом является АД < 140/90 мм рт. ст.

В отличие от СД типа 2 при СД типа 1 такого порога не существует. Об этом убедительно свидетельствуют результаты завершившегося исследования EUCLID [93]. Это исследование впервые поставило задачу оценить возможности первичной и вторичной профилактики ДР с помощью иАПФ лизиноприла у больных СД типа 1 с нормальным АД. Параллельно оценивалась нефропротективная активность препарата. Через 2 года наблюдения у больных, получавших лизиноприл, риск первичной ДР был на 50 % ниже, а риск прогрессирования ДР — на 82 % ниже по сравнению с пациентами на плацебо. Одновременно отмечалось и снижение экскреции альбумина с мочой на 46 % в группе больных с МАУ. При этом качество контроля гликемии между группами на лизиноприле и плацебо не различалось. Безусловно, защитный эффект иАПФ в данном исследовании нельзя объяснить его антигипертензивным действием, поскольку между группами отмечалась лишь незначительная разница в уровне ДАД, равная 3 мм рт. ст. В то же время профилактическое воздействие иАПФ в отношении ДР и ДН косвенно подтверждает гипотезу о гиперперфузионном механизме повреждения сосудов сетчатки и почечных клубочков, поскольку именно эта группа препаратов способна устранять гиперперфузию тканей даже при нормальном уровне АД. Эти препараты также обладают дополнительными негемодинамическими свойствами — антипролиферативными и антиокислительными [94], что усиливает органопротективный эффект иАПФ.

В настоящее время проводится широкомасштабное международное клиническое рандомизированное исследование *DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials)* с целью определить, могут ли блокаторы АТ₁-рецепторов (кандесартан) обеспечить первичную профилактику ДР у больных СД типа 1 с нормальным АД и профилактику прогрессирования ДР у больных с СД типа 1 и 2 вне зависимости от исходного уровня АД [95]. Программа включает более 5 тыс. больных СД и рассчитана на 3 года лечения. Результаты планируется получить к 2007 г.

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнений необходимость тщательного контроля АД не только для профилактики сердечно-сосудистых осложнений СД, но и для предупреждения развития и быстрого прогрессирования ДР. Остается открытым вопрос, имеет ли принципиальное значение, какую именно группу антигипертензивных препаратов выбрать для наиболее эффективной профилактики ДР. Исследования ABCD и UKPDS не показали принципиальных различий в выборе препарата, однако исследование EUCLID продемонстрировало очевидные преимущества ИАПФ. Проводимое в настоящее время исследование DIRECT, основанное на применении препарата из группы АРА, позволит приблизить ответ на этот вопрос.

7.4. КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Под термином «кардиоренальный синдром» понимают патологию сердечно-сосудистой системы, причинно связанную с поражением почек.

Роль патологии почек как самостоятельного фактора риска в развитии и прогрессировании атеросклероза стала интенсивно обсуждаться лишь в последние 10 лет, поэтому и термин «кардиоренальный», или «нефрокардиальный», синдром также появился лишь в последние годы. Установлено, что патология почек приводит к более быстрому прогрессированию атеросклеротических изменений сосудов, что нельзя объяснить только традиционными факторами риска, такими как АГ, дислипидемия, ожирение, курение и др.

Несомненный интерес представляет изучение нефрокардиальных взаимоотношений при СД, поскольку практически у каждого третьего больного как СД типа 1, так и 2 развивается ДН. В настоящее время при оказании своевременной нефрологической помощи больные СД погибают не от уремической интоксикации, а именно от сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз крупных магистральных сосудов). Только 30 % летальных исходов у больных СД типа 1 и 5 % — у больных СД типа 2 обусловлены ХПН, в то время как ведущей причиной смертельного исхода являются сердечно-сосудистые катастрофы [96].

В течение последних 5 лет на базе отделения диабетической нефропатии ЭНЦ РАМН проводилась работа по изучению нефрокардиальных взаимосвязей у больных СД типа 1 и 2. Наибольший интерес представляет собой изучение этого синдрома у молодых больных СД типа 1 с ДН, у которых отсутствуют традиционные факторы риска сердечно-сосудистой патологии (пожилой возраст, дислипидемия, ИР и др.), что позволяет оценить значение самой патологии почек в развитии этого синдрома. Детальное кардиологическое обследование больных СД типа 1 с использованием не только рутинных методов регистрации ЭКГ, но и стресс-ЭКГ тестов показало, что даже у молодых пациентов (в возрасте 25–30 лет) ИБС развивается достаточно часто и это зависит от выраженности диабетического поражения почек. Так, по данным нашего исследования, на стадии МАУ ИБС выявлялась у 13 % больных, на стадии ПУ — у 33 %, на стадии ХПН — у 53 % пациентов [97].

Установлено, что частота сердечно-сосудистых осложнений определяется рядом параметров, характеризующих функциональное состояние почек: величиной экскреции белка с мочой, СКФ, уровнем креатинина сыворотки крови. Данные эпидемиологических исследований показали, что при СД обоих типов риск преждевременной сердечно-сосудистой смертности повышен в 2–3 раза на стадии МАУ и в 9–10 раз на стадии ПУ по сравнению с лицами без СД и без патологии почек, соотнесенных по полу и возрасту [98]. Крупное популяционное исследование WESDR, включавшее больных СД типа 2, показало, что риск сердечно-сосудистой смертности в 2,2 раза выше в группе с МАУ и в 3,7 раза выше в группе с ПУ по сравнению с больными без поражения почек даже при стандартизации больных по всем традиционным факторам риска ИБС: возрасту, полу, уровню гликемии, дозе инсулина, уровню АД, наследственности по ИБС [99]. Исследование HOPE [100], включавшее лиц в возрасте старше 55 лет с факторами риска ИБС, также продемонстрировало в 2 раза большую частоту сердечно-сосудистой смертности у лиц с МАУ по сравнению с больными без патологии почек. Это соотношение выявлялось как у пациентов без СД, так и у больных СД типа 2.

Степень ПУ также имеет значение в определении сердечно-сосудистого прогноза. В исследовании Н. Miettinen и соавт. [101] показано, что летальность от ишемической болезни сердца и инсульта у больных сахарным диабетом типа 2 с ПУ > 300 мг/л в 2 раза выше, чем у больных с ПУ < 150 мг/л (рис. 7.6).

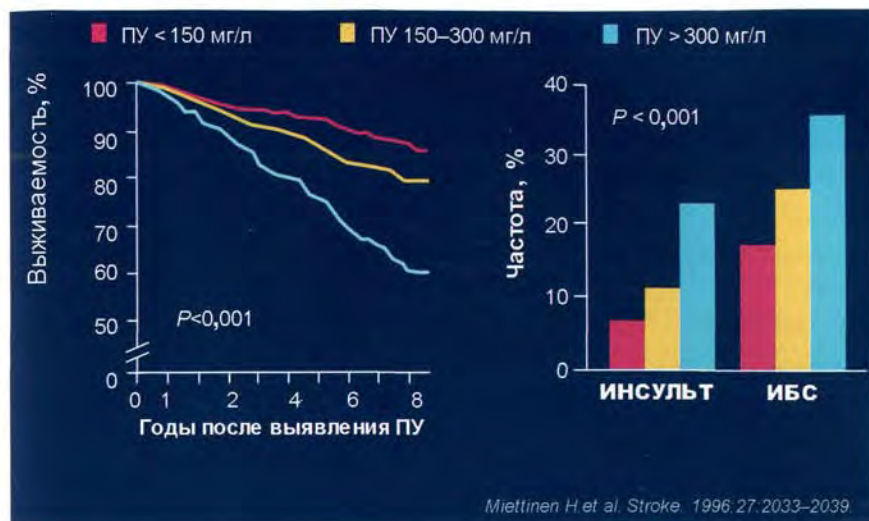


Рис. 7.6. ПУ как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений при СД типа 2

В вышеупомянутом исследовании HOPE рассчитали, что при увеличении экскреции альбумина с мочой на каждые 0,4 мг/ммоль креатинина частота сердечно-сосудистых событий увеличивается на 5,9 %, общей смертности — на 6,8 %, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности — на 10,6 % [100].

Исследование HOPE [102] также продемонстрировало четкую зависимость между уровнем креатинина сыворотки крови ($Kp_{\text{сыв}}$) и сердечно-сосудистой смертностью: через 4 года наблюдения инфаркт миокарда или инсульт развились у 22 % лиц с умеренной ХПН (уровень $Kp_{\text{сыв}}$ от 1,4 до 2,3 мг%) и только у 15 % лиц без ХПН ($Kp_{\text{сыв}} < 1,4 \text{ мг%}$), т. е. относительный риск летальности в группе с ХПН был на 43 % выше, чем в группе с нормальной фильтрационной функцией почек (табл. 7.7).

При развитии тХПН, требующей постоянной диализной терапии, сердечно-сосудистая смертность возрастает во много раз. Установлено, что 25–35-летний больной с тХПН имеет такой же риск сердечно-сосудистой смертности, как и 80-летний человек в общей популяции [103]. По статистическим данным о летальности больных на диализе в США (USRDS) за 1994–1996 гг., сердечно-сосудистые причины смертности в 10–30 раз превышают общепопуляционные значения (табл. 7.8) [103].

Таблица 7.7. Сердечно-сосудистые события и фильтрационная функция почек (по данным исследования HOPE [102])

Событие	$Kp_{\text{сыв}} \geq 1,4$ и $< 2,3$ мг, % (n = 980)	$Kp_{\text{сыв}} < 1,4$ мг, % (n = 8307)	p
Острый инфаркт миокарда	16,3	10,5	< 0,001
Инсульт	5,0	4,0	НД
Сердечно-сосудистая смертность	11,4	6,6	< 0,001
Смертность в целом	17,8	10,6	0,007
Сердечная недостаточность	6,0	2,9	0,012
Реваскуляризация	19,6	16,9	НД

Примечание: НД — недостоверно.

Таблица 7.8. Среднегодовая сердечно-сосудистая смертность (%) в общей популяции и у лиц при лечении диализом (при исключении факторов возраста и расы)

Характеристика популяции	Больные без СД	Больные с СД
Общая популяция	0,26	0,8
Гемодиализ	7,78	11,09
Перитонеальный диализ	7,09	13,22

Какие же дополнительные факторы риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности несет в себе патология почек? Их можно объединить в несколько групп:

1. Факторы, связанные с повышенной проницаемостью почечных мембран (МАУ и ПУ).
2. Активация РАС почек (гиперсекреция АТ II).
3. Почечная АГ.
4. Почечная анемия, связанная со сниженным синтезом эритропоэтина.
5. Накопление токсических метаболитов и уремических токсинов вследствие их сниженного почечного клиренса.

Микроальбуминурия. Этот показатель является наиболее ранним маркером поражения почек при сахарном диабете и представляет собой высокоселективную экскрецию альбумина с мочой в диапазоне от 30 до 300 мг/сут, не выявляемую рутинными методами исследо-

вания мочи. В настоящее время МАУ — общепризнанный маркер не только повреждения почечной ткани, но и фактор риска ССЗ. Так, в крупномасштабном популяционном исследовании, включавшем более 2000 обследуемых лиц, с длительностью наблюдения более 10 лет, установлено, что относительный риск ИБС у пациентов с МАУ в 2,0–2,5 раза выше, чем у лиц с нормальной экскрецией альбумина [104]. Такое соотношение риска сохранялось при равной степени АГ, гиперхолестеринемии и одинаковом возрасте пациентов. По результатам исследования МАУ заняла 2-е место после курения в рейтинге риска ИБС, опережая гиперхолестеринемию (> 7 ммоль/л) и АГ (САД > 160 мм рт. ст.).

Причина столь высокой атерогенности МАУ не вполне ясна. Предполагают несколько версий, объясняющих высокую ассоциацию МАУ с развитием атеросклероза:

1. МАУ является маркером повышенной проницаемости мембран всего сосудистого русла.
2. МАУ ассоциирована с маркерами воспаления.
3. МАУ отражает генерализованную дисфункцию эндотелия.

Предполагают, что МАУ при СД может быть как маркером, так и следствием дисфункции эндотелия сосудов, приводящей к повышенной проницаемости сосудистой стенки для форменных элементов крови, а также белков, липидов и других компонентов плазмы [105] (рис. 7.7).



Рис. 7.7. Изменение проницаемости базальной мембраны сосудов при СД

Доказательства повышенной проницаемости макромолекул через стенку сосудов при СД типа 2 были получены при внутривенном введении больным меченого ^{125}I -альбумина и меченых ЛПНП (^{131}I -ЛПНП), после чего в течение часа оценивали исчезновение радиометки из кровотока [106]. Результаты исследования показали, что у больных СД типа 2 отмечается высокое транскапиллярное просачивание как альбумина, так и ЛПНП. Полученные данные демонстрируют сверхвысокую проницаемость стенки сосудов при СД, поскольку молекулы ЛПНП имеют в 3 раза большие размеры, чем молекулы альбумина. Проникающие через стенку сосуда белки и липиды дополнительно травмируют эндотелиальную выстилку сосудов, что приводит к активной экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелия и инициации воспалительной реакции с последующим формированием атеромы в месте отложения ЛПНП в интиме сосуда.

Наши исследования показали, что МАУ непосредственно ассоциирована с маркерами дисфункции эндотелия (эндотелином-1, vWf, нарушением синтеза NO) [97, 107] и маркерами воспаления. Так, у больных СД типа 1 стадия МАУ сопровождалась повышенной экспрессией адгезивных молекул ICAM-1 и E-селектина в 1,5–2 раза по сравнению с нормой [108]. Эти молекулы служат маркерами активированного эндотелия сосудов и участвуют в воспалительной реакции в стенке сосудов. Кроме того, начиная со стадии МАУ, достоверно увеличивалась концентрация СРБ [97] — признанного маркера воспаления и атерогенеза [109]. У больных СД типа 2 нами было обнаружено также увеличение экспрессии адгезивных молекул и концентрации СРБ, максимально выраженное у пациентов с сосудистыми осложнениями. При этом активность указанных воспалительных маркеров прямо и достоверно коррелировала с толщиной ТИМ общей сонной артерии, являющейся маркером атеросклероза [110]. Таким образом, нами получены косвенные доказательства участия активированного эндотелия и маркеров воспаления в развитии атеросклероза, начиная со стадии МАУ.

Гиперактивация почечной РАС

Почечная РАС играет важную роль в развитии нефрокардиального синдрома при СД. Гиперактивность РАС отмечается при СД обоих типов и характеризуется, прежде всего, избыточной секрецией сильнейшего вазоактивного пептида — АТ II. Этот пептид оказывает

мощное патологическое воздействие на те органы, в которых высока его тканевая активность (почки, сердце, эндотелий сосудов). Клетки этих тканей, с одной стороны, способны сами продуцировать или захватывать ренин и ангиотензиноген, с другой — содержат АПФ и рецепторы к АТ II. Следовательно, эти клетки являются одновременно и источником образования АТ II, и мишенью для его действия. Такая локальная РАС не зависит от концентрации циркулирующего ренина плазмы и может быть высоко активной даже при его низком содержании в крови [111].

АГ при СД типа 1 является прямым следствием гиперактивации почечной РАС. При СД типа 2 почечный компонент в развитии АГ уступает метаболическим причинам (синдрому ИР). По данным наших исследований [2], АГ развивается у 20 % больных СД типа 1 на стадии МАУ, у 50–70 % — на стадии ПУ и у 70–100 % — на стадии ХПН. При СД типа 2 АГ может предшествовать его дебюту. Частота АГ в дебюте СД составляет около 50 %, на стадии ПУ и ХПН — 90–100 %. Важное значение в развитии патологии сердечно-сосудистой системы при СД имеет не только повышение средних значений АД, но и нарушение суточного ритма АД. В норме средние значения АД в ночное время должны быть на 10–20 % ниже средних дневных значений. Как в нашем исследовании, так и в более ранних работах других авторов [112] показано, что при СД типа 1 суточный ритм АД изменяется даже у больных с нормальным АД при отсутствии нефропатии. Так, нами выявлено (рис. 7.8), что среди больных СД типа 1 при отсутствии ДН (при НАУ) 33 % относятся к лицам с недостаточным снижением АД в ночные часы (нон-дипперы). На стадии МАУ их количество возрастает до 58 %, а количество лиц с нормальным профилем АД (дипперы) снижается до 23 %. На стадиях ПУ и ХПН дипперы вовсе отсутствуют и доминируют лица с ночным повышением АД (найт-пикеры): 37 и 60 % соответственно [97].

Установлено, что отсутствие снижения АД в ночные часы, а особенно его ночное повышение, сопряжено с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. По данным японского исследования Ohasama [113], у нон-дипперов относительный риск смертности от сердечно-сосудистых причин и от инсульта возрастает в 2,6 и 2 раза, а у найт-пикеров — в 3,7 и 3,9 раза соответственно. Поэтому, безусловно, больные СД с любой стадией поражения почек (даже с самой ранней стадией — МАУ) относятся к категории высокого риска сердечно-сосудистой смертности.



Рис. 7.8. Суточный ритм АД на разных стадиях ДН

Почечная анемия

В последние годы почечная анемия стала рассматриваться как самостоятельный независимый фактор риска прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений, приводя к повышению сердечного выброса, ГЛЖ, сердечной недостаточности и высокой сердечно-сосудистой смертности [114] (рис. 7.9).

Причиной почечной анемии является снижение почечной продукции эритропоэтина вследствие поражения тубулоинтерстициальной ткани почек, где синтезируется этот гормон. При ДН анемия возникает гораздо раньше, чем в популяции лиц с заболеванием почек недиабетического генеза. Согласно данным нашего обследования больных СД в специализированном отделении диабетической нефропатии ЭНЦ РАМН, почечная анемия обнаруживается даже на ранних стадиях патологии почек и частота ее увеличивается по мере нарастания тяжести нефропатии (табл. 7.9).

Установлено, что риск развития ГЛЖ при снижении гемоглобина на каждые 0,5 г% выше, чем при повышении САД на каждые 5 мм рт. ст. и составляет 1,32 и 1,11 соответственно [115]. У больных, получающих лечение хроническим гемодиализом, сердечно-сосудистая смер-



Рис. 7.9. Роль анемии в развитии сердечно-сосудистой патологии

ность в 2 раза выше при $Hb < 80$ г/л, чем при $Hb 100-110$ г/л. Таким образом, лечение больных СД с ДН в обязательном порядке должно включать своевременную коррекцию анемии для профилактики сердечно-сосудистой патологии.

Снижение почечного клиренса токсических метаболитов и уремических токсинов

Список уремических токсинов, т. е. веществ, накапливающихся в крови вследствие их сниженного почечного клиренса, насчитывает в настоящее время более 100 наименований. Наиболее кардиотоксичные из них: конечные продукты гликозилирования, конечные продукты липоксидации, гомоцистеин, фосфор, паратиреоидный гормон,

Таблица 7.9. Частота почечной анемии на разных стадиях ДН

Стадия ДН	СКФ, мл/мин	$Hb < 100$ г/л, %
МАУ	100–120	10
ПУ	60–70	50
ХПН	< 20	90

мочевая кислота, асимметричный диметиларгинин (АДМА) — антагонист молекулы NO.

Конечные продукты гликозилирования и липоксидации. Продукты необратимого связывания глюкозы со структурными и циркулирующими белками носят название конечных продуктов гликозилирования. Белки, связанные с малоновым диальдегидом (продуктом окисления полиненасыщенных жирных кислот) и другими липидами, называют конечными продуктами липоксидации. При почечной недостаточности происходит накопление конечных продуктов гликозилирования и липоксидации в крови вследствие их сниженного почечного клиренса. Избыточные количества этих продуктов обладают способностью стимулировать хемотаксис моноцитов, секрецию цитокинов из макрофагов, пролиферацию гладкомышечных клеток и агрегацию тромбоцитов [116]. Все эти процессы неизбежно ведут к прогрессированию атеросклероза и его сердечно-сосудистых осложнений.

Гипергомоцистеинемия. Гомоцистеин представляет собой сульфгидрильную аминокислоту, образующуюся при катаболизме белков. В норме содержание гомоцистеина в крови не превышает 15 мкмоль/л. При нарушении функции почек происходят снижение почечной экскреции гомоцистеина и его накопление в крови. У 90 % больных с ХПН уровень гомоцистеина превышает допустимую норму [117]. К настоящему времени накоплены данные о высокой кардиотоксичности гипергомоцистеинемии [118]. Установлено, что повышение уровня гомоцистеина на каждый 1 мкмоль/л у больных с ХПН повышает риск сердечно-сосудистых осложнений на 1 %. Предполагают, что гомоцистеин ускоряет развитие атеросклероза, активируя окисление ЛПНП и пролиферации гладкомышечных клеток [117]. Таким образом, коррекция гипергомоцистеинемии, возможно, откроет дополнительные возможности в профилактике сердечно-сосудистой смертности у больных с ХПН.

Гиперфосфатемия и гиперпаратиреоз. При снижении функции почек возникают нарушения обмена кальция и фосфора и их регуляторных механизмов: развивается гиперфосфатемия с реципрокным снижением концентрации ионов Ca^{2+} в крови. Гипокальциемия и гиперфосфатемия при ХПН стимулируют синтез паратиреоидного гормона околотитовидными железами.

Превышение уровня фосфора крови более 1,45 ммоль/л или произведения концентрации фосфора и кальция более 4,4 ммоль/л относят к значимым факторам риска сердечно-сосудистой смертности [119]. Данные исследования G. A. Block и соавт. [120] показали, что у больных на гемодиализе при повышении концентрации фосфора крови более 2 ммоль/л относительный риск смерти составляет 1,3, при концентрации фосфора более 2,5 ммоль/л риск возрастет до 1,5. Имеются данные о том, что паратиреоидный гормон также может быть самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [121].

Механизм кардиотоксичного действия гиперфосфатемии связан с трансформацией гладкомышечных клеток в остеобласт-подобные, экспрессирующие белки костной ткани, что приводит к кальцификации аорты, стенок артерий, клапанов сердца и самого миокарда.

Гиперурикемия. Мочевая кислота (МК) образуется при распаде пуринов и на 70 % выводится почками, поэтому нарушение экскреторной функции почек приводит к гиперурикемии (повышению уровня МК в крови более 7 мг%, или 470 мкмоль/л). Вопрос о кардиотоксичности гиперурикемии до сих пор остается открытым, поскольку в литературе имеются противоречивые данные о взаимосвязи уровня МК и сердечно-сосудистого риска. Так, по данным исследований [122–124], связь между гиперурикемией и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью не была достоверной, в других исследованиях [125, 126] обнаружена достоверная взаимозависимость между уровнем МК и коронарной смертностью. В этих работах показано, что повышение уровня МК на 1 мг% (60 мкмоль/л) увеличивает частоту сердечно-сосудистых осложнений в среднем на 10 %. В работе Н. А. Мухина и В. С. Моисеева [127] выявлена достоверная прямая взаимосвязь между уровнем урикемии и ГЛЖ. Каким образом МК повышает риск сосудистых осложнений, не вполне ясно. Предполагают, что механизм ускоренного атерогенеза при гиперурикемии связан с усилением окисления ЛПНП и перекисного окисления липидов, стимуляцией синтеза цитокинов, активацией процессов агрегации тромбоцитов [128].

Асимметричный диметиларгинин. Это соединение является эндогенным конкурентным ингибитором NO-синтазы. В концентрации от 3 до 10 мкмоль/л АДМА блокирует эндотелиальный синтез NO [129]. Наиболее выраженное накопление АДМА в крови проис-

ходит при ХПН, поскольку нарушается его экскреция с мочой и метаболизм в почках. Дополнительными факторами, повышающими содержание АДМА в крови, являются гипергликемия, гиперхолестеринемия и гипергомоцистеинемия, которые блокируют почечный фермент, расщепляющий это соединение [130]. Увеличение концентрации АДМА сопровождается выраженной эндотелиальной дисфункцией с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации и развитием вазоспастических реакций. В последние годы стали изучать взаимосвязь между концентрацией АДМА в крови и риском ССЗ. Одно из таких исследований при СД типа 1 показало, что повышение содержания АДМА на каждый 0,1 мкмоль/л увеличивает относительный риск коронарной смертности в 1,5 раза после соотнесения больных по полу, возрасту, уровню АД, ХС, курению и другим факторам риска ИБС [131].

Структурные изменения сердца на разных стадиях ДН

Параллельно с нарастанием тяжести ДН у больных СД увеличивается частота гипертрофии и ремоделирования ЛЖ сердца. В нашем исследовании [97] структурное изменение ЛЖ (эксцентрическая и концентрическая форма) выявлено у 27 % больных без патологии почек, у 40 % больных с МАУ, у 53 % больных с ПУ и у 73 % больных с ХПН. При этом доминировала наиболее опасная, с точки зрения сердечно-сосудистого прогноза, концентрическая форма гипертрофии и ремоделирования ЛЖ (табл. 7.10).

В нашем исследовании корреляционный анализ показал тесную взаимосвязь между структурными значениями ЛЖ миокарда, показателями функционального состояния почек (МАУ, ПУ, СКФ) и маркерами

Таблица 7.10. Частота и форма структурных изменений сердца на разных стадиях ДН

Стадия ДН	Эксцентрическая форма ГЛЖ, %	Концентрическая форма гипертрофии и ремоделирования ЛЖ, %
НАУ	0	27
МАУ	7	33
ПУ	13	40
ХПН	13	60

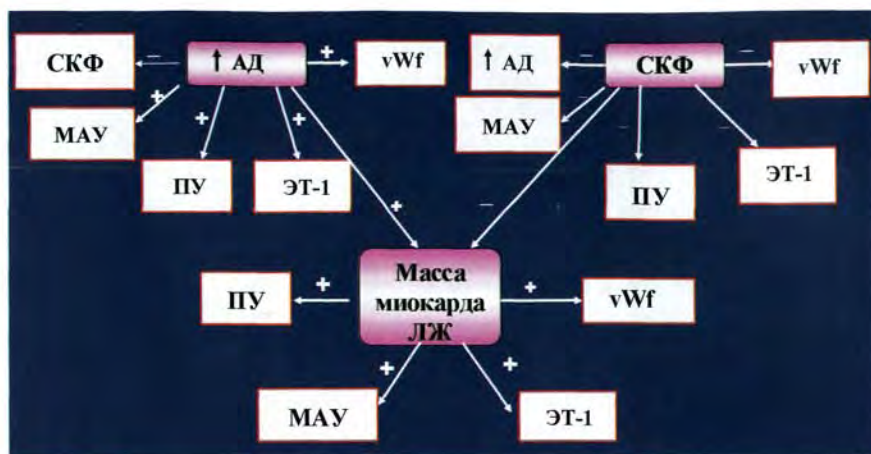


Рис. 7.10. Взаимосвязь показателей функции почек, дисфункции эндотелия и состояния сердечно-сосудистой системы

дисфункции эндотелия сосудов (эндотелин-1 и vWf) [97]. Чем больше величина ПУ, чем выше уровень АД и тяжелее дисфункция эндотелия, тем более выражена ГЛЖ миокарда (рис. 7.10) (табл. 7.11–7.13).

Таблица 7.11. Корреляция СКФ

Показатель	АД	МАУ	ПУ	ЭТ-1	vWf
СКФ	$r = -0,59$ $p = 0,019$	$r = 0,78$ $p = 0,011$	$r = 0,75$ $p = 0,013$	$r = -0,31$ $p = 0,047$	$r = -0,48$ $p = 0,039$

Примечание: в табл. 7.11–7.13 ЭТ-1 — эндотелин-1.

Таблица 7.12. Корреляция уровня АД

Показатель	СКФ	МАУ	ПУ	ЭТ-1	vWf
АД	$r = -0,59$ $p = 0,019$	$r = 0,62$ $p = 0,015$	$r = 0,60$ $p = 0,012$	$r = 0,52$ $p = 0,018$	$r = 0,44$ $p = 0,043$

Таблица 7.13. Корреляция массы миокарда ЛЖ

Показатель	АД	ПУ	ЭТ-1	vWf
Масса миокарда ЛЖ	$r = 0,51$ $p = 0,038$	$r = 0,49$ $p = 0,036$	$r = 0,42$ $p = 0,048$	$r = 0,39$ $p = 0,048$



Рис. 7.11. Гипотеза о едином происхождении болезней почек и патологии сердечно-сосудистой системы

В исследовании A. Salmasi и соавт. (2003) удалось выявить тесную взаимосвязь между массой миокарда ЛЖ и выраженностью альбуминурии даже при отсутствии АГ [132]. Другое исследование Strong Heart Study [133], включавшее около 1300 больных СД типа 2 без ЭКГ-признаков ИБС, у 30 % которых была ГЛЖ, показало корреляционную зависимость между массой миокарда ЛЖ, уровнем альбуминурии, показателями дисфункции эндотелия и маркерами воспаления (СРБ, фибриноген). В исследовании ARIC [134], включавшем 1676 пациентов с СД типа 2, была обнаружена высокодостоверная взаимосвязь между частотой ИБС и уровнем альбумина, фибриногена и vWf крови независимо от традиционных факторов риска ИБС (АГ, дислипидемия, курение).

Таким образом, результаты нашего исследования и данные литературы, показали тесную взаимосвязь между прогрессированием ДН и развитием сердечно-сосудистой патологии у больных СД, что и составляет основу нефрокардиального синдрома. Связующим звеном,

объединяющим эти две патологии, является нарушение функционального состояния эндотелия сосудов в ответ на воздействие гипергликемии, дислипидемии, ИР (в случае СД типа 2). Дисфункция эндотелия приводит к срыву в регуляции тонуса сосудов, увеличению проницаемости стенок сосудов, развитию воспаления и, в конечном итоге, к формированию атеросклеротических изменений. На рис. 7.11 мы попытались представить единую цепь событий, приводящих как к патологии почек, так и к прогрессированию атеросклероза и развитию сердечно-сосудистой патологии при СД.

Учитывая тесную взаимосвязь между патологией почек и развитием сердечно-сосудистых осложнений, **активный поиск кардиальной патологии у больных СД необходимо начинать со стадии МАУ**. Обследование должно включать не только регистрацию ЭКГ в покое, но и стресс-ЭКГ-тесты, ЭХО-кардиографию, суточное мониторирование АД, что повышает возможности своевременной диагностики нефрокардиального синдрома и позволяет принять соответствующие профилактические меры.

Профилактика и лечение кардиоренального синдрома у больных СД

Профилактика кардиоренального синдрома у больных СД базируется на устранении основных факторов риска, ведущих к ИБС и патологии почек: гипергликемии, АГ, дислипидемии, ИР (в случае СД типа 2).

В исследовании DCCT, включавшем больных СД типа 1 показано, что строгий **контроль гипергликемии** (HbA_{1c} до 7,2 %) позволяет существенно снизить риск не только микро- (ДН, ДР), но и макрососудистых (инфаркт миокарда, смерть от сердечно-сосудистой патологии) осложнений СД [135]. Исследование UKPDS [136], включавшее больных СД типа 2, также продемонстрировало, что снижение HbA_{1c} приблизительно на 1 пункт (от 7,9 до 7 %) приводит к уменьшению микроангиопатий на 37 %. Частота макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт и др.) хотя и снижалась (на 12–14 %), но не достоверно. Гораздо больший профилактический эффект в отношении сердечно-сосудистых осложнений у больных СД типа 2 получен в результате жесткого контроля АД (рис. 7.12).

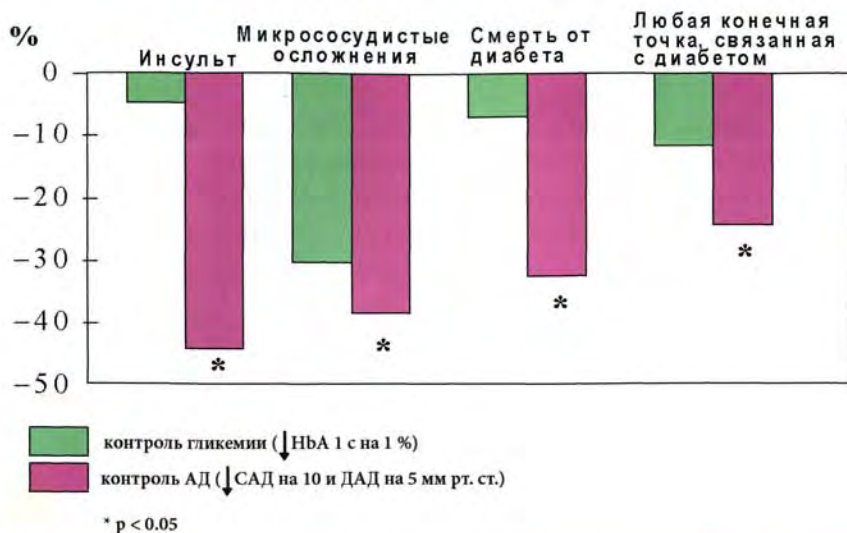


Рис. 7.12. Профилактический эффект контроля гликемии и АД при СД типа 2

Доказательства преобладающей роли адекватной антигипертензивной терапии в профилактике и лечении сердечно-сосудистой патологии при СД получены в огромном количестве многоцентровых международных контролируемых рандомизированных исследований, проведенных по правилам доказательной медицины. В исследованиях UKPDS (базовый препарат — каптоприл), FACET (фозиноприл), HOPE и MICRO-HOPE (рамиприл), ABCD (эналаприл), INVEST (трандолаприл), ALLHAT (лизиноприл), IRMA-2 и IDNT (ирбесартан), LIFE и RENAAL (лозартан), MARVAL (валсартан) доказано, что препаратами с максимальным нефро- и кардиопротективным действием при СД являются средства, блокирующие гиперактивность РАС, — иАПФ и АРА. Органопротективный эффект этих препаратов обусловлен не только их антигипертензивной активностью, но и устранением специфического воздействия АТ II (пролиферативного, прооксидантного, протромбогенного) на органы-мишени. Кроме того, исследование *TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction)* показало, что иАПФ квинаприл (аккупро) способен оказывать защитное действие на эндотелий сосудов, восстанавливая эндотелийзависимую дилатацию артерий [137]. Вероятно, этот эффект свойственен всему классу иАПФ, однако для доказательства этого

положения требуется изучение эндотелийтропного действия других его препаратов. Результаты проведенных исследований позволили ВОЗ и ISN в своих рекомендациях от 2003 г. единодушно признать, что иАПФ и АРА являются препаратами первого выбора для лечения и предупреждения прогрессирования целого ряда заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы: ДН при СД типа 1 и 2 и нефропатий недиабетического генеза, для лечения в постинфарктном периоде, сердечной недостаточности, цереброваскулярных заболеваний [138].

Коррекция дислипидемии — неотъемлемая часть в лечении и профилактике кардиоренальных осложнений и больных СД. Для коррекции уровня ХС и его фракций применяются ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (статины), для контроля уровня ТГ используются фибраты. В целом у больных СД наблюдается относительно большее снижение риска сердечно-сосудистых событий при лечении дислипидемии, чем в общей популяции лиц без СД. Подтверждения этому получены в исследованиях 4S и HPS (препарат симвастатин), CARE и LIPID (правастатин), VA-HIT (гемфиброзил), DIAS (фенофибрат) [139]. Применение статинов безопасно при нарушенной функции почек. Ответ на вопрос — можно ли применять статины на стадии тХПН — будет получен после завершения плацебоконтролируемого исследования 4D, в котором больные СД типа 2 на гемодиализе получают терапию аторвастатином [140].

Лечение почечной анемии. Препаратом выбора для лечения почечной анемии является рекомбинантный эритропоэтин человека. Лечение анемии считается успешным при достижении уровня $Hb \geq 110$ г/л и гематокрита крови 33–36 %. Коррекция анемии эритропоэтином уменьшает ГЛЖ у больных с ХПН [141], что подтверждает значение анемии в формировании нефрокардиального синдрома.

Лечение гипергомоцистеинемии. Для коррекции гипергомоцистеинемии (> 15 ммоль/л) используют фолиевую кислоту (в дозе от 1 до 15 мг/сут) или витамины B_6 (100 мг/сут) и B_{12} (1 мг/сут) курсами в 8 нед. [116]. Нередко, несмотря на упорное лечение, снижение уровня гомоцистеина до нормальных значений наблюдается только у $1/3$ больных. В настоящее время пока нет данных о том, что коррекция гипергомоцистеинемии приводит к значимому снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений.

Коррекция гиперфосфатемии и гиперпаратиреоза. Для нормализации фосфорно-кальциевого обмена рекомендуют диету с ограничением содержания фосфора (молочные продукты, рыба, хлебные и крупяные изделия). Назначают карбонат кальция и активные метаболиты витамина D — альфакальцидол (Альфа D₃-Тева, этальфа, оксидевит), кальцитриол (рокальтрол) под контролем уровня фосфора и кальция в крови, их произведения (оно не должно превышать 6 ммоль/л), а также уровня паратиреоидного гормона в крови. При неэффективности лечения прибегают к хирургической паратиреоидэктомии.

Коррекция гиперурикемии. Для контроля уровня МК в крови требуется соблюдать низкопуриновую диету и осторожное применение тиазидных и петлевых диуретиков, высокие дозы которых способны вызывать гиперурикемию. Уровень МК в крови можно снизить, блокируя ее синтез (препарат аллопуринол) или увеличивая ее экскрецию. Урикозурическое действие отмечено у антагониста рецепторов к АТ II — лозартана, который блокирует реабсорбцию уратов в почечных канальцах. Однако до настоящего времени данных, свидетельствующих о снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при коррекции урикемии, не получено.

Заключение

К настоящему времени осуществлен серьезный прорыв в профилактике и лечении сосудистых осложнений у больных СД, базирующийся на коррекции традиционных факторов риска — гипергликемии, АГ, дислипидемии. По данным исследования STENO-2 [142], у больных СД типа 2, достигших целевых значений одновременно по всем трем указанным факторам, частота микро- и макрососудистых осложнений через 7 лет наблюдения снизилась в 2–3 раза. Однако в реальной жизни достичь и стойко удерживать оптимальные значения гликемии, липидного обмена и уровня АД чрезвычайно сложно. Так, по оценкам последнего популяционного исследования Национального комитета по здоровью США (NHANES 1999–2000) [143] оказалось, что среди больных СД целевые значения имеют: по контролю гликемии — 37 % больных, по контролю уровня АД — 36 %, по контролю липидного обмена — 50 %, по контролю всех трех показателей — 7 %.

Это означает, что только у 7 % больных СД риск сосудистых осложнений (в т. ч. и нефрокардиального синдрома) будет снижен в 2–3 раза. Новые (нетрадиционные) маркеры сердечно-сосудистых осложнений,

сопряженных с патологией почек и дисфункцией эндотелия, такие как МАУ, анемия, гипергомоцистеинемия, гиперурикемия и др., в ряде случаев позволяют гораздо раньше (до развития тяжелой кардиальной патологии) определить больных высокого риска, которым требуется немедленная коррекция имеющихся нарушений для профилактики надвигающейся сердечно-сосудистой катастрофы. Такая превентивная тактика позволит реально улучшить прогноз и выживаемость больных СД.

7.5. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

ИБС является наиболее частым сосудистым осложнением СД, развивается у 70–80 % больных СД типа 2 и у 40 % больных СД типа 1. Из всех причин смерти больных СД типа 2 ИБС вышла на 1-е место, составив 40 %. По данным Американской диабетической ассоциации (ADA) [144], несмотря на значительные успехи в контроле гипергликемии, АГ и дислипидемии, достигнутые за последние 10 лет, смертность больных СД от ИБС лишь незначительно снизилась у мужчин и существенно увеличилась среди женщин, в то время как в общей популяции лиц без СД смертность от ИБС снизилась более чем на 30 % (рис. 7.13).

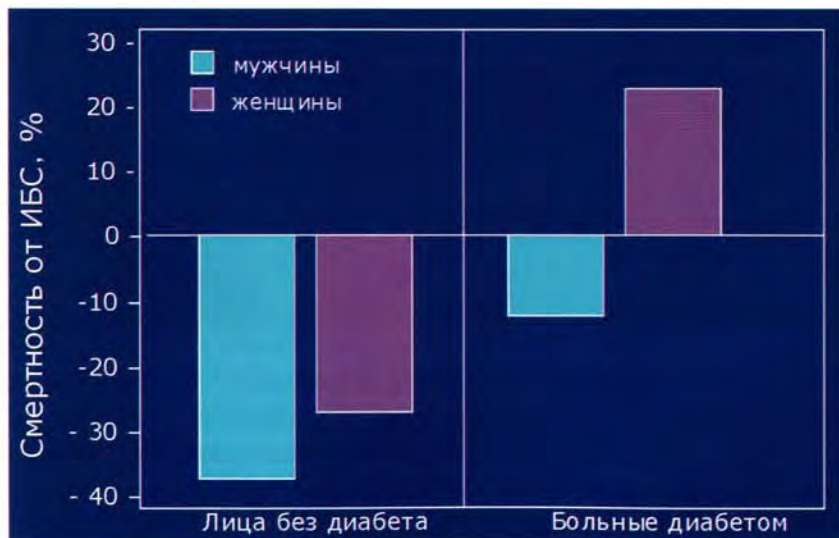


Рис. 7.13. Динамика смертности от ИБС в США за последние 10 лет

Ряд исследований в различных странах показал, что СД является настолько мощным фактором риска кардиальной патологии, что его можно приравнять к эквивалентам ИБС. Исследование, проведенное в Финляндии [145], показало, что смертность от острого инфаркта миокарда одинакова у больных СД, не имевших ранее указаний на перенесенный инфаркт миокарда, и у лиц без СД с повторным инфарктом миокарда. Исследование OASIS (*Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes*) также продемонстрировало, что риск смерти вследствие любых сердечно-сосудистых причин абсолютно одинаков у больных СД без предшествующей ИБС и у больных без СД, имеющих в анамнезе указания на сердечно-сосудистые заболевания [146]. Эти данные позволили Американской кардиологической ассоциации причислить СД к ССЗ.

Причиной столь высокой заболеваемости и смертности больных СД от сердечно-сосудистых катастроф является тот факт, что помимо общих для всей популяции факторов риска ИБС у больных СД имеются и факторы риска, характерные только для этого заболевания.

Факторы риска ССЗ у больных СД

Общие для всей популяции	Специфические для СД
Артериальная гипертензия	Гипергликемия
Гиперлипидемия	Гиперинсулинемия
Гиперкоагуляция	Инсулинорезистентность
Ожирение	Микроальбуминурия (протеинурия)
Курение	
Злоупотребление алкоголем	
Менопауза	
Гиподинамия	
Наследственная отягощенность по ИБС	

Течение ИБС при СД имеет свои клинические особенности, которые порой затрудняют ее своевременную диагностику и лечение. Одной из таких особенностей является большая частота сердечно-сосудистой патологии у женщин по сравнению с мужчинами. При СД женщины теряют свою природную защищенность от поражения коронарных сосудов. Так, по данным Фремингемского исследования, у женщин, страдающих СД, относительный риск ИБС и сердечной не-

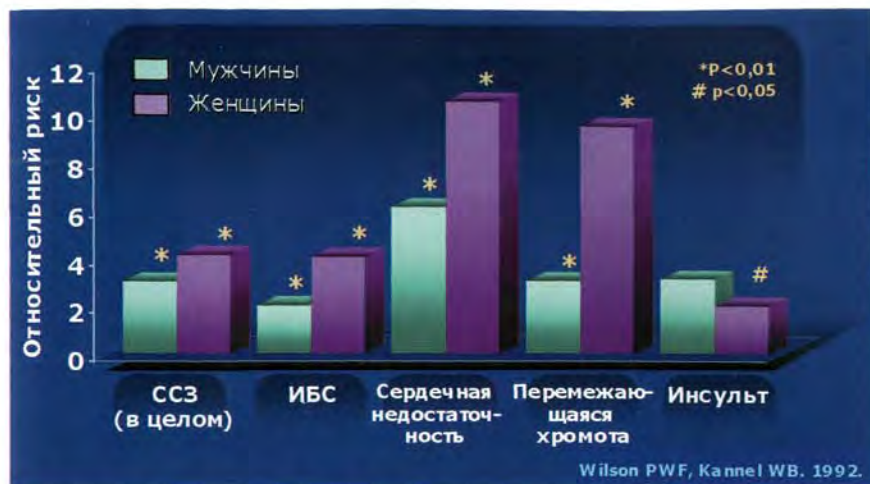


Рис. 7.14. Относительный риск ССЗ при СД (по данным Фремингемского исследования)

достаточности в 2 раза выше, а перемежающейся хромоты вследствие окклюзии периферических сосудов — в 3 раза выше, чем у мужчин [147] (рис. 7.14).

Наибольшую опасность для больных СД представляют безболевые («немые») формы ИБС и инфаркта миокарда. Причиной этого служит автономная диабетическая нейропатия, при которой вследствие нарушения иннервации сердечной мышцы теряется естественное болевое ощущение развивающейся ишемии миокарда [148]. Поздняя диагностика ИБС приводит к тому, что у больных достаточно быстро и порой неожиданно возникают тяжелые кардиальные осложнения: сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, внезапная остановка сердца и др.

Учитывая столь коварное течение ИБС при СД, в отделении кардиологии ЭНЦ РАМН разработан алгоритм ранней диагностики ИБС у больных СД [149]. Диагностика ИБС при СД в первую очередь требует активного обследования больных групп риска, даже при отсутствии клинической картины ИБС. Помимо обязательных методов кардиологического обследования (регистрации ЭКГ в покое и при нагрузочных тестах) требуются дополнительные обследования (в условиях кардиологического стационара): холтеровское

мониторирование ЭКГ, эхокардиографическое исследование в покое и стресс-эхокардиография, при необходимости — ангиография коронарных сосудов.

Для профилактики ИБС у больных СД необходима тщательная коррекция факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, начиная с дебюта болезни, и наиболее опасных из них — гипергликемии, дислипидемии и АГ.

Роль АГ в развитии ИБС при СД

Все без исключения исследования, ставившие целью определить роль АГ в развитии кардиальной патологии, приходили к единому и бесспорному выводу о том, что длительно неконтролируемый высокий уровень АД вызывает как функциональные, так и структурные изменения миокарда, коронарных сосудов и проводящей системы сердца. Проявления этих нарушений — ГЛЖ сердца, ИБС, сердечная недостаточность, аритмии, которые могут быть объединены общим названием — гипертензионное поражение сердца. Каждое из них ассоциируется с повышенной сердечно-сосудистой смертностью.

ГЛЖ развивается вначале как компенсаторная реакция на постоянное воздействие повышенного АД и некоторое время поддерживает адекватный сердечный выброс, однако, когда компенсаторные возможности миокарда исчерпываются, развивается диастолическая, а затем и систолическая дисфункция миокарда. Выделяют несколько вариантов ГЛЖ: концентрическое ремоделирование ЛЖ, концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ. Концентрическая ГЛЖ характеризуется утолщением стенок и массы ЛЖ. При эксцентрической ГЛЖ толщина стенок ЛЖ увеличивается не равномерно, а в различных местах, например в перегородке. Концентрическая форма ГЛЖ, развивающаяся в ответ на стойкую АГ, ассоциируется с более тяжелым сердечно-сосудистым прогнозом. Все варианты ГЛЖ обнаруживаются у 15–20 % пациентов с АГ без СД и в 2–4 раза чаще у больных СД. По данным ЭНЦ, частота ГЛЖ при СД типа 1 без АГ составляет 10 %, а при наличии АГ и ДН — 30–40 %; при СД типа 2 частота ГЛЖ колеблется от 50 до 90 % в зависимости от выраженности АГ и ДН [150].

ИБС — наиболее частое осложнение АГ. Предполагают несколько механизмов поражения коронарных сосудов при АГ. Один из них заключается в том, что высокая постнагрузка на миокард, развивающаяся вследствие АГ, увеличивает напряжение стенок ЛЖ и, соответственно,

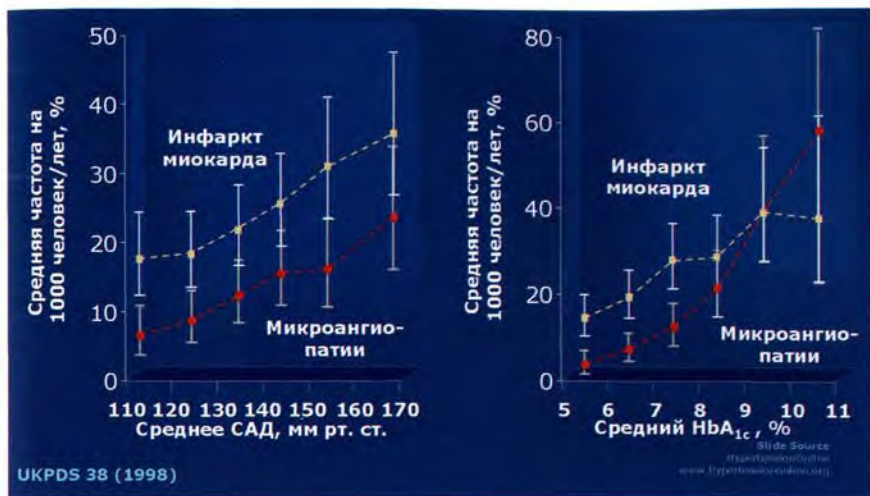


Рис. 7.15. Частота инфаркта миокарда и микроангиопатий в зависимости от уровня АД и контроля гликемии (HbA_{1c})

трансмуральное давление. Это давление вызывает нарушение коронарного кровотока в диастолу. Помимо недостаточного кровоснабжения крупных коронарных артерий, при АГ развивается также и дисфункция микрососудов миокарда, что приводит к недостаточному притоку кислорода к миокарду в условиях повышенной нагрузки. Одновременно высокое АД оказывает механическое давление «сдвига» (shear-stress) на клетки эндотелия коронарных сосудов, нарушая основную их функцию — способность синтезировать NO — вазодилатирующий фактор. Сниженная секреция NO приводит к ускорению формирования атеросклеротических бляшек в коронарных сосудах, что клинически сопровождается стенокардией и/или инфарктом миокарда.

В исследовании UKPDS 38 [91], включавшем более 5000 больных СД типа 2, при среднем периоде наблюдения около 9 лет была выявлена четкая зависимость развития острого инфаркта миокарда от уровня САД и от уровня HbA_{1c}, однако зависимость частоты инфаркта миокарда от величины САД носила более выраженный линейный характер (рис. 7.15).

В исследовании, проведенном в ЭНЦ РАМН, частота выявления ИБС зависела от уровня АД и выраженности диабетического поражения почек. При СД типа 1 ИБС выявлялась у 13 % больных с МАУ, 33 % — у больных с ПУ и 53 % больных с ХПН [90]. При длительном

течении СД типа 2 (более 20 лет) частота ИБС составляла от 80 % при наличии МАУ до 100 % при обнаружении ПУ и ХПН [150].

Сердечная аритмия у больных с АГ наиболее часто проявляется фибрилляцией предсердий, экстрасистолией и тахикардией. При этом резко возрастает риск внезапной смерти. Причинами аритмий при АГ служат нарушение структуры и метаболизма кардиомиоцитов, ГЛЖ и фиброз миокарда, недостаточная перфузия миокарда. АГ является одной из наиболее частых причин фибрилляции предсердий. Около 50 % больных с фибрилляцией имеют АГ. Фибрилляция предсердий опасна осложнениями, к которым относятся тромбоэмболия, инсульт, внезапная смерть.

Сердечная недостаточность является завершающим этапом дисфункции миокарда. Нередко роль АГ в развитии сердечной недостаточности недооценивают вследствие того, что при ней уровень АД, как правило, низкий. Это связано с тем, что миокард гипертрофированного ЛЖ теряет способность преодолевать сопротивление периферических сосудов и обеспечивать высокий сердечный выброс. В результате полости сердца расширяются, прогрессируют диастолическая и систолическая дисфункции, сердечный выброс снижается, вслед за этим снижается и уровень АД.

При СД частота сердечной недостаточности в 2–3 раза превышает таковую у лиц без СД. В исследовании G. A. Nichols и соавт. [151] сравнивали частоту и факторы риска сердечной недостаточности у больных СД и лиц без СД. В исследование были включены более 9,5 тыс. пациентов. В начале исследования сердечная недостаточность была диагностирована у 12 % больных с СД и только у 4,5 % лиц контрольной группы, сопоставимых по возрасту, полу и уровню АД. Через 30 мес. наблюдения сердечная недостаточность вновь развилась у 7,7 % больных СД и 3,4 % лиц контрольной группы. В исследовании, проведенном в ЭНЦ РАМН, показано, что развитие СН нередко осложняет течение ДН. Так, при длительности СД более 20 лет и наличии выраженной АГ и ДН частота сердечной недостаточности составляет от 10 до 35 % у больных СД типа 1 и от 60 до 75 % у больных СД типа 2 [150].

Таким образом, как зарубежные, так и отечественные исследования показали высокую опасность неконтролируемого АД в отношении развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Наиболее долгосрочным клиническим исследованием, проанализировавшим частоту сердечно-сосудистой смертности у больных в зависимости от

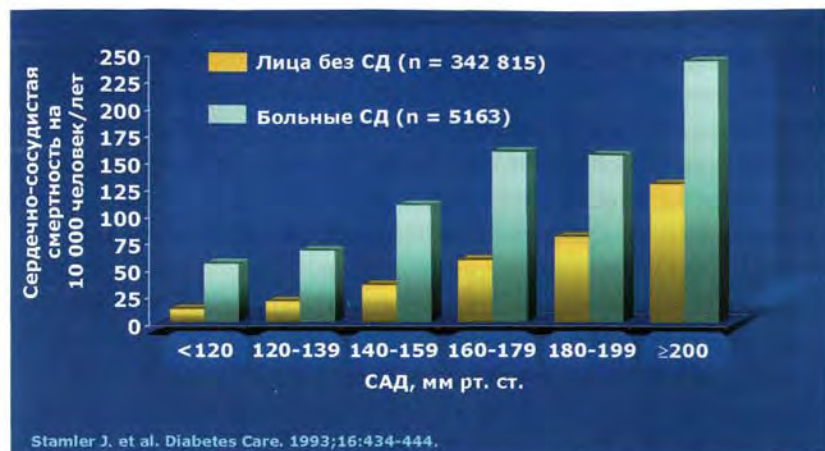


Рис. 7.16. Уровень САД и сердечно-сосудистая смертность (исследование MRFIT)

уровня АД при наблюдении в течение 18 лет, явилось исследование *MRFIT* [152]. Оно включало более 347 тыс. пациентов с АГ, из которых более 5 тыс. составили больные СД. Исследование показало четкую взаимосвязь между уровнем САД и сердечно-сосудистой смертностью, при этом смертность больных СД при каждом конкретном уровне АД в 2–2,5 раза превышала таковую у лиц без СД (рис. 7.16).

Таким образом, АГ в целом и при СД в частности является крайне опасным фактором риска высокой смертности пациентов. Тщательный контроль АД и достижение целевых значений АД (< 130/80 мм рт. ст.) необходим для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, увеличения продолжительности и качества жизни больных.

7.6. МОЗГОВОЙ ИНСУЛЬТ

Инсульт — наиболее тяжелая форма нарушения мозгового кровообращения, развивающаяся остро или подостро и сопровождающаяся очаговой и/или общемозговой неврологической симптоматикой с продолжительностью более 24 ч [153].

Инсульт является одним из самых тяжелых сосудистых заболеваний и главной причиной длительной нетрудоспособности и тяжелой инвали-

дизации с утратой самостоятельности в повседневной жизни, что определяет его ведущее место в ряду медицинских и социальных проблем.

В Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра 2003 г. [154] выделяются следующие основные типы и подтипы инсульта:

- Субарахноидальное кровоизлияние.
- Внутримозговое кровоизлияние (геморрагический инсульт).
- Инфаркт мозга (ишемический инсульт):
 - атеротромботический инфаркт мозга;
 - кардиоэмболический инфаркт мозга;
 - лакунарный инфаркт мозга.
- Инсульт, неуточненный как кровоизлияние или инфаркт.

Эпидемиология. По данным Американской ассоциации сердца [155], ежегодно обновляющей данные по сердечно-сосудистой статистике и инсульту, на 2002 г. в США общее количество инсультов составило 5 400 000 случаев (2,6 % в популяции). Каждый год в Америке происходит 700 000 инсультов, из которых 500 000 — впервые и 200 000 — повторно. От инсульта в 2002 г. умерло 162 672 человека. Более 1 из 15 смертей в США приходится на долю инсульта. Около 8–12 % больных с ишемическим инсультом и 37–38 % пациентов с геморрагическим инсультом умирают в течение 30 дней с момента развития заболевания. Инсульт занимает 3-е место в структуре смертности после заболеваний сердца и онкологических заболеваний. Общие затраты, связанные с инсультом и его последствиями, составили 56,8 млрд долларов. В структуре инсультов в США преобладают ишемический инсульт — 88 %; внутримозговые кровоизлияния составляют 9 % и субарахноидальные кровоизлияния — 3 %. У 75 % лиц, перенесших инсульт, диагностировалось повышенное АД более 160/95 мм рт. ст.

В России ежегодно регистрируется около 450 000 случаев инсульта, летальность при нем одна из самых высоких в мире и занимает 2-е место после заболеваний сердца [153]. Однако до настоящего времени достоверная статистика заболеваемости и смертности от инсульта отсутствовала, что делает невозможным сопоставить показатели заболеваемости, смертности, риска инсульта в разных регионах России и в других странах.

Для эпидемиологического исследования, призванного принципиально изменить ситуацию, в 1999–2000 гг. была создана программа «Регистр инсульта в России». Эта программа обеспечивает регистра-

цию всех случаев инсульта во включенных в исследование регионах и объединяет результаты в единую компьютерную базу данных. Статистический анализ полученных в 2001 г. данных показал, что стандартизованная по возрасту и полу заболеваемость инсультом среди лиц старше 25 лет составила 2,34 на 1000 населения. С увеличением возраста отмечено нарастание частоты инсульта от 0,09 на 1000 (25–29 лет) до 15,5 на 1000 населения (70 лет и старше), как и в ранее проводимых исследованиях в нашей стране и за рубежом [156, 157].

Дальнейший анализ позволил выявить очень важную закономерность, которая отмечена и в большинстве проводимых эпидемиологических исследований, в т. ч. и в США, — тесную связь инсульта любого типа с гипертонией. АГ является самым распространенным из изучаемых факторов риска и составляет 91,47 % у всех лиц с инсультом [158].

АГ — ведущий фактор риска инсульта

Первичная профилактика инсульта базируется на концепции выявления и коррекции факторов риска. Среди факторов риска инсульта выделяют немодифицируемые, модифицируемые, хорошо документированные (с высоким уровнем доказанной связи) и документированный не достаточно хорошо (с невысоким уровнем доказанной связи).

К немодифицируемым факторам риска относят возраст (риск удваивается с каждым 10-летием после 55 лет), расовую принадлежность, пол (мужчины страдают чаще женщин) и семейный анамнез по цереброваскулярным заболеваниям.

К модифицируемым факторам риска относят АГ, курение, СД, асимптомный каротидный стеноз, гиперлипидемию, фибрилляцию предсердий (неклапанного генеза) [159]. Тесная ассоциация АГ и инсульта, характерная для всех типов инсульта, позволяет рассматривать АГ как ведущий модифицируемый фактор развития инсульта (с высоким уровнем доказанной связи). АГ определяет, согласно различным данным, от 40 [160] до 50 % [161] добавочного риска инсульта. Риск инсульта возрастает пропорционально с ростом как САД, так и ДАД. В *MRFIT* изучалась связь летальности от инсульта и уровня САД и ДАД. В течение 11,6 лет наблюдения были зарегистрированы 733 смерти от инсульта в общей группе 350 000 лиц. Максимальный ОР смерти от инсульта был характерен для повышения САД ≥ 151 мм рт. ст. в 8 раз и при повышении ДАД ≥ 98 мм рт. ст. в 4 раза [162] (рис. 7.17).

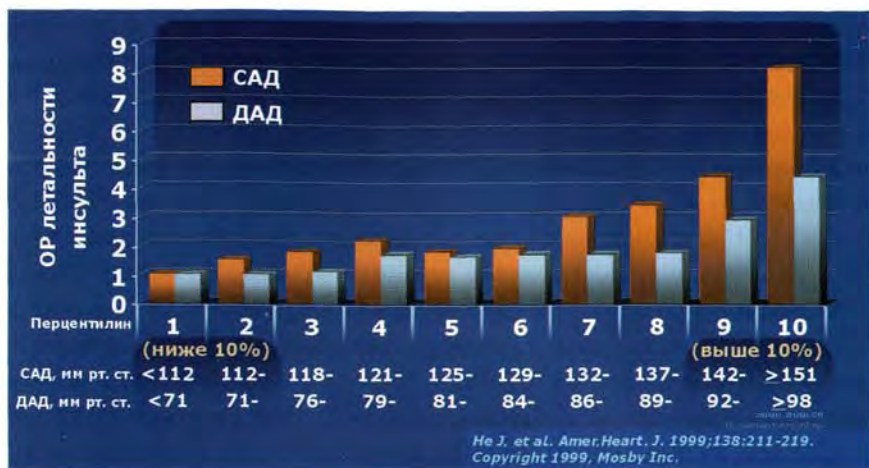


Рис. 7.17. Риск летального инсульта в зависимости от уровня АД (по данным исследования MRFIT)

СД, АГ и риск инсульта

В настоящее время стремительно растет заболеваемость СД типа 2. У пациентов с инсультом СД часто представлен как сопутствующая патология. Так, по данным проспективных эпидемиологических исследований в США и Европе, СД имел место по крайней мере у 1 из 5 пациентов с инсультом. При этом диабет часто выявляется во время госпитализации по поводу инсульта. Так, в Копенгагенском исследовании инсульта у 75 % пациентов с СД диагноз был установлен до развития инсульта, а у 25 % нарушение углеводного обмена диагностировано в период госпитализации по поводу инсульта [163, 164].

ОР развития инсульта у лиц с СД типа 2 в 1,8–6 раз выше по сравнению с лицами без СД [165]. В исследовании MRFIT риск смерти от инсульта у пациентов с СД был в 2,8 раза выше по сравнению с пациентами без СД, при этом риск смерти от ишемического инсульта был выше в 3,8 раза, от субарахноидального кровоизлияния — в 1,1 раза и от внутримозгового кровоизлияния — в 1,5 раза [166]. Высокая частота ишемического инсульта при СД типа 2 во многом определяется вкладом этого типа СД в развитие атеросклероза, который рассматривается как основной механизм развития ишемического инсульта. В то же время СД типа 2 патогенетически тесно сопряжен с АГ. К моменту выявления СД типа 2 около 50 % больных уже имеют АГ, что

также вносит драматический вклад в сердечно-сосудистую и цереброваскулярную заболеваемость и смертность.

СД нивелирует свойственное для популяции преобладание в структуре инсульта лиц мужского пола. Риск инсульта у мужчин и женщин сопоставим, а у женщин в возрасте 55–64 лет риск инсульта достоверно выше, чем у мужчин. Предполагается, что в первые 10 лет менопаузы женщины нуждаются в более агрессивной превентивной тактике в отношении инсульта [167].

Популяционный добавочный риск инсульта при СД составляет около 35 %, что ставит СД на второе место после АГ по значимости среди факторов риска инсульта. При этом на такие факторы риска, как курение, приходится от 12 до 18 % дополнительного риска, а на мерцательную аритмию — от 1,5 до 23,5 % [168].

Наличие СД типа 2 предрасполагает к определенному типу инсульта. Так, в структуре *ишемического инсульта*, который преобладает среди других типов инсульта у больных СД по сравнению с пациентами без СД, в 12-летнем проспективном наблюдении более часто имел место атеротромботический инсульт (41,2 и 27 % соответственно; $p < 0,01$) и лакунарный инфаркт (35,1 и 23,9 % соответственно; $p < 0,01$) [164]. Преобладание лакунарного инфаркта отмечено и в ряде более ранних работ [169, 170]. *Лакунарный инфаркт* рассматривается как нарушение микроциркуляции в артериях мелкого калибра: 100–400 мкм в диаметре. Поражение таких мелких артерий происходит за счет микроатером, липогиалиноза и фибриноидного некроза [171]. Существуют убедительные доказательства тесной связи СД и окклюзии мелких артерий сетчатки и почек, однако роль СД в развитии подобной окклюзии не столь убедительна. Результаты, базирующиеся на данных патологоанатомических исследований, достаточно противоречивы. В части исследований отмечается связь лакунарного инфаркта и СД [172], в других достоверной связи не обнаружено [173]. В то же время ретроспективный анализ 184 лакунарных инсультов с использованием компьютерной томографии показал тесную связь множественных, но не одиночных лакунарных очагов и СД (коэффициент достоверности –2,3) [174].

В настоящее время большой интерес вызывает проблема «немого» инфаркта мозга, не сопровождающегося четким неврологическим дефицитом. «Немой» инфаркт мозга выявляют при магнитно-резонансной томографии в глубинных или перивентрикулярных отделах белого вещества, он обусловлен ишемией в зонах кровоснабже-

ния мелких перфорирующих артерий. «Немой» инфаркт, несмотря на отсутствие четких клинических проявлений, тесным образом связан с неблагоприятным течением различных форм сосудистой мозговой патологии, в частности с повторным инсультом и прогрессирующей сосудистой деменцией [175]. Риск «немого» инфаркта резко возрастает при сочетании СД типа 2 и АГ [176]. Примечательно, что частота «немого» инфаркта мозга определяется в первую очередь наличием СД и в меньшей степени зависит от выраженности АГ. «Немой» постшемический очаг чаще диагностируется у пациентов с СД типа 2 и ИР [177]. Вместе с тем роль СД в качестве самостоятельного предиктора «немого» инфаркта в ряде исследований не подтвердилась [178].

Таким образом, СД типа 2 и АГ тесно взаимосвязаны в своем развитии. Преобладание при СД типа 2 ишемического инсульта определяет интерес к проблеме атерогенеза как единого процесса в разных сосудистых регионах, патогенетически тесно связанного с синдромом ИР и основными факторами риска, включая АГ.

Дисфункция эндотелия и маркеры воспаления как факторы риска атеросклероза и инсульта

Дисфункция эндотелия рассматривается как ранняя фаза развития атеросклероза и атеротромбоза (см. гл. 5) и определяется как универсальный механизм реализации атерогенного потенциала различных факторов риска атеросклероза [179].

Сведения о том, что атеросклероз является воспалительным заболеванием и использование традиционных факторов риска позволяет оценить риск сердечно-сосудистых катастроф только в 50 % случаев, определили интерес к так называемым новым факторам риска сердечно-сосудистых осложнений в целом и инсульта в частности. Эти маркеры, или факторы, тесно сопряжены с воспалением и дисфункцией эндотелия, дестабилизацией атеросклеротической бляшки, и могут быть использованы (при накоплении убедительных доказательств) в качестве дополнительных признаков при оценке как риска инсульта, так и эффективности лечебных стратегий, направленных на стабилизацию атеросклеротической бляшки и профилактику инсульта [180]. Наибольшие перспективы автор связывает с использованием маркеров воспаления (СРБ, молекулы адгезии ICAM-1, VCAM-1, E- и P-селектин, повышение количества лейкоцитов, провоспалительные цитокины), гомоцистеина, PAC, тканевого фактора, ИАП-1, тканевого

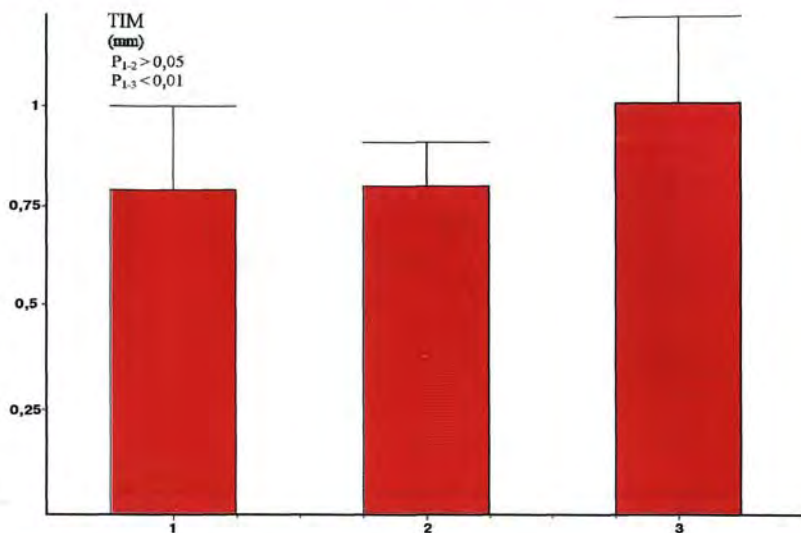


Рис. 7.18. Величина ТИМ у больных с НТГ (1), неосложненным СД типа 2 (2) и СД типа 2 с макрососудистыми осложнениями (3)

активатора плазминогена, липопротеина(а). К структурным маркерам формирования атеросклероза, грозящего в том числе развитием инсульта, относится ТИМ общей сонной артерии [181, 182].

В ГУ ЭНЦ РАМН сопоставлены структурные (ТИМ общей сонной артерии) и иммуновоспалительные маркеры атеросклеротического процесса в группах пациентов с НТГ и пациентов с СД типа 2 с различной выраженностью сосудистых осложнений [110].

У пациентов с НТГ и пациентов с СД типа 2 без макрососудистых осложнений средняя величина ТИМ достоверно не различалась, но значительно превышала показатели в контрольной группе (рис. 7.18). Максимальные значения ТИМ отмечались в группе пациентов с СД типа 2 и макрососудистыми осложнениями — $1,01 \pm 0,2$ мм, что было достоверно выше ($p < 0,01$), чем в группе с НТГ и у пациентов с СД типа 2 без макрососудистых осложнений.

Достоверной корреляционной зависимости между ТИМ и степенью компенсации углеводного обмена (HbA1c) обнаружено не было; в то же время отмечена корреляция между длительностью АГ и величиной ТИМ у пациентов с СД типа 2 ($r = 0,4, p = 0,05$) и пациентов с НТГ ($r = 0,7, p < 0,05$) (рис. 7.19 и 7.20).

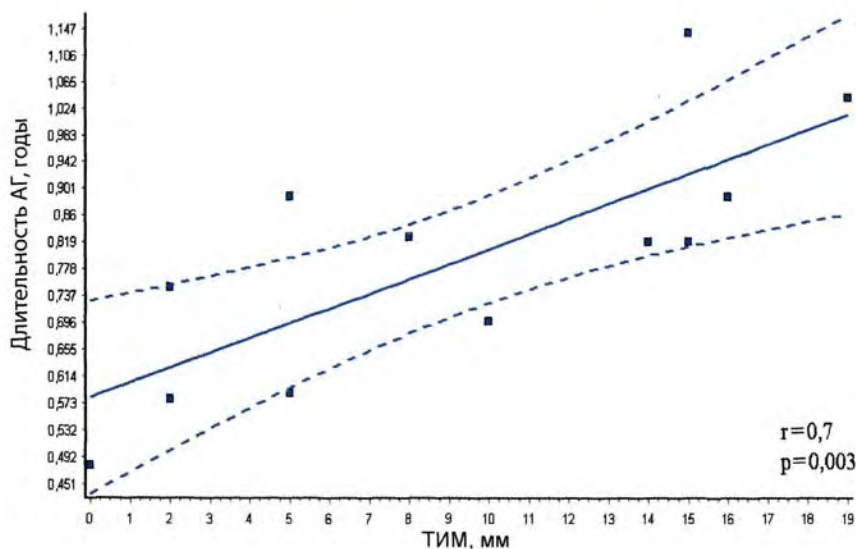


Рис. 7.19. Корреляционная зависимость ТИМ и длительности АГ в группе лиц с НТГ

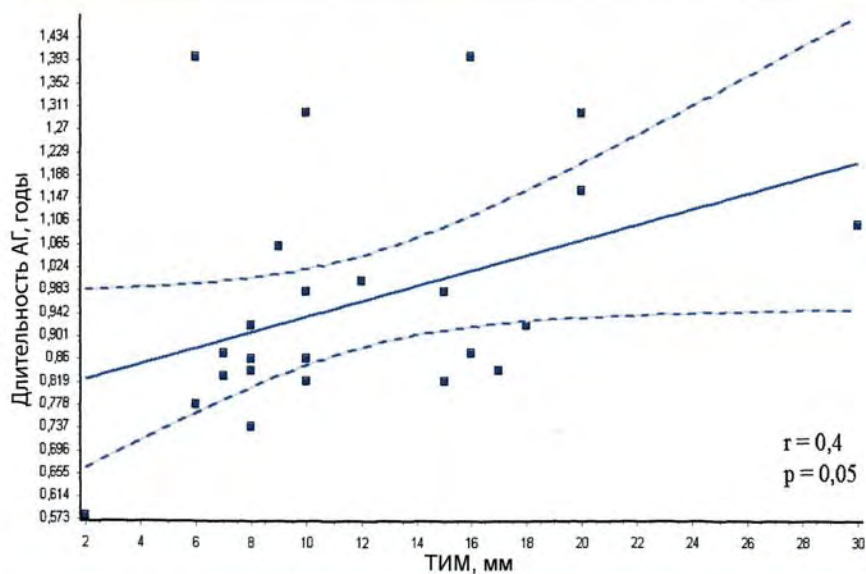


Рис. 7.20. Корреляционная зависимость ТИМ и длительности АГ в группе лиц с СД типа 2

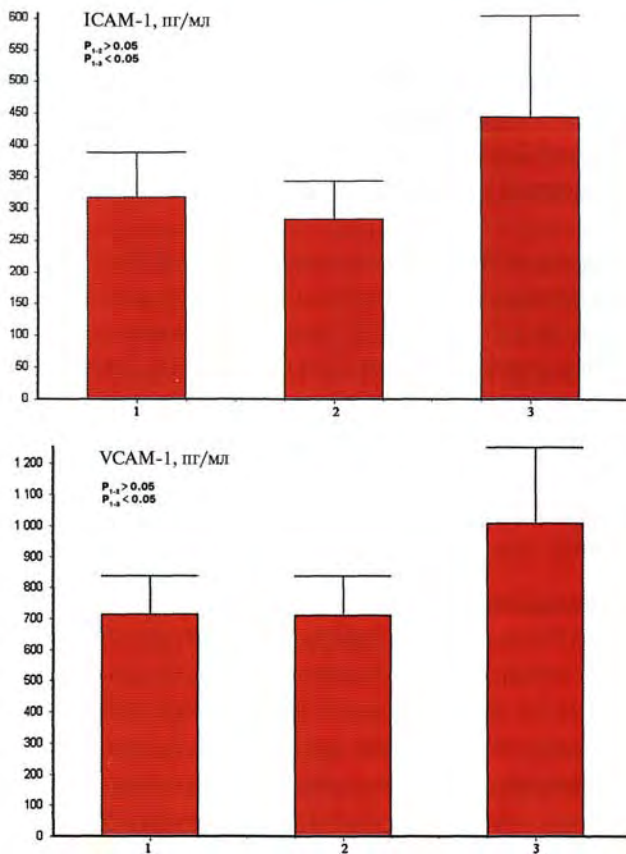


Рис. 7.21. Концентрация молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 в группах больных с НТГ (1), с неосложненным СД типа 2 (2) и СД типа 2 с макрососудистыми осложнениями (3)

Достоверно более высокие значения hs-CRP были выявлены у пациентов с СД типа 2 и макрососудистыми осложнениями, при этом группы НТГ и СД типа 2 без макрососудистых осложнений были сопоставимы по уровню hs-CRP.

Во всех группах больных концентрация молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 достоверно превышала контрольные значения. Группа СД типа 2 с макрососудистыми осложнениями характеризовалась максимальными значениями концентрации молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 (рис. 7.21).

Таким образом, достоверная корреляционная зависимость величины ТИМ от длительности АГ и отсутствие таковой с уровнем компенсации углеводного обмена (HbA1c) позволяют предположить, что **АГ вносит больший вклад в формирование макрососудистых осложнений при СД типа 2**, чем метаболические нарушения. Однако для подтверждения данного предположения необходимы дальнейшие исследования.

Наши данные согласуются с концепцией Р. В. Gorelick [180] о возможной роли иммуновоспалительных маркеров для оценки сердечно-сосудистого риска у больных СД типа 2, что уже используется в отношении hs-СРБ в рекомендациях ЕОАГ/ЕОК 2003 [183].

Дальнейшие исследования необходимы, чтобы определить, имеется ли возможность клинического вмешательства для коррекции воспалительных факторов риска и поможет ли их модификация улучшить прогноз и снизить частоту сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений при СД типа 2.

Данные доказательной медицины

Коррекция АГ в первичной профилактике инсульта

АГ является ведущим модифицируемым фактором риска инсульта, определяя более 49 % добавочного риска [184]. Очевидно, что лечение, направленное на снижение АД, должно сопровождаться значительным снижением риска сосудистых мозговых катастроф.

В 70–80-е годы прошлого столетия 18 крупных плацебоконтролируемых исследований, включавших более 48000 пациентов, убедительно продемонстрировали тесную связь между контролем АД и снижением сердечно-сосудистых осложнений. В этих исследованиях сравнивались в качестве базовых препаратов диуретики и ББ, называемые в настоящее время традиционной (стандартной) терапией, и плацебо. В 9 исследованиях применение высоких доз диуретиков привело к снижению инсульта на 51 % и достоверно снизило частоту сердечной недостаточности; низкие дозы диуретиков (хлорталидон 12,5–25 мг), использованные в 4 трайлах, снизили частоту инсульта на 34 %; кроме того, они не только снижали частоту сердечной недостаточности, но и риск ИБС и общую смертность. Успех был достигнут во всех возрастных группах, при этом он был выше в группе пожилых пациентов и в общей сложности составил 38 % снижения фатального/нефатального инсульта [185]. Отсюда полученные данные оста-

ются важным аргументом в пользу применения диуретиков (низкие дозы) и/или ББ для снижения риска инсульта.

Дальнейшие плацебоконтролируемые исследования в репрезентативных группах больных СД или только у больных СД соотносятся с полученными результатами. Представляют интерес два плацебоконтролируемых исследования: *SHEP*, в котором оценивали эффективность тиазидного диуретика хлорталидона, и исследование *SYST-EUR*, где оценивался дигидропиридиновый АК нитрендипин. В обоих исследованиях была представлена подгруппа больных СД типа 2.

В исследовании *SHEP*, в котором участвовало 4736 пациентов старше 60 лет с систолической АГ, из которых у 583 диагностирован СД типа 2, в группе активного лечения отмечалось снижение риска инсульта на 37 %, ИБС — на 25 %, сердечно-сосудистых осложнений — на 32 % по сравнению с группой плацебо [186].

В исследовании *SYST-EUR*, включающем 4695 больных (группа больных СД типа 2 — 492 пациента) с систолической АГ в возрасте 60 лет и старше, присоединение к базовому АК нитрендипину иАПФ или диуретика в сравнении с плацебо привело к снижению риска фатального и нефатального инсульта на 42 %, нефатального инсульта — на 44 %, всех кардиоваскулярных событий — на 31 %. В подгруппе больных с СД риск нефатального инсульта снизился на 73 %. При этом частота всех кардиоваскулярных событий уменьшилась на 69 %, риск деменции был ниже на 50 % [187].

Проведенный в дальнейшем метаанализ, включивший 10 исследований [162], среди которых были проанализированы результаты *SHEP*, *STOP-hypertension*, *MRC*, *SYST-EUR*, показал статистически значимое снижение риска инсульта в группах активного лечения (ББ, диуретики, дигидропиридиновый АК в комбинации с иАПФ) по сравнению с плацебо на 37 %, что практически идентично данным метаанализа В. М. Psaty и соавт. [185].

В исследовании *HOT* тестировался оптимальный уровень снижения ДАД для снижения сердечно-сосудистых событий, в т. ч. и у 1501 пациента с СД, с использованием дигидропиридинового АК фелодипина в сравнении с плацебо. В группе больных СД, получавших фелодипин, риск всех кардиоваскулярных событий снизился на 51 % и смертности на 66 % при понижении ДАД до 81 мм рт. ст. по сравнению с показателем 85 мм рт. ст. [188].

Польза жесткого контроля АД в профилактике инсульта была продемонстрирована и в крупнейшем исследовании UKPDS, в котором сравнивался эффект более жесткого и менее жесткого контроля АД. В этом исследовании каптоприл и атенолол, применяемые 1 раз в день, при достижении сопоставимого контроля АД в среднем 144/83 и 143/81 мм рт. ст. соответственно привело к достоверному снижению риска микро- и макрососудистых осложнений, при этом наиболее впечатляющий результат был получен в снижении риска инсульта — 44 %. Исследователи заключили, что активная антигипертензивная терапия независимо от группы препарата (иАПФ каптоприл и ББ атенолол) обладает сопоставимыми органопротективными свойствами, в т. ч. и в отношении инсульта, опосредованными уровнем снижения АД [191].

Большой интерес представляют результаты исследования HOPE, в которое было включено 9541 пациентов высокого риска старше 55 лет и MICRO-HOPE — субисследование 3577 пациентов с СД. В группе больных, получающих иАПФ рамиприл, среднее АД до начала лечения было 142/80 мм рт. ст., а в группе плацебо — 142/79 мм рт. ст.; по окончании 4,5 лет лечения САД снизилось на 1,9 мм рт. ст. и ДАД на 3,3 мм рт. ст. в группе рамиприла и повысилось соответственно на 0,6 и 2,3 мм рт. ст. в группе плацебо. Тем не менее эта разница в АД значительно повлияла на риск инсульта, общую смертность и кардиоваскулярную смертность. В исследовании MICRO-HOPE у больных СД выявлено более значимое снижение риска инсульта — на 33 %, инфаркта миокарда — на 22 %, кардиоваскулярной смертности — на 37 %. Кроме того, у пациентов с СД, получавших рамиприл, достоверно реже развивалась ДН, они достоверно реже нуждались в гемодиализе и лазерной фотокоагуляции сосудов сетчатки [189]. Это исследование дало веские основания для обсуждения возможных дополнительных, не связанных со снижением АД эффектов рамиприла.

В дальнейшем, из-за очевидных преимуществ активного лечения АГ по сравнению с плацебо, исследования стали планироваться как сравнительные: сравнение двух активных препаратов из разных групп.

Так, метаанализ 3 исследований (ABCD, FACET, CAPPP) [190], в которых использовались иАПФ в качестве базовых препаратов в сравнении с нисолдипином, амлодипином и ББ/диуретиком соответственно, продемонстрировал преимущества иАПФ в отношении снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Риск инфаркта миокарда снизился на 63 %, риск всех кардиоваскулярных

событий — на 51 %, все случаи смертности — на 43 %, при этом только риск инсульта снизился недостоверно — на 24 %. Этот анализ показал высокий кардиопротективный потенциал иАПФ и не позволил сделать заключение, в данном контексте, об их преимуществе в предотвращении инсульта.

В течение последних 10 лет сравнение различных классов антигипертензивных препаратов было активно продолжено. Преимущественно сравнивались стандартная терапия или так называемые «старые» и «новые» препараты, к которым относят АК, иАПФ и АРА. Кроме того, представители разных классов препаратов сравнивались между собой. Метаанализ 9 исследований по сравнению АК и стандартного лечения был проведен у более чем 67000 пациентов [191]. Статистически значимых различий по всем анализируемым параметрам, включая общую и сердечно-сосудистую смертность, все сердечно-сосудистые осложнения, инфаркт миокарда, сердечную недостаточность и инсульт, получено не было. Соотношение рисков, выражающее возможные преимущества АК, не выявило таковых по всем анализируемым параметрам, за исключением инсульта. В отношении инсульта АК обеспечивали лучший протективный эффект, чем стандартная терапия.

J. A. Staessen и соавт. [191] провели анализ 5 исследований по сравнению эффектов иАПФ и стандартной терапии. Соотношения рисков, позволяющие говорить о возможных преимуществах иАПФ в сравнении с диуретиками или ББ, были близки к единице и не значимы как по общей и сердечно-сосудистой смертности, так и по общему количеству сердечно-сосудистых событий, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности. В сравнении со стандартной терапией иАПФ обеспечивали несколько меньший протективный эффект в отношении инсульта. Примечательно, что на результаты анализа повлияло включение исследования ALLHAT, интерпретация данных которого является весьма сложной задачей; кроме того, результаты этого исследования противостоят другим аналогичным по препаратам сравнения исследованиям.

Таким образом, анализ сравнительных исследований с использованием в качестве базовых препаратов иАПФ, АК, диуретиков и ББ не позволяет пока сделать окончательный вывод о преимуществах одного класса препаратов над другим в отношении первичной профилактики инсульта.

Учитывая, что асимптомный стеноз сонных артерий рассматривается в качестве убедительно документированного модифицируемого фактора риска инсульта, влияние ряда АК на атеросклероз сонных артерий следует рассматривать как дополнительное позитивное свойство этих препаратов, усиливающее их церебропротективный эффект. Эти свойства доказаны для лацидипина (исследование ELSA), верапамила (исследование VHAS), амлодипина (исследование PREVENT), нифедипина GITS (исследование INSIGHT) и послужили основанием рекомендовать применение АК у пациентов с АГ и атеросклерозом сонных артерий [178].

Особый интерес в последние годы привлекает относительно новый класс препаратов — АРА, данные по недавно закончившимся исследованиям которых не включались в обсуждаемый выше метаанализ. Результаты нескольких крупных исследований (RENAAL, IRMA-2, IDNT, DETAIL) дали ведущим экспертным организациям основание для признания АРА, наряду с иАПФ, препаратами 1-го ряда выбора для лечения и предупреждения прогрессирования ДН. Чрезвычайно обнадеживающие данные получены и в отношении церебропротективных свойств АРА в недавних исследованиях *LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study)*, *SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly)*, *MOSES (Morbidity and Mortality after Stroke — Eprosartan vs Nitrendipine in Secondary Prevention)*.

Особый интерес представляют результаты исследования *LIFE* [192], которые впервые продемонстрировали превосходство АРА лозартана над стандартной терапией ББ атенололом у больных с АГ и ГЛЖ. В этом исследовании приняло участие 9193 пациента, из которых 1195 имели СД типа 2. Средняя продолжительность лечения составила 4,8 года. В группе больных, получающих лозартан, смертность от сердечно-сосудистых причин, инфаркта или инсульта была ниже на 13 %. Риск фатального и нефатального инсульта снизился на 25 %, риск новых случаев СД — на 25 %. У больных СД лечение лозартаном привело к снижению смертности от сердечно-сосудистых причин на 24,5 %, инсульта — на 21 %. У пациентов с изолированной систолической АГ преимущества лозартана над атенололом также были значимы: риск инсульта снизился на 40 %. При этом все позитивные эффекты лозартана, превосходящие препарат сравнения, имели место при идентичной антигипертензивной эффективности обоих препаратов [192].

Исследование LIFE стало первым исследованием, в котором один антигипертензивный препарат оказался более эффективным в отношении первичной профилактики инсульта, чем другой при сопоставимом уровне снижения АД.

Коррекция АГ во вторичной профилактике инсульта

После получения результатов двух крупных исследований окончательно был решен вопрос о необходимости использования антигипертензивной терапии для вторичной профилактики инсульта. Исследование *PATS (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study)* [193], включившее 5665 больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт, показало, что снижение АД на 5/2 мм рт. ст. у лиц как с нормальным АД, так и с АГ на фоне приема тиазидоподобного диуретика индапамида статистически значимо снижает частоту повторного инсульта на 29 %.

Масштабным исследованием, подтвердившим эффективность антигипертензивной терапии во вторичной профилактике инсульта, было по истине эпохальное исследование *PROGRESS* [194], определившее тактику антигипертензивной терапии для профилактики повторной мозговой катастрофы как у больных с АГ, так и у пациентов с нормальным АД. Базовым препаратом в этом исследовании был иАПФ периндоприл, при необходимости его комбинировали с диуретиком индапамидом. Активное лечение снизило АД на 9/4 мм рт. ст., что снизило частоту повторного инсульта на 28 %, сердечно-сосудистых событий на 26 %, нефатального инфаркта миокарда на 38 %. Эффективность терапии периндоприлом отмечалась как в группе больных с АГ, так и у пациентов с нормальным АД и была сопоставимой. Очень важным результатом исследования является доказанная эффективность вторичной профилактики всех типов инсульта: достоверно уменьшился риск ишемического инсульта (на 24 %), транзиторных ишемических атак (на 36 %) и геморрагического инсульта (на 50 %) [194]. Впервые столь впечатляющие результаты были получены в профилактике повторного геморрагического инсульта.

В исследовании *MOSES* [195] были получены неоспоримые преимущества АРА в отношении вторичной профилактики инсульта. Это исследование сравнило эффективность влияния эпросартана и нитрендипина на частоту цереброваскулярных, сердечно-сосудистых заболеваний, общую и сердечно-сосудистую смертность у пациен-

тов с АГ и сосудистой мозговой катастрофой. В исследовании приняло участие 1405 пациентов, продолжительность лечения составила в среднем 4 года. На протяжении всего периода лечения в сравниваемых группах отмечалось сопоставимое снижение АД. Через 3 мес. АД < 140/90 мм рт. ст. было достигнуто у 75,5 % пациентов, получающих эпросартан, и у 77,7 % — нитрендипин. К концу наблюдения среднее АД было 137/80,7 и 136/80,2 мм рт. ст. соответственно. При сопоставимом уровне снижения АД в группе эпросартана отмечалось достоверное снижение частоты цереброваскулярных событий (в т. ч. повторных) на 25 %, первого сердечно-сосудистого события — на 31 % [195].

Таким образом, АГ является ведущим модифицируемым фактором риска инсульта, а антигипертензивная терапия — ведущей терапевтической стратегией профилактики инсульта у больных СД в сочетании с АГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шестакова М. В., Сунцов Ю. И., Дедов И. И. Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в мире и в России // Сахарный диабет. — 2001. — № 3. — С. 2–4.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М.: Универсум Паблшинг, 2000. — 240 с.
3. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism // Diabetes. — 2005. — № 54. — P. 1615–1625.
4. Moorhead J. F., Diamond J. Lipids in the pathogenesis of kidney disease // Amer. J. Kid. Dis. — 1991. — № 27 (suppl.1). — P. 65–70.
5. Hostetter T. H., Rennke H. G., Brenner B. M. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies // Amer. J. Med. — 1982. — № 72. — P. 375–380.
6. Parving H. H., Andersen A. R., Smidt U. M. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy // Lancet. — 1983. — № 2. — P. 1175–1179.
7. 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. — P. 254–273.
8. Palmer A. J., Brandt A., Spinaz G. A. Economic and clinical impact of alternative disease management strategies for diabetic complications // Diabetologia. — 2000. — № 43. — P. 13–26.
9. Шестакова М. В., Кошель Л. В., Вагодин В. А., Дедов И. И. Факторы риска прогрессирования диабетической нефропатии у больных с длительным течением сахарного диабета по данным ретроспективного анализа // Тер. арх. — 2006. — № 5.
10. Epstein F. H. Oxygen and renal metabolism // Kidney Int. — 1997. — № 51. — P. 381–5.

11. *Textor S. C., Wilcox C. S.* Renal artery stenosis: A common treatable cause of renal failure? // *Annu. Rev. Med.* — 2001. — № 52. — P. 421–42.
12. *Zuccheli P, Zuccala A.* Ischemic nephropathy // *J. Nephrol.* — 1999. — № 12. — P. 152–60.
13. *Appel R. G., Bleyer A. J., Reavis S.* et al. Renovascular disease in older patients beginning renal replacement therapy // *Kidney Int.* — 1991. — № 48. — P. 171–6.
14. *Mailloux L. U., Napolitano B., Bellucci A. G.* et al. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates and outcomes: a 20-year clinical experience // *Amer. J. Kidney Dis.* — 1994. — № 24. — P. 622–9.
15. *Scoble J. E., Maher E. R., Hamilton G.* et al. Atherosclerotic renovascular disease causing renal impairment a case for treatment // *Clin. Nephrol.* — 1989. — № 31. — P. 119–22.
16. *Webster J, Marshall F, Abdalla A.* et al. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis // *J. Hum. Hypertens.* — 1998. — № 12. — P. 329–35.
17. *van de Ven P. J., Kaatee R., Bentler J. J.* et al. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: A randomised trial // *Lancet.* — 1999. — № 353. — P. 282–6.
18. *van de Jaarsveld B. C., Krijnen P., Pieterman H.* et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group // *New Engl. J. Med.* — 2000. — № 342. — P. 1007–14.
19. *Rimmer J. M., Gennari F. J.* Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure // *Ann. Intern. Med.* — 1993. — № 118. — P. 712–9.
20. *Plouin P. F., Rossignol P., Bobrie G.* Atherosclerotic renal artery stenosis: to treat conservatively, to dilate, to stent, or operate? // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 2001. — № 12. — P. 2190–6.
21. *Orth S. R.* Smoking and the kidney // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 2002. — № 13. — P. 1663–72.
22. *Krijnen P, van de Jaarsveld B. C., Steyerberg E. W.* et al. A clinical prediction rule for renal artery stenosis // *Ann. Intern. Med.* — 1998. — № 129. — P. 705–11.
23. *Hansen K. J., Edwards M. S., Craven T. E.* et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: A population based study // *J. Vasc. Surg.* — 2002. — № 36. — P. 443–51.
24. *Rihal C. S., Textor S. C., Breen J. F.* et al. Incidental renal artery stenosis among a prospective cohort of hypertensive patients undergoing coronary angiography // *Mayo clin. Proc.* — 2002. — № 77. — P. 309–16.
25. *Keith T. A.* Renovascular hypertension in black patients // *Hypertension.* — 1982. — № 4. — P. 438–43.
26. *Oliveri O., Trabetti E., Grazioli S.* et al. Genetic polymorphism of rennin-angiotensin system and atheromatous renal artery stenosis // *Hypertension.* — 1999. — № 34. — P. 1097–100.
27. *Woolfson R. G.* Renal failure in atherosclerotic renovascular disease: pathogenesis, diagnosis and intervention // *Postgrad. Med. J.* — 2001. — № 77. — P. 68–74.
28. *Groowley J. J., Conlon P. J., Santos R. M.* et al. Incidence and progression of renal artery atherosclerotic in patients undergoing cardiac catheterization // *Circulation.* — 1996. — № 94. — P. 291–9.
29. *Chade A. R., Rodriguez-Porcel M., Grande J. P.* et al. Mechanismus of renal structural alterations in combined hypercholesterolemia and renal artery stenosis // *Artheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — № 23. — P. 1295–301.
30. *Tollefson D. F., Ernst C. B.* Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis associated with aortic disease // *J. Vasc. Surg.* — 1991. — № 14. — P. 327–31.
31. *Cheung C. M., Wright J. R., Shurrab A. E.* et al. Epidemiology of renal dysfunction and patient outcome in atherosclerotic renal artery occlusion // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 2002. — № 13. — P. 149–57.

32. Wright J. R., Shurrah A. E., Cheung C. et al. A prospective study of the determinants of renal functional outcome and mortality in atherosclerotic renovascular disease // Amer. J. Kidney Dis. — 2002. — № 39. — P. 1153–61.
33. Johansson M., Herlitz H., Jensen G. et al. Increased cardiovascular mortality in hypertensive patients with renal artery stenosis. Relations to sympathetic activation renal function and treatment regimens // Hypertension. — 1999. — № 17. — P. 1743–50.
34. Conlon P. J., Little M. A., Pieper K. et al. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography // Kidney Int. — 2001. — № 60. — P. 1490–7.
35. Kennedy D. J., Colyer W. R., Brewster P. S. et al. Renal insufficiency as predictor of adverse events and mortality after renal artery stent placement // Amer. J. Kidney Dis. — 2003. — № 14. — P. 926–35.
36. Textor S. C. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. In: Brenner and Rector's The Kidney / Ed. by B. M. Brenner. — Philadelphia: WB Saunders, 2004. — P. 2065–2108.
37. Gross C. M., Kramer J., Weingartner O. et al. Determination of renal arterial stenosis severity: comparison of pressure gradient and vessel diameter // Radiology. — 2001. — № 220. — P. 751–6.
38. Textor S. C. Ischemic nephropathy: where are we now? // Amer. Soc. Nephrol. — 2004. — № 15. — P. 1974–82.
39. Baggio B., Budakovic A., Casara D. et al. Renal involvement in subjects with peripheral atherosclerosis // Nephrol. — 2001. — № 14. — P. 286–92.
40. Safian R. D., Textor S. C. Medical progress: renal artery stenosis // New Engl. J. Med. — 2001. — № 6. — P. 431–42.
41. Coen G., Calabria S., Lai S. et al. Atherosclerotic ischemic renal disease. Diagnosis and prevalence in an hypertensive and/or uremic elderly population // BMS Nephrol. — 2003. — № 4(1). — P. 2.
42. Shyh T. P., Fridman E. A. Uninephrectomy does not potentiate contrast media nephrotoxicity in the streptozotocin-induced diabetes rat // Nephron. — 1990. — № 55. — P. 170–5.
43. Rudnick M. R., Goldfarb S. Pathogenesis of contrast-induced nephropathy: experimental and clinical observations with an emphasis on the role osmolality // Rev. Cardiovasc. Med. — 2003. — № 4 (Suppl.). — P. 28–33.
44. Leung D. A., Hoffmann U., Pfammatter T. et al. Magnetic resonance angiography versus duplex sonography for diagnosing renovascular disease // Hypertension. — 1999. — № 33. — P. 726–31.
45. Olin J. W., Melia M., Young J. R. et al. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis with atherosclerosis elsewhere // Amer. J. Med. — 1990. — № 88. — P. 46N–51N.
46. Munichoodappa C., D'Elia J. A., Libertino J. A. et al. Renal artery stenosis in hypertensive diabetics // J. Urol. — 1979. — № 121. — P. 555–8.
47. Ritchie C. M., McIlrath E., Hadden D. R. et al. Renal artery stenosis in hypertensive diabetic patients // Diabet. Med. — 1988. — № 5. — P. 265–7.
48. Sawicki P. T., Kaiser S., Heineman L. et al. Prevalence of renal artery stenosis in diabetes mellitus — an autopsy study // J. Int. Med. — 1991. — № 229. — P. 489–92.
49. Гордеев А. В. Патология почек у больных СД 2 типа пожилого возраста: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2002. — 44 с.
50. Mazzucco G., Bertani T., Fortunato M. et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies // Amer. J. Kidney Dis. — 2002. — № 39. — P. 713–20.

51. *Gambara V., Mecca G., Remuzzi G.* et al. Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes // *Amer. Soc. Nephrol.* — 1993. — № 3. — P. 1458–66.
52. *Fioretto P., Mauer M., Brocco E.* et al. Patterns of renal injury in type 2 diabetic patients with microalbuminuria // *Diabetologia.* — 1996. — № 39. — P. 1569–76.
53. *Courreges J. P., Bacha J., Aboud E.* et al. Prevalence of renal artery stenosis in type 2 diabetes // *Diabet. Metab.* 2000. — № 26 (Suppl. 4). — P. 90–6.
54. *Horita Y., Tadokovo M., Tauro K.* et al. Relationship between carotid artery intima-media thickness and atherosclerotic renal artery stenosis in type 2 diabetes with hypertension // *Kidney Blood. Press. Res.* 2002. — № 25(4). — P. 255–9.
55. *Courreges J. P., Bacha S., Aboud E.* Prevalence and profile of renovascular disease in type 2 diabetic patients with severe hypertension // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 1997. — № 90(8). — P. 1059–63.
56. *Myers D. I., Poole L. J., Imam K.* et al. Renal artery stenosis by three-dimensional magnetic resonance angiography in type 2 diabetics with uncontrolled hypertension and chronic renal insufficiency: prevalence and effect on renal function // *Amer. J. Kidney Dis.* — 2003. — № 41(2). — P. 351–9.
57. *Courreges J. P., Bacha J., Aboud E.* et al. Renal artery stenosis and chronic renal failure in INDDM // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* — 1998. — № 91(8). — P. 1077–82.
58. *Melin J., Hellberg O., Akyurek L. M.* et al. Ischemia causes rapidly progressive nephropathy in the diabetic rats // *Kidney Int.* — 1997. — № 52. — P. 985–91.
59. *van den Berghe G., Wouters P., Weekers F.* et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients // *New Engl. J. Med.* — 2001. — № 345. — P. 1359–67.
60. *Thomas M. C., Mathew T. H., Russ G. R.* et al. Early peri-operative glycaemic control and allograft rejection in patients with diabetes mellitus // *Transplantation.* — 2001. — № 72. — P. 1321–4.
61. *Brownlee M.* Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature.* — 2001. — № 414. — P. 813–20.
62. *Losito A., Gaburri M., Errico R.* et al. Survival of patients with renovascular disease and ACE inhibition // *Clin. Nephrol.* — 1999. — № 52. — P. 339–43.
63. *van de Ven P. J., Butler J. J., Kaatee R.* et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction in atherosclerotic renovascular disease // *Kidney Int.* — 1998. — № 53. — P. 986–93.
64. *Khong T. K., Missouri C. G., Belli A. M.* et al. Regression of atherosclerotic renal artery stenosis with aggressive lipid lowering therapy // *Hum. Hypertens.* — 2001. — № 15. — P. 431–3.
65. *Leertouwer T. C., Pattinama P. M. T., van den Berg-Huysmans A.* Incidental renal artery stenosis in peripheral vascular disease: A case for treatment? // *Kidney Int.* — 2001. — № 59. — P. 1480–3.
66. *Korsakas S., Mohaupt M. G., Dinkel H. P.* et al. Delay of dialysis in end stage renal failure: prospective study on percutaneous renal artery interventions // *Kidney Int.* — 2004. — № 65. — P. 251–8.
67. *Bredenberg C. D., Sampson L. N., Ray F. S.* et al. Changing patterns in surgery for chronic renal artery occlusive disease // *J. Vasc. Surg.* — 1992. — № 15. — P. 1018–24.
68. *Cambria R. P., Brewster D. C., L'Italien G. J.* et al. The durability of different reconstructive techniques for atherosclerotic renal artery disease // *J. Vasc. Surg.* — 1994. — № 20. — P. 76–87.
69. *Clair D. G., Belkin M., Whitternore A. D.* et al. Safety and efficacy of transaortic renal endarterectomy as an adjunct to aortic surgery // *J. Vasc. Surg.* — 1995. — № 21. — P. 926–34.

70. Conolly J. O., Higgins R. M., Walters H. L. et al. Presentation clinical features and outcome in different patterns of atherosclerotic renovascular disease // QJM. — 1994. — № 87(7). — P. 431–41.
71. Zuccala A., Losino F., Zucchelli P. C. et al. Renovascular disease in diabetes mellitus: treatment by percutaneous transluminal renal angioplasty // Nephrol. Dial. Transplant. — 1998. — № 13 (Suppl. 8). — P. 26–9.
72. Plouin P. F., Chatellier G., Darne B. et al. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: A randomised trial // Hypertension. — 1998. — № 31. — P. 822–9.
73. van Jaarsveld B. C., Krijnen P., Pieterman H. et al. The effect of ballon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal artery stenosis // New Engl. J. Med. — 2000. — № 342. — P. 1007–14.
74. Plouin P. F. Stable patients with atherosclerotic renal artery stenosis should be treated first with medical management // Amer. J. Kidney Dis. — 2003. — № 42. — P. 851–7.
75. Dorros G., Jaft M., Mathiak L. et al. Multicenter Palmaz stent renal artery stenosis revascularization registry report: Four-year following of 1058 successful patients // Catheter. Cardiovasc. Interv. — 2002. — № 55(2). — P. 182–8.
76. Rundback J. H., Sacks D., Kent K. C. et al. Guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trials // JVIR. — 2002. — № 13. — P. 959–74.
77. Batchelder T., Barricks M. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy // Arch. Ophthalmol. — 1995. — № 113. — P. 702–5.
78. DCCT Research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // New Engl. J. Med. — 1993. — № 329. — P. 977–86.
79. UK Prospective Diabetes Study Group. 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. — P. 837–53.
80. Дедов И. И., Шестакова М. В., Миленякая Т. М. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. Библиотека практикующего врача. — М., Медицина, 2001. — С. 175.
81. Grunwald J. E., Brucker A. J., Schwartz S. S. et al. Diabetic glycemic control and retinal blood flow // Diabetes. — 1990. — № 39. — P. 602–7.
82. Gillow J. T., Gibson J. M., Dodson P. M. Hypertension and diabetic retinopathy — what's the story? // Brit. J. Ophthalmology. — 1999. — № 83. — P. 1083–7.
83. Panja S., Sailesh S., Kohner E. M. et al. Retinal perfusion pressure: a clinical parameter predicting progression to sight-threatening diabetic retinopathy. 36th EASD Meeting. — Jerusalem, Israel, 2000.
84. Sullivan P. M., Davies E. G., Galdwell G. et al. Retinal blood flow during hyperglycaemia. Invest // Ophthalmol. Vis. Sci. — 1990. — № 31. — P. 2041–5.
85. Testa M. A., Puklin J. E., Sherwin R. S. et al. Clinical predictors of retinopathy and its progression in patients with type 1 diabetes during CSII and conventional insulin treatment // Diabetes. — 1985. — № 34 (Suppl. 3). — P. 61–8.
86. Chase H. P., Garg S. K., Jackson W. E. et al. Blood pressure and retinopathy in type 1 diabetes // Ophthalmology. — 1990. — № 97. — P. 155–9.
87. Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E. et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes // Ophthalmology. — 1998. — № 105. — P. 1801–5.

88. *Stratton I. M., Kohner E. M., Aldington S. J.* et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis // *Diabetologia*. — 2001. — № 44. — P. 156–63.
89. *Klein R., Moss S. E., Klein B. E. K.* et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XI. The incidence of macular edema // *Ophthalmology*. — 1989. — № 96. — P. 1501–10.
90. *Шестакова М. В., Кошель Л. В., Миленьякая Т. М., Александров А. А., Дедов И. И.* Факторы риска развития микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета по данным ретроспективного анализа // *Сахарный диабет*. — 2006. — № 2.
91. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // *BMJ*. — 1998. — № 317. — P. 703–13.
92. *Estacio R. O., Jeffers B. W., Gifford N.* et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2000. — № 23 (Suppl. 2). — P. 54–64.
93. *Chaturvedi N., Sjolie A. K., Stephenson J. M.* et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID study group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin Dependent Diabetes Mellitus // *Lancet*. — 1998. — № 351. — P. 28–31.
94. *Moravski C. J., Skinner S. L., Stubbs A. J.* et al. The renin-angiotensin system influences ocular endothelial cell proliferation in diabetes: transgenic and interventional studies // *Amer. J. Pathol.* — 2003. — № 162. — P. 151–60.
95. The Direct Programme study group. The Diabetic Retinopathy Candesartan Trials (DIRECT) programme, rationale and study design // *JRAAS*. — 2002. — № 3. — P. 255–61.
96. *Allen K. V., Walker J. D.* Microalbuminuria and mortality in long-duration type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2003. — № 26. — P. 2389–91.
97. *Шестакова М. В., Ярек-Мартынова И. П., Иванюшина Н. С.* и др. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете 1 типа: роль дисфункции эндотелия // *Кардиология*. — 2005. — № 6. — P. 35–41.
98. *Rossing P., Hougaard P., Borch-Johnsen K., Parving H. H.* Predictors of mortality in IDDM: 10 year observational follow-up study // *BMJ*. — 1996. — № 313. — P. 779–84.
99. *Valmadrid C. T., Klein R., Moss S. E.* et al. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus // *Arch. Int. Med.* — 2000. — № 160. — P. 1093–100.
100. *Gerstein H. C., Mann J. F. E., Yi Q.* et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals // *JAMA*. — 2001. — № 286. — P. 421–6.
101. *Miettinen H.* et al. // *Stroke*. — 1996. — № 27. — P. 2033–9.
102. *Mann J. F., Gerstein H. C., Pogue J.* et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial // *Ann. Int. Med.* — 2001. — № 134(8). — P. 629–36.
103. *Foley R. N., Parfrey P. S., Sarnak M. J.* The clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease // *Amer. J. Kid. Dis.* — 1998. — № 32 (Suppl. 3). — P. 112–9.
104. *Borch-Johnsen K., Feldt-Rasmussen B., Strandgaard S.* et al. Urinary albumin excretion an independent predictor of ischemic heart disease // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* — 1999. — № 19. — P. 1992–7.

105. *Stehouwer C. D.* Endotelial dysfunction in diabetic nephropathy: state of art and potential significance for non-diabetic renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2004. — № 19. — P. 778–81.
106. *Kornerup K., Nordestgaard G., Feidt-Rasmussen B.* et al. Transvascular low-density lipoprotein transport in patients with diabetes mellitus (type 2) // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* — 2002. — № 22. — P. 1168–74.
107. *Дедов И. И., Шестакова М. В., Кочемасова Т. В.* и др. Дисфункция эндотелия в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета // *Физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* — 2001. — № 8. — P. 1105–25.
108. *Шестакова М. В., Кочемасова Т. В., Горельщикова В. А.* и др. Роль молекул адгезии (ICAM-1 и E-селектин) в развитии диабетических микроангиопатий // *Тер. арх.* — 2002. — № 6. — P. 24–7.
109. *Насонов Е. Л., Панюкова Е. В., Александрова Е. Н.* С-реактивный белок — маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные) // *Кардиология.* — 2002. — № 7. — P. 53–62.
110. *Чугунова Л. А., Галицина Н. А., Сухарева О. Ю., Шестакова М. В.* Иммуновоспалительные маркеры атеросклероза у пациентов с НТГ и сахарным диабетом типа 2 // *Сахарный диабет.* — 2005. — № 2. — P. 54–8.
111. *Anderson S.* Role of local and systemic angiotensin in diabetic renal disease // *Kidney Int.* — 1997. — № 52 (Suppl. 63). — P. 107–10.
112. *Poulsen P. L., Hansen K. W., Mogensen C. E.* Ambulatory blood pressure in the transition from normo- to microalbuminuria // *Diabetes.* — 1994. — № 43. — P. 1248–53.
113. *Imai Ym., Hozawa A., Ohkubo T.* et al. Predictive values of automated blood pressure measurement: what can we learn from the Japanese population — the Ohasama study // *Blood. Press. Monit.* — 2001. — № 6. — P. 335–9.
114. *Foley R. N., Parfrey P. S., Harnett J. D.* et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease // *Amer. J. Kidney Dis.* — 1996. — № 28. — P. 53–6.
115. *Levin A., Thompson C. R., Ethier J.* et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin // *Amer. J. Kidney Dis.* — 1999. — № 34. — P. 125–34.
116. *Horl W. H.* Uremic toxins: new aspects // *J. Nephrol.* — 2000. — № 13 (Suppl. 3). — P. 83–8.
117. *Bostom A. G., Lathrop L.* Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes // *Kidney Int.* — 1997. — № 52. — P. 10–20.
118. Homocystein Studies Collaboration. Homocystein and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis // *JAMA.* — 2002. — № 288. — P. 2015–22.
119. *Goodman W. G.* Importance of hyperphosphatemia in the cardio-renal axis // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2004. — № 19 (Suppl. 1). — P. i4–8.
120. *Block G. A., Hulbert-Shearon T. E., Levin N. W.* et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study // *Amer. J. Kidney Dis.* — 1998. — № 31. — P. 607–17.
121. *Hedback G. M., Oden A. S.* Cardiovascular disease, hypertension and renal function in primary hyperparathyroidism // *J. Intern. Med.* — 2002. — № 256. — P. 476–83.
122. *Brand F., McGee D., Kannel W. B.* et al. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: the Framingham Study // *Amer. J. Epidemiol.* — 1985. — № 121. — P. 11–8.

123. *Moriarty J., Folsom A., Iribarren C.* et al. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Ann. Epidemiol.* — 2000. — № 10. — P. 136–43.
124. *Franse L., Pahor M., Di Bari M.* et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Elderly Program (SHEP) // *Hypertension.* — 2000. — № 18. — P. 1149–54.
125. *Freedman D., Williamson D., Gunter E.* et al. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease: the NHANES I epidemiologic follow-up study // *Amer. J. Epidemiol.* — 1995. — № 141. — P. 637–44.
126. *Goldberg R., Burchfiel C., Benfante R.* et al. Lifestyle and biologic factors associated with atherosclerotic disease in a middle-aged men: 20-year findings from Honolulu Heart Program // *Arch. Int. Med.* — 1995. — № 155. — P. 549–55.
127. *Мухин Н. А., Мouceев В. С.* Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний // *Вестн. АМН.* — 2003. — С. 50–5.
128. *Goya W. S.* Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease // *Curr. Hypertens. Reports.* — 2001. — № 3. — P. 190–6.
129. *Vallance P., Leone A., Calver A.* et al. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis // *J Cardiovasc. Pharmacol.* — 1992. — № 20 (Suppl. 12). — P. 60–2.
130. *Lin K. Y., Asagami T., Tsao P. S.* et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase // *Circulation.* — 2002. — № 106. — P. 987–92.
131. *Tarnow L., Hovind P., Teerlink T.* et al. Elevated plasma asymmetric dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes // *Diabetes Care.* — 2004. — № 27. — P. 765–9.
132. *Salmasi A., Jepson E., Grenfell A.* et al. The degree of albuminuria is related to left ventricular diabetics and is associated with abnormal left ventricular filling: a pilot study // *Angiology.* — 2003. — № 54. — P. 671–8.
133. *Palmieri V., Tracy R. P., Roman M. J.* et al. Relation of left ventricular hypertrophy to inflammation and albuminuria in adults with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* — 2003. — № 26. — P. 2764–9.
134. *Saito I., Folsom A. R., Brancati F. L.* et al. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) study // *Ann. Int. Med.* — 2000. — № 133. — P. 81–91.
135. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the diabetes control and complication trial // *Amer. J. Cardiol.* — 1995. — № 75. — P. 894–903.
136. UK Prospective Diabetes study group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // *BMJ.* — 1998. — № 317. — P. 703–13.
137. *Mancini G. B., Henry G. C., Macaya C.* et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) // *Circulation.* — 1996. — № 94. — P. 258–65.
138. Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/ International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension // *Hypertension.* — 2003. — № 21. — P. 1983–92.

139. *LaRosa J. C.* Unresolved issues: unanswered questions // *Europ. Heart. J.* — 1999. — № 1 (Suppl. J). — P. 18–23.
140. *Wanner C., Krane V., Ruf G.* et al. Rationale and design of a trial improving outcome of type 2 diabetics on hemodialysis // *Kidney Int.* — 1999. — № 56. — P. 222–6.
141. *Portoles J., Torralbo A., Martin P.* et al. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients // *Amer. J. Kidney Dis.* — 1997. — № 29. — P. 541–8.
142. *Gaede P., Vedel P., Parving H. H.* et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study // *Lancet.* 1999. — № 353. — P. 617–22.
143. *Saydah S. H., Fradkin J., Cowie C. C.* Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes // *JAMA.* — 2004. — № 291. — P. 335–42.
144. American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease // *Circulation.* — 1999. — № 100. — P. 1132–3.
145. *Haffner S. M.* et al. // *New Engl. J. Med.* — 1998. — № 339. — P. 229–34.
146. *Malmberg K.* et al. // *Circulation.* — 2000. — № 102. — P. 1014–9.
147. *Wilson P. W. F., Kannel W. B.* In: *Hyperglycemia, Diabetes and Vascular Disease* / Ed. by N. Ruderman et al. — Oxford, 1992.
148. *Дедов И. И., Александров А. А.* Сердечно-сосудистая патология и сахарный диабет. Статины и «микрососудистая ишемия» миокарда // *Consilium Medicum.* — 2004. — № 9. — P. 4–9.
149. *Дедов И. И., Бондаренко И. З., Ахматова Ф. Д., Александров А. А.* Кардиальная автономная нейропатия в диагностике ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом типа 1 // *Сахарный диабет.* — 2003. — № 4. — С. 2–9.
150. *Кошель Л. В.* Прединдикторы развития и прогрессирования диабетической нефропатии у больных с длительным течением сахарного диабета по данным ретроспективного анализа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 21 с.
151. *Nichols G. A., Hillier T. A., Erbey J. R., Brown J. B.* Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors // *Diabetes Care.* — 2001. — Sep. — № 24(9). — P. 1614–9.
152. *Stamler J., Stalmer R., Neaton J.* Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risk: US population data // *Arch. Int. Med.* — 1993. — № 153. — P. 598–615.
153. *Никифоров А. С., Коновалов А. Н., Гусев Е. И.* Клиническая неврология. — М.: Медицина, 2002. — 790 с.
154. МКБ-10: Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: Десятый пересмотр: Т. 1. — М.: Медицина, 2003. — 697 с.
155. *Heart Disease and Stroke Statistics. Update.* American Heart Association 2005. — P. 63.
156. *Гусев Е. И.* и др. Эпидемиология инсульта в России. *Consilium Medicum* // Спец. вып. — 2003. — P. 5–7.
157. *Wolf P. A.* et al. Secular trends in stroke incidence and mortality: the Framingham Study // *Stroke.* — 1992. — № 23. — P. 1551–5.
158. *Скворцова В. И., Стаховская Л. В., Айриян Н. Ю.* Эпидемиология инсульта в Российской Федерации // *Consilium Medicum.* — 2005. — № 1. — P. 10–2.
159. *Goldstain L. B., Adams R., Becker K.* et al. Primary prevention of ischemic stroke // *Circulation.* — 2001. — № 103. — P. 163–7.
160. *Whisnant J. P.* Effectiveness versus efficacy of treatment of hypertension for stroke prevention // *Neurology.* — 1996. — № 46. — P. 301–7.

161. *Gorelick P. B.* et al. Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association // *JAMA*. — 1999. — № 281. — P. 1112–20.
162. *He J., Whelton R. P.* et al. Elevated systolic blood pressure and risk of cardiovascular and renal disease: overview of evidence from observational epidemiologic studies and randomized controlled trials // *Amer. Heart. J.* — 1999. — № 138 (3 Pt 2). — P. 211–9.
163. *Kannel W. B., McGee D. L.* Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study // *JAMA*. — 1979. — № 241(19). — P. 2035–8.
164. *Jorgensen H.* et al. The Copenhagen Stroke Study. Stroke in patients with diabetes // *Stroke*. — 1994. — № 25. — P. 1977–84.
165. *Goldstein L. B.* et al. Primary prevention of ischemic stroke // *Circulation*. — 2001. — № 103. — P. 163.
166. *Stamler J., Vaccaro O., Neaton J. D.* et al. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Diabetes Care*. — 1993. — № 16. — P. 434–44.
167. *Almdal T.* et al. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13000 men and women with 20 years of follow up // *Arch. Int. Med.* — 2004. — № 164(13). — P. 1422–6.
168. *Arboix A.* et al. Cerebral infarction in diabetes: clinical pattern, stroke subtypes/ and predictors of in-hospital mortality // *BMC Neurology*. — 2005. — № 9doi(10). — P. 1186/1471–2377.
169. *Bell D. S.* Stroke in the diabetic patient // *Diabetes Care*. — 1994. — № 17(3). — P. 213–9.
170. *Karapanayiotides T., Piechowski-Jozwiak B., Bogouslavsky J., Devuyst G.* Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus // *Neurology*. — 2004. — № 62. — P. 1558–62.
171. *Antonios N., Siliman S.* Diabetes Mellitus and Stroke. *Northeast Florida Medicine // Spring*. — 2005. — P. 17–22.
172. *Tuszynski M. H., Petito C. K., Levy D. E.* Risk factors and clinical manifestations of pathologically verified lacunar infarctions // *Stroke*. — 1989. — № 20. — P. 990–9.
173. *Fisher S. M.* Lacunes; small, deep cerebral infarcts // *Neurology*. — 1965. — № 15. — P. 774–84.
174. *Mast H., Thompson J. L. P., Lee S. H.* et al. Hypertension and diabetes mellitus as determinants of multiple lacunar infarcts // *Stroke*. — 1995. — № 26. — P. 30–3.
175. *Bernick C., Dulberg C., Longstreth W. T.* et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the Cardiovascular Health Study // *Neurology*. — 2001. — № 57. — P. 1222–9.
176. *Eguchi K., Kario K., Shimada K.* Greater Impact of Coexistence of Hypertension and Diabetes on Silent Cerebral Infarcts // *Stroke*. — 2002. — № 34. — P. 2471–4.
177. *Kario K., Matsuo T., Kobayashi H., Hoshida S., Shimada K.* Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent lacunar cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2001. — № 37. — P. 871–7.
178. *Howard G., Wagenknecht L. E., Cai J.* et al. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population // *Stroke*. — 1998. — № 29. — P. 913–7.
179. *Vogel R. A.* Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review // *Clin. Cardiol.* — 1997. — № 20 (5). — P. 426–32.
180. *Gorelick P. B.* Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy // *Stroke*. — 2002. — № 33. — P. 862.
181. *Bots M. L., Hoes A. W., Koudstaal P. J.* et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study // *Circulation*. — 1997. — № 96. — P. 1432–7.

182. *Greenland P, Abrams J, Aurigemma G. P. et al.* Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III // *Circulation*. — 2000. — № 101. — P. 16–22.
183. Guidelines Committee. European Society of Hypertension — European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension // *Hypertension*. — 2003. — № 21. — P. 1011–53.
184. *Gorelick P. B.* Stroke prevention. An opportunity for efficient utilization of health care resources during the coming decade // *Stroke*. — 1994. — № 25. — P. 220–4.
185. *Psaty B. M., Smith N. L., Siskovich D. S. et al.* Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents // *JAMA*. — 1997. — № 277. — P. 739–45.
186. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // *JAMA*. — 1991. — № 265. — P. 3255–64.
187. *Staessen J. A., Fagard R., Thijs L. et al.* Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators // *Lancet*. — 1997. — № 350. — P. 757–64.
188. *Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S. G. et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial // *Lancet*. — 1998. — № 351. — P. 1755–62.
189. 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. — P. 253–9.
190. *Pahor M., Psaty B. M., Alderman M. H. et al.* Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2000. — № 23(7). — P. 888–92.
191. *Staessen J. A., Wang J., Thijs L.* Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a qualitative overview updated until 1 March 2003 // *Hypertension*. — 2003. — № 21. — P. 1055–76.
192. *Dahlof B., Devereux R., Kjeldsen S. et al.* for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet*. — 2002. — № 359. — P. 995–1003.
193. PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study // *Clin. Med. J.* — 1995. — № 329. — P. 1456–62.
194. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet*. — 2001. — № 358. — P. 1033–41.
195. *Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al.* Morbidity and Mortality after Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention. Principal Results of a Prospective Randomized Controlled Study (MOSES) // *Stroke*. — 2005. — № 36. — P. 1218.

Клинические особенности артериальной гипертензии при сахарном диабете

8

Нарушения суточного ритма АД. Суточное мониторирование АД у здоровых людей выявляет колебания значений АД в разное время суток. При этом максимальный уровень АД отмечается в дневные часы, а минимальный — в ночные часы во время сна. Разница между дневными и ночными показателями АД должна составлять не менее 10–20 %. Суточные колебания АД находятся под контролем как внешних факторов, так и внутренних физиологических факторов, зависящих от активности симпатической и парасимпатической нервной системы. Однако в ряде случаев нормальный суточный ритм колебаний АД может нарушиться, что приводит к неоправданно высоким значениям АД в ночные часы. Если у больных с АГ сохраняется нормальный ритм колебаний уровня АД, то этих больных относят к категории дипперов (dippers). Те же больные, у которых АД во время ночного сна не снижается, относятся к категории нон-дипперов (non-dippers). Больные, у которых в ночные часы отмечается повышение уровня АД по сравнению с дневными значениями, относятся к категории найт-пикеров (night-pickers).

Исследования, проведенные в ГУ ЭНЦ РАМН, включавшие больных с СД типа 1 и 2 [1], подтверждают работы зарубежных исследователей [2] о том, что при СД суточный ритм АД изменяется даже у больных с нормальным АД (при уровне АД до 130/80 мм рт. ст.). Так, нами выявлено, что среди больных СД типа 1 при отсутствии ДН (при НАУ) 33 % относятся к лицам с недостаточным снижением АД в ночные часы (нон-дипперы). На стадии МАУ их количество возрастает до 58 %, а число лиц с нормальным профилем АД (дипперы) снижается до 23 %. На стадиях ПУ и ХПН дипперы вовсе отсутствуют и доминируют лица с ночным повышением АД (найт-пикеры) — 37 и 60 % соответственно (см. рис. 7.8).

По всей видимости такие нарушения суточного ритма АД обусловлены поражением автономной нервной системы (автономная полинейропатия), связанной с токсическим действием гипергликемии на нервные волокна при СД. В результате автономной нейропатии теряется нормальная физиологическая способность сосудов к ауторегуляции их тонуса. Отсутствие снижения ночного уровня АД можно объяснить также извращением суточного ритма активности ренин-ангиотензиновой системы. Так в норме у человека отмечается повышение активности РАС в дневные часы и ее снижение в ночное время [3]. При АГ активность РАС (ренин, АПФ, АТ II) достигает максимальных значений к полночи, постепенно снижаясь к ранним утренним часам, и вновь нарастает в дневное время [4].

Установлено, что отсутствие снижения уровня АД в ночные часы, а особенно его ночное повышение, сопряжено с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. По данным японского исследования Ohasama [5], у нон-дипперов относительный риск смертности от сердечно-сосудистых причин и инсульта возрастает в 2,6 и 2 раза, а у найт-пикеров — в 3,7 и 3,9 раза соответственно. Поэтому, безусловно, в план обследования больных СД необходимо включать не только разовые измерения АД при посещении врача (или домашнем контроле), но и СМАД, позволяющее зарегистрировать суточные колебания АД и скорректировать дозу и время приема антигипертензивных препаратов.

Гипертония положения с ортостатической гипотонией. Это нередкое осложнение, наблюдаемое у больных СД, существенно затрудняет как диагностику АГ, так и ее лечение. При этом состоянии

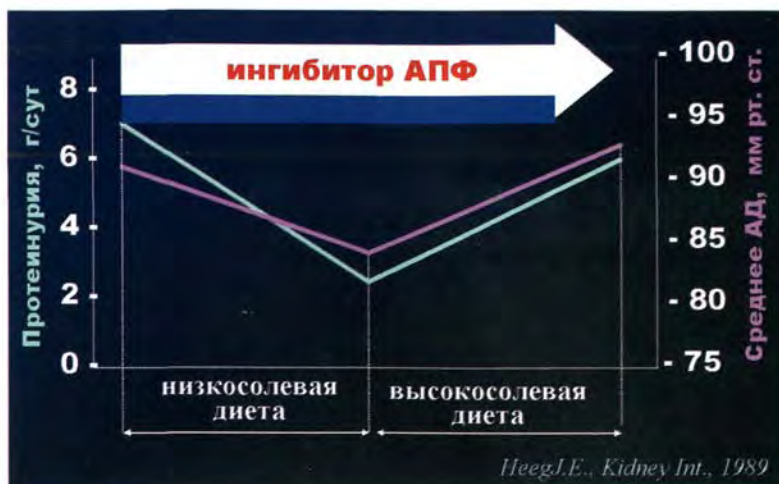
определяется высокий уровень АД в положении лежа и его резкое снижение при переходе больного в положение сидя или стоя. Допустимым считается снижение САД не более чем на 20 мм рт. ст. и ДАД не более чем на 10 мм рт. ст. при перемене положения из горизонтального в вертикальное.

Ортостатические изменения АД (так же, как и извращение суточного ритма АД) связаны с характерным для СД осложнением — автономной полинейропатией, вследствие которой нарушаются иннервация сосудов и поддержание их тонуса. Заподозрить наличие ортостатической гипотонии можно по типичным жалобам больного на головокружение, слабость и потемнение в глазах при резком подъеме с кровати, иногда вплоть до обморочного состояния, учащение сердцебиения, иногда — появление тремора. Для того, чтобы не пропустить это осложнение и правильно подобрать антигипертензивную терапию, уровень АД у больных СД всегда необходимо измерять в двух положениях — лежа и сидя.

Высокая соль-чувствительность. Абсолютное большинство больных с эссенциальной АГ отличает высокая соль-чувствительность, т. е. существенное повышение уровня АД в ответ на высокое употребление соли с пищей. Так, метаанализ исследований, опубликованный в 1996 г. [6], показал, что у больных с АГ в возрасте старше 45 лет сокращение употребления соли на каждые 6 г (100 ммоль/л Na^+) приводит к снижению САД на 6,3 мм рт. ст. и ДАД на 2,2 мм рт. ст.

Больные СД как типа 1, так и типа 2 характеризуются еще более высокой соль-чувствительностью по сравнению с пациентами, не имеющими нарушений углеводного обмена [7]. Возможно, это связано с антинатрийуретическим эффектом инсулина, в результате чего снижается экскретируемая фракция Na , в крови повышается объем циркулирующего Na , увеличивается реактивность сосудов в ответ на воздействие сосудосуживающих факторов.

Высокая соль-чувствительность больных СД была продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях. В клиническом эксперименте E. Ritz (1994) оценивали влияние пищевой солевой нагрузки (200 ммоль) на уровень АД в 2 группах испытуемых с исходно нормальным уровнем АД. Одну группу составляли здоровые добровольцы, вторую — больные СД. После окончания эксперимента уровень АД в ответ на солевую нагрузку значительно повысился у 17 % здо-



Зависимость нефропротективного эффекта и АПФ от солевого режима

ровых лиц и у 48 % больных СД. Иными словами, каждый второй больной СД, даже с исходно нормальным уровнем АД, имеет высокую соль-чувствительность, приводящую к повышению АД в ответ на увеличение солевого рациона.

В исследовании J. E. Heeg и соавт. [8] изучались антигипертензивная и антипротеинурическая эффективность ингибитора АПФ лизиноприла в условиях низкосолевой диеты (не более 3 г/сут), а затем — высокосолевой (более 10 г/сут). На первом этапе (при низкосолевой диете) у больных отмечалось достоверное снижение уровня АД и ПУ, однако при переходе на высокосолевую диету эти эффекты нивелировались: вновь повысилось АД, возросла ПУ (см. рисунок).

В исследовании по изучению антигипертензивной эффективности лозартана (АРА) у больных СД типа 2 [9] было установлено, что дополнительное снижение среднего уровня АД (на 9,7 мм рт. ст.) и альбуминурии (на 29 %) отмечалось у больных, соблюдавших низкосолевую диету, по отношению к больным, не ограничивавшим соль в пище.

Таким образом, обязательным компонентом в лечении больных СД с АГ является ограничение соли в диете.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шестакова М. В., Ярек-Мартынова И. Р., Иванищина Н. С. и др. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете: факторы риска и механизмы развития // Проблемы эндокринологии. — 2005. — № 3. — С. 11–17.
2. Poulsen P. L., Hansen K. W., Mogensen C. E. Ambulatory blood pressure in the transition from normo- to microalbuminuria // *Diabetes*. — 1994. — № 43. — P. 1248–53.
3. Дедов И. И., Дедов В. И. Биоритмы гормонов. — М.: Медицина, 1992. — 253 с.
4. Naito Y., Tsujino T., Fujioka Y. et al. Augmented diurnal variations of the circadian rennin-angiotensin system in hypertensive rats // *Hypertension*. — 2002. — № 40. — P. 827–33.
5. Imai Ym., Hozawa A., Ohkubo T. et al. Predictive values of automated blood pressure measurement: what can we learn from the Japanese population — the Ohasama study // *Blood. Press. Monit.* — 2001. — № 6. — P. 335–9.
6. Midgley J. P., Matthew A. G., Greenwood C. M. et al. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials // *JAMA*. — 1996. — № 275. — P. 1590–7.
7. Mogensen C. E. Hypertension and diabetes: Vol. 3. — Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
8. Heeg J. E., de Jong P. E., van der Hem G. K. et al. Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril // *Kidney Int.* — 1989. — № 36. — P. 272–9.
9. Houlihan C. A., Allen T. J., Baxter A. L. et al. A low-sodium diet potentiates the effects of losartan in type 2 diabetes // *Diabetes care*. — 2002. — № 25. — P. 663–71.

Целевые значения артериального давления при сахарном диабете

9

Основной задачей в лечении больных СД является предупреждение возможности развития или быстрого прогрессирования сосудистых осложнений, характерных для этого заболевания (ДН, ДР, поражения сосудов сердца, мозга и других крупных магистральных артерий). Бесспорно, что ведущей причиной указанных осложнений является длительно существующая гипергликемия и вызванные ею метаболические изменения. Исследование DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) [1] убедительно доказало, что стремление к идеальной компенсации при СД типа 1 снижает риск диабетической микроангиопатии (ДН, ДР) на 50–70 %. Аналогичные данные были получены и у больных СД типа 2 в исследовании UKPDS 33 (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [2]. Однако в этих исследованиях жесткий контроль гликемии не оказал практически никакого достоверного влияния на предупреждение макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт и др.).

В исследовании UKPDS 38 [3] дополнительно была поставлена задача сравнить профилактическую значимость жесткого контроля гликемии (т. е. снижения уровня HbA1c до 7 % и менее) и жесткого контроля АД (т. е. снижения АД до уровня менее 150/85 мм рт. ст.)¹ на развитие и прогрессирование микро- и макрососудистых осложнений СД. В группе жесткого контроля АД удалось достичь среднего уровня

¹ В 1977 г. когда было начато исследование UKPDS, такие значения АД считались целевыми.

АД 144/82 мм рт. ст. При статистическом анализе результатов данного исследования оказалось, что снижение САД на 10 мм рт. ст. и ДАД на 5 мм рт. ст. достоверно более эффективно уменьшало риск прогрессирования любого сосудистого осложнения СД, а также смертности, связанной с диабетом, чем снижение HbA1c на 1 % (см. рис. 7.12).

Эти данные свидетельствуют о том, что если мы ставим целью не допустить развития осложнений СД, то все усилия должны направить на достижение идеальной компенсации углеводного обмена, но если сосудистые осложнения уже есть и им сопутствует АГ, то успех лечения в большей степени зависит от качества контроля АД.

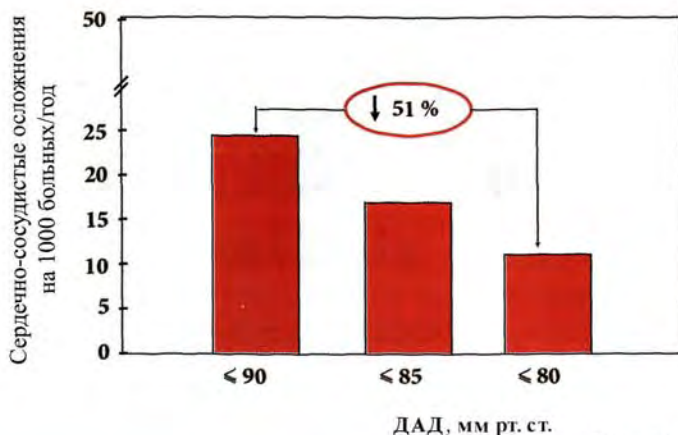
Исследования, установившие целевой уровень АД при СД

Три исследования, проводившиеся по правилам доказательной медицины, ставили задачей определить целевой уровень АД при СД, при котором минимален риск сосудистых осложнений: исследование UKPDS, ABCD и HOT.

Исследование UKPDS подробно было описано выше. Это исследование начиналось в 1977 г., когда целевым уровнем АД считались значения, не превышающие 150/85 мм рт. ст. В этом исследовании было доказано, что снижение САД на 10 мм рт. ст. и ДАД на 5 мм рт. ст. снижает риск инфаркта миокарда на 21 %, а инсульта на 44 %.

Исследование ABCD включало 470 больных СД типа 2 и было спланировано по двум направлениям. Первое ставило целью определить оптимальный уровень АД, при котором минимален риск сердечно-сосудистых осложнений (ABCD-НТ) [4]; второе — определить уровень АД, при котором минимален риск ДН (ABCD-NT) [5]. В первом направлении удалось достичь уровня АД в среднем 132/78 мм рт. ст.; во втором — 128/75 мм рт. ст. В группе сравнения (где проводилась менее интенсивная антигипертензивная терапия) уровень АД составлял в среднем 138/86 мм рт. ст. (при этом уровень ДАД не превышал 89 мм рт. ст.). Через 5 лет наблюдения не было выявлено достоверных различий между группами по риску МАУ, ДР и нейропатии. Однако общая смертность в группе интенсивного контроля АД была в 2 раза ниже (5,5 %) по сравнению с группой умеренного контроля АД (10,7 %). Кроме того, в группе ABCD-NT достоверно снизилась частота инсультов.

Исследование HOT (Hypertension Optimal Treatment) [6] рандомизировало 1501 пациента с СД типа 2. Больные были разделены на



Hansson L. et al., 1998

Сердечно-сосудистые осложнения у больных СД типа 2 в зависимости от уровня ДАД (по [6])

3 группы в зависимости от поставленной задачи достичь уровня ДАД ≤ 90 , ≤ 85 и ≤ 80 мм рт. ст. В конце исследования в первой группе оно в среднем составило 85,2 мм рт. ст., во второй — 83 мм рт. ст. и в третьей — 81,1 мм рт. ст. В третьей группе (где уровень ДАД стремился к 80 мм рт. ст.) риск сердечно-сосудистых осложнений был на 51% ниже, чем в группе с его уровнем от 85 до 90 мм рт. ст. (см. рисунок).

Таким образом, завершенные клинические исследования четко показали, что целевой уровень ДАД у больных СД, при котором наблюдается наименьшее количество сердечно-сосудистых осложнений, составляет 80 мм рт. ст. В настоящее время пока не проведены исследования, доказавшие бы преимущество еще большего снижения ДАД. В отношении САД четких данных о наиболее безопасном уровне нет. Из приведенных выше исследований следует, что оптимальным уровнем САД, при котором определяется минимальная частота сосудистых осложнений СД, является 130–135 мм рт. ст. Основываясь на этих данных, Американское терапевтическое общество признало для больных СД целевым уровнем САД ≤ 135 мм рт. ст. [7]. Однако Европейское общество по артериальной гипертензии и Европейское общество кардиологов [8], Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета, Всероссийское научное общество кардиологов [9] и Российская ассоциация эндокринологов [10] посчитали необходимым установить более низкие

значения целевого уровня САД (≤ 130 мм рт. ст.). Это решение было принято в связи с тем, что проведенные патофизиологические исследования доказали, что сосуды у больных СД подвержены большему повреждению даже при незначительном изменении системной гемодинамики, поэтому уровень САД у них должен быть более низким.

Таким образом, Европейские и американские клинические рекомендации установили, что

целевой уровень АД для больных СД составляет 130/80 мм рт. ст.

При этом необходимо помнить, что достичь уровня САД ниже 140 мм рт. ст. чрезвычайно сложно. При определении индивидуальной цели (у каждого конкретного больного) необходимо учитывать уровень АД, предшествующий началу антигипертензивной терапии. Достижение рекомендуемой цели должно быть постепенным, ступенчатым. Снижение от исходного уровня САД на 10 мм рт. ст. и ДАД на 5 мм рт. ст. уже дает выраженный кардиопротективный эффект (согласно данным исследования UKPDS). Особую осторожность в достижении целевого значения АД необходимо соблюдать у пожилых лиц.

Отдельно экспертами различных стран обсуждается целевой уровень АД для больных с **патологией почек**. Этот уровень также претерпевал изменения по мере накопления клинического опыта лечения больных с заболеваниями почек и по мере получения результатов рандомизированных клинических исследований. Хронологическая последовательность этих изменений представлена в таблице.

Целевые значения АД для больных с АГ и заболеваниями почек

Организация	Год	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
Joint National Committee (JNC VI)	1997	<125	< 75
WHO & International Society of Hypertension	1999	<130	< 85
British Hypertension Society	1999	<140	< 80
Canadian Hypertension Society	1999	<130	< 80
National Kidney Foundation	2000	<130	< 80
American Diabetes Association	2001	<130	< 80
European Society of Hypertension	2003	<130	< 80

В рекомендациях, принятых JNC VI (США) от 1997 г., предлагался наиболее жесткий контроль АД для больных с ПУ более 1 г или признаками ХПН. Этот уровень составлял менее 125/75 мм рт. ст. Однако не все экспертные комитеты придерживались такого мнения, поскольку стремление к столь низкому уровню АД у больных с тяжелой патологией почек нередко приводило к гипоперфузии других органов-мишеней, в частности головного мозга. Абсолютное большинство экспертных организаций пришли к мнению, что наиболее безопасным и эффективным с точки зрения нефропротекции является уровень АД < 130/80 мм рт. ст., что нашло отражение и в Российских рекомендациях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *New Engl. J. Med.* — 1993. — № 329. — P. 977–86.
2. UK Prospective Diabetes Study Group. 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. — P. 837–53.
3. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // *BMJ.* — 1998. — № 317. — P. 703–13.
4. Estacio R. O., Jeffers B. W., Hiatt W. R. et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin dependent diabetes and hypertension // *New Engl. J. Med.* — 1998. — № 338. — P. 645–52.
5. Estacio R. O., Jeffers B. W., Gifford N. et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes // *Diabetes Care.* — 2000. — № 23 (Suppl. 2). — P. B54–64.
6. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S. G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT study group // *Lancet.* — 1998. — № 351. — P. 1755–62.
7. Snow V, Weiss K, Mottur-Pilson C. The evidence base for tight blood pressure control in the management of type 2 diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — № 138. — P. 587–92.
8. Guidelines Committee. 2003 European society of hypertension — European society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *Hypertension.* — 2003. — № 21. — P. 1011–53.
9. Чазова И. Е., Бойцов С. А., Небиеридзе Д. В. Основные положения проекта второго пересмотра рекомендаций ВМОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // *Кардиоваск. тер. и профилактика.* — 2004. — № 4. — С. 50–58.
10. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет»: Метод. рекомендации. — М., 2002.

Лечение артериальной гипертензии при сахарном диабете

10

Согласно стратификации групп риска ССЗ, предложенных в 2003 г. Европейским обществом гипертензиологов совместно с Европейским обществом кардиологов, наличие СД, даже при отсутствии других факторов риска и нормальных значениях АД (САД 120–129 мм рт. ст. и ДАД 80–84 мм рт. ст.) делает риск ССЗ умеренным. При высоких нормальных значениях АД (130–139 и 85–89 мм рт. ст.) и СД этот риск становится высоким. Следовательно, при значениях АД выше 130/80–85 мм рт. ст. у больных СД обязательно требуется медикаментозное лечение АГ. При значениях АД менее 130/80–85 мм рт. ст. можно предпринять попытку коррекции АД немедикаментозными методами.

10.1. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Ограничение соли. К немедикаментозным методам коррекции АД относится ограничение употребления соли и натрийсодержащих продуктов. Этой рекомендации должен следовать любой пациент с АГ (независимо от наличия СД), однако при СД она может оказаться наиболее эффективной, поскольку больные СД отличаются сверхвысокой соль-чувствительностью (см. гл. 8). При этом пациенту необходимо очень подробно объяснить, в каких именно продуктах содержится

Таблица 10.1. Содержание соли и натрия в разных солевых диетах

Потребление с пищей в сутки	Характеристика солевой диеты			
	Низкосолевая	Умеренносолевая	Среднесолевая	Высокосолевая
Na, ммоль	50	100	150	> 175
Na, г	1,2	2,4	3,6	> 6
NaCl, г	3,0	6,0	9,0	> 10
NaCl, ч. л.	1,0	2,0	3,0	> 3,5

соль (натрий). Нередко пациенты ограничивают себя в очень соленых продуктах (селедка, соленые огурцы и др.), но не подозревают, что соль содержится во всех консервированных продуктах, квашеной капусте, газированной минеральной воде и др. Согласно последним Европейским рекомендациям, основанным на результатах исследования DASH (*the Dietary Approaches to Stop Hypertension*) [1], даже при нормальных значениях АД следует ограничивать употребление соли до 5–6 г/сут, однако при повышении АД (даже умеренном) ограничение должно быть более строгим (до 3 г/сут или не более 1 ч. л. в день). Только лишь ограничение соли может повысить эффективность ранее применяемой антигипертензивной терапии, которая (по мнению пациента или врача) уже утратила силу.

В табл. 10.1 представлены количественные соотношения соли (NaCl) и натрия (Na), соответствующие низкому, умеренному и высокому употреблению соли.

Снижение массы тела. У больных СД типа 2 эффективно контролировать АД помогает снижение массы тела. Избыточная масса тела и сопутствующая ей высокая ИР поддерживают высокие значения АД (см. гл. 3, разд. 3.2). По данным Фремингемского исследования [2], при увеличении массы тела на каждые 4,5 кг САД повышается на 4 мм рт. ст. И наоборот, похудение неизбежно влечет за собой снижение уровня АД. Так, по данным различных исследований, у больных с ожирением и АГ без СД при снижении массы тела на 8,8 кг за 6 мес. наблюдения целевых значений АД достигли 75 % больных даже без применения антигипертензивных препаратов; в другом исследовании при снижении массы тела на 5 кг за год АД снизилось на

Таблица 10.2. Антигипертензивная эффективность немедикаментозных методов коррекции АД

Метод	Рекомендация	Снижение САД, мм рт. ст.
Снижение массы тела	Поддержание нормальной массы тела (ИМТ = 18,5–24,9 кг/м ²)	На 5–20/10 кг снижения массы тела
Здоровая диета	Ограничение употребления жиров (особенно насыщенных), увеличение употребления овощей и фруктов	На 8–14
Ограничение соли	До 6 г	На 2–8
Увеличение физической активности	Регулярная аэробная физическая нагрузка (минимум по 30 мин/день)	На 4–9
Снижение употребления алкоголя	Мужчинам — не более 30 мл спирта/день. Женщинам — не более 15 мл спирта/ день	На 2–6

12/7 мм рт. ст. (также без применения антигипертензивных средств) [3]. Однако у больных СД антигипертензивные препараты необходимо назначать одновременно с программой по снижению массы тела, поскольку осложнения от длительно неконтролируемой АГ наступают быстрее, чем у лиц без СД.

Ограничение алкоголя. Контролируемые исследования у больных без СД показали, что избыточное употребление алкоголя способствует поддержанию высоких значений АД, ограничение употребления спиртных напитков приводит к снижению АД. На основании полученных данных были предложены Европейские рекомендации по ограничению употребления алкоголя [4]. У больных СД рандомизированных клинических исследований по влиянию алкоголя на уровень АД не проведено. Общие рекомендации допускают прием не более 30 г/сут в расчете на спирт.

VII объединенный национальный конгресс США (JNC VII) (2003) приводит данные о приблизительном антигипертензивном эффекте различных немедикаментозных методов коррекции АД (табл. 10.2).

Если при соблюдении указанных выше рекомендаций немедикаментозного лечения АГ уровень АД стабильно превышает 130/80 мм рт. ст., то необходима антигипертензивная терапия.

10.2. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Выбор антигипертензивной терапии у больных СД непросто, поскольку при этом заболевании существует целый ряд ограничений к применению того или иного лекарственного средства с учетом спектра его побочных действий и, прежде всего, его воздействия на углеводный и липидный обмен. При выборе оптимального антигипертензивного препарата для больного СД всегда необходимо учитывать сопутствующие сосудистые осложнения. Поэтому антигипертензивные препараты, используемые в практике для лечения больных СД, должны соответствовать определенным требованиям:

- а) обладать высокой антигипертензивной активностью при минимальном количестве побочных эффектов;
- б) не нарушать углеводный и липидный обмен;
- в) обладать органопротективным свойством (кардио- и нефропротекция).

В настоящее время современные антигипертензивные препараты на отечественном и мировом фармацевтическом рынке представлены 7 основными группами:

1. Диуретики.
2. β -Блокаторы.
3. α -Блокаторы.
4. Антагонисты кальция.
5. Ингибиторы АПФ.
6. Антагонисты рецепторов типа 1 к АТ II.
7. Препараты центрального действия.

10.2.1. Диуретики

Поскольку в генезе АГ при СД типа 1 и 2 существенную роль играют задержка Na и жидкости и развивающаяся вследствие этого гиперволемия, то применение диуретиков для нормализации АД вполне оправдано. Однако не все группы диуретиков одинаково безопасны и эффективны у больных СД. В табл. 10.3 указаны основные группы диуретиков.

Почечная локализация действия и механизм действия диуретиков представлены на рис. 10.1.

Тиазидные диуретики. Эти препараты действуют в основном на клетки дистального извитого канальца изнутри, где они блокируют

Таблица 10.3. Классификация диуретиков

Группа	Название препаратов
Тиазиды	Гипотиазид, хлортиазид
Тиазидоподобные диуретики	Индапамид ретард (арифон ретард), ксипамид (аквафор), оксодолин (хлорталидон)
«Петлевые» диуретики	Фуросемид (лазикс), буфенокс (буметанид), этакриновая кислота (урегит)
Калийсберегающие диуретики	Спиронолактон (верошпирон, альдактон), триамтерен, амилорид
Осмотические диуретики	Маннит (маннитол)
Ингибиторы карбоангидразы	Диакарб (ацетазоламид)

реабсорбцию NaCl (рис. 10.1). При этом снижаются объем циркулирующей крови (ОЦК), сердечный выброс и уровень АД. Кроме того, имеются доказательства их сосудорасширяющей способности. Однако уменьшение ОЦК при постоянном воздействии тиазидов неизбежно сопровождается активацией РАС, что вновь повышает сопротивление сосудов и уровень АД. Натрийуретический эффект тиазидов по силе уступает их калийуретическому эффекту. Эффект тиазидных

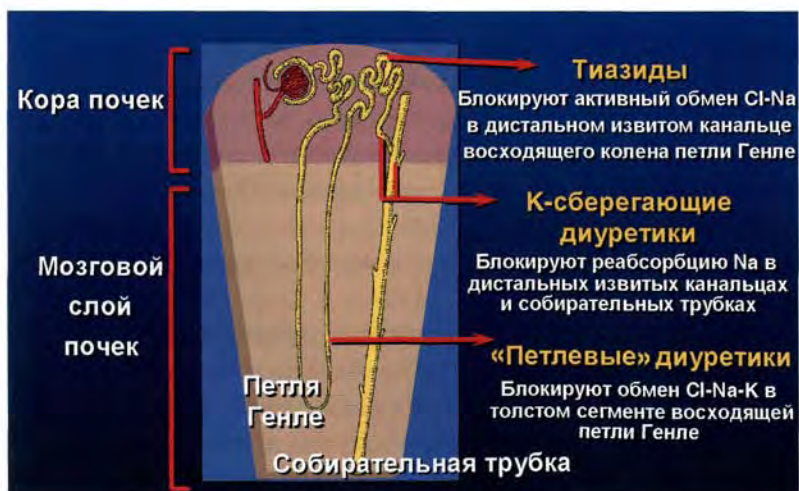


Рис. 10.1. Место действия диуретиков и его механизм

диуретиков наступает через 1–2 ч после перорального приема и длится, как правило, 12–18 ч (гипотиазид) и до 24 ч (хлорталидон).

Тиазидные диуретики являются самыми сильными калийуретиками. Этот и другие побочные эффекты тиазидов с давних времен вызывали опасения клиницистов при их применении у больных СД.

Побочные действия тиазидных диуретиков

Метаболические нарушения	Электролитные нарушения	Поражение органов
ИР Гипергликемия Гиперлипидемия Гиперурикемия	Гипокалиемия Гипонатриемия Гипохлоремия Гиперкальциемия	Снижение СКФ (противопоказаны при СКФ < 40 мл/мин)

Диабетогенный эффект тиазидных диуретиков долгое время был препятствием для их назначения у больных с высоким риском СД типа 2. Этот эффект связан с усилением ИР тканей и развитием гипергликемии под влиянием тиазидов. Механизм диабетогенного эффекта тиазидов обусловлен выраженным калийвыводящим действием этих препаратов. Потеря внеклеточного и внутриклеточного калия в β -клетках поджелудочной железы под воздействием тиазидов приводит к нарушению секреции инсулина и гипергликемии. Чем больше диуретик выводит калий, тем выше его диабетогенный эффект. При детальном изучении тиазидных диуретиков оказалось, что калийвыводящий эффект тиазидов носит исключительно дозозависимый характер. Дозозависимость калийвыводящего эффекта гипотиазида (наиболее широко используемого в России тиазидного диуретика) представлена в табл. 10.4.

Следовательно, при дозе гипотиазида 12,5 мг/сут и менее его калийвыводящий эффект незначителен.

Если сила калийвыводящего эффекта тиазидов зависит от дозы препарата, то и диабетогенное действие этих диуретиков (напрямую связанное с концентрацией калия) также должно быть дозозависимым, т. е. быть максимальным при высоких дозах препарата и минимальным при низких. Действительно, многоцентровые исследования показали, что чем меньше доза принимаемого тиазида, тем меньше его влияние на углеводный обмен. При дозе гипотиазида выше 50 мг/сут

Таблица 10.4. Зависимость калийвыводящего эффекта гипотиазида от его дозы

Доза, мг/сут	Снижение уровня К сыворотки крови, ммоль/л
50–100	На 0,5–0,8
25	На 0,3–0,4
12,5	Незначительно

Таблица 10.5. Зависимость метаболизма глюкозы от дозы тиазидных диуретиков

Исследование	Препарат (доза)	Длительность лечения	Гипергликемия (тиазид и плацебо)
MRFIT	Гипотиазид 50–100 мг	6 лет	7 и 2 %
SHEP	Хлорталидон 12,5–25 мг	3 года	Различия недостоверны
TOMHS	Хлорталидон 15 мг	2 года	Различия недостоверны

Примечание: MRFIT — Multiple Risk Factor Intervention trial; SHEP — Systolic Hypertension in Elderly Project; TOMHS — Treatment of Mild Hypertension Study.

риск СД типа 2 достигал 7 % (исследование MRFIT), при дозе 25 мг и менее достоверного увеличения риска СД типа 2 не отмечено (исследования SHEP, TOMHS) (табл. 10.5).

В масштабном популяционном исследовании ARIC [5], которое включало более 12 000 лиц без СД, было показано, что прием тиазидных диуретиков в дозе 12,5–25 мг/сут в течение 6 лет не сопровождается увеличением риска СД типа 2 (ОР = 0,91).

Таким образом, многоцентровые контролируемые исследования подтвердили, что опасность развития СД типа 2 *de novo* при длительном применении тиазидных диуретиков минимальна при их дозе не выше 25 мг/сут.

Влияние тиазидных диуретиков на липидный обмен зависит в большей степени от длительности приема препарата и в меньшей от его дозы. Так, при приеме тиазидов в течение 3–12 мес. уровень ХС сыворотки крови повышается на 5–7 % [6].

В то же время рандомизированные плацебоконтролируемые клинические исследования показали, что длительный прием препаратов (в течение 3–5 лет) практически не влияет на показатели липидно-

Таблица 10.6. Влияние длительного применения тиазидных диуретиков на липидный обмен

Исследование	Препарат (доза)	Длительность лечения, годы	Изменение уровня ОХ от исходного, Δ мг%
HAPPHY	Гипотиазид 50 мг	4	0 (нд)
EWPHЕ	Гипотиазид 25 мг	3	-18 (нд)
MRC у пожилых	Гипотиазид 25 мг	5	+4 (нд)
SHEP	Хлорталидон ≤ 25 мг	3	+1 (нд)

Примечание: HAPPHY — Heart Attack Primary Prevention in Hypertension; EWPHЕ — European Working Party on High Blood pressure in the Elderly; MRC — Medical Research Council Study; SHEP — Systolic Hypertension in the Elderly Program; нд — недостоверно.

го обмена (табл. 10.6). При этом в исследованиях HAPPHY и EWPHЕ отмечалась исходная гиперхолестеринемия (уровень ОХ сыворотки крови превышал 6,5 ммоль/л).

Таким образом, нет убедительных данных о том, что тиазидные диуретики нельзя назначать лицам с дислипидемией, если они необходимы для снижения уровня АД.

Гиперурикемия. У 5–15 % пациентов, длительно применяющих тиазидные диуретики, повышается уровень МК в сыворотке крови, что иногда может спровоцировать типичную картину подагры. Происходит это, возможно, из-за конкурентного связывания диуретиками места канальцевой экскреции МК. Кроме того, уменьшение объема циркулирующей жидкости повышает реабсорбцию уратов [7]. Влияние тиазидов на уровень мочевой кислоты также дозозависимое и выражено незначительно при лечении низкими дозами тиазидов (12,5–25 мг гипотиазида, 12,5 мг хлорталидона).

Гиперкальциемия. Тиазидные диуретики вызывают кальцийзадерживающий эффект, что у женщин в менопаузе и пожилых лиц может дать положительный эффект как профилактика остеопороза. Имеются данные, что длительный прием тиазидных диуретиков снижает частоту переломов у лиц с остеопорозом.

Снижение фильтрационной функции почек. Тиазидные диуретики, активируя канальцево клубочковый механизм обратной связи, снижают СКФ, в связи с чем противопоказаны при ХПН (СКФ < 40 мл/мин).

Антигипертензивный эффект тиазидов также дозозависимый. При дозе гипотиазида 50–100 мг/сут гипотензивный эффект отме-

чается у 80–90 % больных, при дозе 25 мг — у 60–75 %, а при дозе 12,5 мг/сут — только у 50–60 % больных. Таким образом, низкие дозы тиазидов метаболически нейтральны (не вызывают диабетогенного и дислипидемического эффектов), но при монотерапии недостаточно эффективны как антигипертензивные средства. Поэтому при СД тиазидные диуретики не применяются как монотерапия АГ, а используются в малых дозах в комбинации с другими антигипертензивными препаратами: иАПФ (для подавления активности РАС) или с ББ (для угнетения активности СНС).

Тиазидоподобные диуретики. К этой категории относятся новые препараты, структурно схожие с тиазидными диуретиками, но существенно отличающиеся от них по своим свойствам.

Одним из наиболее эффективных представителей тиазидоподобных диуретиков является *индапамид (арифон ретард)*. Этот препарат обладает незначительной диуретической активностью, но выраженным антигипертензивным свойством, связанным с прямым сосудорасширяющим действием. В начале 1970-х годов этот препарат был зарегистрирован в дозе 2,5 мг и характеризовался быстрым высвобождением и относительно коротким периодом действия. В настоящее время на рынке представлен препарат индапамид-ретард (арифон ретард) в дозе 1,5 мг с замедленным высвобождением и суточным периодом действия. Этот препарат обладает минимальным калийвыводящим свойством и, следовательно, не оказывает диабетогенного действия, абсолютно безопасен не только у больных СД, но и у пациентов с высоким риском СД. Благодаря уменьшенной суточной дозе при применении формы Арифона ретард замедленного высвобождения частота развития гипокалиемии ниже на 62,4 % в сравнении с индапамидом 2,5 мг.

На фоне терапии Арифоном ретард в начале лечения может наблюдаться клинически незначимое повышение уровня мочевой кислоты, который в дальнейшем возвращается к исходному значению.

В двух крупных рандомизированных исследованиях показано, что индапамид-ретард не только является эффективным и метаболически нейтральным антигипертензивным препаратом, но и обладает свойствами кардио- и нефропротекции (исследования LIFE и NESTOR (см. ниже).

«Петлевые» диуретики. Эти препараты воздействуют на толстые восходящие отделы петли Генле (отсюда название «петлевые»), где со стороны просвета канальца блокируют реабсорбцию ионов натрия,

хлора и воды, что вызывает выраженный диурез и натрийурез (рис. 10.1). Основным показанием для назначения «петлевых» диуретиков служит выраженный отечный синдром, поскольку эти препараты являются самыми мощными диуретическими средствами. В отличие от тиазидов, неэффективных при ХПН, «петлевые» диуретики показаны не только при сохранной фильтрационной функции почек, но и на выраженной стадии ХПН. Эти препараты попадают в просвет нефрона в результате секреции в проксимальном канальце. Однако при тяжелой стадии ХПН (СКФ < 40–50 мл/мин) процесс канальцевой секреции «петлевых» диуретиков резко снижается. Поэтому для обеспечения высокого диуретического эффекта необходимо использовать большие дозы фуросемида — иногда до 600–800 мг/сут [8].

Длительность действия зарегистрированных в России «петлевых» диуретиков (фуросемид, буфенокс, урегит) не превышает 4–6 ч при пероральном приеме и 1,5–3 ч при внутривенном введении. Иными словами, эти препараты являются короткодействующими средствами. После окончания действия фуросемида нередко развивается феномен «рикошета», т. е. состояние антинатрийуреза. При этом почечная экскреция Na становится ниже исходного уровня. Поэтому для достижения стойкого антидиуретического и антигипертензивного эффекта суточная доза «петлевых» диуретиков должна быть распределена на 2–3 приема [8].

В последние годы появились сообщения о том, что для преодоления феномена «рикошета» «петлевые» диуретики на стадии ХПН можно сочетать с приемом тиазидов вне зависимости от выраженности почечной недостаточности. Обоснованность сочетанного применения препаратов разных групп обусловлена тем, что тиазиды способны: 1) усиливать действие «петлевых» диуретиков на стадии ХПН и 2) снижать гиперкальциурию, вызываемую фуросемидом.

Побочные эффекты этой группы диуретиков выражены в меньшей степени, чем у тиазидов.

Побочные действия «петлевых» диуретиков

Метаболические нарушения	Электролитные нарушения	Поражение органов
Гиперурикемия Метаболический ацидоз Гипергликемия	Гипокалиемия Гипонатриемия Гипохлоремия Гиперкальциурия	Ототоксичность

«Петлевые» диуретики гораздо в меньшей степени, чем тиазиды, обладают диабетогенным свойством и способностью вызывать дислипидемию и, как указано выше, в отличие от тиазидов, благоприятно воздействуют на почечную гемодинамику. В связи с этим «петлевые» диуретики (при необходимости — в больших дозах) используются для лечения отечного синдрома и АГ при СД обоих типов.

Калийсберегающие диуретики. Механизм действия спиронолактона связан с конкурентной блокадой связывания альдостерона с рецепторами собирательных трубок почечных нефронов, вследствие чего в этом отделе уменьшаются реабсорбция Na^+ и секреция K^+ . В результате повышается выведение Na^+ и воды при сохранении K^+ в кровотоке. Амилорид и триамтерен, находясь в просвете собирательных трубок, закрывают натриевые каналы и блокируют в них реабсорбцию Na^+ и секрецию K^+ . Эти диуретики дают относительно слабый мочегонный эффект. Применяются в основном при застойной сердечной недостаточности, асците, связанном с циррозом печени, при гипокалиемии.

Больным СД применять калийсберегающие диуретики следует крайне осторожно вследствие того, что СД несет в себе опасность гиперкалиемии (синдром гипоренинемического гипоальдостеронизма с гиперкалиемией). У больных СД с признаками почечной недостаточности применение этой группы препаратов противопоказано, поскольку ХПН характеризуется гиперкалиемией вследствие снижения экскреции K^+ почечными структурами.

Осмотические диуретики. Механизм действия этой группы препаратов (маннитол, мочеви́на, гипертонические растворы натрия, калия, глюкозы) связан с их высокой осмотической активностью, приводящей к нарушению реабсорбции жидкости и Na^+ в канальцевом аппарате почек и массивному диурезу. При СД эти препараты не используются, поскольку внутривенное введение высокоосмотических веществ может еще больше повысить осмолярность плазмы у больных СД (вследствие имеющейся гипергликемии) и привести к гиперосмолярной коме.

Ингибиторы карбоангидразы (диакарб). Механизм действия этих препаратов связан с угнетением фермента карбоангидразы в проксимальных канальцах почек, вследствие чего снижается реабсорбция бикарбоната. При этом нереабсорбированный Na^+ выделяется в виде бикарбонатов с мочой, повышая рН мочи. В связи с низким диуретическим и антигипертензивным действием диакарб не используется

для лечения АГ и/или отечного синдрома при СД. Его активно применяют для лечения глаукомы и для коррекции высокого внутричерепного давления.

Доказательная медицина об эффективности диуретиков при СД

Диуретики в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Основные международные рандомизированные клинические исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности применения диуретиков у больных с различными ССЗ, суммированы на рис. 10.2. Большинство из перечисленных исследований включали пациентов с СД.

Наиболее убедительные данные об эффективности применения диуретиков получены в 3 крупных рандомизированных исследованиях.

Исследование SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) [9]. По дизайну SHEP представляло собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование. Было рандомизировано 4736 больных в возрасте старше 60 лет с изолированной систолической гипертензией (САД > 160 мм рт. ст., ДАД < 90 мм рт. ст.). Из них 583 пациента исходно имели СД типа 2. Больные были рандомизированы на 2 группы: группа активного лечения тиазидоподобным диуретиком хлорталидоном в дозе 12,5–25 мг/сут с последующим добавлением (при необходимости) атенолола 25–50 мг/сут и группа плацебо с добавлением других антигипертензивных препаратов (кроме хлорталидона). Длительность наблюдения составила 5 лет. Конечными точками считали фатальный и нефатальный инсульт, фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. К концу периода наблюдения в группе лечения САД достигло 143 мм рт. ст., ДАД — 68 мм рт. ст. (в группе плацебо — 155 и 72 мм рт. ст. соответственно) (рис. 10.3).

Как следует из приведенных данных, у больных СД типа 2 эффективность лечения диуретиком хлорталидоном в низких дозах (< 25 мг/сут) в отношении снижения ССЗ и осложнений ИБС оказалась достоверно более высокой, чем у больных без СД. Риск фатального и нефатального инсульта при лечении хлорталидоном снизился в одинаковой степени как при СД, так и без него. Эти данные доказывают, что польза от применения диуретиков при СД гораздо большая, чем предполагаемый вред от побочных метаболических эффектов.

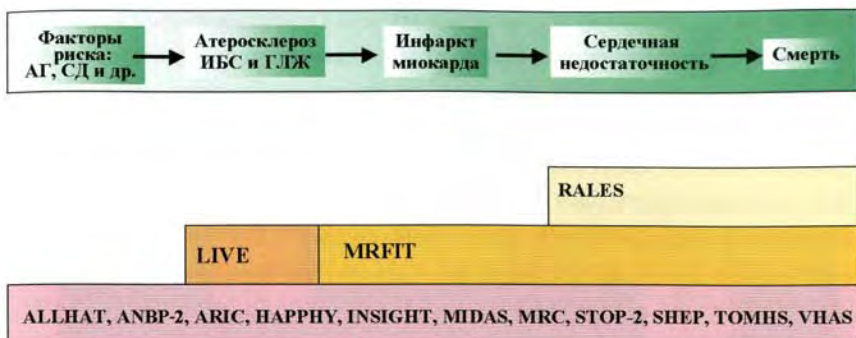


Рис. 10.2. Диуретики в профилактике и лечении ССЗ

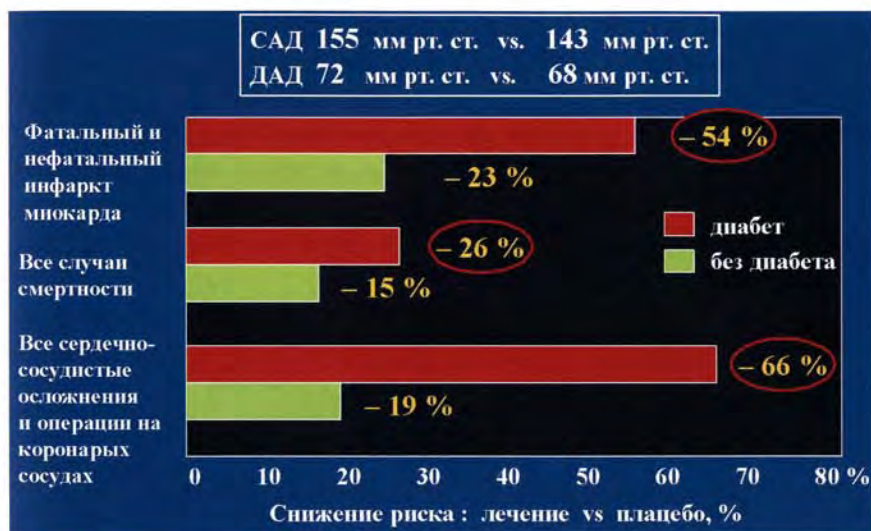


Рис. 10.3. Снижение сердечно-сосудистых осложнений у больных СД и без СД при длительном лечении диуретиками

Исследование LIVE (The Left ventricular hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril) [10] двойным слепым методом сравнивало влияние индапамида-ретард 1,5 мг и эналаприла 20 мг на ГЛЖ у пациентов с АГ. Длительность лечения составила 12 мес. Массу миокарда ЛЖ определяли с помощью эхокардиографии не менее 4 раз за период лечения. Гипотензивный эффект у обоих препаратов достоверно не отличался.

ся. В среднем снижение АД в обеих группах составило 25/13 мм рт. ст. При этом у пациентов, получавших индапамид-ретард, индекс массы миокарда ЛЖ снизился в 4,4 раза больше, чем у больных на эналаприле (на 8,4 и 1,9 г/м² соответственно).

Исследование ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack trial) [11]. По дизайну ALLHAT — многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование, включавшее более 42000 больных с АГ и, как минимум, одним фактором риска ИБС. Из них более 15 000 составляли больные СД типа 2. Целью исследования было сравнить влияние диуретика (хлорталидон в дозе 12,5–25 мг/сут) и трех других режимов антигипертензивной терапии (АБ доксазозин в дозе 2–8 мг/сут, АК амлодипин 2,5–10 мг/сут и иАПФ лизиноприл 10–40 мг/сут) у больных на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В среднем длительность исследования составляла 6 лет, однако сравнение с доксазозином завершилось в среднем через 3,3 года в связи с очевидным преимуществом хлорталидона: в группе доксазозина отмечался достоверно более высокий риск инсульта (ОР = 1,19) и сердечной недостаточности (ОР = 2,0). В группе амлодипина по сравнению с хлорталидоном через 6 лет наблюдения отмечался достоверно более высокий риск фатальной (ОР = 1,38) и нефатальной сердечной недостаточности (ОР = 1,35). Группы лизиноприла и хлорталидона не различались по частоте фатального и нефатального инфаркта миокарда. Отмечалось некоторое преимущество хлорталидона в отношении снижения риска инсульта и сердечной недостаточности. Однако в группе больных, получавших хлорталидон, через 2 и 4 года наблюдения частота вновь возникшего СД типа 2 была достоверно выше, чем в других группах.

При интерпретации данных ALLHAT необходимо учитывать, что в этом исследовании, проводимом только в медицинских центрах США, 35 % рандомизированных больных составляли лица негроидной расы. Известно, что патофизиологические особенности АГ у этих лиц обуславливают высокую эффективность терапии диуретиками (вследствие сверхвысокой чувствительности к соли) и низкую эффективность терапии иАПФ [12], поэтому результаты исследования ALLHAT нельзя однозначно переносить на европейскую популяцию.

Диуретики в лечении патологии почек

Исследований, посвященных изучению нефропротективных свойств диуретиков, проведено крайне мало. В основном это иссле-

дования, в которых диуретики входили в состав стандартной антигипертензивной терапии вместе с ББ. В настоящее время опубликованы результаты лишь одного крупного рандомизированного двойного слепого исследования *NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria)* [13], в котором оценивалось влияние индапамида-ретард 1,5 мг и эналаприла 10 мг у 569 больных с АГ и СД типа 2 на снижение АД и МАУ. Через год от начала лечения в обеих группах отмечались одинаковые антигипертензивный и антипротеинурический эффекты. Выраженность МАУ уменьшилась на 46 % в группе индапамида и на 47 % в группе эналаприла (различия недостоверны). Таким образом, индапамид-ретард не только дает выраженный антигипертензивный эффект, но и обладает кардиопротективными и нефропротективными свойствами.

Общие рекомендации по лечению больных СД с АГ диуретиками

- Диуретики являются неотъемлемой составной частью лечения АГ при СД, учитывая объемзависимый характер АГ и высокую сольчувствительность больных СД.
- Монотерапия АГ при СД диуретиками малоэффективна; наиболее эффективны комбинации малых доз тиазидных диуретиков с иАПФ или ББ.
- Тиазидные диуретики в малых дозах (взять, например, гипотиазид < 25 мг/сут) не вызывают значимых метаболических нарушений (гипергликемия, дислипидемия, гипокалиемия), поэтому их применение безопасно не только у больных СД, но и у лиц с АГ без СД.
- Тиазидные диуретики снижают риск фатального и нефатального инфаркта миокарда и инсульта у больных с АГ в целом, в т. ч. у пациентов с СД типа 2.
- «Петлевые» диуретики показаны при сочетании АГ с отечным синдромом; эффективны (в отличие от тиазидов) при ХПН. Данные об их органопротективных свойствах отсутствуют.
- Тиазидные диуретики противопоказаны у больных с ХПН.
- Тиазидоподобные диуретики (индапамид-ретард) оказывают нефропротективное действие и не противопоказаны при ДН.
- Калийсберегающие и осмотические диуретики при СД не применяются.

10.2.2. β -Адреноблокаторы

В течение многих лет ББ используются для лечения ИБС, аритмии, АГ. В последние годы показания для применения этой группы препаратов дополнились сердечной недостаточностью. Механизм действия ББ обусловлен их способностью селективно блокировать β -адренорецепторы (АР) сердечной мышцы и других тканей.

Наиболее признанной классификацией ББ является их деление на **неселективные** и **β_1 -селективные** в зависимости от их аффинности к β -АР: неселективные ББ конкурентно блокируют как β_1 -, так и β_2 -АР, в то время как селективные ББ — только β_1 -АР. Некоторые ББ способны также блокировать и α_1 -АР.

В табл. 10.7 представлена локализация β_1 -, β_2 - и α_1 -АР в различных тканях и органах и эффект, связанный с их активацией [14].

Механизм действия ББ полностью объясняется эффектами блокады β_1 - и β_2 -АР [14].

- Антигипертензивное действие обусловлено:
 - снижением сердечного выброса;
 - блокадой почечной секреции ренина и АТ II.
- Антиишемическое действие обусловлено:
 - уменьшением потребности миокарда в кислороде вследствие снижения ЧСС, сократимости миокарда и САД;
 - продлением диастолы вследствие снижения ЧСС и увеличением перфузии миокарда в диастолу.
- Антиаритмическое действие обусловлено:
 - снижением скорости проведения импульса в SA- и AV-узлах, увеличением рефрактерного периода в AV-узле;
 - снижением ЧСС;
 - снижением выброса катехоламинов.
- Улучшение функции ЛЖ сердца обусловлено:
 - снижением ЧСС и увеличением перфузии сердца в диастолу;
 - снижением потребности миокарда в кислороде;
 - улучшением энергетики миокарда вследствие блокады выброса свободных жирных кислот из жировой ткани;
 - антиаритмическим действием.

Вполне очевидно, что все положительные эффекты ББ в основном обусловлены их воздействием на β_1 -АР, в то же время блокада β_2 -АР (исходя из их локализации в органах и тканях) сцеплена преимущественно с негативными эффектами (бронхоспазм, спазм перифериче-

ских сосудов, нарушение обмена глюкозы и липидов и др.). Поэтому во избежание большинства нежелательных действий были синтезированы β_1 -селективные ББ, воздействующие только на сердечную мышцу и некоторые ткани, где также представлены β_1 -АР. Однако необходимо помнить, что селективность ББ дозозависимая и исчезает при назначении больших доз β_1 -селективных ББ.

Ряд ББ обладает способностью не только блокировать β -АР, но слабо их стимулировать, что называется *внутренней симпатомиметической активностью*. Если она выражена в основном за счет стимуляции β_2 -АР сосудов (как у пиндолола, целипролола), то у препаратов появляется дополнительное сосудорасширяющее свойство. Некоторые ББ дополнительно блокируют α_1 -АР (карведилол) или α_2 -АР (целипролол), что также обеспечивает сосудорасширяющую активность этим препаратам, поскольку стимуляция α -АР приводит к спазму сосудов (см. табл. 10.7).

Важной характеристикой препаратов является их липо- или гидрофильность, т. е. жиро- или водорастворимость. Липофильные препараты (например, метопролол) на 80–100 % метаболизируются в печени, поэтому с осторожностью должны назначаться больным с поражением печени, но могут быть назначены пациентам с ХПН без редукции дозы. У липофильных препаратов более короткий период действия в связи с их быстрой инактивацией в печени. Нежелательным свойством липофильных ББ является их способность проникать через гематоэнцефалический барьер, вызывая депрессию. Гидрофильные препараты (например, атенолол) выводятся из организма в основном почками, поэтому требуют коррекции дозы у больных с ХПН. Гидрофильные ББ относятся преимущественно к препаратам длительного действия. Они не способны проникать через гематоэнцефалический барьер, поэтому в меньшей степени влияют на психоэмоциональное состояние пациентов. Отличительной особенностью бисопролола (Конкора) от атенолола и метопролола является его амфифильность, т.е. сбалансированный клиренс. Конкор выводится из плазмы крови двумя равноэффективными путями:

- 50 % превращается в неактивные метаболиты;
- 50 % выводится почками в неизменном виде.

Таким образом, у больных с легкими и средневыраженными нарушениями функции почек или печени изменения дозы Конкора не требуется. Это особенно актуально для больных с сахарным диабе-

Таблица 10.7. Локализация и эффекты активации β_1 -, β_2 - и α -адренорецепторов в организме человека

Ткань	Рецептор	Эффект
Сердце: синоатриальный (SA) узел атриовентрикулярный (AV) узел предсердия желудочки	β_1, β_2 β_1, β_2 $\alpha_1, \beta_1, \beta_2$ $\alpha_1, \beta_1, \beta_2$	Повышение ЧСС Повышение скорости проведения импульса Повышение сократимости Повышение скорости проведения импульса
Артерии и вены	α_1, α_2 β_1, β_2	Сокращение Расширение
Скелетные мышцы	β_2	Повышение сократимости Гликогенолиз, захват K^+
Печень	α_1, β_2	Гликогенолиз и глюконеогенез
Поджелудочная железа	β_2	Секреция инсулина и глюкагона
Жировая ткань	β_1	Липолиз
Бронхи	β_2	Бронходилатация
Почки	α_1 β_1	Реабсорбция Na и воды Секреция ренина
Желудочно-кишечный тракт	β_2	Релаксация
Окончания симпатических нервов	β_2	Выброс норадреналина
Щитовидная железа	β_2	Конверсия T_4 в T_3
Паращитовидные железы	β_1, β_2	Секреция паратгормона
Активность липопротеинлипазы	α_1 β_1, β_2	Снижение активности фермента Повышение активности фермента

том, поскольку у таких пациентов часто встречаются подобные нарушения.

Современные ББ и их фармакологические особенности представлены в табл. 10.8.

Таким образом, при выборе ББ для лечения АГ необходимо учитывать сразу несколько параметров: селективность препарата, его липо- или гидрофильность, способность оказывать сосудорасширяющее действие.

Таблица 10.8. Фармакологическая классификация современных ББ

Препарат	Селективность	Внутренняя симпатомиметическая активность	Липофильность	Периферическая вазодилатация
Неселективные				
Анаприлин (пропранолол, обзидан)	β_1, β_2	0	Высокая	
Надолол (коргард)	β_1, β_2	0	Низкая	
Пиндолол (вискен)	β_1, β_2	++ (β_2)	Высокая	+
Тимолол (тимоптик)	β_1, β_2	0	»	
β_1 -селективные				
Атенолол (теноретик)	β_1	0	Низкая	
Бетаксолол (локрен)	β_1	0	Умеренная	
Бисопролол (конкор)	β_1	0	»	
Метопролол (беталок)	β_1	0	Высокая	
Небиволол (небилет)	β_1	0	Умеренная	+
Ацебутолол (ацекор)	β_1	+ (β_1)	»	
Целипролол (селектол)	β_1, α_2	+ (β_2)	»	+
Неселективные с блокадой α_1 -АР				
Карведилол (дилатренд)	$\beta_1, \beta_2, \alpha_1$	0	Умеренная	+
Лабеталол	$\beta_1, \beta_2, \alpha_1$	+ (β_2)	Низкая	+
Дилеволол	β_2, α_1	+ (β_2)	Умеренная	+

У больных СД типа 1 и 2, а также у лиц с высоким риском СД типа 2 (с ожирением или метаболическим синдромом) дополнительно необходимо учитывать спектр *метаболических побочных эффектов* ББ.

Метаболические эффекты ББ

В основном все метаболические эффекты ББ связаны с блокадой β_2 -АР и выражены в меньшей степени у селективных ББ. Однако необходимо помнить, что селективность ББ носит дозозависимый характер и исчезает при назначении больших доз β_1 -селективных ББ.

Побочные метаболические эффекты неселективных ББ, связанные с блокадой β_2 -АР

Побочный эффект	Механизм
НТГ (диабетогенный эффект)	Снижение секреции инсулина и повышение ИР на 25–30 %
Дислипидемия (гипертриглицеридемия, снижение ХЛВП)	Снижение активности липопротеинлипазы, расщепляющей ТГ до свободных жирных кислот
Нарушение распознавания гипогликемии (у больных СД, получающих сахароснижающую терапию)	Снижение выброса катехоламинов, опосредующих симптомы гипогликемии (тахикардия, тремор и др.)
Затрудненный выход из гипогликемического состояния (опасность гипогликемической комы)	Торможение механизмов высвобождения глюкозы в кровь (гликогенолиза в печени и мышцах и глюконеогенеза в печени), подавление секреции глюкагона
Ухудшение течения периферической ангиопатии	Артериальная вазоконстрикция

Диабетогенный эффект. Указанные выше механизмы нарушения углеводного и липидного обмена свойственны неселективным ББ вследствие блокады β_2 -АР. Поэтому при СД типа 2 и у лиц с его высоким риском следует назначать селективные ББ, поскольку их дисметаболические свойства (способность вызывать гипергликемию, дислипидемию и снижать чувствительность тканей к инсулину) выражены гораздо слабее, чем у неселективных препаратов. В рандомизированном контролируемом исследовании D. Giugliano и соавт. [15] показано, что селективный ББ атенолол в течение 6 мес. лечения не оказывает значимого негативного воздействия на уровень гликемии, уровень HbA1C и фракций ХС у больных СД типа 2 с АГ. В то же время у лиц без диабета длительный прием ББ сопровождается высоким риском развития СД типа 2 *de novo*. Так, в широкомасштабном популяционном исследовании ARIC [5], включавшем более 12 000 больных (без диабета), оценивался риск СД типа 2 при применении иАПФ, АК, ББ и диуретиков. Наблюдение длилось в течение 6 лет. По его окончании риск СД типа 2 повысился (на 28 %) только в группе больных, получавших ББ. Необходимо отметить, что в данном исследовании не акцентировалось внимание на том, какой именно ББ (селективный или неселективный) получает больной. Учитывая, что исследование начиналось в конце 1980-х годов, ког-

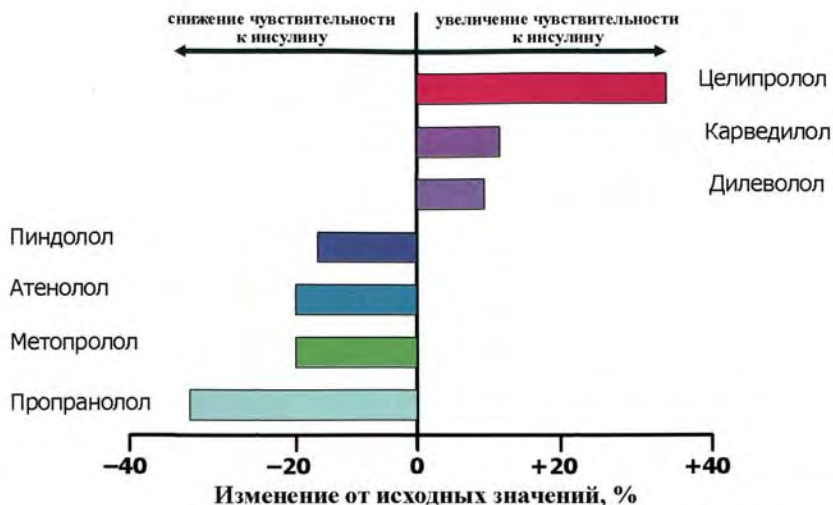
да спектр селективных ББ не был столь широк, как в настоящее время, можно предположить, что большинство пациентов получали неселективные ББ I генерации (пропранолол) без сосудорасширяющей активности, что и обусловило столь высокий риск СД типа 2. В исследовании LIFE, проведенном относительно недавно, длительное применение селективного ББ атенолола (более 4 лет) у лиц с АГ привело к развитию СД типа 2 *de novo* только у 8 % пациентов [16], что в 3,5 раза меньше, чем в исследовании ARIC.

Препаратом с высоким индексом кардиоселективности является Конкор (бисопролол). Он имеет в два раза выше уровень селективности в отношении бета-1 рецепторов, чем атенолол и метопролол. Влияние высокоселективного бета-блокатора Конкора (бисопролола) на уровень глюкозы крови у больных с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа изучено в исследовании H. U. Janka и соавт. После 2-х недель терапии бисопрололом (Конкором) оценивали концентрацию глюкозы крови спустя 2 ч после приема препарата или плацебо, при этом достоверных различий в изменении уровня глюкозы в группе бисопролола и плацебо не отмечено. Полученные данные позволили авторам сделать вывод о том, что на фоне лечения бисопрололом (Конкором) у больных с сахарным диабетом не наблюдается гипогликемии и не требуется коррекции дозы пероральных антидиабетических средств.

Влияние на ИР. Установлено, что диабетогенный эффект ББ во многом обусловлен свойством неселективных ББ усиливать ИР тканей. В то же время, по данным метаанализа S. Jacob и соавт. [17], обобщившего несколько исследований по лечению больных с АГ β -блокаторами, оказалось, что некоторые ББ могут даже увеличивать чувствительность периферических тканей к инсулину (рис. 10.4).

Среди препаратов, улучшающих чувствительность тканей к инсулину (оцененную по индексу НОМА), оказались ББ, в т. ч. и неселективные в отношении β -АР, но обладающие выраженной сосудорасширяющей активностью и способностью блокировать α_1 - или α_2 -АР (карведилол, целипролол, дилеволол). Возможно, расширение сосудов и связанная с этим облегченная доставка инсулина к тканям имеют большее значение в устранении ИР, чем β -селективность ББ.

К ББ, не оказывающим негативного метаболического действия, относится и небиволол (небилет). Этот препарат является в 10 раз более селективным ББ, чем метопролол, и, кроме того, обладает прямы-



Jacob S. et al. Amer. J.Hypertens. 1998;11:1258-65

Рис. 10.4. Влияние β -блокаторов на чувствительность к инсулину у лиц с АГ

ми сосудорасширяющими свойствами за счет стимуляции выброса эндотелиального NO. Сосудорасширяющее действие небиволола осуществляется за счет уникальной способности этого препарата стимулировать β_3 -АР [18]. В ГУ ЭНЦ РАМН проведено много работ, посвященных изучению высокоселективного ББ небиволола у больных СД типа 1 и 2 с АГ и ИБС. В исследованиях И. И. Дедова, И. З. Бондаренко [19] и Ю. А. Соляник [20] показано, что небиволол не только не нарушает углеводного и липидного обмена у больных СД типа 2, но и достоверно снижает гипертриглицеридемию и устраняет ИР тканей (доказано клэмп-методом). Применение небиволола у больных СД типа 1 с ДН вызывает антипротеинурический эффект, не уступающий иАПФ [21].

Гипогликемия. При применении ББ (даже селективных) у больных СД всегда необходимо помнить об опасности тяжелого гипогликемического состояния, особенно у тех лиц, которые не ощущают предвестников гипогликемии. Гипогликемия на фоне применения ББ не редко протекает атипично в связи со сниженным выбросом катехоламинов, обуславливающих симптомы гипогликемии. Например, может отсутствовать тахикардия и тремор при сохранении сильно-

го потоотделения. Выход из гипогликемического состояния у больных, получающих ББ, также затруднен. Это связано с тем, что основные механизмы повышения сахара крови в ответ на гипогликемию (секреция глюкагона, гликогенолиз и глюконеогенез) заблокированы (см. Побочные метаболические эффекты ББ). Поэтому больным с СД типа 1 и 2 с лабильным течением заболевания — частым чередованием гипо- и гипергликемии, а также больным с нарушенным распознаванием гипогликемических состояний (вследствие автономной полинейропатии) ББ следует назначать крайне осторожно.

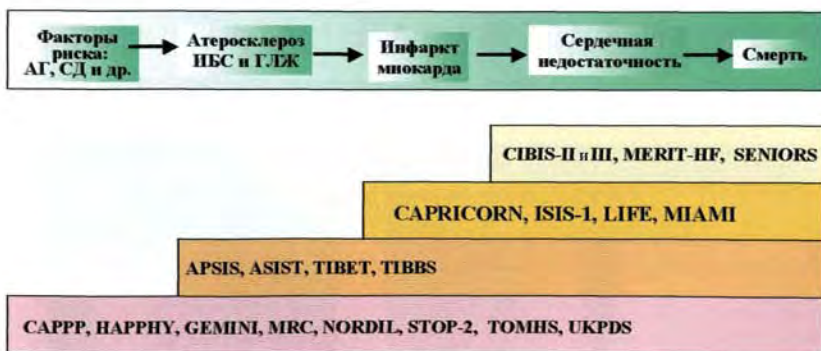
Противопоказания к применению ББ

Противопоказания к применению ББ у больных СД те же, что и в общей популяции: выраженная брадикардия (снижение ЧСС менее 50 уд./мин), нарушение AV-проводимости (AV-блокада высокой степени, синдром слабости SA-узла), бронхиальная астма и обструктивный бронхит с бронхоспазмом, нестабильная хроническая сердечная недостаточность.

Доказательная медицина об эффективности ББ при СД

1. ББ в лечении ССЗ

На рис. 10.5 представлены данные о завершенных рандомизированных клинических исследованиях, посвященных изучению эффективности ББ на различных стадиях сердечно-сосудистого континуума. Отдельно отмечены исследования, в которые были включены больные СД.



Больные с СД были включены в исследования: CIBIS-II и III, MERIT-HF, SENIORS, MIAMI, ISIS-1, CAPRICORN, CAPPP, NORDIL, UKPDS

Рис. 10.5. β-Блокаторы в профилактике и лечении ССЗ (рандомизированные клинические исследования)

ББ и артериальная гипертензия

Исследование UKPDS. Одно из первых доказательств безопасности и эффективности применения ББ при СД типа 2 стало в результате завершения исследования UKPDS [22], в котором сравнивались сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, а также микрососудистые осложнения (ДН, ДР) у больных СД типа 2 с АГ, получавших либо иАПФ каптоприл в дозе по 25–50 мг 2 раза в день (400 человек), либо селективный ББ атенолол в дозе 50–100 мг/день (358 человек). По истечении срока наблюдения (8,4 года) в обеих группах был достигнут одинаковый уровень контроля АД: 144/83 мм рт. ст. в группе каптоприла и 143/81 мм рт. ст. в группе атенолола. При этом значимых различий по конечным оцениваемым точкам (смертность, связанная с диабетом; частота сердечно-сосудистых событий, микрососудистые осложнения) между группами не получено. Иными словами, каптоприл и атенолол вызывали одинаковый протективный эффект в отношении микро- и макрососудистых осложнений у больных СД типа 2 (табл. 10.9).

В качестве комментария хотелось бы отметить, что исследование UKPDS начиналось в конце 1970-х годов, когда каптоприл был единственным представителем иАПФ на мировом рынке. В те годы был принят режим назначения каптоприла по 25–100 мг 2 раза в день. Однако позже было признано, что такой режим приема препарата не способен вызывать стойкий гипотензивный эффект в течение суток, поскольку у этого препарата короткий срок действия (4–6 ч). Для стабильного контроля АД требуется 3–4-кратный прием препарата в

Таблица 10.9. Эффективность каптоприла и атенолола у больных СД типа 2 (по данным исследования UKPDS)

Показатель	Каптоприл (n = 400)	Атенолол (n = 358)	Относительный риск (95 % доверительный интервал)
Смерть, связанная с СД	48	34	1,27 (0,82–1,97)
Общая смертность	75	59	1,14 (0,81–1,61)
Инфаркт миокарда	61	46	1,20 (0,82–1,76)
Инсульт	21	17	1,12 (0,59–2,12)
Заболевание периферических сосудов	5	3	1,48 (0,35–6,19)
Микрососудистые осложнения	40	28	1,29 (0,80–2,10)

суточной дозе 150 мг [23]. Поэтому сравнение короткодействующего каптоприла с длительно действующим атенололом было не вполне корректно по режиму дозирования. Тем не менее оба препарата оказали сходное протективное действие. После получения результатов исследования UKPDS стало очевидным, что **применение селективных ББ у больных СД типа 2 и АГ безопасно и эффективно.**

Исследование GEMINI (*The Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives*). В этом рандомизированном двойном слепом исследовании [24] была поставлена цель провести прямое сравнение двух ББ в лечении АГ у больных СД типа 2: **метопролола** — β_1 -селективного ББ и **карведилола** — неселективного ББ, обладающего дополнительным свойством блокировать α_1 -АР. Исследователи предположили, что вследствие блокады α_1 -АР карведилол будет обладать преимуществом перед метопрололом не только за счет его уже доказанной сосудорасширяющей активности, но и, возможно, за счет более благоприятного воздействия на метаболические параметры (дислипидемия, ИР), поскольку блокада α_1 -АР способствует повышению активности липопротеинлипазы, расщепляющей ТГ (см. табл. 10.7).

В исследование было включено 1235 больных с АГ и СД типа 2. Одна группа ($n = 737$) получала метопролола тартрат в дозе по 50–200 мг 2 раза в день, вторая ($n=498$) — карведилол в дозе по 6,25–25 мг 2 раза в день в течение 35 нед. При этом все больные продолжали принимать ранее назначенные блокаторы РАС (иАПФ или АРА) в прежней дозе. При сравнении показателей контроля гликемии оказалось, что в ходе лечения в группе карведилола средние значения HbA1c не изменились, а в группе метопролола они увеличились на 0,15 %; чувствительность к инсулину (определяемая по индексу НОМА) улучшилась на карведилоле, но не на метопрололе (индекс снизился на 9,1 и 2 соответственно). Риск МАУ был значимо ниже на карведилоле, чем на метопрололе (6,4 и 10,3 % соответственно).

Таким образом, данное исследование полностью развеяло миф об опасности применения ББ при СД и доказало, что **карведилол не только не ухудшает метаболический контроль при СД типа 2, но даже улучшает чувствительность тканей к инсулину.** Безусловно, результаты этого исследования не могут быть перенесены на всю группу ББ, поскольку карведилол обладает дополнительными свойствами α_1 -блокатора, что и объясняет полученные метаболические эффекты. В данном исследовании применялся карведиол (Дилатренд) компании Хоффман — ля Рош.

ББ и сердечная недостаточность

Изучению эффективности ББ при сердечной недостаточности посвящено несколько исследований. в т. ч. *MERIT-HF (Metoprolol CR:XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart failure)*, *CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study)* и *SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure)*.

Целью исследования *MERIT-HF* [25] было определить безопасность и эффективность ББ у больных с сердечной недостаточностью. Был включен 3991 больной в возрасте в среднем 63 года с сердечной недостаточностью II–IV класса по НУНА. Около 25 % включенных больных составляли пациенты с СД типа 2. Двойным слепым методом больные были рандомизированы на 2 группы: получающие метопролол CR (длительного действия) в дозе от 25 до 200 мг или плацебо. При этом пациенты продолжали принимать диуретики (90 %), иАПФ (89 %) и дигиталис (63 %). Исследование было прекращено преждевременно через год от начала лечения в связи с очевидным преимуществом метопролола. Общая и сердечно-сосудистая смертность была соответственно ниже при метопрололе на 34 и 38 %.

Аналогичные результаты были получены в исследовании *CIBIS-II* [26], где изучался препарат бисопролол у сходной категории больных. В этом исследовании количество больных СД типа 2 составляло 12 %. Сердечно-сосудистая смертность на бисопрололе снизилась на 34 %.

Совсем недавно завершилось исследование *CIBIS-III*, целью которого было показать, что стартовая монотерапия бисопрололом с последующим переводом больных с хронической сердечной недостаточностью на комбинацию ББ бисопролола и иАПФ эналаприла, не уступает традиционному обратному порядку терапии (иАПФ эналаприл с последующим включением ББ бисопролола) в предотвращении суммы смертей и госпитализаций. Результаты 6 месяцев монотерапии каждым из препаратов с последующим переводом на комбинированное лечение (18 месяцев) впервые подтвердили гипотезу о том, что выбор стартовой терапии хронической сердечной недостаточности (ББ бисопрололом или иАПФ эналаприлом) не влияет на первичную точку (сумму смертей и госпитализаций к концу наблюдения) и должно основываться на решении врача в отношении каждого конкретного больного.

При отдельном анализе подгруппы больных СД в обоих исследованиях оказалось, что риск смертности у больных СД типа 2, получавших ББ, был на 46 % ниже, чем у больных СД, не лечившихся ББ.

Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование SENIORS [27] ставило задачу оценить эффективность небиволола (селективного ББ с сосудорасширяющей активностью) в лечении сердечной недостаточности. Исследование включало более 2000 пожилых пациентов (≥ 70 лет), из которых 26 % имели СД типа 2. Период наблюдения составлял около 2 лет. В результате небиволол доказал свою эффективность и хорошую переносимость в лечении данного контингента больных, в т. ч. у больных СД типа 2: достоверно снизились сердечно-сосудистая смертность и частота госпитализаций по сравнению с группой на плацебо.

Таким образом, проведенные исследования доказывают очевидные **преимущества применения ББ у больных СД с хронической сердечной недостаточностью.**

ББ в лечении постинфарктного периода

Возможность применения ББ в раннем постинфарктном периоде была изучена в исследованиях MIAMI (*Metoprolol In Acute Myocardial Infarction*) [28], ISIS-1 (*First International Study on Infarct Survival*) [29], CAPRICORN (*Carvedilol Post Infarct Survival Control in LV Dysfunction*) [30].

Во всех перечисленных исследованиях было показано, что применение ББ в постинфарктном периоде (первые 3 мес. после острого инфаркта миокарда) более эффективно у больных СД, чем у больных без СД (табл. 10.10).

Таблица 10.10. Эффективность ББ в постинфарктном периоде у больных без СД и с СД

Исследование (препарат)	Снижение относительного риска смертности после острого инфаркта миокарда, %	
	Больные без СД	Больные с СД
MIAMI (метопролол)	-12	-50
ISIS-1 (атенолол)	-15	-22
CAPRICORN (карведилол)	-23	-26

Таким образом, все перечисленные исследования доказывают неоспоримое преимущество применения ББ у больных СД с ИБС в постинфарктном периоде. Более того, как было показано в исследовании *BIP (Bezafibrate Infarction Prevention)*, **отмена ББ у больных СД с ИБС удваивает смертность** [31].

Несмотря на очевидные преимущества применения ББ при СД, по-прежнему, только 40–50 % больных СД получают ББ в постинфарктном периоде. Вероятно, этим можно объяснить тот факт, что при общей тенденции к снижению сердечно-сосудистой смертности в популяции в целом, у больных СД в последние годы частота кардиальной патологии не только не снизилась, но даже повысилась [32].

2. ББ в лечении патологии почек

Способность ББ замедлять прогрессирование патологии почек отмечается как у больных с ДН [33], так и у лиц без СД [34]. Оставался неясным вопрос, связан ли этот эффект ББ только с их антигипертензивным действием или они обладают специфической нефропротективной активностью, как и АПФ. Было проведено несколько контролируемых и неконтролируемых сравнительных клинических исследований АПФ и ББ, в которых оценивали влияние обеих групп препаратов на темпы снижения СКФ и на уровень ПУ у больных с диабетической нефропатией (табл. 10.11).

Таблица 10.11. Темп снижения СКФ у больных с ДН, получавших ББ и АПФ

Препарат	Срок наблюдения	Темп снижения СКФ, мл/мин/год	Источник
Метопролол и эналаприл	2 года	5,6 и 2,0	35
Атенолол + фуросемид и лизиноприл	18 мес.	-6,2 и -2,6	36
Атенолол и лизиноприл	6 лет	-3,5 и -1,0	37
Атенолол и каптоприл	2 года	-4 и -5	38
Метопролол и рамиприл	2 года	0 и +1	39

Как следует из представленных данных, в отношении замедления темпов снижения СКФ при ДН часть исследований продемонстрировали существенные преимущества иАПФ перед ББ, другие обнаружили равную эффективность препаратов. В отношении снижения альбуминурии или ПУ практически все вышеперечисленные исследования отмечают большую эффективность иАПФ. В клиническом исследовании, проведенном в отделении диабетической нефропатии ЭНЦ РАМН, сравнивали антипротеинурический эффект селективного ББ небиволола (в дозе 5 мг/сут) и иАПФ эналаприла (в дозе 10 мг/сут) у больных СД типа 1 на разных стадиях ДН. Было показано, что при 3-месячном лечении небиволол в большей степени снижал МАУ, чем эналаприл (на 54 и 35 % соответственно). Влияние обоих препаратов на степень протеинурии было схожим: экскреция белка с мочой снизилась на 38 % в обеих группах [21]. Более эффективное действие небиволола на стадии микроальбуминурии может быть объяснено его выраженным эндотелиотропным действием, сопровождающимся улучшением вазомоторной и других функций эндотелия сосудов [21].

Относительно недавно было завершено проспективное рандомизированное сравнительное исследование влияния иАПФ эналаприла и ББ метопролола на гистологические изменения ткани почек у больных СД типа 1 с МАУ. По данным исследования, оба препарата оказывают одинаковое сдерживающее влияние на прогрессирование морфологических признаков гломерулопатии: толщину базальной мембраны клубочков, объем мезангиального матрикса и индекс склерозирования почечной ткани [40].

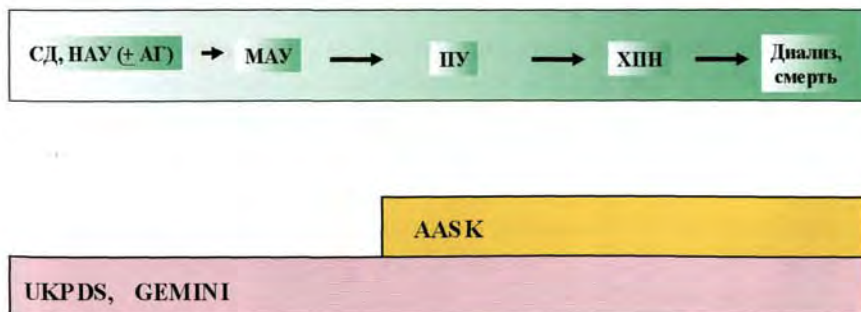


Рис. 10.6. β-Блокаторы в профилактике и лечении заболеваний почек (рандомизированные клинические исследования)

К настоящему времени завершены всего 3 крупных рандомизированных клинических исследования, включавших в свои задачи изучение нефропротективной активности ББ (рис. 10.6).

Исследование UKPDS показало равную эффективность каптоприла и атенолола в предупреждении МАУ, а также в уменьшении уже развившейся МАУ. Исследования GEMINI и AASK (*African American Study of renal disease and hyperension*) проводились у больных без СД и также продемонстрировали антипротеинурическую эффективность ББ.

Общие рекомендации по лечению больных СД с АГ β-Блокаторами

- ББ являются обязательным компонентом комплексной терапии больных СД с ИБС, сердечной недостаточностью, в остром постинфарктном периоде, для профилактики повторного инфаркта миокарда, поскольку они достоверно снижают риск общей и сердечно-сосудистой смертности.
- ББ способны маскировать развитие гипогликемии и затруднять выход из гипогликемического состояния. Эти препараты следует с осторожностью назначать больным СД с нарушенным распознаванием гипогликемии.
- Неселективные ББ, не имеющие сосудорасширяющей активности (пропранолол), повышают риск СД типа 2 вследствие усиления ИР периферических тканей и дислипидемии, поэтому их следует избегать в лечении больных СД и групп риска СД типа 2.
- Селективные ББ в меньшей степени вызывают негативные метаболические эффекты, а ББ с сосудорасширяющей активностью (небиволол, карведилол) способны улучшать показатели углеводного и липидного обмена и повышать чувствительность тканей к инсулину, в связи с чем этим препаратам следует отдавать предпочтение при лечении больных СД или групп риска СД типа 2.
- Селективные ББ оказывают нефропротективный эффект, замедляя темп снижения СКФ и снижая экскрецию белка с мочой.

10.2.3. α-Адреноблокаторы

Уже более 25 лет в клинической практике для лечения АГ используют АБ. Они расположены в различных органах и тканях и участ-

вуют в регуляции тонуса сосудов, углеводного и липидного обмена, транспорта электролитов. Локализация и функции АБ представлены в табл. 10.12 [41].

Как и группа ББ, класс АБ представлен неселективными и селективными препаратами. Неселективные АБ блокируют как α_1 -, так и α_2 -АР. К этим препаратам относится фентоламин, который приводит к выраженному, но кратковременному снижению АД за счет того, что блокада α_2 -рецепторов способствует высвобождению норадреналина и потере гипотензивного эффекта. В настоящее время этот препа-

Таблица 10.12. Локализация и функции АБ

Ткань	Рецептор	Эффект
Постсинаптические		
Сердце	α_1	Повышение сократимости
Гладкая мускулатура сосудов	α_1, α_2	Сужение сосудов
Гладкая мускулатура уrogenитального тракта	$\alpha_1A, \alpha_1B, \alpha_1D$ (уроселективные рецепторы)	Сокращение
Печень	α_1	Гликогенолиз
Поджелудочная железа	α_2	Подавление секреции инсулина
Жировая ткань	α_1 α_2	Ингибирование липолиза Глюконеогенез
ЦНС	α_1 α_2	Снижение АД
Энтероциты кишечника	α_1 α_2	Стимуляция транспорта жидкости и электролитов
Тромбоциты	α_2	Агрегация
Пресинаптические		
Норадренергические нейроны	α_2	Подавление высвобождения норадреналина
Холинергические нейроны	α_2	Подавление высвобождения ацетилхолина
Серотонинергические нейроны	α_2	Подавление высвобождения серотонина

Таблица 10.13. Фармакокинетика селективных α_1 -АР

Препарат	Длительность действия, ч	Период полувыведения, ч	Выведение с мочой, %
Празозин	7–10	2–3	6–10
Доксазозин	24	12	40
Теразозин	24	19–22	10

Таблица 10.14. Гемодинамические и метаболические эффекты АБ и ББ

Эффект	АБ	ББ
АД	↓	↓
ЧСС	↑	↓↓
AV-проводимость	0	↓↓
Сократимость миокарда	0/↑	↓↓
ОПСС	↓↓	↓
Почечный кровоток	0/↑	↓
Уровень ОХ	0/↓	0
Уровень ХС ЛПВП	↑	↓
Уровень ТГ	↓	↑
Уровень гликемии	↓	↑
Чувствительность к инсулину	↑	↓

Примечание: ↓ — уменьшение; ↑ — увеличение; 0 — нет влияния.

рат используется только для быстрого купирования гипертонического криза.

Для длительного лечения АГ используют группу селективных α_1 -АР, к которым относятся препараты короткого действия (празозин) и длительного действия (доксазозин, теразозин). Фармакокинетические особенности препаратов представлены в табл. 10.13.

Механизм гипотензивного действия селективных АБ связан прежде всего с расширением артерий, что сопровождается уменьшением ОПСС и, следовательно, снижением АД. Однако одновременное рас-

ширение вен способствует рефлекторной активации СНС и небольшому увеличению ЧСС. Наиболее часто тахикардия наблюдается при приеме 1-й дозы препарата. Частично гипотензивный эффект α_1 -АР обусловлен блокадой АБ ЦНС.

Имеются существенные различия в фармакодинамических свойствах АБ и ББ [41] (табл. 10.14).

АБ, в отличие от ББ, не влияют на AV-проводимость, вызывают транзиторную тахикардию, могут повышать скорость почечного кровотока.

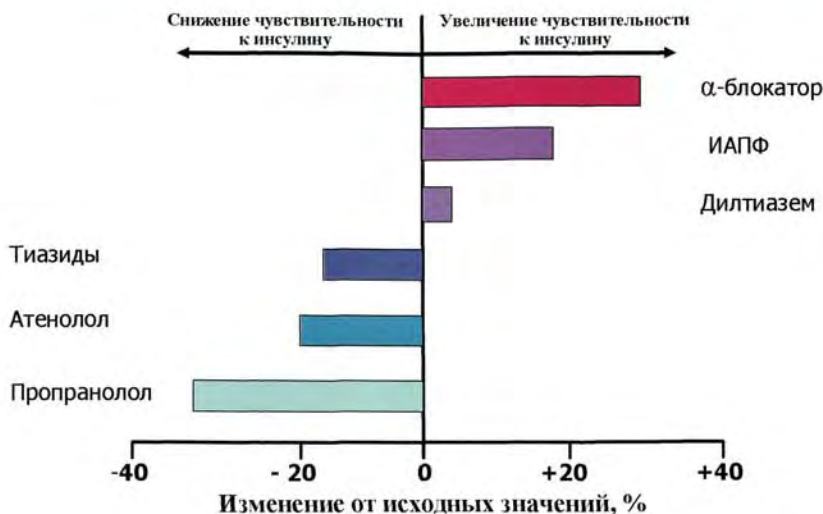
Воздействие АБ на рецепторы урогенитального тракта позволяет успешно применять эту группу препаратов в урологической практике для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. АБ улучшают показатели уродинамики, облегчают мочеиспускание и уменьшают объем предстательной железы.

Метаболические эффекты АБ

АБ, в отличие от ББ, оказывают благоприятное воздействие на углеводный и липидный обмен (см. табл. 10.14). Под влиянием АБ отмечается достоверное снижение уровня ОХ, ХС ЛПНП, ТГ и повышение ХС ЛПВП. Механизм антиатерогенного действия АБ связывают с уменьшением активности ГМК-КоА-редуктазы (ключевого фермента биосинтеза ХС в печени), усилением активности липопротеинлипазы (фермента, метаболизирующего ТГ), активацией рецепторов для ХС ЛПНП (что усиливает их связывание почти на 40 %). Все перечисленные выше эффекты были убедительно продемонстрированы в рандомизированном исследовании *HALT (Hypertension and Lipid Trial)*, основанном на применении АБ доксазозина у больных с АГ.

Длительное применение АБ сопровождается снижением индекса ИР и повышением чувствительности периферических тканей к инсулину. Из всех антигипертензивных препаратов АБ являются самыми мощными по силе устранения инсулинорезистентности тканей [18] (рис. 10.7).

Механизмы этого действия АБ до конца не ясны. Предполагают, что ИР мышечной ткани под воздействием АБ снижается за счет увеличения мышечного кровотока и доставки глюкозы к мышцам и, вследствие этого, большего поступления глюкозы в мышечную ткань. Возможно, имеются и другие пострецепторные механизмы устранения ИР под влиянием АБ.



Jacob S., et al. Am.J.Hypertens. 1998;11:1258-65

Рис. 10.7. Влияние различных антигипертензивных групп препаратов на чувствительность к инсулину у лиц с АГ

Побочные эффекты АБ

Наиболее частым побочным эффектом АБ является ортостатический коллапс в ответ на прием первой дозы препарата. Ортостатическая гипотония развивается почти у 10 % больных, впервые начавших лечение этими препаратами. У больных СД ортостатическая гипотония сама по себе является частым осложнением вследствие автономной нейропатии и нарушенной регуляции тонуса сосудов при перемене положения тела, поэтому применение АБ у больных СД требует особой осторожности.

В редких случаях АБ вызывают периферические отеки, синдром отмены, стойкую тахикардию.

Доказательная медицина об эффективности АБ при СД

1. АБ в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Недавно завершилось самое крупное рандомизированное сравнительное клиническое исследование ALLHAT, в котором, наряду с другими препаратами, оценивалась эффективность лечения доксазозином [11]. В исследование было включено более 42 000 больных с АГ, входящих в группу высокого риска сосудистых осложнений. Из них более

15 000 человек составляли больные СД типа 2. В качестве конечных точек оценивали частоту ССЗ (фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт и др.). Сравнивали 4 режима терапии: АБ доксазозин (в дозе от 1 до 8 мг/сут), тиазидный диуретик хлорталидон (12,5–25 мг/сут), иАПФ лизиноприл (10–40 мг/сут) и АК амлодипин (2,5–10 мг/сут). В среднем длительность исследования составляла 6 лет. Однако группе больных, получавших доксазозин, лечение пришлось прекратить преждевременно — через 4 года. Причиной этому послужила более высокая частота сердечной недостаточности по сравнению с группой хлорталидона, хотя частота инфаркта миокарда и общая смертность не различались в группах. Предположили, что одной из причин полученных расхождений результатов может быть различный исходный статус больных в отношении углеводного обмена. Поэтому были отдельно проанализированы данные в группах больных с клинически выраженным СД, с впервые выявленным СД и без СД. Несмотря на такое разделение, по-прежнему во всех трех группах риск развития сердечной недостаточности у больных на доксазозине значимо превышал таковой у больных на хлорталидоне. ОР составил 1,85 у больных с явным СД, 1,63 у больных с впервые выявленным СД и 1,92 у лиц без СД [42]. Причем во всех группах достоверные различия по частоте сердечной недостаточности при приеме доксазозина и хлорталидона отмечались уже через год после начала лечения. Эти различия сохранялись, несмотря на то что в группе доксазозина через 4 года имела тенденция к снижению гипергликемии и гиперхолестеринемии натошак, в то время как на хлорталидоне эти показатели, а также риск СД типа 2 возрастали. К сожалению, в исследовании ALLHAT не определяли другие показатели углеводного обмена, такие как HbA_{1c} и уровень инсулинемии. Таким образом, независимо от состояния углеводного обмена доксазозин повышал риск сердечной недостаточности.

Причина неблагоприятного воздействия доксазозина не вполне ясна. Она не может заключаться в менее строгом контроле АД в группе доксазозина, поскольку различия между группами по уровню САД не превышали 5 мм рт. ст. и не могли обусловить почти 2-кратного (на 85 %) увеличения частоты сердечной недостаточности (для этого требуется различия в САД не менее 20 мм рт. ст.). Другая возможная причина — стимуляция активности СНС на фоне приема доксазозина, что приводит к высокому выбросу катехоламинов и антидиуретическому

эффекту. Третья возможность заключается в том, что доксазозин сравнивался с тиазидным диуретиком хлорталидоном — препаратом, традиционно используемым для профилактики и лечения сердечной недостаточности, в то время как у АБ доксазозина таких свойств нет. Наконец, в исследовании ALLHAT 35 % рандомизированных больных составляли лица негроидной расы. Известно, что патофизиологические особенности АГ у этих лиц обуславливают чрезвычайно высокую эффективность терапии диуретиками (вследствие сверхвысокой чувствительности к соли) [12]. Поэтому результаты исследования ALLHAT нельзя однозначно переносить на европейскую популяцию.

До получения новых данных, основываясь на результатах исследования ALLHAT, сделан вывод о том, что АБ (в частности, доксазозин) не следует применять в качестве препарата 1-го ряда выбора для лечения больных с АГ, в т. ч. и лиц с нарушением углеводного обмена, даже несмотря на его благоприятный метаболический профиль действия. Застойная сердечная недостаточность внесена в список противопоказаний для применения этой группы препаратов.

2. АБ в лечении патологии почек

АБ существенно не изменяют почечный кровоток, не повышают активность ренина плазмы, не влияют на экскрецию электролитов. Имеются немногочисленные данные о том, что АБ способны уменьшать МАУ. Однако крупных рандомизированных исследований, оценивающих нефропротективный эффект терапии АБ, не проводилось. В исследовании ALLHAT антипротеинурический эффект сравниваемых препаратов не изучался.

Общие рекомендации по лечению больных СД с АГ α-блокаторами

- АБ обладают благоприятным метаболическим профилем действия: снижают гипергликемию, индекс ИР, улучшают показатели липидного обмена.
- АБ следует применять в составе комбинированной терапии АГ у больных СД с сопутствующей дислипидемией, а также доброкачественной гиперплазией предстательной железы.
- АБ следует с осторожностью назначать больным СД с выраженной автономной нейропатией, проявляющейся ортостатической гипотонией.

- Сердечная недостаточность является противопоказанием для назначения АБ.

10.2.4. Антагонисты кальция

АК (или блокаторы кальциевых каналов) являются наиболее широко назначаемыми антигипертензивными препаратами во всем мире [43]. Прошло уже более 30 лет со времени их широкого внедрения в клиническую практику и более 40 лет с момента регистрации самого первого АК — верапамила.

Молекулярно-биологические технологии позволили установить, что в органах и тканях человека существуют по крайней мере 6 типов кальциевых каналов — Т-, N-, L- и другие, несущие различную функциональную нагрузку. Используемые в настоящее время в клинической практике АК представляют собой препараты, селективно воздействующие на медленные вольтажзависимые **кальциевые каналы L-типа**, активируемые при деполяризации. Такие каналы находятся во многих тканях организма, включая миокард, гладкомышечные клетки сосудов, скелетную мускулатуру, ткань мозга, нейроны, β -клетки поджелудочной железы и др. Механизм антигипертензивного действия АК связан с их способностью блокировать проникновение внеклеточного Ca^{2+} внутрь клетки через каналы L-типа (рис. 10.8). В результате происходит расслабление гладкомышечных клеток сосудов и снижение общего периферического сопротивления сосудов.

По химической структуре АК делятся на 3 большие группы: 1,4-дигидропиридины (нифедипин), фенилалкиламины (верапамил) и бензотиазепины (дилтиазем). Несмотря на существенные химические различия в структуре препаратов, группы верапамила и дилтиазема очень сходны по своему фармакодинамическому профилю, что позволяет их объединить в одну группу — недигидропиридины и противопоставить другой группе — дигидропиридинам (табл. 10.15).

Каждый из трех типов АК взаимодействует со своим специфическим рецептором, находящимся на кальциевом канале L-типа. Расположение этих рецепторов различно. Так, рецепторы дигидропиридинов локализуются на поверхности канала и поэтому легко доступны для соединения с препаратами. Рецепторы группы верапамила и дилтиазема находятся в глубине каналов, поэтому доступ к ним возможен только в случае открытия L-каналов. Наиболее часто L-каналы находятся в открытом состоянии в ткани миокарда и AV-узла, что и объясняет

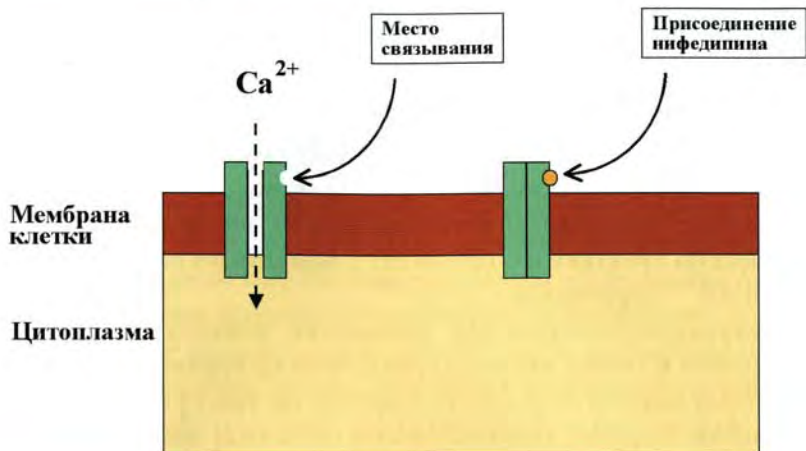


Рис. 10.8. Структура вольтажзависимых Ca^{2+} -каналов L-типа

столь высокую тропность недигидропиридинов к миокарду и проводящей системе сердца. Дигидропиридины в большей степени взаимодействуют с рецепторами гладкомышечных клеток сосудов [44].

Между тремя различными участками рецепторов к трем группам АК существует тесное взаимодействие. Так, при соединении нифеди-

Таблица 10.15. Классификация АК

Группа	Международное название	Торговое название
1,4-дигидропиридины	Нифедипин	Коринфар, коринфар-ретард, кордипин, кордипин-ретард, адалат, осмо-адалат, нифедипин GITS, кордафлекс, нифекард-XL
	Исрадипин	Ломир
	Фелодипин	Плендил
	Амлодипин	Норваск, нормодипин
	Лацидипин	Лаципил
Недигидропиридины	Фенилалкиламины	Верапамил, изоптин, изоптин-SR, верогалид EP, финоптин
	Бензотиазепины	Дилтиазем, кардил, алтиазем PP, тиакем



Рис. 10.9. Взаимодействие между АК на уровне средства к рецепторам

пина со своим участком рецептора повышается аффинность (сродство) дилтиазема к своему рецептору и наоборот. Однако при контакте верапамила со своим специфическим рецептором сродство нифедипина и дилтиазема к своим рецепторам существенно снижается, равно как и снижается сродство верапамила к своим рецепторам при воздействии дилтиазема на рецепторы кальциевого канала (рис. 10.9).

Из этого следует, что **комбинация нифедипина и дилтиазема может быть высоко эффективна** вследствие их взаимоусиливающего эффекта, в то время как **комбинация нифедипина и верапамила — неэффективна**, а **сочетание дилтиазема и верапамила — противопоказано**, поскольку оба препарата подавляют проводящую систему сердца [45].

Сравнительные данные о воздействии различных групп АК на сердечно-сосудистую систему представлены в табл. 10.16.

Из представленных данных следует, что группа нифедипина дает максимальный сосудорасширяющий эффект, но при этом способствует выбросу катехоламинов и развитию тахикардии; группа верапамила и дилтиазема оказывает меньшее сосудорасширяющее действие, но подавляет активность проводящей системы сердца, что приводит к снижению частоты сердечных сокращений. В этом АК группы недигидропиридинов сходны с ББ и могут использоваться как антиаритмические препараты.

Таблица 10.16. Сердечно-сосудистые эффекты различных АК (адаптировано из [46])

Эффект	Верапамил	Дилтиазем	Нифедипин
Вазодилатация (в т. ч. коронарных сосудов)	↑	↑	↑↑↑
Сократимость миокарда	↓	↓↓	↔
Проводимость SA-узла	↓	↓	↔
Проводимость AV-узла	↓	↓	↔
Выброс катехоламинов	↓	↓	↑
ЧСС	↓	↓	↑

Примечание: ↔ — нет эффекта; ↑ — повышение; ↓ — снижение.

Метаболические эффекты АК

Среди метаболических эффектов антигипертензивных препаратов всегда наибольший интерес вызывает их влияние на углеводный и липидный обмен. В отношении АК также были проведены серьезные исследования их влияния на секрецию инсулина. Секреция инсулина β -клеткой в ответ на воздействие глюкозой происходит после целого каскада реакций, в результате которых закрываются K^+ -АТФ-зависимые каналы, происходит деполаризация мембраны клетки, раскрываются вольтажзависимые Ca^{2+} -каналы и внеклеточный Ca^{2+} поступает в клетку. Накопление Ca^{2+} внутри клетки необходимо для стимуляции выброса инсулина из накопившихся гранул во внеклеточное пространство (рис. 10.10).

Поступление Ca^{2+} в β -клетку происходит через те же самые вольтажзависимые Ca^{2+} -каналы L-типа, на которые воздействуют применяемые в современной клинической практике АК (нифедипин, верапамил, дилтиазем). Поэтому уже с конца 1970-х годов стали исследовать влияние АК на секрецию инсулина. Так, в 1975 г. анализ G. Devis и соавт. [47] показали, что в экспериментальных условиях

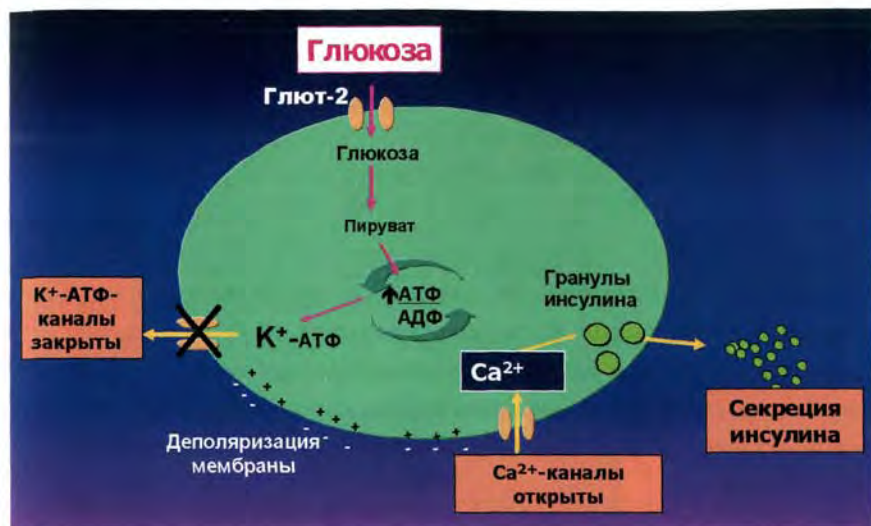


Рис. 10.10. Стимуляция секреции инсулина β -клеткой поджелудочной железы

при инкубации β -клеток крыс с верапамилом происходит дозозависимая блокада секреции инсулина в ответ на воздействие глюкозой. Более поздние экспериментальные работы [48, 49] подтвердили инсулинблокирующую активность верапамила, дилтиазема и нифедипина у животных *in vivo*. Однако во всех этих исследованиях было показано, что блокирующий эффект АК на секрецию инсулина кратковременен и быстрообратим, в связи с чем ни в одном из исследований не было обнаружено повышения уровня гликемии при воздействии АК.

Многочисленные клинические изучения метаболических эффектов АК у больных с АГ подтвердили метаболическую нейтральность этих препаратов как в краткосрочных, так и в длительных исследованиях. В клинической практике снижение секреции инсулина возможно только при 5–10-кратном превышении среднесуточной дозы АК [50]. В терапевтических дозах АК не влияют ни на углеводный, ни на липидный обмен у человека. Кроме того, АК последнего поколения (например, лацидипин) оказывают выраженный антиатеросклеротический эффект, блокируя эстерификацию ХС ХЛНП и гиперплазию интимы сосудов [51].

Побочные эффекты АК

Различия фармакологических свойств АК обуславливают и некоторые различия в характере и частоте побочных эффектов разных представителей этой группы препаратов (табл. 10.17).

Наиболее частым побочным эффектом недигидропиридинов (верапамил и дилтиазем) является запор в связи с высокой афинностью этих препаратов к гладкомышечным клеткам кишечника. Свойство верапамила и дилтиазема замедлять AV-проводимость может быть причиной AV-блокады I–II степени (крайне редко — III степени).

Дигидропиридины как самые сильные вазодилататоры среди АК наиболее часто вызывают головную боль, сердцебиение, чувство приливов, а также отечность стоп (вследствие расширения периферических сосудов).

Таблица 10.17. Побочные эффекты АК

Группа	Побочный эффект	Частота развития, %
Верапамил	Запор	5–10
	Головная боль, гипотония, брадикардия, тошнота	1–5
	Отечность стоп	1–5
	AV-блокада I степени, застойная сердечная недостаточность	1–5
	AV-блокада II–III степени	< 1
Дилтиазем	Головная боль, отечность стоп	5–10
	Запор	1–5
	Брадикардия	1–5
	AV-блокада I степени	1–5
	AV-блокада II–III степени, застойная сердечная недостаточность, гипотония	< 1
Дигидропиридины	Головная боль	10–15
	Отечность стоп	5–10
	Тахикардия, гипотония, парестезии	1–5
	Усиление приступов стенокардии	< 1

Противопоказания к применению АК

Противопоказания к применению АК дигидропиридинового ряда:

- для нифедипина короткого действия — нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность III и IV функционального класса, аортальный и субаортальный стеноз, выраженная тахикардия; для дигидропиридинов пролонгированного действия — применение при перечисленных выше состояниях должно быть осторожным, нежелательно применение при остром инфаркте миокарда (в первые 10 дней);
- для недигидропиридинов (верапамила, дилтиазема) — синдром слабости АS-узла, выраженная брадикардия (ЧСС менее 50 уд./мин), выраженные нарушения АВ-проводимости, тяжелая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда.

Доказательная медицина об эффективности АК при СД

1. АК в лечении ССЗ (рис. 10.11).

Дискуссионные вопросы применения АК

Несмотря на весьма длительный опыт клинического применения АК, доказательной базы, подтверждающей эффективность и безопасность применения АК при АГ и сопутствующих осложнениях, не было до середины 1990-х годов. Более того, в 1995 г. был опубликован метаанализ С. D. Furberg и соавт. [52], в котором авторы делают вывод о том, что у больных с АГ и ИБС, перенесших инфаркт миокарда, средние и высокие дозы нифедипина короткого действия значимо повы-

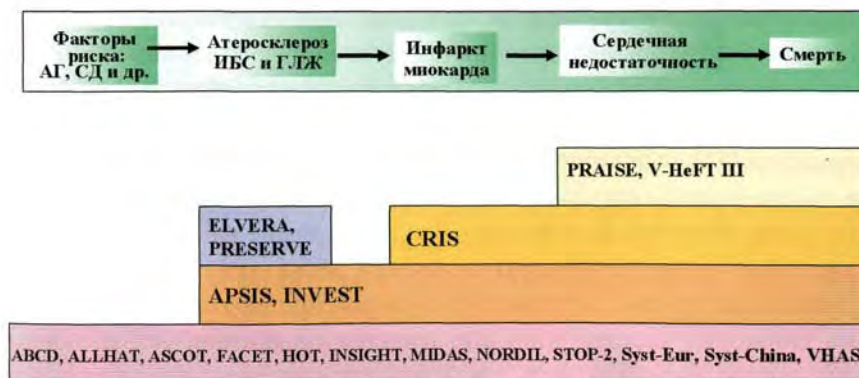


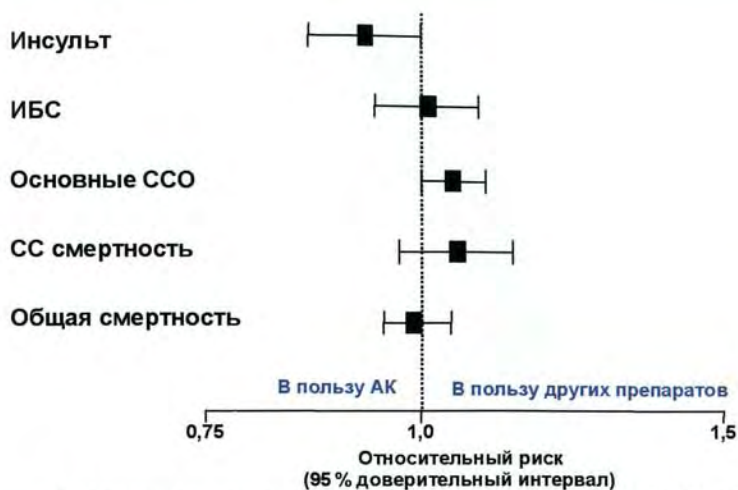
Рис. 10.11. АК в профилактике и лечении ССЗ (рандомизированные клинические исследования)

шают риск сердечно-сосудистой и общей смертности. Это может быть связано с рефлекторной активацией симпатoadреналовой системы, ведущей к повышению потребности миокарда в кислороде и усилению ишемии миокарда. После публикации этих исследований в развитых странах мира, в т. ч. и в России, рекомендовано нифедипин короткого действия применять только в средних или небольших дозах, желательнее в комбинации с ББ, а также избегать применения короткодействующих дигидропиридинов при любой форме стенокардии [43].

Позже, в 2000 г. журнал «Lancet» опубликовал 2 метаанализа исследований, касающихся применения АК, выводы которых абсолютно противоречили друг другу. В метаанализе М. Pachor и соавт. [53] утверждалось, что применение АК у пациентов с АГ достоверно увеличивает риск инфаркта миокарда на 26 %, сердечной недостаточности на 25 %, других сердечно-сосудистых осложнений на 10 % и снижает риск инсульта на 10 % по сравнению с другими антигипертензивными препаратами. Данный метаанализ имел существенные методологические погрешности. Во-первых, были включены исследования, основанные на использовании АК разной продолжительности действия (как короткого, так и суточного действия); во-вторых, сравнивались исследования, использовавшие АК разных подгрупп (дигидропиридины и недигидропиридины), имеющих принципиальные фармакодинамические отличия; в-третьих, проводился анализ только сравнительных исследований, сопоставляющих АК с другими антигипертензивными препаратами (диуретиками, ББ, иАПФ), и не были включены исследования, сравнивавшие АК с плацебо. Между тем известно, что представления об истинной эффективности препарата можно получить только при его сравнении с плацебо.

Другой метаанализ, выполненный международной группой исследователей [54], был лишен вышеуказанных недостатков и основывался на сравнении сопоставимых по дизайну исследований. В результате было убедительно показано, что применение АК у больных с АГ не уступает по эффективности снижения риска сердечно-сосудистых осложнений другим антигипертензивным препаратам. А в отношении снижения частоты инсульта имеется тенденция, указывающая на большую эффективность АК перед другими классами препаратов (рис. 10.12).

Многие рандомизированные контролируемые исследования по изучению эффективности применения АК при АГ включали субпо-



Blood pressure Lowering treatment Trialists' Collaboration. Lancet 2000;356:1955-1964.

Рис. 10.12. Антигипертензивная терапия и сердечно-сосудистые осложнения (ССО): сравнение АК и других препаратов

пуляцию больных СД типа 2. Некоторые из этих исследований будут освещены более подробно.

АК и артериальная гипертензия (данные плацебоконтролируемых исследований)

Исследование Syst-Eur (The Systolic Hypertension in Europe) [55] было первым рандомизированным плацебоконтролируемым долгосрочным исследованием эффективности и безопасности применения АК при АГ. Оно включало 4695 больных с изолированной систолической АГ в возрасте старше 60 лет. Из них 492 пациента (10,5 %) имели СД типа 2. Больные были рандомизированы в группу лечения нитрендипином (дигидропиридин длительного действия) 10–40 мг/сут или группу плацебо. Для достижения целевого АД (САД < 150 мм рт. ст.) в обеих группах при необходимости добавляли эналаприл (5–20 мг/сут) или гидрохлортиазид (12,5–25 мг/сут). В итоге комбинированную терапию получали до 43 % пациентов. Через 2 года наблюдения было отмечено достоверное снижение относительного риска фатального и нефатального инсульта (на 42 %) и всех сердечно-сосудистых осложнений (на 31 %). При этом в группе больных с СД типа 2 эффектив-

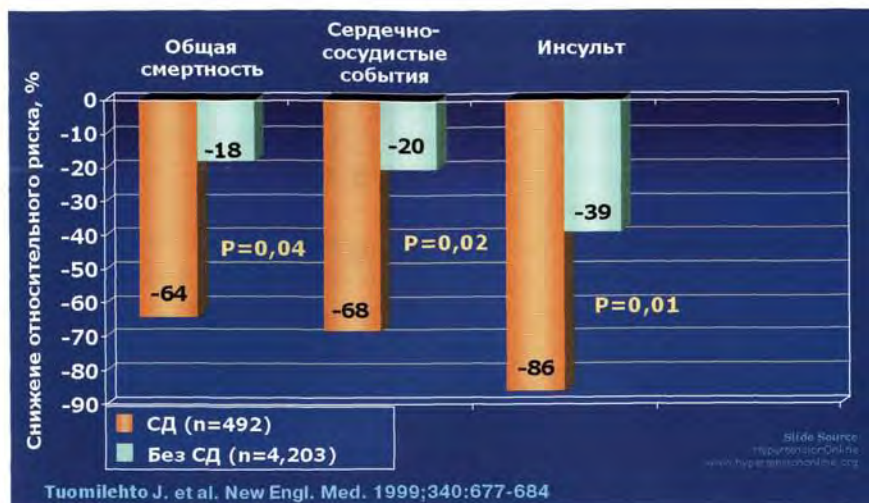


Рис. 10.13. Эффективность применения нитрендипина у больных СД и без СД (исследование Syst-Eur)

ность активного лечения нитрендипином значимо превышала такую в группе пациентов без СД [59] (рис. 10.13).

Исследование Syst-China (Systolic Hypertension in China) [56] было спланировано аналогично исследованию Syst-Eur и проведено на популяции больных с систолической АГ в Китае. Из включенных больных 4 % составляли пациенты с СД типа 2. Два года лечения нитрендипином привели к достоверному снижению инсульта на 38 %, смертности от инсульта на 58 %, сердечно-сосудистой смертности на 39 % и общей смертности на 39 % по сравнению с группой плацебо.

Оба исследования доказывают высокую эффективность применения АК в лечении больных с АГ (в т. ч. больных с СД).

Исследование HOT (The Hypertension Optimal Treatment Study) [57] включало более 18 000 пациентов с АГ, из них 1501 человек имели СД типа 2. Целью исследования являлось установить связь между достигнутым уровнем ДАД (≤ 90 , ≤ 85 и ≤ 80 мм рт. ст.) и частотой основных сердечно-сосудистых осложнений. Больные были рандомизированы на 2 группы: фелодипин (дигидропиридин длительного действия) + плацебо или фелодипин + аспирин. Для достижения целевого АД дополнительно назначались иАПФ (41 % больных), ББ (28 % больных) и тиазидные диуретики (22 % больных). Длительность наблю-

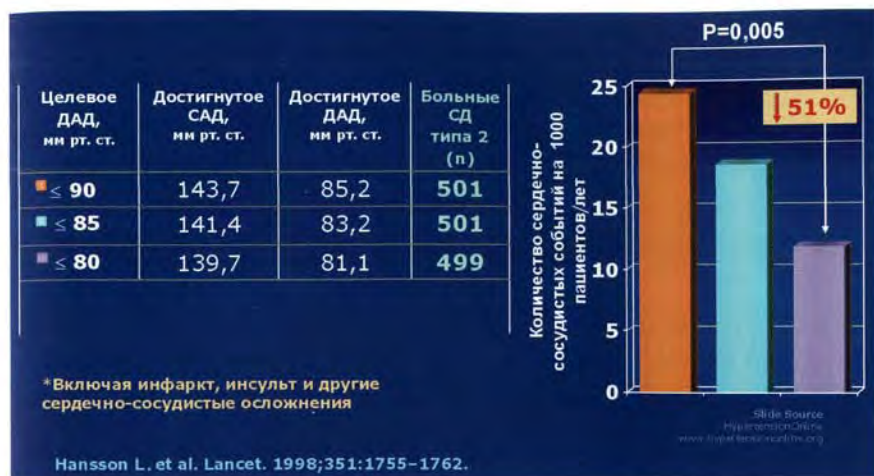


Рис. 10.14. Исследование HOT: подгруппа больных с СД типа 2

дения составляла в среднем 3,8 года (от 3,3 до 4,9 лет). В результате активного лечения было достигнуто значимое снижение частоты сердечно-сосудистых событий. Максимальный кардиопротективный эффект отмечался в группе больных, уровень ДАД у которых достиг 82 мм рт. ст. В подгруппе больных с СД типа 2 комбинированное антигипертензивное лечение с применением фелодипина сопровождалось выраженным снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений: на 51 % при достижении ДАД ≤ 80 мм рт. ст. по сравнению с ДАД ≤ 90 мм рт. ст. (рис. 10.14).

АК и ССЗ (данные сравнительных исследований)

Сравнение АК и иАПФ. Исследование FACET (*Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial*) представляло собой рандомизированное открытое исследование в двух параллельных группах [58]. Было включено 380 больных СД типа 2 с АГ: 191 человек получали амлодипин (дигидропиридин длительного действия) в дозе 10 мг/сут и 189 больных получали фозиноприл (иАПФ) в дозе 20 мг/сут. При неэффективности монотерапии для достижения контроля АД была возможность добавить испытуемый препарат противоположной группы (т. е. к амлодипину фозиноприл и наоборот). Уже через 6 мес. от начала исследования 37 % больных на амлодипине дополнительно получали фозиноприл и 40 % больных на фозиноприле — амлодипин.

Таблица 10.18. Частота сердечно-сосудистых осложнений при приеме АК нисолдипина и иАПФ фозиноприла (по данным исследованию FACET)

Препарат	Количество больных	Конечные точки (количество событий)		
		инфаркт миокарда	инсульт	общая смертность
Амлодипин	191	13	10	5
Фозиноприл	189	10	4	4

Иными словами, менее $\frac{1}{3}$ включенных пациентов оставались на монотерапии исследуемым препаратом. Через 3,5 года наблюдения при равном контроле АД и равных показателях углеводного и липидного обмена суммарная частота сердечно-сосудистых осложнений (острый инфаркт миокард, инсульт, стенокардия) в группе больных на амлодипине была на 50 % выше, чем в группе фозиноприла. В то же время при анализе каждой конечной точки в отдельности значимых различий между группами не получено (табл. 10.18).

При анализе конечных точек в группе больных, получавших оба препарата вместе, частота осложнений была наименьшей.

Представленное исследование безусловно не отвечает всем требованиям, предъявляемым к рандомизированным контролируемым трайлам. Оно малочисленно (всего включено 380 больных СД типа 2), открытое, основывалось на недокументированных данных опроса больных о развитии того или иного сосудистого осложнения, не сопоставленное по риску сердечно-сосудистых осложнений (исходно группа амлодипина имела больше факторов риска, чем группа фозиноприла). Поэтому выводы относительно небезопасности применения АК у больных СД типа 2 на основании исследования FACET недостаточно убедительны.

Исследование ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) было спланировано как проспективное рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах [59]. Основной задачей являлось оценить возможность предупреждения сердечно-сосудистых осложнений у нормотензивных ($n = 480$) и гипертензивных больных ($n = 470$) СД типа 2 при достижении целевого ДАД ≤ 75 мм рт. ст. Сравнивались две группы пациентов: получающих нисолдипин (дигидропиридин длительного действия) в дозе от 10 до 60 мг/сут и получающих эналаприл (иАПФ) в дозе от 5 до 40 мг/сут. Была предус-

мотрена возможность добавления к терапии тиазидных диуретиков (гипотиазид) или ББ (метопролол) для достижения целевых значений АД. В группе гипертензивных больных при анализе конечных точек через 5 лет наблюдения оказалось, что, несмотря на достижение равной степени контроля АД, равные показатели контроля углеводного и липидного обмена, частота инфаркта миокарда у больных на нисолдипине была в 5 раз выше, чем на эналаприле (25 событий против 5; $p < 0,001$). Достоверных различий по количеству инсульта (11 против 7), сердечной недостаточности (6 против 5) и общей смертности (17 против 13) получено не было. В связи с очевидным риском острого инфаркта миокарда у больных СД, получающих нисолдипин, исследование было прекращено преждевременно. В группе нормотензивных больных подобных различий зарегистрировано не было.

Оба представленных исследования — FACET и ABCD — сравнивали АК с иАПФ и не имели сопоставления с группой плацебо (по этическим нормам). Однако только плацебоконтролируемые исследования дают представления об истинном эффекте препарата. В данном случае оба исследования продемонстрировали лишь бóльшую эффективность иАПФ перед АК и высокую эффективность комбинированной терапии (иАПФ + АК) в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений у больных СД с АГ. Плацебоконтролируемые исследования Syst-Eur и Syst-China, описанные выше, доказали безопасность и эффективность применения АК у больных с АГ.

Сравнение АК и традиционной терапии ББ и тиазидными диуретиками (исследования STOP-2 [60], INSIGHT [61], NORDIL [62], INVEST [63], ALLHAT [64]). Основные данные о лекарственном режиме терапии, количестве включенных пациентов (в т. ч. больных СД типа 2), длительности лечения и антигипертензивном эффекте примененных препаратов представлены в табл. 10.19.

Как следует из представленных данных, антигипертензивный эффект АК во всех исследованиях не уступал таковому традиционных гипотензивных препаратов и иАПФ. При этом во всех исследованиях АК также не уступали традиционной терапии диуретиками и ББ в отношении снижения сердечно-сосудистых осложнений и смертности (рис. 10.15–10.17). Только в исследовании STOP-2 [60], было вновь показано, что АК менее эффективны, чем иАПФ, в предупреждении инфаркта миокарда и сердечной недостаточности (см. рис. 10.15). В то же

Таблица 10.19. Сравнительные рандомизированные исследования АК, традиционной антигипертензивной терапии ББ и диуретиками и иАПФ у больных СД типа 2

Исследование	Лечение	Количество больных СД типа 2	Длительность, годы	Величина снижения АД (САД/ДАД), мм рт. ст.
STOP-2 (n = 6614)	Фелодипин/исрадиксин	231	4,5	34/18
	Эналаприл/лизиноприл	235		35/16
	Диуретик/ББ	254		34/16
INSIGHT (n = 6321)	Нифедипин GITS Диуретик	649	4	26/16
		653		31/17
NORDIL (n = 10881)	Дилтиазем Диуретик/ББ	727 (суммарно)	5	20/19 23/19
INVEST (n = 22599)	Верапамил SR + трандолаприл Атенолол + диуретик	6100 (суммарно)	2,7	19/10
	19/10			
ALLHAT (n = 33357)	Амлодипин	3323	4,9	11/9
	Лизиноприл	3212		10/9
	Диуретик	5528		12/9

Примечание: STOP-2 — Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2; INSIGHT — International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment; NORDIL — Nordic Diltiazem study; INVEST — International Verapamil SR/Trandolapril study; ALLHAT — Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial.

время в указанных исследованиях была продемонстрирована большая эффективность АК в предупреждении инсульта. Так, в исследовании NORDIL [62] частота инсульта в группе дилтиазема была на 25 % ниже, чем у больных, получавших традиционную терапию диуретиками/ББ.

АК и атеросклероз

В последние годы появляется все больше и больше свидетельств тому, что некоторые АК, помимо высокой антигипертензивной активности, также обладают и способностью блокировать прогрессирование атеросклероза коронарных и сонных артерий. Так, в исследовании REGRESS (*Regression Growth Evaluation Statin Study*) дигидропиридины длительного действия **амлодипин** или **нифедипин** совместно с правастатином вызывают значимое снижение формирования новых атеросклеротических бляшек в сосудах, подтвержденное

ангиографически. В исследовании *PREVENT* (*Prospective Randomised Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial*) амлодипин существенно замедлял прогрессирование атеросклероза коронарных артерий у больных с ИБС. В исследованиях *INSIGHT* (*International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment*) и *ELSA* (*European Lacidipine Study on Atherosclerosis*) было доказано, что



Рис. 10.15. Частота осложнений на 1000 пациентов/лет (STOP-2)



Рис. 10.16. Частота осложнений (INSIGHT)

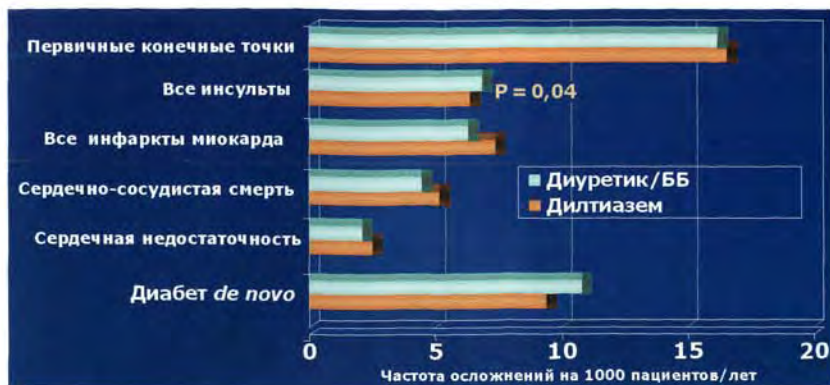


Рис. 10.17. Частота осложнений на 1000 пациентов/лет (NORDIL)

нифедипин GITS и лацидипин достоверно уменьшают ТИМ сонных артерий (что является маркером атеросклероза) в отличие от диуретиков или ББ. Аналогичные данные были получены в исследовании VHAS (*Verapamil in Hypertension and Atherosclerotic Study*), где верапамил значимо эффективнее, чем хлорталидон, снижал ТИМ сонных артерий, что сопровождалось достоверным уменьшением частоты сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, полученные в ходе рандомизированных контролируемых исследований данные подтверждают, что группа АК длительного действия обладает высоким антиатеросклеротическим потенциалом действия [65].

2. АК в лечении патологии почек

Исследований, посвященных нефропротективным свойствам АК, не так много. В основном, в крупных международных трайлах были проведены сравнительные исследования АК с иАПФ, АРА или ББ как при диабетической нефропатии (ABCD-NT, BRILLIANT, MARVAL, IDNT), так и при недиабетическом поражении почек (AASK, NERPHROS) (рис. 10.18).

АК дигидропиридинового ряда. В исследовании AASK [66] сравнивали терапию препаратами трех разных групп у 1094 больных с АГ и недиабетической патологией почек на стадии ПУ и начальной ХПН: АК амлодипином (5–10 мг/сут), ББ метопрололом (50–200 мг/сут) и иАПФ рамиприлом (2,5–10 мг/сут). В качестве основного критерия

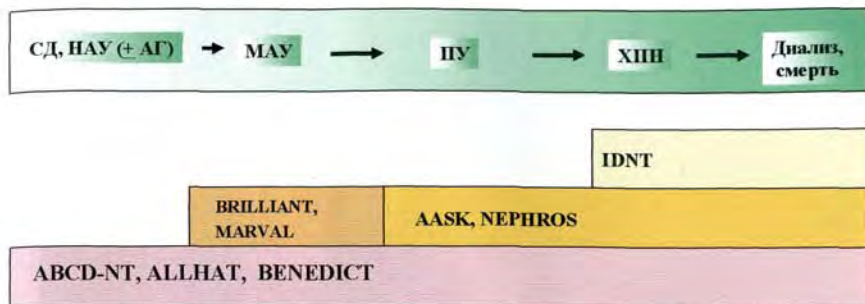


Рис. 10.18. АК в профилактике и лечении заболеваний почек (рандомизированные клинические исследования)

эффективности лечения оценивали темп снижения СКФ и динамику ПУ. Период наблюдения составил 3,8 лет. У больных с выраженной ПУ наиболее быстрый темп снижения СКФ наблюдался в группе амлодипина, что вынудило исследователей прервать лечение этим препаратом преждевременно (за год до окончания исследования). Темп снижения СКФ в группе рамиприла составлял 1,8 мл/мин/год, метопролола — 2,42 мл/мин/год. Уровень ПУ снизился на рамиприле и увеличился на амлодипине (рис. 10.19).

В открытом сравнительном исследовании *NEPHROS* [67] оценивали темпы прогрессирования нефропатии у больных с недиабетическим поражением почек на фоне лечения иАПФ рамиприлом, или АК фелодипином, или их комбинацией. Через 2 года наблюдения уровень ПУ значимо увеличился в группе монотерапии фелодипином и снизился при монотерапии рамиприлом или комбинации препаратов. Максимальное замедление темпа снижения СКФ наблюдалось в группе больных на комбинированной терапии, но не наблюдалось в группе монотерапии фелодипином.

У больных СД были получены аналогичные результаты. Так, в исследовании *BRILLIANT* (*Blood Pressure, Renal Effects, Insulin Control, Lipids/Lisinopril And Nifedipine Trial*) [68] в течение года сравнивали антипротеинурическую эффективность лизиноприла и нифедипина SR у больных СД типа 2 с МАУ и АГ. Было показано, что при одинаковом снижении уровня АД альбуминурия значимо больше снизилась в группе больных, получавших иАПФ

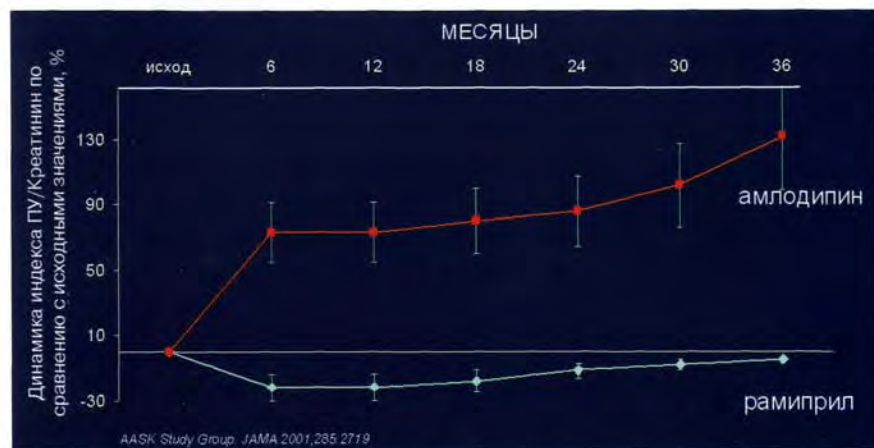
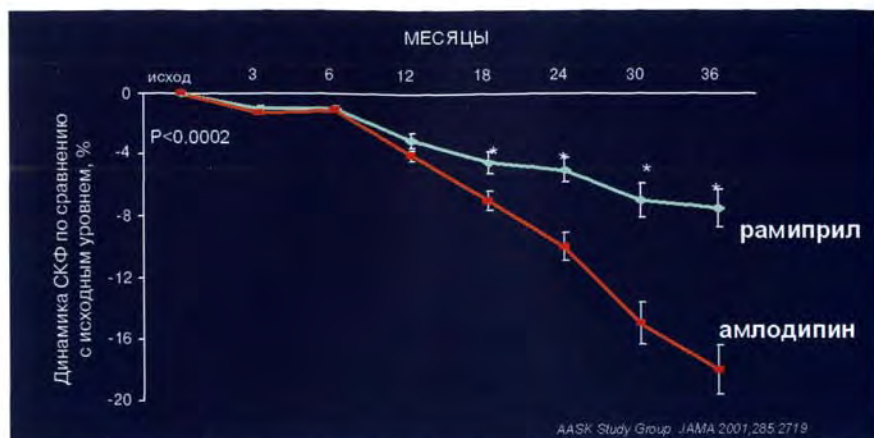


Рис. 10.19. Динамика СКФ и ПУ при лечении рамиприлом и амлодипином (по данным исследования AASK)

лизиноприл. В исследовании IDNT [69] сравнение амлодипина и ирбесартана также продемонстрировало выраженный антипротеинурический эффект АРА ирбесартана и отсутствие такового у АК амлодипина.

Руководствуясь данными рандомизированных клинических исследований, Европейская рабочая группа нефрологов приняла консенсус, согласно которому АК дигидропиридинового ряда не рекомендуются в качестве монотерапии в лечении нефропатии как диабетического,

Таблица 10.20. Антигипертензивная и антипротеинурическая активность АК группы дигидропиридина и недигидропиридина

АК	АД, %			ПУ, %
	САД	ДАД	АД среднее	
Группа дигидропиридинов	-13	-13	-13	+2
Группа недигидропиридинов	-18,5	-17	-17	-30

так и недиабетического генеза. Их применение оправдано только в комбинации с иАПФ или АРА [70].

АК недигидропиридинового ряда. Совершенно иные данные получены при изучении нефропротективных возможностей недигидропиридинов. В 2004 г. G. L. Bakris и соавт. [71] опубликовали результаты крупного метаанализа, обобщившего 28 рандомизированных исследований по применению АК при АГ и патологии почек (диабетической и недиабетической), длительность лечения в которых составляла не менее 6 мес. Раздельно проводился анализ нефропротективного действия АК дигидро- и недигидропиридинового ряда. Оказалось, что при равном антигипертензивном эффекте АК обеих подгрупп оказывают диаметрально противоположное действие на ПУ: экскреция белка повышалась в среднем на 2 % при применении дигидропиридинов и снижалась на 30 % при лечении недигидропиридинами (табл. 10.20).

Наиболее логичным объяснением противоположного воздействия АК двух подгрупп на ПУ является их различное влияние на внутрипочечную гемодинамику. Так, АК дигидропиридинового ряда оказывают сосудорасширяющее воздействие только на афферентную (приносящую) артериолу клубочков при спазмированной эфферентной (выносящей) артериоле. В результате усиливается внутриклубочковое гидростатическое давление, что ведет к увеличению ПУ и является движущей силой в развитии гломерулосклероза. Напротив, недигидропиридины в равной степени расширяют и афферентную, и эфферентную артериолу клубочка, что приводит к снижению внутриклубочковой гипертензии, а следовательно, и ПУ. Кроме того, эти препараты оказывают прямое/непрямое воздействие на проницаемость клубочкового фильтра и блокируют пролиферацию мезангиальных клеток, что усиливает их нефропротективное действие. Помимо антипротеинурического эффекта АК группы недигидропиридинов так же эффективно, как и иАПФ, замедляют темп снижения СКФ [37] (рис. 10.20).

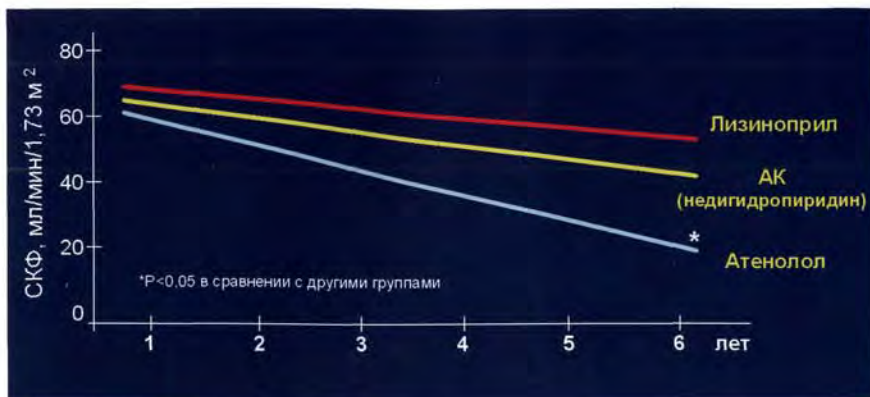


Рис. 10.20. Снижение СКФ у больных СД типа 2 при лечении иАПФ, АК (недигидропиридином) и ББ

Таким образом, АК группы недигидропиридинов способны оказывать самостоятельное нефропротективное действие, сходное с действием иАПФ, в связи с чем могут применяться для лечения нефропатии (в т. ч. при СД) как монотерапия в случае непереносимости или противопоказаний к применению иАПФ или АРА. Для усиления нефропротективного эффекта целесообразно применять комбинацию недигидропиридинов с иАПФ или АРА.

Общие рекомендации по лечению больных СД с АГ антагонистами кальция

- АК в средних терапевтических дозах обладают метаболической нейтральностью, т. е. не влияют на углеводный и липидный обмен и не повышают риска развития СД типа 2.
- Дигидропиридины короткого действия в средних и высоких дозах повышают риск сердечно-сосудистой и общей смертности, в связи с чем их не следует назначать больным СД с ИБС (особенно при нестабильной стенокардии, в остром периоде инфаркта миокарда, больным с сердечной недостаточностью).
- Дигидропиридины длительного действия безопасны у больных с СД и ИБС, но уступают иАПФ в профилактике инфаркта миокарда и сердечной недостаточности. Поэтому эти препараты должны входить в состав комбинированной терапии (с иАПФ или ББ) для

достижения целевого уровня АД и обеспечения кардиопротективного эффекта.

- АК (дигидро- и недигидропиридины) показаны как препараты 1-го ряда выбора для профилактики инсульта у пожилых больных с изолированной систолической АГ (особенно у больных СД типа 2).
- У больных СД с ДН предпочтение отдается АК группы недигидропиридинов (верапамил, дилтиазем), поскольку они обладают выраженной нефропротективной активностью. АК группы дигидропиридина не оказывают нефропротективного действия и должны применяться только в комбинации с блокаторами РАС (иАПФ или АРА).

10.2.5. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Бесконечное множество исследований, изучающих патофизиологические механизмы формирования АГ, единодушно подтверждают главенствующую роль РАС в регуляции АД и в поражении органов-мишеней при АГ [72]. АТ II — октапептид, образующийся из декапептида АТ I при воздействии АПФ и других ферментов — отвечает за основные биологические функции РАС в организме человека. Строение РАС и эффекты АТ II подробно обсуждены в гл. 4. Ведущими механизмами повышения АД при воздействии АТ II являются: спазм сосудов, активация СНС на центральном и периферическом уровнях, стимуляция синтеза и высвобождения альдостерона, антинатрийуретический эффект (усиление реабсорбции натрия и жидкости в почках), повышение синтеза антидиуретического гормона. Кроме того, АТ II обладает пролиферативной, протромбогенной и прооксидативной активностью. В результате АТ II не только провоцирует повышение АД, но и стимулирует процессы атерогенеза (рис. 10.21).

АПФ является одним из ферментов (долгое время считавшийся единственным), отвечающих за образование АТ II. Фармакологическая блокада этого фермента приводит к существенному снижению синтеза АТ II и устранению негативных последствий его действия. Уже более 30 лет назад были синтезированы и внедрены в клиническую практику препараты, конкурентно блокирующие активность АПФ, названные ингибиторами АПФ (рис. 10.22).

Ингибиторы АПФ по химическому строению делятся на 3 подгруппы: содержащие сульфгидрильную, или карбоксильную, или фосфорильную группу (табл. 10.21).

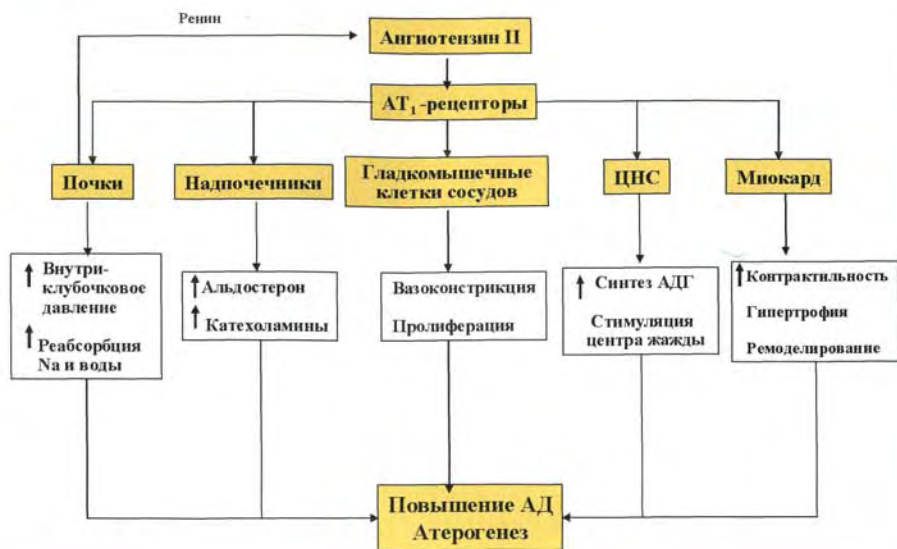


Рис. 10.21. Механизмы действия АТ II



Рис. 10.22. Место действия иАПФ

По фармакокинетическим свойствам иАПФ подразделяются на активные лекарственные формы (каптоприл, лизиноприл) и пролекарства (превращающиеся после трансформации в печени в актив-

Таблица 10.21. Классификация иАПФ

Группа препаратов	Название
Содержащие сульфгидрильную группу	Каптоприл (капотен) Беназеприл (лотензин)
Содержащие карбоксильную группу	Квинаприл (аккупро) Лизиноприл (диротон) Моэксиприл (моэкс) Периндоприл (престариум) Рамиприл (тритаце) Трандолаприл (гоптен) Цилазаприл (инхибейс) Эналаприл (ренитек, эднит, энап, берлиприл)
Содержащие фосфорильную группу	Фозиноприл (моноприл)

ные метаболиты), на липофильные и гидрофильные, на препараты короткого и длительного действия (табл. 10.22).

Липофильность является очень важным свойством лекарственного средства, характеризующим его способность проникать в ткани через липидный бислой мембран и подавлять активность АПФ непосредственно в органах-мишенях (эндотелий сосудов, ткань почек, миокард). Поскольку активность именно локально-тканевой (а не циркулирующей) РАС наносит максимальный ущерб тому или иному органу, то проникновение препарата в ткань и блокада синтеза АТ II локально в ткани оказывает максимальное органопротективное воздействие. Наибольшей липофильностью отличаются трандолаприл, квинаприл, фозиноприл, беназеприл.

Путь выведения препарата важен при лечении больных с сопутствующей патологией печени или почек. Так, при заболеваниях печени лучше назначать активные лекарственные формы, не проходящие биотрансформацию в печени (каптоприл, лизиноприл); при заболеваниях почек предпочтение отдается препаратам, для которых почечный путь элиминации не является основным (фозиноприл, трандолаприл).

Длительность действия препарата определяет кратность его приема в течение суток. Единственным препаратом короткого действия является каптоприл, что требует его назначения 3–4 раза в день. Все остальные иАПФ относятся к препаратам суточного действия, хотя в

Таблица 10.22. Основные фармакологические характеристики иАПФ [43, 73]

Препарат	Активный метаболит	Связыва-ние с АПФ тканей	Липо-филь-ность	Длитель-ность дей-ствия, ч	Выведение с мочой, %
Беназеприл	Беназеприлат	++++	+++	20–24	85
Каптоприл	–	+	+	6–8	95
Квинаприл	Квинаприлат	++++	+++	20–24	75
Лизиноприл	–	++	–	18–20	70
Моэксиприл	Моэксиприлат	+	++	18–20	70
Периндо-прил	Периндоприлат	+++	++	24	75
Рамиприл	Рамиприлат	++	++	20–24	85
Трандола-прил	Трандолаприлат	+++	+++	> 24	15
Фозиноприл	Фозиноприлат	+++	+++	18–20	50
Эналаприл	Эналаприлат	++	++	18–20	88

ряде случаев для достижения оптимального контроля АД в течение суток требуется их 2-кратный прием.

Блокада синтеза АТ II, опосредованная иАПФ, обуславливает основные гемодинамические, нейрогуморальные, почечные и другие эффекты этой группы препаратов.

Гемодинамические и кардиальные эффекты иАПФ. Основным механизмом антигипертензивного действия иАПФ является снижение ОПСС. При этом у больных без сердечной недостаточности сердечный выброс и ЧСС не меняются. Сосудорасширяющий эффект иАПФ обусловлен не только снижением синтеза АТ II, но и увеличением содержания кининов, поскольку АПФ одновременно разрушает брадикинин. В свою очередь кинины усиливают секрецию эндотелиального сосудорасширяющего фактора — NO. У больных с застойной сердечной недостаточностью иАПФ вызывают и венозную, и артериальную дилатацию. В результате венозной дилатации снижается давление в правом предсердии и в легочной артерии, что обеспечивает разгрузку правых отделов сердца. Артериальная дилатация способс-

твует уменьшению нагрузки на левые отделы сердца и увеличению сердечного выброса. Указанные свойства иАПФ позволяют использовать их с высокой эффективностью не только у больных с АГ, но и при застойной сердечной недостаточности.

Почечные эффекты. иАПФ оказывают выраженное воздействие на внутривисочечный кровоток, с чем связывают их нефропротективный эффект. Поскольку АТ II вызывает спазм преимущественно выносящей (эфферентной) артериолы клубочков, то иАПФ соответственно в большей степени расширяют именно эту артериолу, не влияя на тонус приносящей (афферентной) артериолы. При этом снижается внутривисочечное гидростатическое давление, устраняется гидравлическое давление на структуры почечных мембран, снижается гиперфилтратия и замедляется процесс развития гломерулосклероза.

Помимо гемодинамического воздействия иАПФ в почках оказывают антипролиферативное и антиокислительное действие, что также обеспечивает нефропротективный эффект препаратов.

Наибольший нефропротективный эффект иАПФ выражен у больных с ДН.

Нейрогуморальное действие. иАПФ снижают секрецию адреналина, норадреналина и альдостерона в надпочечниках. Однако при длительном применении иАПФ уровни АТ II и альдостерона вновь возвращаются к исходным значениям вследствие активации альтернативного пути образования АТ II (химазный путь). Развивается феномен «ускользания» от действия иАПФ.

Антипролиферативное действие. иАПФ блокируют пролиферативные эффекты АТ II в различных органах-мишенях (миокард, почки), что уменьшает ГЛЖ сердца, препятствует ремоделированию стенок сосудов и склерозированию почечной ткани. Эти же свойства иАПФ, а также их противоокислительная, противовоспалительная активность, способность нормализовать функцию эндотелия лежат в основе антиатерогенного эффекта иАПФ.

Метаболические эффекты. С момента внедрения иАПФ в клиническую практику и по сей день проводятся серьезные экспериментальные и клинические исследования, изучающие их воздействие на углеводный и липидный обмен. Показано, что у лиц без метаболических нарушений иАПФ не оказывают негативного воздействия на толерантность к глюкозе и показатели липидного обмена [74, 75]. В эксперименте на жи-

вотных, а также в клинических исследованиях у больных с ожирением и ИР продемонстрировано, что эти препараты способствуют повышению чувствительности периферических тканей к инсулину [76, 77]. Более того, результаты многоцентровых рандомизированных исследований (CARPP с применением каптоприла, HOPE с применением рамиприла, ALLHAT с применением лизиноприла, PEACE с применением трандолаприла) показали, что иАПФ способны снижать риск первичного развития СД типа 2 у лиц с АГ. Так, в исследовании CARPP относительный риск развития СД типа 2 снизился на 14 %, в HOPE — на 34 %, в ALLHAT — на 22 %, в PEACE — на 17 %. Многократно воспроизводимые результаты предупреждения развития СД типа 2 при применении разных препаратов из группы иАПФ позволяет предположить наличие класс-эффекта иАПФ в отношении профилактики СД типа 2.

В нескольких публикациях утверждалось, что применение иАПФ в комбинации с препаратами сульфамочевины и инсулином у больных СД способны провоцировать гипогликемическое состояние [78, 79]. Однако детальный анализ состояний гипогликемии, вызванных сочетанным применением иАПФ и сахароснижающих препаратов, показал, что снижение сахара крови в основном было связано с передозировкой именно сахароснижающего средства, а не иАПФ. Поэтому в официальный перечень побочных эффектов, вызываемых иАПФ, составленном ESC Expert Consensus в 2004 г., гипогликемия не внесена как состояние, которого следует опасаться при длительном приеме иАПФ.

Побочные эффекты. иАПФ, как правило, имеют хорошую переносимость. Побочные эффекты развиваются достаточно редко и связаны, как правило, с передозировкой препарата. К наиболее частым побочным эффектам относятся:

- гипотония — вследствие снижения синтеза мощного вазоконстриктора АТ II. Во избежание гипотонии следует постепенно наращивать дозу препарата пожилым лицам, больным с сердечной недостаточностью, пациентам, получающим диуретики;
- сухой кашель — развивается у 5–40 % больных. Этиология неизвестна, но предполагают связь с повышенным уровнем брадикинина или субстанции Р в легких. Кашель не зависит от дозы, возникает обычно через неделю — несколько месяцев после начала терапии, нередко требует отмены препарата;

- повышение уровня креатинина сыворотки крови на 30 % и более (как правило, у больных с ХПН) — вследствие снижения внутрипочечного гидростатического давления и СКФ;
- гиперкалиемия — вследствие снижения секреции альдостерона. Обычно развивается у больных с нарушенной функцией почек, с сердечной недостаточностью, у пожилых лиц;
- ангионевротический отек — развивается редко (0,1–1,2 % случаев) и проходит через несколько часов после отмены препарата;
- подавление эритропоэза и развитие анемии — возможный побочный эффект, который может быть связан с подавлением РАС, участвующей в стимуляции эритропоэза в интерстициальной ткани почек. Как правило, наблюдается незначительное снижение гемоглобина (на 20–30 г/л), что не приводит к необходимости прерывания терапии.

Противопоказания к применению иАПФ:

- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- беременность и лактация;
- гиперкалиемия > 6 ммоль/л;
- нарастание креатинина сыворотки крови более чем на 30 % от исходного уровня через неделю от начала лечения.

Опасность быстрого ухудшения функции почек и увеличения гиперкалиемии возрастает при сочетанном применении иАПФ и НПВП, калийсберегающих диуретиков или препаратов, содержащих калий. Поэтому при назначении иАПФ следует отменить НПВП, и дополнительные источники калия.

Доказательная медицина об эффективности иАПФ при СД **1. иАПФ в лечении ССЗ**

Количество рандомизированных клинических исследований, проведенных с использованием иАПФ для оценки их эффективности при лечении ССЗ, превышает количество исследований с применением любой другой группы препаратов. На рис. 10.23 суммированы основные международные рандомизированные клинические исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности применения иАПФ у больных с различными ССЗ. Большинство из перечисленных исследований включали пациентов с СД.

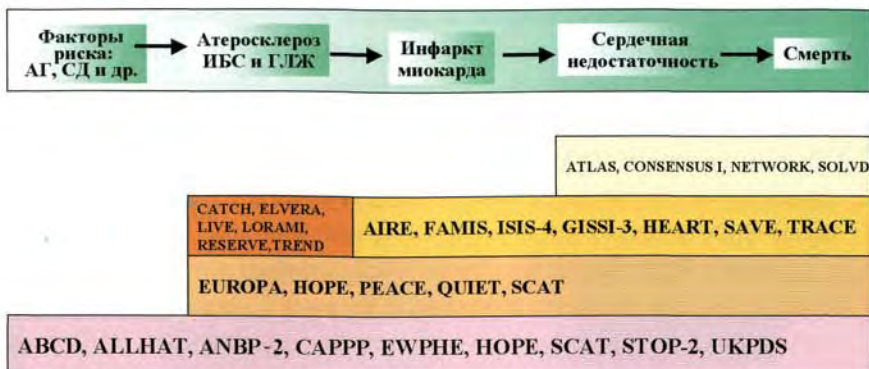


Рис. 10.23. иАПФ в профилактике и лечении ССЗ (рандомизированные клинические исследования)

иАПФ и артериальная гипертензия (данные плацебо контролируемых исследований)

Эффективность иАПФ в профилактике и лечении сердечно-сосудистых исходов у больных с АГ была суммирована в метаанализе, выполненном международной группой исследователей (*Blood pressure Lowering treatment Trialists' Collaboration*) в 2000 г. [58]. В нем приведены сравнительные данные 4 исследований, в которых у больных с ИБС оценивалась эффективность иАПФ по сравнению с плацебо. Как известно, именно плацебоконтролируемые исследования дают представления об истинной эффективности препарата (табл. 10.23).

Согласно представленным данным, по сравнению с плацебо иАПФ снижают риск инсульта на 30 %, ИБС на 20 %, смерти от сердечно-сосудистых причин на 26 %.

Подробно хотелось бы рассмотреть наиболее масштабное исследование *HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)*, включавшее 9297 больных в возрасте старше 55 лет, имевших документированные сердечно-сосудистые осложнения или СД типа 2 с хотя бы одним сердечно-сосудистым фактором риска. В течение 4,5 лет больные получали иАПФ рамиприл (10 мг/сут) или плацебо. В конце исследования оценивали частоту инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности, сердечно-сосудистую и общую смертность. Исследование *HOPE* было завершено на 6 мес. раньше намеченного срока в свя-

Таблица 10.23. Рандомизированные плацебоконтролируемые исследования, оценивающие влияние иАПФ на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность

Конечные точки (исследования)	Количество событий/всего больных		ОР (95 % доверительный интервал)
	иАПФ	плацебо	
Инсульт			
HOPE	156/4645	226/4652	0,69 (0,57–0,84)
PART 2	7/308	4/309	1,76 (0,52–5,94)
QUIET	1/878	1/872	0,99 (0,06–15,85)
SCAT	2/229	9/231	0,22 (0,05–1,03)
Суммарно	166/6060	240/6064	0,70 (0,57–0,85)
ИБС			
HOPE	459/4645	570/4652	0,81 (0,72–0,91)
PART 2	24/308	35/309	0,69 (0,42–1,13)
QUIET	48/878	54/872	0,88 (0,61–1,29)
SCAT	8/229	13/231	0,62 (0,26–1,47)
Суммарно	539/6060	672/6064	0,80 (0,72–0,89)
Сердечная недостаточность			
HOPE	147/4645	173/4652	0,85 (0,69–1,06)
PART 2	7/308	10/309	0,70 (0,27–1,82)
QUIET	нд	нд	нд
SCAT	нд	нд	нд
Суммарно	154/4953	183/4961	0,84 (0,58–1,04)
Основные сердечно-сосудистые события			
HOPE	726/4645	919/4652	0,79 (0,72–0,86)
PART 2	33/308	40/309	0,82 (0,54–1,28)
QUIET	49/878	55/872	0,88 (0,61–1,29)
SCAT	12/229	26/231	0,47 (0,24–0,90)
Суммарно	820/6060	1040/6064	0,79 (0,73–0,85)
Сердечно-сосудистая смертность			
HOPE	282/4645	377/4652	0,75 (0,72–0,86)
PART 2	8/308	18/309	0,45 (0,20–1,01)
QUIET	13/878	14/872	0,92 (0,44–1,95)
SCAT	4/229	7/231	0,58 (0,17–1,94)
Суммарно	307/6060	416/6064	0,74 (0,64–0,85)
Общая смертность			
HOPE	482/4645	569/4652	0,85 (0,76–0,95)
PART 2	16/308	25/309	0,63 (0,35–1,18)
QUIET	27/878	27/872	0,99 (0,59–1,68)
SCAT	8/229	11/231	0,73 (0,30–1,79)
Суммарно	533/6060	632/6064	0,84 (0,76–0,94)

Примечание: HOPE — Heart Outcomes Prevention Evaluation; PART 2 — Prevention of Atherosclerosis with Ramipril 2; QUIET — Quinapril Ischemic Event Trial; SCAT — Simvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial; нд — нет данных.

Таблица 10.24. Клинико-лабораторная характеристика больных СД типа 2 в начале исследования MICRO-HOPE (по [80])

Показатель	Рамиприл (n = 1808)	Плацебо (n = 1769)
Средний возраст, годы	65,3	65,6
Мужчины, n	1112	1143
Средняя длительность СД, годы	11,1	11,8
Лечение гипергликемии, n		
диета	331	300
инсулин	432	482
пероральные препараты	957	895
инсулин + пероральные препараты	88	92
МАУ, n	955	587
HbA _{1c} (более верхней границы нормы), %	123	124
Средний уровень креатинина сыворотки, мкмоль/л	93,8	94,0
ИБС в анамнезе, n	1046	1093
Дислипидемия, n	1174	1161
АГ, n	1045	951
Курильщики, n	274	270

зи с очевидным преимуществом лечения рамиприлом — суммарная частота инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти была на 20 % ниже, чем в группе плацебо. Важно отметить, что только 50 % больных, включенных в исследование HOPE, имели АГ. У остальных пациентов регистрировался нормальный уровень АД. В начале исследования средние значения АД составили 139/79 мм рт. ст. в обеих группах, через 2 года от начала исследования уровень АД снизился до 135/76 мм рт. ст. в группе рамиприла и до 138/78 мм рт. ст. в группе плацебо, в конце исследования — до 136/76 и 139/77 мм рт. ст. соответственно. Следовательно, снижение уровня АД в группе рамиприла составило в среднем 3/3 мм рт. ст. (САД и ДАД соответственно). Несмотря на столь незначительное снижение АД, протективное влияние рамиприла на сердечно-сосудистые исходы было сопоставимым с таковым в исследовании UKPDS 38 [23], в котором снижение уровня АД составило 10/5 мм рт. ст. Полученные данные позволили

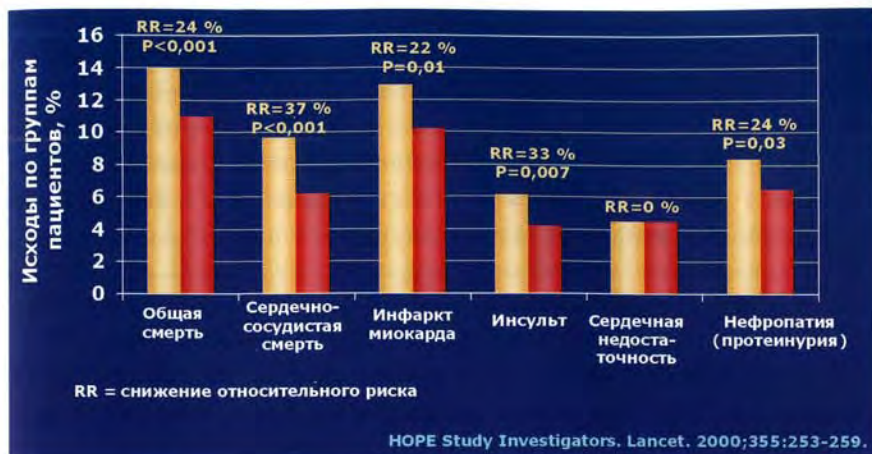


Рис. 10.24. Достижение конечных точек у больных СД типа 2 (по [80])

сделать вывод о том, что рамиприл (как представитель класса иАПФ) оказывает специфическое защитное действие на сердечную мышцу и сосуды, не связанное только с его антигипертензивным свойством.

Отдельно проанализирована субпопуляция больных с СД типа 2, число которых составило 3577 человек (исследование MICRO-HOPE), у которых дополнительно оценивали частоту ДН [80]. Клинико-лабораторная характеристика больных СД типа 2 представлена в табл. 10.24.

Из представленных данных следует, что больные СД типа 2, получавшие плацебо или рамиприл, были сопоставимы по исходным показателям. Через 4,5 года исследования у больных, получавших рамиприл, отмечалось достоверное по сравнению с плацебо снижение ОР сердечно-сосудистой смерти на 37 %, инфаркта миокарда на 22 %, инсульта на 33 %, ДН на 24 % (рис. 10.24). При этом также, как и в группе без СД, динамика среднего уровня АД была незначительной.

Исследование HOPE было первым, показавшим, что лечение иАПФ может предупреждать сердечно-сосудистые осложнения у больных с выраженными сосудистыми осложнениями независимо от исходных значений АД и антигипертензивного эффекта, а также преимущества иАПФ в отношении профилактики не только макро-, но и микрососудистых осложнений у больных СД типа 2 (до этого времени превентивное влияние иАПФ на ДН было доказано только для больных СД типа 1).

Исследование EUROPA (*EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease*) [81] — крупнейший и самый длительный проект, в котором изучалась возможность предупреждения сердечно-сосудистых осложнений и смерти с помощью периндоприла, назначенного в дополнение к стандартному лечению больных с четко верифицированной стабильной ИБС. Впервые изучалось лечебное воздействие ингибитора АПФ на популяцию, состоящей исключительно из больных стабильной ИБС без СН, независимо от возраста, наличия факторов сердечно-сосудистого риска и состояния функции левого желудочка.

Лечение периндоприлом (Престариумом) сопровождалось значительным (на 20 %) снижением риска развития первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ и остановка сердца с успешной реанимацией; $p = 0,0003$).

Благоприятный эффект периндоприла наблюдался среди различных подгрупп больных, независимо от наличия или отсутствия АГ, сахарного диабета, перенесенного ранее ИМ, сопутствующей терапии.

Значительно, на 39 %, снизилась необходимость в госпитализации больных, принимающих периндоприл, в связи с развитием ХСН ($p = 0,002$) по сравнению с группой плацебо. Периндоприл также оказал выраженное профилактическое действие в отношении развития ИМ — риск достоверно уменьшился на 24 %.

Преимущество терапии периндоприл было отчетливым в разнообразных подгруппах больных: у мужчин и женщин; у пациентов разного возраста; у перенесших инфаркт миокарда; у страдавших сахарным диабетом или артериальной гипертензией; у получавших по поводу основного заболевания те или иные виды лечения. Дополнительный анализ, проведенный у 1 502 больных с сопутствующим сахарным диабетом в рамках дополнительного исследования *PERSUADE (PERindopril SUBstudy in coronary Artery disease and DiabEtics)*, подтвердил эффективность периндоприла — риск смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда и остановки сердца снизился на 19 %, нефатального инфаркта миокарда без зубца Q — на 34 % и госпитализации вследствие ХСН — на 46 %. Этот результат не зависел от уровня АД и был значим у всех пациентов, включая больных с нормальными цифрами АД, что еще раз подтверждает протективные и антиатеросклеротические эффекты периндоприла, независимо от его антигипертензивного действия. Профессор Kim

Фох на конгрессе Американского кардиологического колледжа в марте 2001 года подчеркнул значимость результатов для больных сахарным диабетом, получавших возможность избежать самых грозных осложнений — ИМ и сердечной недостаточности, которые являются главными причинами смерти этих пациентов. Он отметил, что эти результаты подтверждают эффективность периндоприла в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений, как уже было продемонстрировано главными результатами исследования EUROPA.

Данные сравнительных исследований иАПФ

Целый ряд рандомизированных контролируемых исследований ставили задачей определить место иАПФ среди других антигипертензивных препаратов для лечения осложненной АГ. В табл. 10.25 представлены данные некоторых из этих исследований: сравниваемые

Таблица 10.25. Исследования кардиопротективной эффективности иАПФ в сравнении с другими группами препаратов у больных с АГ

Исследование	Пациенты всего (из них с СД)	Сравниваемые препараты	Результаты		
			Преимущества иАПФ	Равная эффективность	Преимущества других препаратов
STOP-2	6614 (720)	Фелодипин/исрадикпин Эналаприл/лизиноприл Диуретик/ББ		+	
CAPP	10985 (572)	Каптоприл Диуретик + ББ	+ (у больных с СД)	+ (у больных без СД)	
UKPDS 39	758 (все с СД)	Каптоприл Атенолол		+	
ABCD	470 (все с СД)	Эналаприл Нисолдипин	+		
FACET	380 (все с СД)	Фозиноприл Амлодипин	+		
ALLHAT	33 357 (12 063)	Лизиноприл Хлорталидон Амлодипин			+ (преимущество диуретиков)

препараты и результаты в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений в пользу иАПФ или другой терапии.

Следует отметить, что во всех приведенных исследованиях антигипертензивная активность сравниваемых препаратов была одинакова (за исключением исследования FACET, где амлодипин вызывал значимо большее снижение АД, чем фозиноприл). В качестве конечных точек в указанных исследованиях оценивали частоту фатального и нефатального инфаркта, инсульта, общей и сердечно-сосудистой смертности. Как следует из таблицы, все исследования в равных частях разделились: в одних была доказана большая эффективность иАПФ, в других иАПФ были равноэффективны с другим антигипертензивным препаратом. Бесспорное преимущество иАПФ наблюдалось в тех исследованиях, в которых анализируемую популяцию составляли больные с СД. В исследовании UKPDS причиной равной эффективности иАПФ каптоприла и ББ атенолола у больных СД типа 2 может служить тот факт, что сравнивались 2 препарата с разной фармакодинамикой: каптоприл — препарат короткого действия с требуемой кратностью назначений 3–4 раза в сутки и атенолол — препарат суточного профиля действия. Между тем в данном исследовании каптоприл назначался лишь 2 раза в день, что и могло обусловить меньшую эффективность препарата. В исследовании ALLHAT впервые были получены данные о меньшей эффективности иАПФ по сравнению с диуретиками. При интерпретации результатов этого исследования необходимо учитывать, что оно проводилось только в медицинских центрах США, где 35 % рандомизированных больных составляли лица негроидной расы. Известно, что патофизиологические особенности АГ у этих лиц обуславливают высокую эффективность терапии диуретиками (вследствие сверхвысокой чувствительности к соли) и низкую эффективность терапии иАПФ [12]. Поэтому результаты исследования ALLHAT нельзя однозначно переносить на европейскую популяцию.

иАПФ и острый инфаркт миокарда

К настоящему времени завершено несколько рандомизированных клинических исследований, позволяющих оценить эффективность иАПФ в остром периоде инфаркта миокарда, в т. ч. у больных СД. К таким исследованиям относятся AIRE (*Acute Infarction Ramipril Efficacy study*) и HEART (*Healing and Early Afterload Reducing Therapy*) с применением рамиприла, SAVE (*Survival And Ventricular Enlargement*

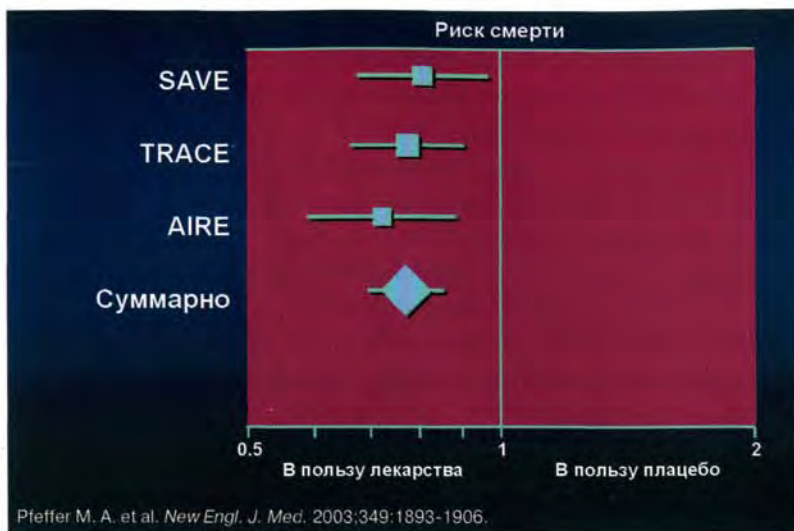


Рис. 10.25. Летальность при остром инфаркте миокарда в исследованиях SAVE, TRACE, AIRE

study) с применением каптоприла, TRACE (*Trandolapril Cardiac Evaluation*) с применением трандолаприла, FAMIS (*Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study*) с использованием фозиноприла, GISSI-3 (*Gruppo italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico*) с использованием лизиноприла, CONSENSUS 2 (*2nd Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study*) с использованием эналаприла. Результаты этих и других аналогичных исследований были обобщены в метаанализе ACE-I Myocardial Infarction Collaborative group [82]. Показано, что применение иАПФ в первые часы после инфаркта миокарда (0–36 ч) и продолжающееся в течение 4–6 нед. снижает смертность в первый месяц от 7,6 до 7,1 %, снижает нефатальную сердечную недостаточность (14,6 % против 15,2 %). Эффект был более выражен у лиц с высоким риском смерти. Суммарные данные о преимуществе применения иАПФ в остром периоде ИМ по сравнению с плацебо представлены на рис. 10.25.

В наиболее крупном исследовании, включавшем больных СД, GISSI-3 [83] сравнивали летальность при остром инфаркте миокарда у больных, получавших либо лизиноприл, либо глицерилтринитрат. Из включенных в исследование 19 394 больных 14 % составляли пациенты с СД, из них 496 человек с СД типа 1 и 2294 с СД типа 2. В группе

больных СД лечение лизиноприлом привело к достоверному снижению летальности через 6 нед. после инфаркта на 44 % у больных СД типа 1 и на 26,7 % у больных СД типа 2. У больных, получавших нитраты, летальность снизилась лишь на 5 %. Несмотря на отмену лечения через 6 нед. после инфаркта, летальность через 6 мес. наблюдения в группе больных, получавших лизиноприл, была на 23 % ниже, чем в группе на нитратах.

В сентябре 2005 года на Европейском конгрессе кардиологов в Стокгольме были представлены результаты исследования *PREAMI (Perindopril Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction)*, которые заполнили ранее неизвестную «нишу» целесообразности назначения ингибиторов АПФ у больных ИБС, а именно у пожилых пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ) и имеющих сохранную систолическую функцию ЛЖ. Действительно, эти пациенты составляют более 40% всех госпитализаций по поводу ОИМ. Хорошо известно, что ингибиторы АПФ снижают смертность у больных с ИМ.

В исследование *PREAMI* были включены 1 252 пациента (631 больной в группу периндоприла 8 мг и 621 — в группу плацебо), в среднем на 11 ± 4 сутки после ОИМ. Средний возраст больных составил 73 года. Длительность терапии равнялась 12 месяцам. В качестве критерия ремоделирования было выбрано увеличение КДО ЛЖ более 8 % (выявляемое по данным двухмерной эхокаграфии). Было установлено, что периндоприл 8 мг хорошо переносится пожилыми пациентами с ОИМ. Более того, не отмечено негативного взаимодействия препарата с другими компонентами стандартной терапии, принятой для лечения ОИМ.

Терапия Престариумом в дозе 8 мг/сут. на протяжении 12 месяцев достоверно (на 38 %) снизила риск развития первичной конечной точки (смерть + госпитализация по поводу ХСН + развитие ремоделирования ЛЖ), а развитие самого ремоделирования — на 46 %.

Результаты рандомизированных исследований позволили внести иАПФ в список рекомендованных в остром периоде инфаркта миокарда, в т. ч. у больных СД [73].

иАПФ и инсульт

Возможность терапии иАПФ в профилактике повторного инсульта была оценена в исследовании *PROGRESS (Perindopril Protection against*

Recurrent Stroke Study) [84]. Исследование включало 6105 больных с ранее перенесенным инсультом или преходящим нарушением мозгового кровообращения. Среди рандомизированных больных 48 % имели АГ и 52 % — нормальный уровень АД. Слепым методом больные были подразделены на 2 группы: одна половина получала активное лечение периндоприлом (4 мг/сут) и индапамидом (2,5 мг/сут), другая — плацебо. Длительность наблюдения составила 4 года. В группе активного лечения периндоприлом к концу наблюдения риск инсульта был на 28 % ниже, а в группе комбинированного лечения периндоприлом и индапамидом — на 43 % ниже по сравнению с группой на плацебо. Относительный риск инсульта при активном лечении снижался в равной степени у больных с АГ и с нормальным уровнем АД.

иАПФ и сердечная недостаточность

Результаты контролируемых исследований позволили включить иАПФ в препараты 1-го ряда выбора в лечении больных с недостаточной функцией ЛЖ сердца (фракция выброса < 40–45 %) при наличии симптомов сердечной недостаточности или без таковых. Преимущества этих препаратов доказаны у всех категорий больных: у мужчин и женщин, у лиц разной расовой принадлежности, у больных с СД и без него. Исследования *CONSENSUS* и *SOLVD* показали, что иАПФ повышают выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью при любой ее тяжести (классы от I до IV по NYHA).

Несколько исследований были проведены по анализу смертности от сердечной недостаточности после острого инфаркта миокарда: *SAVE*, *AIRE*, *TRACE*. По результатам этих исследований опубликован метаанализ М. D. Flather и соавт. [85], в котором показано, что у лиц с левожелудочковой недостаточностью иАПФ снижают на 28 % летальность, частоту повторного инфаркта миокарда и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. В исследовании *TRACE* отдельно была проанализирована подгруппа больных с СД и постинфарктной сердечной недостаточностью. Оказалось, что у больных СД применение иАПФ трандолаприла снижало риск прогрессирования постинфарктной сердечной недостаточности в 2 раза более эффективно, чем у больных без СД (рис. 10.26).

Принципы терапии сердечной недостаточности, в т. ч. препаратами группы иАПФ, подробно освещены в книге Ю. Н. Беленкова и В. Ю. Мареева [86].

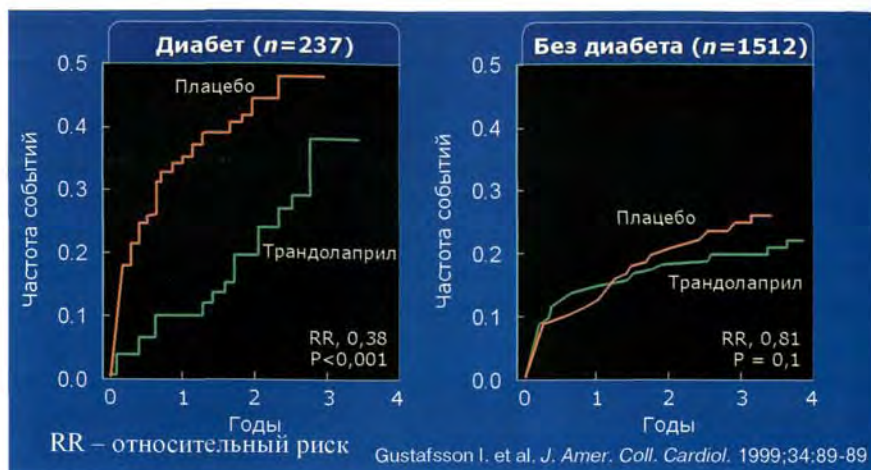


Рис. 10.26. Влияние трандолаприла на прогрессирование постинфарктной сердечной недостаточности (исследование TRACE): RR — относительный риск

иАПФ и дисфункция эндотелия

Дисфункция эндотелия сосудов является одним из наиболее важных механизмов развития патологии того или иного органа при воздействии гипергликемии, артериальной гипертензии, дислипидемии и других факторов. Поэтому при анализе эффективности и безопасности действия лекарственных средств в настоящее время всегда проводятся исследования по изучению влияния препаратов на показатели функционального состояния эндотелия сосудов. Предпочтения в лечении патологических состояний отдаются тем препаратам, которые «защищают» эндотелий и нормализуют его функцию. Такие исследования проводились и в отношении иАПФ.

В 1996 г. было опубликовано исследование TREND (*Trial on reversing endothelial dysfunction*) [87], в которое были включены больные, имеющие высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (сахарный диабет, гиперхолестеринемия, коронарный атеросклероз). У этих больных исследовали эндотелийзависимую вазодилатацию до и через 6 месяцев после лечения препаратом из группы иАПФ квинаприлом или плацебо. Результаты исследования показали что только в группе больных, получавших квинаприл, отмечалось достоверное снижение вазоконстрикции, вызванной введением ацетилхолина, что

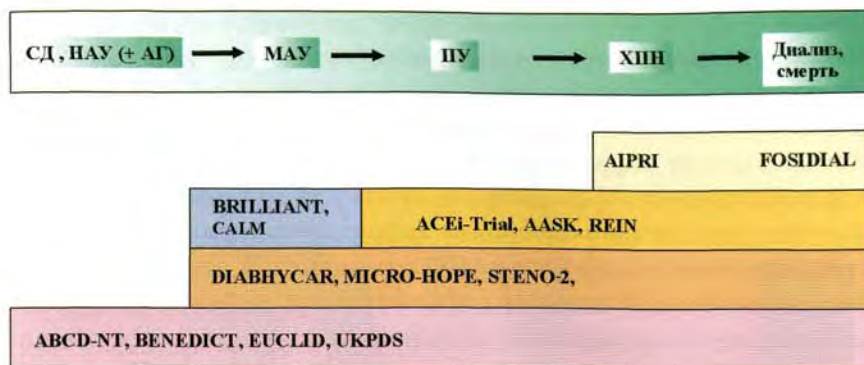


Рис. 10.27. иАПФ в профилактике и лечении заболеваний почек (рандомизированные клинические исследования)

свидетельствовало о восстановлении под действием квинаприла NO-продуцирующей функции эндотелия. Критерием улучшения эндотелиальной функции служило расширение сосуда > 5 % от исходного уровня. При оценке всех факторов риска (АГ, ИБС, курения, дислипидемии) только лечение квинаприлом показало себя независимым маркёром улучшения функции эндотелия.

Аналогичные результаты были получены у больных СД 1 типа при лечении эналаприлом в течение 1 месяца [88].

Эндотелий-позитивный эффект иАПФ может быть обусловлен тем, что эти препараты, блокируя АПФ одновременно пролонгируют период полужизни брадикинина, который является стимулятором синтеза NO и простагличина.

2. иАПФ в лечении патологии почек

Нефропротективные свойства иАПФ в настоящее время не вызывают сомнений как в общей нефрологической практике (у больных с первично почечными заболеваниями), так и при ДН. Убедительные данные о нефропротективной активности иАПФ были получены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (рис. 10.27).

иАПФ при недиабетическом поражении почек

Проспективные клинические исследования (AIPRI, REIN) убедительно показали, что применение иАПФ позволяет на несколько лет

замедлить прогрессирование почечной патологии на додиализной стадии (вне зависимости от ее этиологии) и затормозить развитие терминальной почечной недостаточности у больных с уже существующей ХПН. В соответствии с этим иАПФ на сегодняшний день составляют основу нефропротективной терапии.

В исследовании *REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy)* [89] был наиболее убедительно обоснован нефропротективный, в т. ч. антипротеинурический, эффект иАПФ рамиприла. В это исследование было включено 352 больных с хроническими диффузными заболеваниями почек с умеренной степенью ХПН (клиренс креатинина в пределах 70–20 мл/мин). Всех больных по уровню ПУ разделили на 2 подгруппы: с ПУ более 3 г/сут (166 человек) и менее 3 г/сут (186 пациентов). Больных наблюдали в течение 36 мес., сравнивая в каждой из подгрупп темп прогрессирования почечной недостаточности на фоне лечения рамиприлом или плацебо. К контрольному сроку выявлен достоверно более медленный темп прогрессирования ХПН при лечении иАПФ: снижение СКФ в месяц на фоне терапии рамиприлом составило 0,55 мл/мин, в группе плацебо — 0,88 мл/мин. Рамиприл оказался эффективным и безопасным антигипертензивным препаратом, обладающим выраженным антипротеинурическим свойством, особенно в группе пациентов с нефротическим уровнем протеинурии (> 3 г/сут). За время наблюдения удвоение исходного уровня креатинина крови или развитие тХПН было у 18 пациентов в группе, получавших рамиприл, и у 40 — в группе плацебо. В группе леченных рамиприлом в 2 раза увеличился додиализный период: в контрольной группе потребность в лечении диализом наступила через 3,06 года, при лечении рамиприлом — через 6,65 лет. Убедительность полученных результатов позволила назвать исследование REIN «золотым стандартом» клинических испытаний, посвященных изучению нефропротективного действия иАПФ.

В исследовании *AIPRI (Angiotensin-converting enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency)* [90] возможность затормозить развитие ХПН изучали в группе больных хроническими недиабетическими заболеваниями почек с умеренно выраженной почечной недостаточностью (СКФ менее 50 мл/мин), сравнивая воздействие иАПФ беназеприла с плацебо. Показано, что расчетный срок лечения иАПФ в течение 11 лет продлевает жизнь больных без диализа на 4 года.

иАПФ при диабетической нефропатии

Аналогичные результаты доказательная медицина представляет и при ДН.

ACEi-I Trial [91] было первым в серии доказательной медицины исследованием, убедительно продемонстрировавшим нефропротективную роль иАПФ у больных СД типа 1 с выраженной ПУ и умеренной ХПН (уровень креатинина сыворотки крови — до 221 мкмоль/л). Лечение каптоприлом (в отличие от плацебо) в течение 4 лет привело к 2-кратному уменьшению скорости прогрессирования ХПН и двукратному снижению потребности в лечении гемодиализом. В этом исследовании впервые было обращено внимание на то, что нефропротективный эффект каптоприла не зависел от его гипотензивного эффекта, а был самостоятельным специфическим действием препарата. Именно это исследование у больных с ДН положило начало гипотезе об «универсальном» нефропротективном действии препаратов группы иАПФ.

EUCLID (Eurodiab Controlled trial of Lisinopril in Insulin dependent Diabetes Mellitus) [92] — плацебоконтролируемое лечение лизиноприлом больных СД типа 1 с НАУ или МАУ и нормальным АД. Целью исследования было оценить возможность остановить прогрессирование ДН на стадии МАУ (или НАУ). Дополнительно ставился вопрос о влиянии иАПФ на развитие ДР. Через 2 года лечения достоверно снизилась экскреция альбумина с мочой на 46 % в группе с МАУ и на 13 % в группе с НАУ. Антипротеинурический эффект лечения лизиноприлом был отчетливо выражен, несмотря на то что у всех больных исходно было нормальное АД и оно достоверно не изменилось в ходе исследования. Риск прогрессирования ДР у больных, получавших лизиноприл, снизился на 82 %. Данное исследование еще раз подтвердило специфическое нефропротективное действие иАПФ, не зависящее от их антигипертензивной активности.

BENEDICT (Bergamo nephrologic diabetes complication study) [93] — плацебоконтролируемое исследование возможности профилактики ДН у больных СД типа 2 с АГ и исходной НАУ ($n = 1204$) при лечении иАПФ трандолаприлом (2 мг/сут), или АК продленного действия верапамилем (240 мг/сут), или их комбинацией (2 мг трандолаприла + 180 мг верапамила). Длительность наблюдения составила 3 года. Результаты показали, что при равном антигипертензивном эффекте трандолаприл и комбинация трандолаприла с верапамилом одинаково снижают риск МАУ по сравнению с плацебо (в 2,1 и 2,6 раза со-

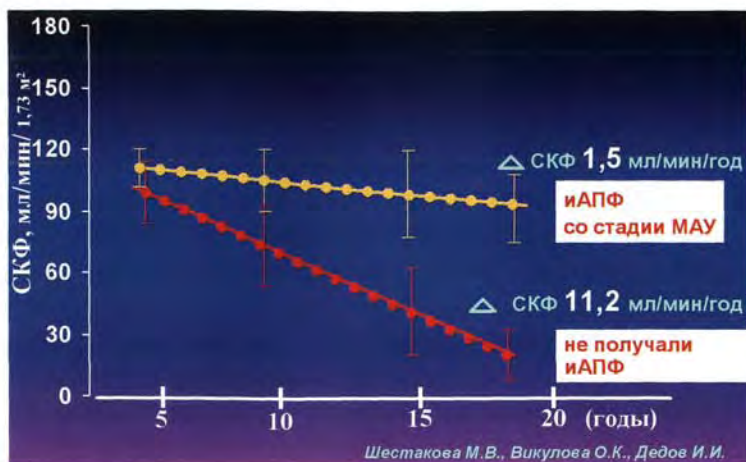


Рис. 10.28. Темп прогрессирования ХПН в зависимости от лечения иАПФ (по данным ЭНЦ РАМН)

ответственно). Верапамил пролонгированного действия не оказывал протективного действия в отношении МАУ. Результаты данного исследования могут послужить основанием для внесения иАПФ в список препаратов 1-го ряда выбора для лечения АГ у больных СД типа 2 даже без сопутствующей нефропатии, поскольку обеспечивают первичную профилактику поражения почек.

MICRO-HOPE [80] — это исследование является субисследованием крупного испытания *HOPE* (*Heart Outcomes Prevention Evaluation study*) и обсуждалось выше. Результаты его показали, что у больных СД типа 2 с МАУ, получавших рамиприл в течение 4,5 лет, помимо значимого снижения сердечно-сосудистых осложнений на 24 % снизился риск ДН. Этот эффект был также независим от силы антигипертензивного действия препарата.

Наш собственный опыт основывается на многолетнем (более 20 лет) использовании иАПФ в лечении ДН [94]. За эти годы анализу подвергнуты результаты лечения иАПФ более чем у 350 больных ДН. У обследованных больных оценивали все факторы прогрессирования почечной патологии и эффективность терапии иАПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл, фозиноприл) на основании динамики системного АД, показателей внутрисердечной гемодинамики, ПУ и темпов прогрессирования заболевания. При анализе факторов риска прогрессирования ДН от стадии МАУ и ПУ к стадии ХПН пока-

зано, что отсутствие лечения иАПФ является одним из наиболее весомых факторов прогрессирования почечной патологии при СД [95]. Ретроспективный анализ ДН у больных СД типа 1 в течение 15 лет показал, что своевременное назначение иАПФ на стадии МАУ позволило снизить темп падения СКФ в 7,5 раз по сравнению с больными, которые иАПФ не получали или применяли их нерегулярно: в группе без лечения иАПФ темп снижения СКФ составил 11,2 мл/мин/год, в группе, получавшей иАПФ, — 1,5 мл/мин/год (рис. 10.28).

Применение иАПФ на стадии ХПН

Наиболее дискуссионным является вопрос о применении иАПФ на стадии ХПН, поскольку имеются данные о том, что эти препараты способны резко снижать СКФ, увеличивать содержание креатинина сыворотки крови и повышать гиперкалиемию. Действительно, при ХПН, развившейся вследствие ишемического повреждения почек, или сочетающейся с тяжелой сердечной недостаточностью, при длительно существующей АГ на фоне выраженного нефросклероза назначение иАПФ и других препаратов, обладающих сильным гипотензивным свойством, может сопровождаться риском резкого ухудшения фильтрационной функции почек. Отчасти эта проблема была изучена в исследовании *MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases)* [96]. В этом исследовании изучалась необходимость жесткого контроля АД для замедления развития тХПН в зависимости от исходной степени почечной недостаточности. В данном исследовании для контроля АД иАПФ не применялись. Были получены следующие данные. У больных с исходным уровнем СКФ < 25 мл/мин жесткий контроль АД не успевал существенно затормозить приближение тХПН; у больных с уровнем СКФ от 25 до 55 мл/мин жесткий контроль АД (<130/80 мм рт. ст., среднее АД < 92 мм рт. ст.) вызывал транзиторное ухудшение фильтрационной функции почек в течение первых 4 мес. лечения с последующей стабилизацией процесса и замедлением прогрессирования ХПН в течение последующих 3 лет наблюдения. Иными словами, додиализный период был продлен на 1,2 года по сравнению с группой больных, в которой АД жестко не контролировалось. Таким образом, транзиторное ухудшение функции почек у больных с умеренной почечной недостаточностью на фоне интенсивной антигипертензивной терапии не указывает на неблагоприятный прогноз.

Аналогичные данные были получены и в отношении применения иАПФ на стадии ХПН. В исследовании G. L. Bakris и соавт. [97] при-

менение иАПФ у больных с ХПН вызвало транзиторное снижение фильтрационной функции почек и повышение уровня креатинина сыворотки крови на 30 % от исходного, затем, в течение следующих 4 мес. функция почек стабилизировалась, и в течение дальнейших 3 лет наблюдения отмечалось значимое снижение прогрессирования почечной недостаточности (темп снижения СКФ снизился от 9,4 до 1,3 мл/мин/год). Следовательно, транзиторное ухудшение функции почек у больных с ХПН на фоне терапии иАПФ не является противопоказанием для продолжения лечения этими препаратами, защитное действие которых превышает опасность кратковременного ухудшения функции почек.

В то же время выраженное снижение СКФ при применении иАПФ больными с ХПН, и повышение уровня креатинина сыворотки крови более чем на 30 % от исходного, являются показанием для их отмены. Как правило, такая ситуация возникает у больных с двусторонним стенозом почечных артерий. Группу риска в отношении ишемического поражения почек вследствие двустороннего стеноза почечных артерий представляют пациенты с признаками генерализованного атеросклероза [98] (см. гл. 7.2).

Возможные причины неудачи при лечении иАПФ

В ряде случаев прогрессирование патологического процесса в почках продолжается достаточно быстрыми темпами, несмотря на длительное применение иАПФ в терапевтических дозах. Также иногда можно заметить прогрессирование процесса ремоделирования стенок сосудов и миокарда на фоне стабильной терапии иАПФ. Причин неэффективности иАПФ как нефро- и кардиопротекторов может быть несколько.

Злоупотребление поваренной солью

Доказательством сользависимого действия иАПФ может служить очень давнее, но очень убедительное клиническое исследование J. E. Neeg и соавт. [99], в котором больные с недиабетическим поражением почек длительное время получали иАПФ лизиноприл с хорошим эффектом: отмечалось достоверное снижение ПУ и нормализация АД. При этом все больные в обязательном порядке соблюдали низкосолевою диету (не более 50 ммоль Na в день, что эквивалентно 3 г соли). Затем, при сохранении прежнего режима терапии лизиноприлом, все больные были переведены на высокосолевою диету

(200 ммоль Na в день, что эквивалентно 6 г соли). В результате было отмечено увеличение ПУ и повышение АД до исходных значений, т. е. нефропротективный и антигипертензивный эффекты иАПФ нивелировались высоким употреблением соли (см. рис. 8.1).

Поэтому важно всегда помнить о том, что нефропротективный эффект иАПФ проявляется при обязательном ограничении потребления соли с пищей (не более 3 г/сут). В противном случае, несмотря на применение препаратов в больших дозах, ПУ будет нарастать, и у врача может сложиться ложное впечатление о неэффективности лечения.

Генетическая детерминированность

Нельзя отрицать данные о возможной генетической детерминированности нефропротективного эффекта иАПФ. Не всегда отсутствие эффекта от лечения этими препаратами можно объяснить нарушением солевого режима. Эффективность лечения может зависеть и от активности самого АПФ в крови. Интенсивное развитие молекулярной биологии и генетики позволило обнаружить существование полиморфизма гена, кодирующего активность АПФ в крови и тканях. Так, генотип *II* гена АПФ обуславливает низкую активность фермента в крови, генотип *DD* — напротив, высокую активность фермента. В исследовании *EUCLID* [100], включавшем больных СД типа 1 с ДН на стадии МАУ, была четко выявлена зависимость антипротеинурического лечения лизиноприлом в дозе 10 мг /сут в течение 2 лет от генотипа АПФ (табл. 10.26).

Таким образом, лица имеющие генотип *II* гена АПФ хорошо отвечают на лечение среднетерапевтическими дозами препарата, в то время как пациенты с генотипом *DD* резистентны к нефропротективному действию иАПФ (или же им требуется бульшая доза препарата). Аналогичные данные получены и при анализе эффективности лечения поражения почек недиабетического генеза.

Таблица 10.26. Зависимость нефропротективного эффекта иАПФ от полиморфизма гена АПФ (по [100])

Генотип АПФ	Динамика альбуминурии, %
II	-57 (n = 13)
ID	-19 (n = 26)
DD	+19 (n = 21)

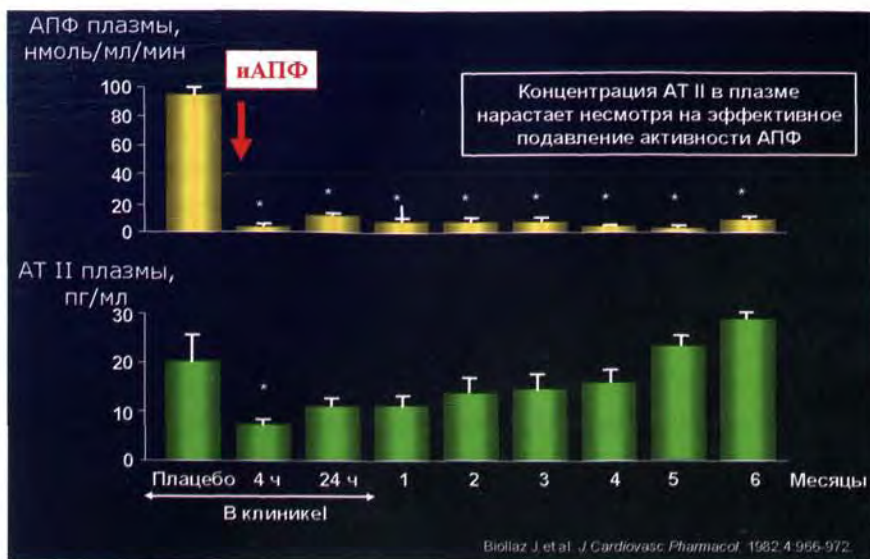


Рис. 10.29. Феномен «ускользания» при длительном применении иАПФ

Активация альтернативных путей образования АТ II

За последнее десятилетие получено много неопровержимых доказательств существования альтернативного пути образования АТ II, минуя АПФ. К альтернативным ферментам относятся химаза, катепсин G, тонин и другие, которые участвуют в образовании АТ II из АТ I или ангиотензиногена (см. гл. 4). При активации этих ферментов наступает эффект «ускользания» от действия иАПФ, т. е. снижение его антигипертензивного и антипротеинурического действия, поскольку синтез АТ II сохраняется. В исследовании J. Biollaz и соавт. [101] убедительно продемонстрировано, что при длительном применении иАПФ, несмотря на эффективное подавление активности АПФ, происходит увеличение концентрации АТ II в плазме (рис. 10.29), которое можно объяснить существованием альтернативных путей формирования АТ II.

Параллельно происходит и увеличение концентрации **альдостерона**, синтез которого находится под контролем АТ II. В свою очередь альдостерон оказывает нежелательные воздействия на почки, сердце и сосуды, стимулируя склерозирование тканей и ремоделирование стенки сосудов и миокарда.

Одной из причин активации альтернативного фермента химазы может служить злоупотребление солью. Этот факт еще раз подчер-

квивает необходимость строго ограничивать употребление соли при лечении иАПФ.

Общие рекомендации по лечению больных СД с АГ ингибиторами АПФ

- иАПФ не оказывают негативного воздействия на углеводный и липидный обмен, снижают ИР периферических тканей. Доказана профилактическая роль иАПФ в отношении развития СД типа 2.
- иАПФ являются препаратами 1-го ряда выбора для лечения сердечной недостаточности любой степени тяжести, в т. ч. у больных с СД.
- иАПФ являются препаратами 1-го ряда выбора для лечения ДН, поскольку оказывают специфическое нефропротективное действие, не зависящее от их антигипертензивного эффекта. У больных СД типа 1 и 2 с целью нефропротекции иАПФ назначают при МАУ и ПУ даже при нормальном АД.
- Терапию иАПФ следует проводить под контролем уровня АД, креатинина и калия сыворотки крови (особенно при наличии ХПН).
- На стадии ХПН при развитии гиперкалиемии > 6 ммоль/л или повышении уровня креатинина сыворотки крови > 30 % от исходного иАПФ следует отменить.
- При лечении иАПФ требуется обязательно соблюдать низкосолевую диету (менее 3 г/сут).
- Требуется осторожность в лечении иАПФ пожилых больных с распространенным атеросклерозом (учитывая опасность наличия двустороннего стеноза почечных артерий).
- иАПФ отменяются в период беременности и лактации.

10.2.6. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II

АРА являются новой группой препаратов, подавляющих активность РАС в циркулирующей крови и в тканях. Они были внедрены в клиническую практику около 10 лет назад. В отличие от иАПФ эти препараты блокируют не фермент, участвующий в образовании АТ II, а связывание самого АТ II со своими рецепторами типа 1 (рис. 10.30). Различия между рецепторами к АТ II типа 1 и 2 были подробно рассмотрены в гл. 4. Рецепторы АТ₁ опосредуют сосудосуживающее, пролиферативное и, соответственно, атерогенное действие АТ II, рецеп-



Рис. 10.30. Место действия АРА

торы AT_2 — напротив, сосудорасширяющее, антипролиферативное и антиатерогенное действие пептида.

Преимущества АРА перед иАПФ заключаются в более полной блокаде действия AT_2 , поскольку при блокаде AT_1 -рецепторов образующийся AT_2 не может оказать своего патологического воздействия на органы-мишени независимо от того, посредством какого фермента он образовался: вследствие ли активности АПФ, или химазы, или катепсина G, тонина, или любого другого (может быть еще неизвестного) фермента. При блокаде AT_1 -рецепторов происходит избыточное накопление AT_2 , в результате чего он начинает оказывать воздействие на AT_2 -рецепторы, стимуляция которых приводит к сосудорасширяющим и антиатерогенным эффектам.

По химическому строению АРА можно разделить на 4 группы [102] (табл. 10.27).

По фармакокинетическим свойствам АРА подразделяются на активные лекарственные формы (валсартан, ирбесартан, телмисартан) и пролекарства (лозартан, кандесартан), образующие активные метаболиты после их трансформации в печени; на липофильные и гидрофильные; на препараты с большим или меньшим сродством к AT_1 -рецепторам (табл. 10.28).

Очень важной характеристикой сартанов является их гидро-/липофильность. Как и в случае иАПФ, чем липофильнее препарат, чем свободнее он проникает в ткани-мишени, тем эффективнее блокиру-

Таблица 10.27. Классификация антагонистов АТ₁-рецепторов

Химическая структура	Название препарата
Бифениловые производные тетразола	Лозартан (козаар) Ирбесартан (апровель) Кандесартан (атаканд) Олмесартан Тазосартан
Небифениловые производные тетразола	Телмисартан (микардис)
Небифениловые нететразоловые соединения	Эпросартан (теветен)
Негетероциклические соединения	Вальсартан (диован) Фонсартан

Таблица 10.28. Основные фармакологические характеристики АРА

Препарат	Активный метаболит	Показатель АТ ₁ -селективности	Липофильность	Период полужизни, ч	Выведение с мочой, %
Лозартан	EXP-3174	20000:1	–	6–9	55
Вальсартан	Нет	20000:1	–	5–9	15–30
Ирбесартан	Нет	> 10000:1	++	11–15	20
Кандесартан	Да	> 10000:1	++	9–13	30
Эпросартан	Нет	> 10000:1	+/-	5–9	30–35
Телмисартан	Нет	> 10000:1	+++	16–24	1

Примечание: показатель селективности — степень связи с АТ₁-рецептором по сравнению с АТ₂-рецептором; «–» — гидрофильный препарат; «+» — липофильный препарат.

ет действие локального АТ II. Наиболее липофильным препаратом из группы АРА является телмисартан.

Основной путь элиминации сартанов из организма — метаболизм в печени (на 70–80 %). Активный метаболит лозартана EXP-3174 имеет двойной путь выведения (через желудочно-кишечный тракт 50 % и почки 50 %). Телмисартан — единственный из препаратов группы АРА, который метаболизируется только в печени и практически совсем не выводится почками, что делает его препаратом выбора при патологии почек.

Гемодинамические и кардиальные эффекты. Сартаны, блокируя АТ₁-рецепторы в стенках сосудов, препятствуют вазоспастическому

действию АТ II, тем самым вызывая сосудорасширяющий эффект. При длительной блокаде АТ₁-рецепторов происходит увеличение концентрации АТ II, который начинает вступать в связь с АТ₂-рецепторами, стимуляция которых усиливает сосудорасширяющее действие сартанов (см. рис. 10.30). Антигипертензивное действие сартанов отчасти дополняется их способностью блокировать активность пресинаптических АТ₁-рецепторов симпатических нейронов. В результате этой блокады снижается выброс норадреналина и его воздействие на постсинаптические α₁-АР сосудистой стенки. С этим механизмом связывают и отсутствие тахикардии в ответ на вазодилатацию, вызванную воздействием АРА.

АРА являются препаратами, которые наиболее эффективно (по сравнению с антигипертензивными препаратами других групп) уменьшают ГЛЖ сердца и гипертрофию стенок сосудов. Этот эффект связывают не только с блокадой АТ₁-рецепторов, но и со стимулирующим воздействием АТ II на АТ₂-рецепторы, активация которых обеспечивает антипролиферативный эффект [7].

АРА не снижают сердечный выброс. Многочисленные рандомизированные исследования доказали высокую эффективность АРА не только в лечении АГ, но других сердечно-сосудистых осложнений, включая сердечную недостаточность [103].

Почечные эффекты. Почечные эффекты АРА сходны с таковыми иАПФ. Блокада АТ₁-рецепторов приводит к расширению как приносящих (афферентных), так и выносящих (эфферентных) артериол клубочков, но эфферентных в гораздо большей степени. При этом почечный кровоток практически не изменяется, но существенно снижается внутрисклубочковое гидростатическое давление, что может привести к уменьшению СКФ [104].

В клинических исследованиях показано, что АРА стабилизируют фильтрационную функцию почек, снижают степень ПУ, уменьшают индекс гломерулосклероза при первично-почечных заболеваниях и при ДН, тормозят развитие терминальной ХПН, продлевая додиализный период [103].

Нейрогуморальные эффекты. АРА блокируют АТ₁-рецепторы, находящиеся на пресинаптических окончаниях нейронов, тем самым снижая выброс норадреналина и его воздействие на постсинаптические рецепторы. Таким образом, АРА способны снижать активность СНС, что имеет позитивное значение в лечении больных с ИР, кото-

рая всегда сопровождается гиперактивацией симпатoadреналовой системы.

Метаболические эффекты. Многочисленные исследования показали, что АРА, как и иАПФ, метаболически нейтральны, т. е. не оказывают негативного воздействия на углеводный и липидный обмен. Более того, в ряде исследований продемонстрировано, что АРА эффективно снижают индекс ИР у больных с метаболическим синдромом и АГ, а также могут вызывать гипополипидемический эффект [105, 106].

Из всех препаратов из группы АРА наиболее выраженное положительное воздействие на метаболизм углеводов и индекс инсулинорезистентности наблюдается у препарата телмисартан (Микардис). При сравнительном исследовании телмисартана (Микардис) и лозартана (Козаар) оказалось, что именно телмисартан, но не лозартан значительно снижал уровень гликемии натощак, инсулина плазмы натощак, HbA1c и индекс инсулинорезистентности [107]. Предполагают, что благоприятный метаболический эффект телмисартана связан с его уникальным свойством частично активировать PPAR γ -рецепторы [108]. Эти свойства телмисартана делают его применение более предпочтительным у больных с метаболическим синдромом или СД.

Чрезвычайно обнадеживающими являются завершившиеся рандомизированные исследования, в которых длительное применение АРА у больных с АГ, не имевших нарушений углеводного обмена, привело к достоверному снижению риска СД типа 2 *de novo*: исследования LIFE с применением лозартана, CHARM с применением кандесартана, VALUE с применением вальсартана. Иными словами, блокада PАС с помощью как иАПФ, так и АРА, позволяет предупреждать СД типа 2, что также свидетельствует о существенной роли этой системы в развитии нарушений углеводного обмена (см. гл. 12).

Побочные эффекты. На настоящий период времени препараты из группы АРА отличаются самой лучшей переносимостью при длительном применении по сравнению с другими классами антигипертензивных средств. Хорошая переносимость и безопасность этих препаратов связаны не только с их благоприятными метаболическими эффектами, но и с меньшей частотой побочных эффектов, опосредованных блокадой PАС. Частота нежелательных явлений при лечении АРА существенно ниже, чем при лечении иАПФ, несмотря на схожесть механизмов действия. Хорошо известно, что в результате воздействия иАПФ происходит накопление брадикинина, который,

Таблица 10.29. Частота побочных эффектов иАПФ и АРА, %

Побочный эффект	иАПФ	АРА
Кашель	5–20	1–8
Ангионевротический отек	До 1	Единичные случаи
Повышение креатинина (группы риска: ишемия почек, ХПН)	Около 10	Около 10
Гиперкалиемия (группы риска: СД, ХПН)	10–20	До 1,5
Анемия (группы риска: ХПН-диализ, у больных после трансплантации почки)	До 1	До 1

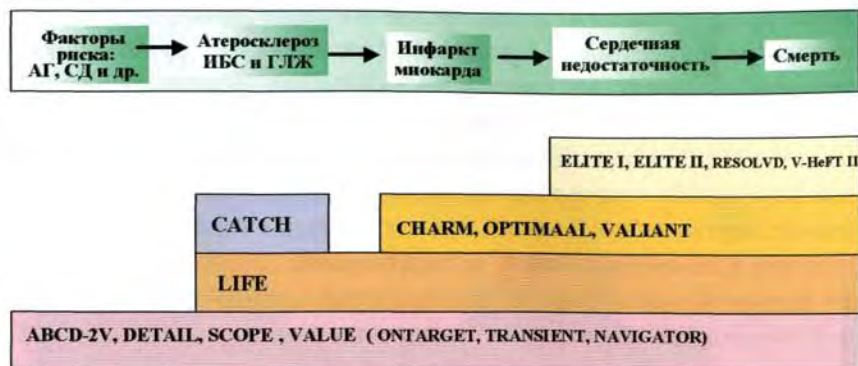
в свою очередь, стимулирует высвобождение провоспалительных веществ (гистамин, субстанция Р, нейрокинин А и др.). Эти вещества провоцируют сухой непродуктивный кашель, раздражая рецепторы кашлевого центра [102]. Действием брадикинина объясняют и относительно высокую частоту ангионевротического отека при лечении иАПФ. В отличие от иАПФ, применение АРА не приводит к накоплению брадикинина, поскольку эти препараты не ингибируют АПФ или кининазу II (см. рис. 10.30). Поэтому такие осложнения, как кашель и ангионевротический отек, при применении АРА встречаются не чаще, чем при приеме плацебо (табл. 10.29).

Преимуществом АРА перед иАПФ является также более редкое развитие гиперкалиемии, превышающей 5,5 ммоль/л.

Возможность ухудшения фильтрационной функции почек и повышения уровня креатинина сыворотки крови более чем на 30 % от исходных значений (особенно у больных, впервые начавших терапию блокаторами РАС на стадии ХПН) одинакова как для иАПФ, так и для АРА. Чем тяжелее стадия ХПН, тем больше вероятность значимого увеличения креатининемии. С одинаковой частотой обе группы препаратов могут провоцировать почечную анемию вследствие угнетения эритропоэза (это осложнение встречается не чаще, чем у 1 % больных) и вызывать резистентность к терапии эритропоэтином [109].

Противопоказания к применению АРА

Противопоказания к применению этой группы препаратов те же, что и для иАПФ: двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, беременность и лактация, гиперкалиемия > 6 ммоль/л, нарастание концентрации креатинина сыворотки крови более чем на 30 % от исходного уровня через неделю от начала лечения.



Примечание: в скобках указаны незавершенные исследования

Рис. 10.31. АРА в профилактике и лечении ССЗ (рандомизированные клинические исследования)

Опасность быстрого ухудшения функции почек и гиперкалиемии возрастает при сочетанном применении иАПФ и НПВП, калийсберегающих диуретиков или препаратов, содержащих калий. Поэтому при назначении АРА следует отменить НПВП и дополнительные источники калия.

Доказательная медицина об эффективности АРА при СД

1. АРА в лечении ССЗ

Наиболее крупные международные рандомизированные клинические исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности применения АРА у больных с различными ССЗ, представлены на рис. 10.31, большинство из них включали пациентов с СД.

АРА и артериальная гипертензия

Одним из первых исследований, поставивших задачу оценить эффективность АРА в лечении АГ и сопряженной с ней ГЛЖ, явилось двойное слепое рандомизированное исследование *LIFE* (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension) [110]. Критериями включения пациентов в исследование служили умеренная АГ и выраженная ГЛЖ при наличии дополнительно хотя бы одного фактора риска, в т. ч. включались больные с СД типа 2. Сравнивались 2 режима терапии: лозартан в дозе 50–100 мг/сут ($n = 4605$) и атенолол в дозе 50–100 мг/сут ($n = 4588$). Длительность наблюдения составила 4,8 лет. Анализ конечных точек показал, что при абсолютно равной степени снижения САД и ДАД в

обеих группах у больных на лозартане ОР сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности был на 13 % ниже ($p < 0,021$), риск фатального и нефатального инсульта — на 24,9 % ниже ($p = 0,001$), риск развития СД типа 2 — на 25 % ниже ($p = 0,001$) по сравнению с больными на атенололе. Отдельно была проанализирована группа больных с СД типа 2 ($n = 1195$), у которых назначение лозартана снижало риск внезапной смерти на 50 % больше, чем атенолол ($p = 0,027$). Достоверные различия в конечных точках, достигнутые на лозартане и атенололе при идентичном контроле АД в обеих группах, свидетельствует о том, что АРА обладают специфическим кардиопротективным свойством, не зависимым от его антигипертензивного эффекта.

В отличие от исследования LIFE, исследование SCOPE (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*) [111], изучавшее влияние кандесартана в сравнении с традиционной антигипертензивной терапией (диуретики, ББ) на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в течение 3,7 лет, не показало очевидных преимуществ препарата из группы АРА. Исключение составила частота инсульта, которая была достоверно ниже на 27,8 % в группе кандесартана ($p = 0,04$). Кроме того, было отмечено достоверное снижение частоты новых случаев СД типа 2 на 20 % в группе, получавшей кандесартан.

Исследование VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*) [112] является наиболее крупным из завершенных исследований, изучавших эффективность АРА валсартана (в дозе 80–160 мг/сут) в сравнении с АК амлодипином (в дозе 5–10 мг/сут) у больных с АГ. Результаты этого исследования были впервые доложены в июне 2004 г. в Париже на Международном конгрессе по артериальной гипертензии. Было включено более 15 000 больных с АГ, несколькими факторами риска сосудистых осложнений (СД, дислипидемия, курение) и/или наличием того или иного ССЗ (ИБС, перенесенный инсульт или инфаркт). Из всех рандомизированных больных 31,6 % (т. е. около 4,8 тыс.) составляли больные СД типа 2. Наблюдение длилось 4,2 года и завершилось в 2003 г. Результаты этого исследования не показали достоверных различий в достижении конечных точек по сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности между двумя группами сравнения. В то же время частота достижения целевого уровня была выше при амлодипине по сравнению с валсартаном: САД < 140 мм рт. ст. достигалась у 64 и 58 % соответственно, ДАД < 90 мм рт. ст. — у 92 и 88 % соответственно. Суммарно 40 %

больных на валсартане не достигли целевых значений АД. Кроме того, гипотензивный эффект развивался быстрее и был выражен сильнее в группе амлодипина, особенно в первые месяцы терапии. Позже различия в достигнутом уровне АД стирались. Предполагают, что у категории лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и перенесенными осложнениями скорость наступления гипотензивного эффекта имеет принципиальное значение для прогноза сердечно-сосудистого исхода. Однако долгосрочный эффект валсартана проявился в том, что у больных, получавших именно этот препарат, риск СД типа 2 был ниже на 23 % по сравнению с лицами на терапии амлодипином. Переносимость валсартана была достоверно выше, чем амлодипина.

Обнадеживающие результаты в отношении больных СД типа 2 позволили относительно недавно начать новое исследование — *ABCD-2V* (Appropriate Blood pressure Control in Diabetes — Part 2 with Valsartan), включающее только больных СД типа 2 (215 человек) с АГ или без нее. Целью исследования является исследовать эффективность валсартана у больных СД типа 2 в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений и нефропатии. Предполагаемый период наблюдения составит 5 лет. В настоящее время исследование продолжается.

Препаратом из группы АРА с максимальной длительностью действия является телмисартан (Микардис), период полувыведения которого составляет 24 ч. Это свойство телмисартана позволяет контролировать уровень АД в течение суток при однократном приеме. При этом, наиболее важным является тот факт, что телмисартан позволяет устранять подъем АД в ранние утренние часы, что было продемонстрировано в сравнительном исследовании телмисартана и антагониста Са амлодипина. Сравнение эффективности обоих препаратов проводили с использованием СМАД [113]. Через 12 недель лечения показатели СМАД убедительно продемонстрировали преимущества телмисартана перед амлодипином в каждом из периодов мониторинга : дневные, ночные, утренние часы и последние 4 часа перед приемом очередной дозы. Телмисартан (Микардис) приводил к достоверно большему снижению ДАД в ночные и ранние утренние часы, чем амлодипин. Между тем, хорошо известно, что именно утренний пик АД является наиболее опасным фактором риска развития острого коронарного синдрома и цереброваскулярных нарушений.

АРА и инфаркт миокарда

К настоящему времени завершены 2 исследования, изучавшие эффективность применения АРА у больных в остром периоде инфаркта миокарда.

Исследование *OPTIMAAL (Optimal trial in myocardial infarction with the angiotensin II antagonist Losartan)* [114] включало около 5,5 тыс. больных в остром периоде инфаркта миокарда. Двойным слепым методом больные были разделены на 2 группы: лозартан в дозе до 50 мг/сут (однократно) или каптоприл в дозе по 50 мг 3 раза в день. Наблюдение длилось 2,7 лет. К концу наблюдения смертность составила 18,2 % на лозартане и 16,4 % на каптоприле. Был сделан вывод о преимуществах иАПФ перед АРА в лечении острого инфаркта миокарда. В качестве комментария хотелось бы отметить, что, на наш взгляд, не вполне корректным является сопоставление препаратов, отличающихся по длительности действия: каптоприл — препарат, имеющий короткий срок действия и, следовательно, более оперативно контролирующий уровень АД и сердечную гемодинамику; лозартан — препарат суточного профиля действия. Доза лозартана 50 мг/сут однократно могла быть недостаточной для столь тяжелой категории больных. Возможно, более справедливым было бы назначение 100 мг лозартана в 2 приема? Не исключено, что этими различиями могли быть обусловлены и полученные результаты исследования.

Исследование *VALIANT (Valsartan in acute myocardial infarction)* [115], напротив, продемонстрировало высокую эффективность АРА валсартана (в дозе по 160 мг 2 раза в день), равную иАПФ каптоприлу (по 50 мг 3 раза в день), в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Было включено более 14 000 больных из 24 стран мира, включая Россию. Из них 23 % (3400 человек) составляли больные СД типа 2. Длительность наблюдения составила 1,5 года. В обеих группах наблюдалось достоверное снижение постинфарктной смертности на 19,9 и 19,5 % (валсартан и каптоприл соответственно). При комбинированной терапии валсартаном и каптоприлом смертность была такой же, как при монотерапии препаратами, однако переносимость этой комбинации была хуже, чем при монотерапии валсартаном. Предполагают, что высокая эффективность валсартана в данном исследовании была обусловлена его адекватной дозой.

АРА и сердечная недостаточность

В исследованиях, изучающих эффективность АРА при сердечной недостаточности, также были получены противоречивые результаты. Так, в исследовании *ELITE (Evaluation of losartan in the elderly)* [116], сравнивавшем лозартан (50 мг/сут) и каптоприл (по 50 мг 3 раза в день) у больных с сердечной недостаточностью (I класс по NYHA) и фракцией выброса < 40 %, суммарная смертность и частота госпитализаций была значимо ниже в группе лозартана, чем каптоприла — 9,4 % против 13,2 % соответственно. Однако последующее исследование *ELITE II* [117], включившее 3152 больных с аналогичной степенью сердечной недостаточности, не показало значимых различий смертности в обеих группах больных. Предполагают, что доза лозартана 50 мг/сут однократно недостаточна для оказания выраженного эффекта на сердечно-сосудистую смертность у больных с сердечной недостаточностью.

В исследовании *Val-HeFT (Valsartan heart failure study)* [118] добавление полноценной терапевтической дозы препарата валсартан (по 160 мг 2 раза в день) к стандартной терапии сердечной недостаточности (диуретики, ББ, но без иАПФ) привело к значимому снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на 34 %, а также к уменьшению симптомов сердечной недостаточности, повышению фракции выброса.

Исследование *CHARM (Candesartan in heart failure: assessment of reduction in morbidity and mortality)* [119] показало, что даже в отсутствии лечения иАПФ кандесартан в дозе 32 мг/сут однократно способен снижать кардиальную смертность и проявления сердечной недостаточности (суммарно на 23 %). Кандесартан обладает хорошей переносимостью и может применяться для лечения сердечной недостаточности при непереносимости иАПФ. Исследование включало 27 % больных СД типа 2. В ходе исследования было показано, что в группе пациентов, получавших кандесартан, отмечалось снижение риска развития СД типа 2 на 22 %.

Таким образом, данные рандомизированных клинических исследований показали высокую эффективность и переносимость различных препаратов из группы АРА в лечении больных с АГ, ИБС, с острым инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью. Практически все проведенные исследования включали больных с СД типа 2 (до 25–30 %), поэтому все результаты могут быть экстраполированы и на них.

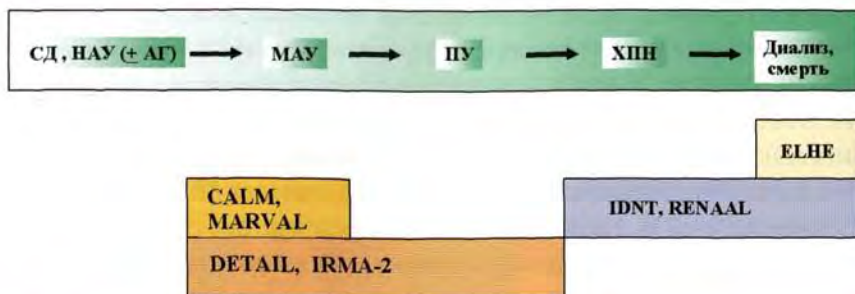


Рис. 10.32. АРА в профилактике и лечении заболеваний почек (рандомизированные клинические исследования)

2. АРА в лечении патологии почек

Завершенных исследований, изучающих нефропротективные свойства группы АРА существенно меньше, чем таковых с использованием иАПФ, и это понятно, поскольку АРА еще очень молодая группа препаратов (рис. 10.32). В связи с тем, что иАПФ уже прочно вошли в практику эндокринологов и нефрологов как наиболее мощные нефропротекторы, вызывал интерес вопрос: вызывают ли аналогичный эффект препараты новой группы, блокирующие РАС на уровне AT_1 -рецепторов, и каков этот эффект по сравнению с иАПФ?

Все исследования по изучению нефропротективных свойств АРА, завершившиеся к настоящему времени, касаются оценки их эффективности исключительно при ДН.

Несколько исследований ставили целью определить способность АРА предупредить прогрессирование наиболее ранней стадии ДН — МАУ — в стадии ПУ и ХПН. Базовыми испытуемыми препаратами были ирбесартан (исследование IRMA-2), телмисартан (DETAIL), вальсартан (MARVAL), кандесартан (CALM).

В плацебоконтролируемом исследовании IRMA-2 (*Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria*) [120] оценивали динамику МАУ у 590 больных СД типа 2 на фоне лечения ирбесартаном в дозе 150 или 300 мг/сут. По истечении 2 лет наблюдения оказалось, что в сравнении с плацебо частота ПУ снизилась на 39 % на фоне применения ирбесартана в дозе 150 мг/сут и на 70 % — в дозе 300 мг/сут (рис. 10.33).

Более того, лечение ирбесартаном позволило снизить МАУ до нормальных значений экскреции альбумина с мочой (< 30 мг/сут) у 24 %

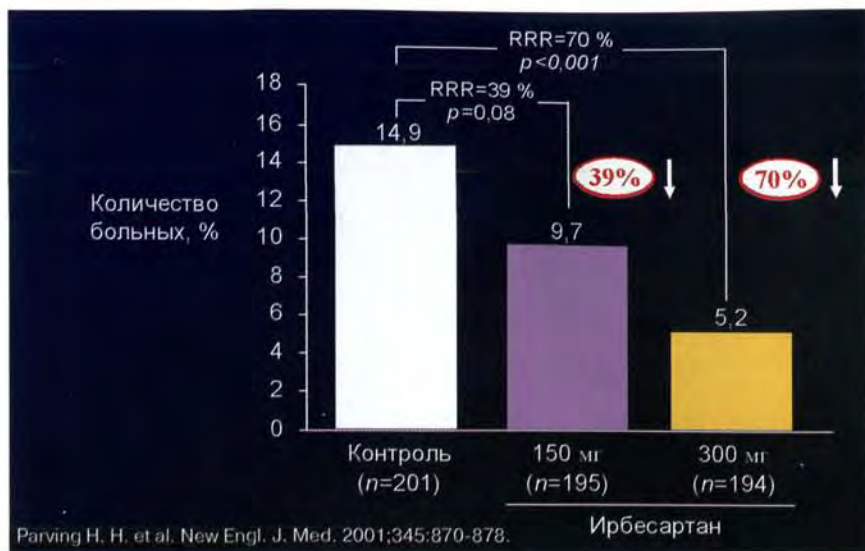


Рис. 10.33. Эффект ирбесартана у пациентов с СД типа 2 и МАУ (IRMA-2)

больных, получавших 150 мг/сут, и у 34 % больных, получавших 300 мг/сут. При этом САД и ДАД снижались в равной степени в обеих группах. Таким образом, был подтвержден дозозависимый антипротеинурический эффект ирбесартана, независимый от его антигипертензивного эффекта.

Дополнительно в указанном исследовании в подгруппе пациентов анализировали темп снижения СКФ (в начале и через 2 года лечения), а также динамику альбуминурии через 1 мес. после отмены препарата [121]. В исследуемых группах темп снижения СКФ замедлился приблизительно в 2 раза. Отмена препарата привела к увеличению МАУ на 14 % выше исходных значений в группе плацебо, на 11 % — в группе, получавшей 150 мг ирбесартана, и оставалась ниже исходных значений на 47 % в группе, получавшей 300 мг ирбесартана (рис. 10.34). Этот эффект наблюдался, несмотря на повышение уровня АД в группах ирбесартана до исходных значений.

Полученные данные свидетельствуют о выраженном нефропротективном эффекте ирбесартана как представителя класса АРА. Сохраняющийся антипротеинурический эффект даже после отмены препарата говорит о том, что структурные изменения в почках на стадии

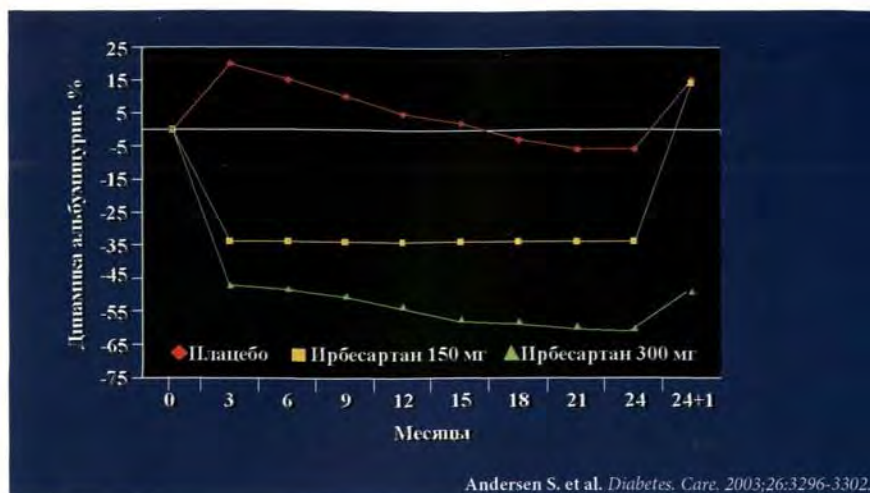


Рис. 10.34. Динамика экскреции альбумина с мочой (IRMA-2)

МАУ могут быть обратимыми при длительном воздействии высокими терапевтическими дозами АРА.

В сравнительном исследовании *MARVAL (Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus)* [122] больные СД типа 2 ($n = 332$) в течение 6 мес. получали препарат из группы АРА вальсартан (в дозе 80–160 мг/сут) или АК амлодипин (в дозе 5–10 мг/сут). При абсолютно равном снижении уровня АД (САД на 10–11 мм рт. ст., ДАД на 7–8 мм рт. ст.) вальсартан значительно эффективнее снижал МАУ (на 44 % по сравнению с 8 % на амлодипине). При этом к нормальным значениям вернулась экскреция альбумина с мочой 30 % больных на вальсартане и только 14,5 % на амлодипине. Таким образом, исследование *MARVAL* еще раз продемонстрировало антипротеинурический эффект препарата из группы АРА, не зависящий от его антигипертензивного действия.

Одно из недавно завершенных исследований — *TRENDY* — показало, что механизм нефропротективного действия препаратов из группы АРА заключается в улучшении функционального состояния эндотелия почечных сосудов. В этом исследовании у больных СД 2 типа с микроальбуминурией ($n = 96$) сравнивали воздействие препарата из группы АРА телмисартана (Микардис) и иАПФ рамиприла на изменение почечного кровотока, сопротивление почечных сосудов и экс-

крецию альбумина с мочой через 9 недель лечения тем или другим препаратом. В обеих группах лечения отмечалось снижение сопротивления почечных сосудов, повышение почечного плазматока и снижение микроальбуминурии, однако в группе, получавшей телмисартан эти положительные изменения были достоверно более выраженными. Возможно большая эффективность телмисартана по сравнению с рамиприлом в данном исследовании объясняется его большей липофильностью, соответственно лучшим проникновением в ткани и более полной блокадой РАС, повреждающей почечный эндотелий.

Долгое время оставался открытым вопрос о том, какая же группа препаратов — иАПФ или АРА — имеют преимущества в отношении нефропротекции у лиц с СД. В 2004 г. завершилось 5-летнее международное рандомизированное исследование *DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan And Enalapril)* [123], в котором впервые сравнивалась нефропротективная активность препарата из группы АРА телмисартана (в дозе 80 мг/сут) и препарата из группы иАПФ эналаприла (в дозе 20 мг/сут) у больных СД типа 2 с МАУ или ПУ. Это исследование также было первым, в котором динамическая оценка прогрессирования почечной патологии проводилась на основании прямого измерения СКФ. Величина снижения СКФ через 5 лет была сходной в обеих группах наблюдения: на 17 мл/мин/1,73м² в группе, получавшей телмисартан, и на 15 мл/мин/1,73м² в группе, получавшей эналаприл. При этом темп снижения СКФ в обеих группах к 3-му году наблюдения снизился до 2–3 мл/мин/год и оставался таковым до конца исследования (рис. 10.35).

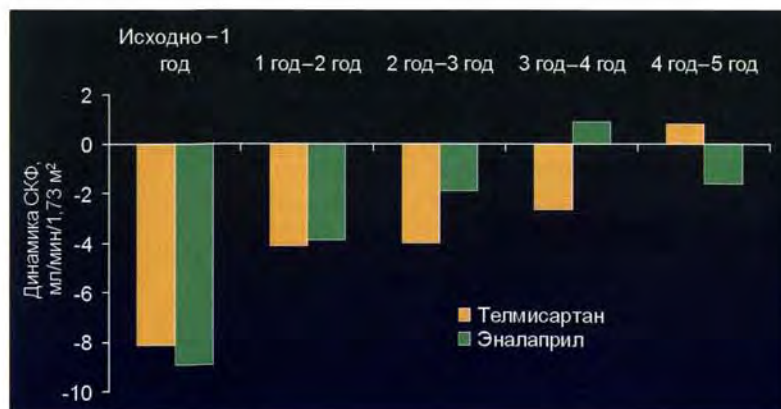


Рис. 10.35. Динамика СКФ в исследовании *DETAIL*

Таблица 10.30. Исследования RENAAL и IDNT: сравнение конечных точек

Показатель	Снижение ОР, %	
	RENAAL (лозартан vs контроль)	IDNT (ирбесартан vs контроль)
Развитие тХПН или смерть	16 (p = 0,02)	20 (p = 0,02)
Удвоение креатинина	25 (p = 0,006)	33 (p = 0,003)
Развитие тХПН	28 (p = 0,002)	23 (p = 0,07)
Смерть	-2 (p = 0,88)	8 (p = 0,57)
Сердечно-сосудистые события и смертность	10 (p = 0,26)	9 (p = 0,4)

Результаты исследования DETAIL показали, что у больных СД типа 2 с ДН применение телмисартана в дозе 80 мг/сут не уступает по эффективности нефропротекции иАПФ эналаприлом в дозе 20 мг/сут. Более того, переносимость телмисартана была выше, чем эналаприла: реже возникали побочные явления, в т. ч. и кашель. Кроме того, было отмечено достоверное и сопоставимое в обеих группах снижение сердечно-сосудистой смертности.

Два исследования (RENAAL и IDNT) ставили сходные задачи: оценить возможность замедления темпов прогрессирования ХПН до терминальной стадии и увеличения додиализного периода жизни у больных СД типа 2 с ХПН на фоне лечения препаратами из группы АРА — лозартаном (100 мг/сут) и ирбесартаном (300 мг/сут) [124, 73]. Оба исследования были плацебоконтролируемыми и продолжались 3,4 (RENAAL) и 2,6 года (IDNT). Критерии включения больных в оба исследования были сходными: больные СД типа 2 с ПУ и начальной ХПН (креатинин сыворотки крови от 1,5 до 3 мг%), не получающие иАПФ или АРА. Результаты обоих исследований представлены в табл. 10.30.

Таким образом, в обоих исследованиях показано очевидное преимущество назначения антагонистов АТ₁-рецепторов у больных СД типа 2 с уже имеющейся ХПН по сравнению со стандартным контролем АД, не включающем блокаторов PАС. Риск тХПН снижался на 28 и 23 % (RENAAL и IDNT соответственно), а следовательно, существенно продлевался додиализный период жизни больных СД.

После завершения вышеуказанных исследований АРА были признаны препаратами 1-го ряда выбора в лечении ДН у больных СД типа 2, в то время как иАПФ остались препаратами 1-го ряда выбора для лечения ДН при СД типа 1 [125]. Такое решение было связано с тем, что практически все рандомизированные клинические исследования по терапии ДН с использованием АРА были проведены только у больных СД типа 2 и не проводились у больных СД типа 1. И наоборот, нефропротективная активность иАПФ оценивалась в основном у больных СД типа 1 и только в 2 исследованиях (UKPDS и MICRO-HOPE) у больных СД типа 2. Учитывая сходные фармакодинамические эффекты иАПФ и АРА, особенно в отношении воздействия на ткань почек и почечную гемодинамику, Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов во 2-м пересмотре Российских рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии счел целесообразным рекомендовать обе группы препаратов (иАПФ и АРА) как препараты 1-го ряда выбора для лечения диабетической нефропатии при любом типе СД [126].

В настоящее время, согласно общемировым этическим нормам, не разрешается проводить плацебоконтролируемых или сравнительных исследований у больных с ДН, если по условиям протокола они не должны получать блокаторы РАС. Показанием к назначению блокаторов РАС является любая стадия ДН (стадия МАУ, ПУ и ХПН при уровне креатинина сыворотки крови не выше 300 мкмоль/л). При более высокой креатининемии вопрос о назначении блокаторов РАС решается индивидуально при строгом контроле за креатининемией и уровнем K^+ сыворотки крови.

Общие рекомендации по лечению больных СД с АГ антагонистами рецепторов АТ II

- АРА не оказывают негативного воздействия на углеводный и липидный обмен, снижают ИР периферических тканей. Доказана профилактическая роль АРА в отношении СД типа 2.
- АРА являются препаратами, обладающими максимальной способностью уменьшать ГЛЖ сердца (по сравнению с другими антигипертензивными препаратами).
- АРА являются препаратами 1-го ряда выбора (наряду с иАПФ) в лечении ДН, поскольку обладают специфическим нефропротективным свойством, не зависящим от их антигипертензивного эф-

фекта. Эти препараты необходимо назначать даже при нормальном уровне АД при любой стадии нефропатии: МАУ, ПУ и ХПН.

- Терапию АРА следует проводить под контролем уровня АД, креатинина и калия сыворотки крови (особенно при наличии ХПН).
- На стадии ХПН при развитии гиперкалиемии > 6 ммоль/л или повышении уровня креатинина сыворотки крови > 30 % от исходного терапию АРА следует отменить.
- АРА противопоказаны при наличии двустороннего стеноза почечных артерий, беременности и лактации.
- АРА обладают наилучшей переносимостью по сравнению с ИАПФ и другими антигипертензивными препаратами.

10.2.7. Препараты центрального действия

Современная классификация препаратов центрального действия представлена в табл. 10.31.

В 60–70-е годы XX в. препараты центрального действия (клонидин, гуанфацин, гуанабенз, α -метилдофа) занимали 1-е место среди средств выбора в лечении эссенциальной АГ. Такой подход к лечению АГ был абсолютно оправдан, поскольку роль ЦНС в развитии АГ, детально разработанная отечественным ученым Г. Ф. Лангом, не вызывает сомнений. Приблизительно у 30 % больных АГ обнаруживается гиперактивность СНС, которая проявляется повышением АД, тахикардией, увеличением сердечного выброса, антинатрийурезом [127].

У больных СД типа 2 гиперактивность СНС играет ключевую роль в развитии АГ. Причиной столь высокой активности СНС при СД типа 2 является выраженная ИР периферических тканей. ИР выявляется у 90–95 % больных, имеющих сочетание СД типа 2 и АГ. Долгое

Таблица 10.31. Классификация препаратов центрального действия

Группа препаратов	Названия препаратов
Селективные агонисты α_2 -АР	α -метилдофа (допегит) Гуанфацин (эстулик) Гуанабенз
Смешанные агонисты α_2 -АР и I_1 -ИР	Клофелин (клонидин, гемитон)
Селективные агонисты I_1 -ИР	Моксонидин (цинт, физиотенз) Рилменидин (альбарел)

Примечание: I_1 -ИР — I_1 -имидазолиновые рецепторы.

время сохраняющаяся ИР компенсируется избыточной продукцией инсулина β -клетками поджелудочной железы (гиперинсулинемией). В свою очередь, инсулин является мощным стимулятором СНС. Способность инсулина активировать СНС была установлена в 1980-х годах, когда в исследованиях на здоровых добровольцах было показано, что длительная инфузия инсулина вызывает дозозависимое повышение уровня норадреналина в крови приблизительно в 1,5–2 раза. У больных СД типа 2 инфузия инсулина в течение 45 мин (в условиях эугликемического гиперинсулинемического клэмпа) повышает концентрацию норадреналина в артериальной крови на 64 % [128]. Максимальная стимуляция СНС наблюдается у лиц с ИР, АГ и ожирением, у которых дополнительная инфузия инсулина уже не приводит к еще большей активации СНС [129]. В исследовании К. D. Ward [130] у больных ожирением была продемонстрирована прямая корреляционная зависимость между концентрацией инсулина в крови, уровнем АД и экскрецией норадреналина с мочой, что лишним раз подтверждает несомненную патогенетическую взаимосвязь между активностью СНС, гиперинсулинемией и АГ.

Механизм влияния инсулина на СНС до конца не ясен. Предполагают, что инсулин может активировать СНС путем прямого воздействия на ЦНС, проникая через гематоэнцефалический барьер в перивентрикулярную область гипоталамуса, где связываясь со своими рецепторами на поверхности нейронов, блокирует активность парасимпатической нервной системы и, напротив, активирует СНС [131]. G. M. Reaven [132] — основоположник метаболического синдрома — предположил, что причиной гиперактивации СНС может быть ИР. Эта теория связана с мнением о том, что СНС вовлечена в регуляцию адаптивного термогенеза в ответ на прием пищи (пищевой термогенез). В состоянии голодания необходима экономия пищевой энергии, поэтому СНС находится в заторможенном состоянии (замедляется ЧСС, снижается обмен катехоламинов). Напротив, если человек получает избыточное количество калорий, то организму необходимо их истратить для поддержания стабильного гомеостаза. Для этого активируется СНС (повышается выброс катехоламинов), и калории сжигаются. Аналогичная ситуация наблюдается в условиях ИР, когда глюкоза в избытке поступает в ядра гипоталамуса, что тормозит передачу блокирующих импульсов на симпатические центры продолговатого мозга (рис. 10.36).

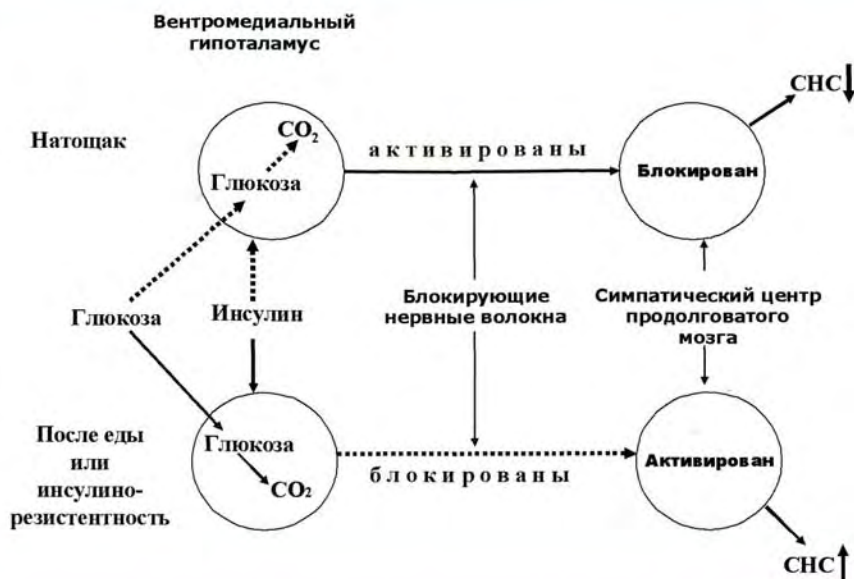


Рис. 10.36. Роль инсулина в регуляции активности СНС

В то же время существует и обратная гипотеза о том, что не ИР является первопричиной гиперактивации СНС, а высокая активность СНС приводит к развитию ИР. В пользу этой гипотезы свидетельствует снижение индекса ИР на фоне применения АБ.

Столь очевидная взаимосвязь гиперактивности СНС с наличием ИР и АГ у лиц с метаболическим синдромом и у больных СД типа 2 делает обоснованным и необходимым применение препаратов центрального действия, блокирующих гиперактивность СНС, в лечении АГ.

По мере накопления опыта применения препаратов центрального действия I поколения (клонидин, метилдофа) стало очевидным, что спектр нежелательных побочных явлений, связанных с приемом этих препаратов (седативный эффект, сонливость, депрессия, головная боль, сухость во рту, развитие эректильной дисфункции, синдром отмены), препятствует их широкому назначению у больных с АГ, особенно у больных СД. Основная причина перечисленных побочных реакций препаратов центрального действия старой генерации заключается в том, что они селективно (α -метилдофа) или неселективно (клонидин) активируют α_2 -АР как в различных ядрах головно-

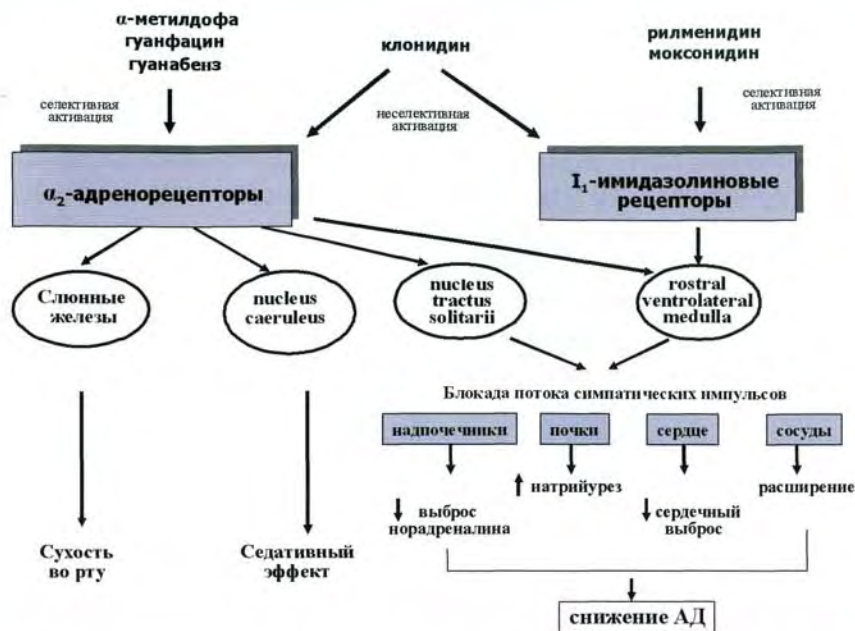


Рис. 10.37. Локализация действия препаратов с центральным механизмом активности

го мозга, так и в периферических железах. Седативный эффект этих препаратов обусловлен активацией α₂-АР nucleus caeruleus (голубоватое ядро) головного мозга, а сухость во рту — воздействием на α₂-АР слюнных желез (рис. 10.37).

В конце 1980-х годов было обнаружено, что в ростральном вентролатеральном ядре продолговатого мозга, которое нередко называют вазомоторным центром, помимо α₂-АР локализуются и I₁-ИР, стимуляция которых приводит к блокаде импульсов, идущих по эфферентным симпатическим нервным волокнам к надпочечникам, почкам, сердцу и сосудам. В результате снижается выброс катехоламинов в надпочечниках, повышается экскреция натрия почками, снижаются сердечный выброс и ЧСС. Суммарно блокада центрального звена СНС на уровне продолговатого мозга приводит к выраженному гипотензивному эффекту.

Помимо центральных I₁-ИР, локализующихся в ядрах продолговатого мозга, были обнаружены и периферические I₁-ИР: в почках, над-

почечниках, поджелудочной железе, жировой ткани. При стимуляции I_1 -ИР в почках происходит уменьшение почечной реабсорбции натрия и воды, в надпочечниках — снижение выброса катехоламинов, в поджелудочной железе — увеличение секреции инсулина β -клетками, в адипоцитах — усиление липолиза. Таким образом, стимуляция периферических I_1 -ИР усиливает гипотензивный эффект, вызванный блокадой центральной СНС, и обеспечивает дополнительное благоприятное метаболическое действие — повышение секреции инсулина и усиление липолиза, что особенно важно при лечении больных с метаболическим синдромом и СД типа 2.

Обнаружение центральных I_1 -ИР послужило основанием для создания нового поколения препаратов центрального действия — селективных агонистов I_1 -ИР, не имеющих перекрестного взаимодействия с α_2 -АР, что обеспечило этим препаратам высокую антигипертензивную активность без сопутствующих побочных эффектов. Сегодня в клинической практике применяются два препарата этой группы — моксонидин (цинт, физиотенз) и рилменидин (альбарел).

К настоящему времени проведено несколько клинических исследований по оценке эффективности одного из первых препаратов группы агонистов I_1 -ИР — **моксонидина** — у больных с метаболическим синдромом. В исследовании *TOPIC (Trial Of Physiotens in Combination)* [133], проводившемся в нескольких центрах Великобритании, оценивали эффективность моно- и комбинированной терапии физиотензом (моксонидин) у 650 больных с АГ в течение 3 мес. лечения. У 52 % больных отмечался удовлетворительный гипотензивный эффект при монотерапии физиотензом в дозе 0,4 мг/сут; 48 % больных были переведены на комбинированную терапию (дополнительно 10 мг эналаприла, или 5 мг амлодипина, или 12,5 мг гипотиазида). Комбинация препаратов позволила дополнительно достичь целевых значений АД у 22 % больных в комбинации с гипотиазидом, у 27 % больных в комбинации с эналаприлом и у 47 % больных в комбинации с амлодипином. Частота побочных эффектов во всех группах больных была низкой. Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что физиотенз (моксонидин) является эффективным и хорошо переносимым препаратом как при монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами.

Исследование А. F. Sanjuliani и соавт. [134] ставило задачу определить не только антигипертензивную активность моксонидина, но и

его воздействие на показатели активности СНС, РАС, лептина и метаболический профиль у 40 больных с ожирением и АГ. Исследование длилось 4 мес. Было показано, что моксонидин эффективно снижает АД, подавляет активность СНС (снизилась концентрация адреналина и норадреналина плазмы), уменьшает проявления ИР (индекс НОМА снизился на 18 %), не влияя на активность РАС. Показатели липидного обмена не изменялись. Таким образом, проведенные исследования показали, что моксонидин является не только эффективным антигипертензивным средством, но и препаратом, снижающим индекс ИР и не оказывающим негативного воздействия на липидный обмен. По данным исследования Е. С. Каап и соавт. [135], этот препарат достоверно снижал уровень гипергликемии натощак, что вероятнее всего связано со стимуляцией I_1 -ИР в инсулинсекретирующих клетках поджелудочной железы.

Учитывая положительный профиль метаболического действия агонистов I_1 -ИР — устранение ИР, снижение гипергликемии, нейтральность по отношению к липидному обмену, наиболее оправдано применять эти препараты у больных СД типа 2. В последние годы активно изучается эффективность и безопасность применения нового препарата этой группы — **рилменидина (альбарела)** — у больных СД типа 2.

В 2000 г. было проведено многоцентровое контролируемое двойное слепое пилотное сравнительное исследование эффективности рилменидина (в дозе 1 мг/сут однократно) и каптоприла (в дозе 50 мг/сут в 2 приема) у больных СД типа 2 и АГ [136]. Через 6 мес. наблюдения в обеих группах отмечены равный антигипертензивный эффект и равная степень снижения МАУ (от 160 до 56 мг/сут в группе рилменидина и от 144 до 54 мг/сут в группе каптоприла).

В 2004 г. был завершен крупный ретроспективный анализ эффективности и переносимости 12-месячного лечения рилменидином в популяции больных с АГ, включавшей более 18 тыс. человек, из которых около 3 тыс. больных имели СД типа 2 [137]. По окончании наблюдения почти 80 % больных оставались на монотерапии препаратом, 12,5 % больных получали комбинацию 2 препаратов и 2,3 % — комбинацию 3 препаратов. Сопутствующая терапия включала в основном диуретики (37 %), ББ (11,5 %), АК (15,6 %) и иАПФ (18,7 %). Доза рилменидина составляла 1–2 мг/сут. У 70 % больных при монотерапии рилменидином ДАД нормализовалось уже через 3 мес. от на-

Таблица 10.32. Частота побочных явлений при лечении рилменидином, моксонидином и клонидином, %

Побочный эффект	Рилменидин (n = 2358)	Моксонидин (n = 305)	Клонидин
Сухость во рту	6,3	10,5	40
Сонливость	4,7	3,3	50
Головная боль	3,6	4,3	16
Головокружение	3,6	2,6	10
Ортостатическая гипотония	1	1	12
Синдром отмены	Отсутствует	Отсутствует	+++

чала лечения. При этом средний уровень гликемии натощак снизился с 7,2 до 6,8 ммоль/л, уровень ТГ крови — с 1,76 до 1,63 ммоль/л. Суммарно количество больных с гипертриглицеридемией на фоне приема рилменидина снизилось на 25 %.

Переносимость рилменидина у больных СД типа 2 в указанном исследовании была высокой. Только 2,9 % больных прекратили лечения из-за побочных эффектов. Сравнение спектра нежелательных явлений на фоне применения рилменидина [137], моксонидина [138] и клонидина представлено в табл. 10.32.

Как следует из представленных данных, рилменидин характеризуется хорошей переносимостью, не уступающей моксонидину. Частота такого распространенного побочного явления, как сухость во рту даже ниже, чем на фоне приема моксонидина. Вероятно, это связано с чрезвычайно высоким сродством и специфичностью рилменидина в отношении I_1 -ИР.

Органопротективные свойства агонистов ИР

Агонисты I_1 -ИР, и в частности рилменидин, зарекомендовали себя как высокоэффективные *кардиопротекторы*, способствующие уменьшению ГЛЖ [139]. В литературе существуют экспериментальные доказательства возможной *нейропротективной* активности агонистов I_1 -ИР. Так, в исследовании D. J. Reis и соавт. [140] с помощью рилменидина удалось уменьшить объем участка ишемии мозга у гипертензивных крыс. Пока остается малоизученным *нефропротектив-*

ный эффект этих препаратов. Патфизиологические исследования свидетельствуют о важной роли СНС и катехоламинов в регуляции внутривисочечной гемодинамики, микроциркуляции и функциональной активности клеток почечных клубочков [141]. Проведенные экспериментальные работы показали, что агонисты I_1 -ИР тормозят развитие гломерулосклероза у крыс с субтотальной нефрэктомией [141]. Однако обширных клинических исследований, подтверждающих эту гипотезу, пока не проводилось.

Таким образом, агонисты I_1 -ИР при СД типа 2 или метаболическом синдроме в настоящее время находят все большее применение. Эти препараты, обладая высокой антигипертензивной активностью, надежны минимальным спектром побочных эффектов и благоприятным воздействием на метаболические параметры. Поэтому при антигипертензивной терапии больных СД типа 2 эти препараты практически не имеют противопоказаний в отличие от некоторых других групп препаратов (табл. 10.33).

В заключение хотелось бы отметить, что «ренессанс» интереса к препаратам центрального действия, а именно к препаратам нового поколения — агонистам I_1 -ИР— неслучаен. Он основывается на огромной доказательной базе, свидетельствующей об эффективности и безопасности применения этих препаратов у больных с АГ, особенно у больных с метаболическим синдромом и СД типа 2. Полученные

Таблица 10.33. Выбор антигипертензивных препаратов СД типа 2 в зависимости от сопутствующих осложнений

Осложнение	Показаны	Нежелательны
ДН/ХПН	иАПФ/АРА АК (недигидропиридины) Агонисты I_1 -ИР	Тиазиды Калийсберегающие диуретики
Нарушения липидного обмена	иАПФ/АРА АК Агонисты I_1 -ИР	Тиазиды (в больших дозах) ББ (неселективные)
ГЛЖ сердца	иАПФ/АРА АК Агонисты I_1 -ИР	Вазодилататоры
Ортостатическая гипотония	иАПФ/АРА АК Агонисты I_1 -ИР	АБ Препараты центрального действия (агонисты α_2 -АР)

в краткосрочных исследованиях данные о хорошей переносимости этих препаратов (в частности, рилменидина), их способности повышать чувствительность тканей к инсулину, снижать МАУ у больных СД типа 2, уменьшать ГЛЖ обосновывают целесообразность длительных рандомизированных контролируемых исследований с целью изучения органопротективных свойств этой группы препаратов у больных СД и АГ.

Общие рекомендации по лечению больных СД с АГ препаратами центрального действия

- Препараты центрального действия старого поколения (клонидин, α -метилдофа и др.) не рекомендуется применять у больных СД в связи с высокой частотой нежелательных побочных явлений.
- Препараты центрального действия из группы агонистов I_1 -ИР (моксонидин, рилменидин) не оказывают побочного действия, характерного для препаратов старого поколения, и обладают благоприятным метаболическим профилем действия: снижают ИР, гипергликемию, нейтральны по отношению к липидному обмену. В связи с этим их можно рекомендовать для лечения АГ у больных с метаболическим синдромом и СД типа 2.
- Монотерапия агонистами I_1 -ИР эффективна у 40–50 % больных, в связи с чем рекомендуется применение этих препаратов в составе комбинированной терапии с другими антигипертензивными средствами.
- Органопротективные свойства препаратов нуждаются в дополнительном изучении в ходе рандомизированных клинических исследований.

10.2.8. Стратегия антигипертензивной терапии при сахарном диабете. Комбинированная терапия

Традиционный подход к терапии больных с АГ заключается в первоначальном назначении монотерапии антигипертензивным препаратом с титрацией дозы до максимально эффективной, затем добавлении второго и третьего препарата. Однако этот подход достаточно долог и не всегда эффективен. В процессе накопления клинического опыта лечения АГ стало очевидно, что монотерапия эффективна лишь у 50 % больных и только при умеренном повышении уровня АД [142]. Нередко в развитии АГ лежат различные патогенетические ме-

ханизмы, в связи с чем монотерапия не может оказать воздействие на все причины повышения АД у каждого конкретного больного. Кроме того, достижение целевых значений АД ($< 140/90$ мм рт. ст. для лиц без СД и $< 130/80$ мм рт. ст. для больных СД) требует назначения максимально эффективных доз препарата. Однако при увеличении дозы лекарственного средства возрастает не только его эффективность, но и побочное действие. Дозозависимость побочных эффектов лекарств не позволяет увеличивать их дозу до максимально эффективной. Так, при увеличении дозы традиционных антигипертензивных средств, таких как тиазидные диуретики и ББ, достоверно возрастает риск СД типа 2 [5, 143].

При СД достижение целевых значений АД представляет крайне сложную задачу. Развитие АГ при СД всегда определяется несколькими механизмами: гиперактивностью РАС, увеличением ОЦК, активацией симпатoadреноловой системы и др. (см. гл. 3), поэтому монотерапия больных СД с АГ практически неэффективна. Между тем превышение целевого уровня АД грозит быстрым прогрессированием сосудистых осложнений. Несмотря на это, комбинированную антигипертензивную терапию получает лишь незначительное количество больных СД. Так, проведенный в ГУ ЭНЦ РАМН в 2002 г. амбулаторный скрининг более 300 больных СД типа 1 и 2, имеющих различную выраженность АГ, показал, что только у 13 % больных терапия АГ была комбинированной, а 15 % вовсе не получали необходимого лечения (рис. 10.38).

Многоцентровые клинические рандомизированные исследования указывают на то, что для достижения целевых значений АД требуется назначение от 2 до 4 препаратов различных групп (рис. 10.39).

Преимущества комбинированной терапии АГ перед монотерапией очевидны:

- комбинированная терапия позволяет воздействовать на несколько механизмов развития АГ, что делает ее более эффективной;
- комбинированная терапия позволяет использовать меньшие дозы назначаемых препаратов без ущерба для антигипертензивного действия;
- некоторые комбинации препаратов устраняют (или ослабляют) побочные эффекты отдельно взятых компонентов.

Согласно рекомендациям от 2003 г. VII Объединенного национального комитета США по профилактике и лечению артериальной гипер-



Рис. 10.38. Структура антигипертензивной терапии у больных СД с АД > 140/90 мм рт. ст.

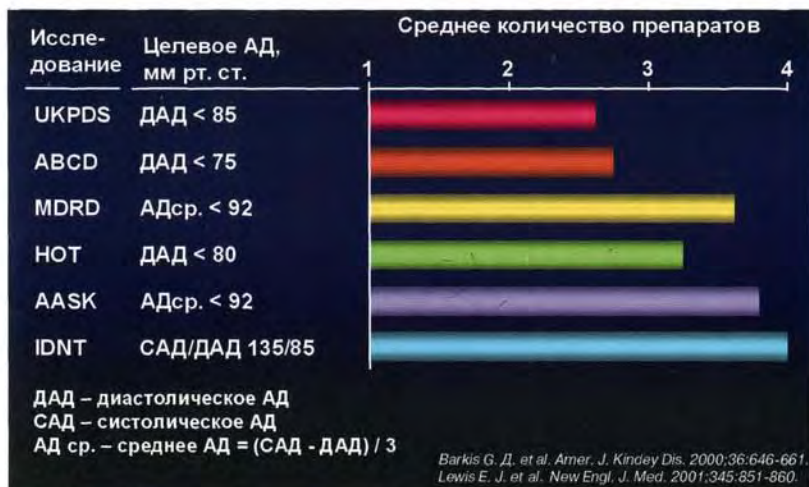


Рис. 10.39. Количество антигипертензивных препаратов, назначенных для достижения целевого АД

тензии (JNC 7) [144], комбинированную терапию следует назначать любому пациенту, у которого АД превышает на 20/10 мм рт. ст. целевые значения, т. е. 140/90 мм рт. ст. у больных без СД и 130/80 мм рт. ст. у больных с СД.



Стратегия подбора антигипертензивной терапии больным СД представлена на рис. 10.40.

Монотерапия возможна только при умеренном повышении АД > 130/80 мм рт. ст., но < 140/90 мм рт. ст. Препаратами 1-го ряда выбора для больных СД как типа 1, так и 2, являются блокаторы РАС (иАПФ или АРА), поскольку именно эти две группы препаратов обладают максимальными органопротективными (в первую очередь, нефропротективными) свойствами (см. разд. 10.2.5 и 10.2.6). Если монотерапия блокаторами РАС в эффективных дозах не привела к достижению целевого уровня АД, то наиболее оправдано добавить диуретик, выбор которого зависит от сохранности азотвыделительной функции почек: при отсутствии ХПН можно добавить тиазиды, при наличии ХПН — «петлевые» диуретики. В некоторых случаях можно назначить фиксированную комбинацию препаратов, состоящих из иАПФ или АРА и тиазидного диуретика в низких дозах (например: корнентек = эналаприл (ренитек) + гипотиазид ЭНАП Н и ЭНАП НЛ = эналаприл (ЭНАП) + гипотиазид, фозид = фозиноприл (моноприл) + гипотиазид, гизаар = лозартан (козаар) + гипотиазид. При неэффективности данной комбинации рекомендуется добавить

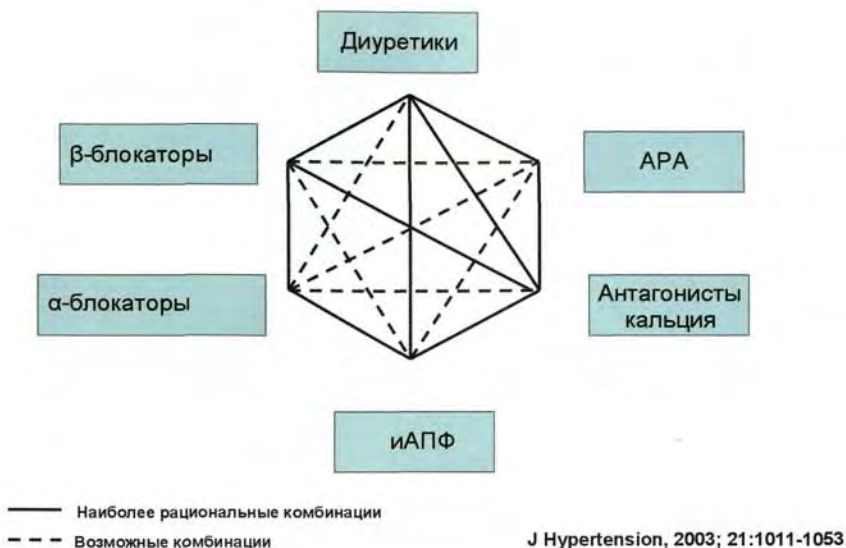


Рис. 10.41. Комбинация антигипертензивных препаратов (ESH, ESC guidelines, 2003)

3-й препарат, выбор которого зависит от того, какое осложнение СД доминирует. Для достижения максимальной нефропротекции целесообразно в качестве 3-го препарата добавить АК недигидропиридинового ряда (верапамил, дилтиазем), поскольку эти препараты усиливают нефропротективное действие блокаторов РАС (см. разд. 10.2.4). Взаимоусиливающий эффект иАПФ и верапамила был учтен при создании комбинированного препарата Тарка, состоящего из трандолаприла (гоптен) 2 мг и верапамила SR 180 мг. Если в клинической картине сосудистых осложнений доминирует ИБС, то наиболее эффективна комбинация с кардиоселективным ББ. Необходимо помнить, что комбинировать ББ и недигидропиридины нельзя, поскольку обе группы препаратов подавляют проводящую систему сердца, урежая ЧСС. Для профилактики инсульта наиболее эффективна комбинация блокаторов РАС и АК группы дигидропиридинов.

Если комбинация из 3 препаратов не привела к достижению целевого уровня АД, то добавляют препарат из группы АБ, препараты центрального действия. Как правило, в комбинированной терапии из 4 препаратов нуждаются пациенты СД с выраженной ХПН.

В последних рекомендациях Европейского общества гипертензиологов и кардиологов от 2003 г. [129] предлагается схема наиболее оптимальных и возможных комбинаций антигипертензивных препаратов для рациональной терапии АГ (рис. 10.41).

В ходе клинических исследований установлено, что наиболее эффективными и безопасными являются комбинации:

- диуретика и ББ;
- диуретика и иАПФ (или АРА);
- АК (дигидропиридина) и ББ;
- АК и иАПФ (или АРА);
- АК и диуретика;
- АБ и ББ.

Тиазидный диуретик + ББ. Эта комбинация зарекомендовала себя во многих исследованиях (ALLHAT, STOP, MRC) как оптимальная для больных с неосложненной АГ без поражения органов-мишеней. Для удобства применения выпускается фиксированная комбинация ББ и тиазида: бисопролол (2,5, 5, 10 мг) + тиазид (6,25 мг). Поскольку эта комбинация содержит высокоселективный ББ и низкую дозу тиазида, она не вызывает опасений в отношении риска СД и может эффективно применяться также и у больных с проявлениями метаболического синдрома. Преимуществом такой комбинации служит тот факт, что ББ предотвращает активацию РАС, вызываемую диуретиком.

Тиазидный диуретик + иАПФ. Эта комбинация эффективна у больных с АГ и застойной сердечной недостаточностью, изолированной систолической АГ, а также у пожилых лиц. Эта комбинация дает достаточно выраженный антигипертензивный эффект, поэтому назначается осторожно во избежание быстрого снижения АД. Имеются препараты с фиксированным содержанием иАПФ и тиазида. Например, каптоприл (25, 50 мг) + тиазид (12,5 мг), эналаприл (10, 20 мг) + тиазид (12,5 мг), фозиноприл (10 мг) + тиазид (12,5 мг), беназеприл (10 мг) + тиазид (12,5 мг), лизиноприл (10,20 мг) + тиазид (12,5 мг). Используется высокоэффективная комбинация иАПФ периндоприла с тиазидоподобным диуретиком индапамидом, носящая названия «Нолипрел» (периндоприл 2,4 мг + индапамид 0,625 мг), а также «Нолипрел форте» (периндоприл 2,4 мг + индапамид 1,25 мг).

В 2001 г. в 20 странах Европы (включая Россию) стартовало многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование ADVADCE (*Action in Diabetes and VAscular Disease: Controlled Evaluation*)

[145], целью которого является определить эффективность более интенсивного контроля гликемии и более интенсивного контроля уровня АД у больных СД 2 типа, имеющих высокий риск развития сосудистых осложнений. Антигипертензивная стратегия в этом исследовании назначается вне зависимости от исходного уровня АД (даже нормотензивным больным) и базируется на добавлении препарата Нолипрел к стандартной терапии АГ. Длительность исследования рассчитана на 4,5 года (результаты ожидаются после 2006 г.). Исследование позволит дать ответ на еще нерешенные вопросы: достижима ли не только вторичная, но и первичная профилактика сосудистых осложнений у наиболее тяжелой категории больных — пациентов с СД 2 типа.

Преимущество комбинации иАПФ и диуретика заключается в том, что иАПФ предотвращает активацию РАС, вызываемую диуретиком, а диуретик способствует выведению калия, тем самым предупреждая гиперкалиемию, вызываемую иАПФ.

Тиазидный диуретик + АРА. Эта комбинация также может быть эффективна при АГ и застойной сердечной недостаточности, изолированной систолической гипертонии, а также при ГЛЖ, поскольку препараты из группы АРА являются наиболее мощными средствами, уменьшающими гипертрофию. К фиксированным комбинациям препаратов относятся: лозартан (50, 100 мг) + тиазид (12,5, 25 мг), валсартан (80, 160 мг) + тиазид (12,5 мг), ирбесартан (150, 300 мг) + тиазид (12,5 мг). Преимущества такой комбинации те же, что и комбинации иАПФ и тиазидного диуретика.

Диуретик + АК (дигидропиридин). И диуретики, и АК эффективно контролируют АД при изолированной систолической гипертонии у пожилых лиц, поэтому предположительно эта комбинация может с успехом применяться в лечении вышеуказанного состояния. Дополнительным преимуществом комбинации является устранение отеков голеней, вызываемой АК.

Диуретик + агонист I₁-ИР. Эта комбинация пока не испытывалась в крупных рандомизированных исследованиях. Однако можно предположить, что она будет эффективна у лиц с синдромом ИР, поскольку имидазолины повышают чувствительность периферических тканей к инсулину, а также у больных с наличием противопоказаний к применению ББ.

ББ + АБ. Показанием к применению такой комбинации препаратов служит АГ на фоне гиперактивности симпатoadреноловой систе-

мы, сопровождающейся выраженной тахикардией и другими проявлениями симпатокотонии.

ББ + иАПФ. Антигипертензивная активность такой комбинации слабее, чем сочетания иАПФ и диуретиков. В то же время сочетанное назначение иАПФ и ББ оправдано в постинфарктном периоде, у больных с ИБС или с застойной сердечной недостаточностью, поскольку в клинических исследованиях доказана эффективность обоих классов препаратов при данных патологиях.

ББ + АК (дигидропиридины). Данная комбинация назначаеться больным с АГ и ИБС. И тот, и другой класс препаратов оказывает антиишемический эффект, и их сочетанное применение приводит к взаимоусиливающему действию. Дополнительным преимуществом такой комбинации является устранение тахикардии, вызываемой дигидропиридинами.

иАПФ + АК (дигидропиридины). За последнее десятилетие эту комбинацию назначают наиболее часто. Обе группы препаратов снижают АД, воздействуя на различные механизмы, поэтому дополняют друг друга. Обоснование сочетания иАПФ и АК представлено ниже.

Механизмы действия иАПФ и АК

иАПФ	АК
Блокируют РАС	Блокируют СНС
Эффективны при высокорениновой гипертензии	Эффективны при низкорениновой гипертензии
Вызывают расширение артерий и вен	Вызывают расширение артерий
Эффективны у лиц европейской расы	Эффективны у лиц негроидной расы
Эффективны у молодых	Эффективны у пожилых

Кроме дополняющего друг друга антигипертензивного механизма действия, эти препараты в комбинации вызывают более мощный органопротективный эффект в отношении снижения ГЛЖ, антиишемического и антиатеросклеротического влияния. Эти данные получены при анализе результатов крупнейших рандомизированных клинических исследований HOT [61] и Syst-Eur [146].

В настоящее время существует несколько фиксированных комбинаций этих двух групп препаратов: эналаприл (5 мг) + фелодипин (5 мг), беназеприл (10, 20 мг) + амлодипин (2,5, 5 мг). Последняя комбинация носит название Лотрел. Эффективность Лотрела для лече-

ния больных с осложненной и неосложненной АГ была изучена в нескольких международных исследованиях: *ALERT (Lotrel Evaluation in Hypertensive patients with arterial stiffness and left ventricular hypertrophy)*, *SELECT (Systolic evaluation of Lotrel and comparative therapies)*, *SOLACE (Safety of Lotrel versus Amlodipine in a comparative efficacy trial)*. Во всех исследованиях антигипертензивная активность Лотрела превышала монотерапию отдельными препаратами почти в 2 раза. Дополнительно в исследовании *SOLACE* показано, что частота периферических отеков, осложняющих лечение амлодипином, была в 2 раза ниже при использовании Лотрела (27 % против 13 %). Таким образом, комбинация иАПФ и АК позволяет избежать нежелательных побочных эффектов, характерных для монотерапии.

иАПФ + АК (недигидропиридины). Эта комбинация оказывает непревзойденное (по сравнению с другими комбинациями препаратов) нефропротективное действие. Обе группы препаратов снижают пролиферацию и склерозирование мезангиального матрикса в почках и восстанавливают нормальную проницаемость базальных мембран клубочков для альбумина. При этом иАПФ, расширяя выносящую (эфферентную) артериолу клубочков, снижают внутриклубочковое давление, которое оказывает механическое воздействие на почечные мембраны, вызывая их повреждение. Максимальное нефропротективное действие комбинации иАПФ и недигидропиридинов наблюдается при ДН. Множество клинических исследований подтверждает эффективность данной комбинации. Так, в исследовании G. L. Bakris и соавт. [147] комбинация иАПФ трандолаприла и верапамила SR у больных СД типа 2 с ДН привела к достоверно большему снижению ПУ через год лечения по сравнению с монотерапией каждым препаратом в отдельности. Снижение ПУ составило 58,7 % при комбинации препаратов, 34 % при трандолаприле и 23,9 % при верапамиле. При этом различий в качестве контроля АД между группами не отмечалось. Аналогичные данные получены в других исследованиях при комбинации лизиноприла и верапамила, цилазаприла и верапамила, эналаприла и дилтиазема.

В настоящее время на рынке существует два препарата с фиксированной комбинацией иАПФ и недигидропиридина: эналаприл (5 мг) + дилтиазем (180 мг) и трандолаприл (2 мг) + верапамил SR (180 мг). Последний препарат выпускается под названием Тарка. Он имеет целый ряд преимуществ перед каждым отдельно взятым компонентом (табл. 10.34).

Таблица 10.34. Механизм действия препарата Тарка

Показатель	Трандолаприл	Верапамил SR	Тарка
Снижение АД	↓	↓	↓↓
ТГ	0	0	0/↓
Глюкоза	0/↓	0	0/↓
Гипертрофия сосудистой стенки	↓↓	↓	↓↓↓
Индекс гломерулосклероза	↓	↓	↓↓
ПУ	↓	0/↓	↓↓

Примечание: 0 — нейтральный эффект.

Преимущества данной комбинации препаратов особенно выражены у больных СД. Проведены исследования, доказывающие безопасность и эффективность применения Тарки у больных СД для лечения АГ и ДН. Препарат не влияет на углеводный и липидный обмен. По данным исследования М. Schneider и соавт. [148], лечение Таркой больных СД типа 2 не повлияло на показатели метаболизма углеводов (гликемию натощак, HbA1c, индекс ИР) и улучшили показатели липидного обмена (ХС ЛПНП и ТГ снизились на 4 и 11 % соответственно, ХС ЛПВП повысился на 5 %). Более того, в крупнейшем недавно завершеном исследовании *INVEST (International Verapamil SR Trandolapril Study)*, изучавшем сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных с АГ и ИБС на фоне терапии верапамилем SR в сочетании с трандолаприлом (в различных дозах), оказалось, что данная комбинация дает не только выраженный кардиопротективный эффект, но и снижает риск СД типа 2 на 15 % (по сравнению с комбинацией атенолол + тиазид) [67]. Кроме антидиабетического и кардиопротективного действия, комбинация верапамил SR + трандолаприл (Тарка) обладает выраженной нефропротективной активностью у больных с ДН — снижает протеинурию почти на 60 % [147].

АК + АРА. Эта комбинация обладает свойствами, сходными с комбинацией иАПФ + АК, и применяется для лечения больных с АГ и ИБС, ДН, прогрессирующим атеросклерозом.

иАПФ + агонисты I₁-ИР. Теоретически эта комбинация обладает огромным потенциалом у больных с АГ вследствие гиперактивности

РАС и симпатoadреналовой системы. Наиболее показана пациентам с метаболическим синдромом (ИР, ожирение и АГ), у которых установлена высокая активность обеих систем.

иАПФ + АРА. В настоящее время эта комбинация наиболее diskutabelна. С одной стороны, она чрезвычайно привлекательна с позиции наиболее полной блокады РАС и возможности устранения патологического воздействия АТ II и альдостерона при сохранении стимуляции сосудорасширяющего брадикинина, с другой — вызывает опасения в отношении побочных эффектов со стороны почек (нарастание концентрации креатинина и калия сыворотки крови).

В настоящее время проводятся как экспериментальные, так и клинические исследования, испытывающие безопасность и эффективность данной комбинации препаратов. В эксперименте на крысах было показано, что комбинация лозартан + эналаприл [149] или валсартан + беназеприл [150] обладает более мощным антигипертензивным свойством и способностью уменьшать ГЛЖ, чем отдельно взятые компоненты. У животных с СД комбинация иАПФ и АРА в большей степени снижала альбуминурию и индекс гломерулосклероза, чем монотерапия препаратами [151].

Клинические испытания эффективности комбинации иАПФ и АРА, выполненные к настоящему времени у больных СД типа 1 и 2 с выраженной ДН, подтвердили высокую антигипертензивную и антипротеинурическую силу комбинации препаратов [152]. Однако эти исследования были непродолжительными (2–3 мес.).

На сегодня мы имеем результаты лишь одного длительного рандомизированного контролируемого клинического исследования COOPERATE (*Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease*), проведенного у больных с заболеваниями почек недиабетического генеза [153]. В этом исследовании риск тХПН у больных с заболеваниями почек, получавших лечение комбинацией лозартана (100 мг/сут) и трандолаприла (3 мг/сут) в течение 3 лет, был в 2 раза ниже, чем при монотерапии отдельно взятыми препаратами (11 % против 23 %). При этом контроль АД не различался между группами.

Результаты завершившихся исследований по оценке кардиопротективной эффективности комбинации блокаторов РАС у больных с АГ достаточно противоречивы: ряд исследований подтверждает бóльшую эффективность комбинации иАПФ и АРА (Val-HeFT, CHARM), другие не находят ее преимуществ (VALIANT).

Для окончательного решения вопроса о целесообразности комбинации блокаторов РАС у больных с АГ инициировано несколько крупных рандомизированных клинических исследований: CALM (*Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria study*), ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*), которые ставят цель определить клиническую эффективность и побочные эффекты комбинации иАПФ и АРА как при СД, так и у лиц без нарушений углеводного обмена.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sacks F. M., Svetkey L. P., Vollmer W. M. et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet // *New Engl. J. Med.* — 2001. — № 344. — P. 3–10.
2. Higgins M., Kamel W., Garrison R. et al. Hazards of obesity — the Framingham experience // *Acta. Med. Scand.* — 1998. — № 723 (Suppl.). — P. 23–6.
3. Mogensen C. E. *Hypertension & Diabetes: Vol. 3.* — London: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
4. Campbell N. R., Ashley M. J., Carruthers S. G. et al. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. Recommendations on alcohol consumption // *Can. Assoc. Med. J.* — 1999. — № 160 (Suppl. 9). — P. 13–20.
5. Gress T. W., Nieto F. J., Shahar E. et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study // *New Engl. J. Med.* — 2000. — № 342. — P. 905–12.
6. Moser M. *Clinical management of hypertension. Fourth edition.* — Professional Communications, Inc., 1999.
7. Oparil S., Weber M. *Hypertension: a companion to Brenner and Rector's The Kidney.* — Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000.
8. Нефрология: рук. для врачей / Под ред. И. Е. Тареевой. — М.: Медицина, 2000.
9. Curb J. D., Pressel S. L., Cutler J. A. et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperativa Research Group // *JAMA.* — 1996. — № 276. — P. 1886–92.
10. Gosse P., Sheridan D. J., Zannad F. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study // *Hypertension.* — 2000. — № 18. — P. 1465–75.
11. The ALLHAT Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack trial (ALLHAT). Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs. chlortalidone // *JAMA.* — 2000. — № 283. — P. 1967–75.
12. He F. J., Markandu N. D., Sangnella G. A. et al. Importance of the renin system in determining blood pressure fall with salt restriction in black and white hypertensives // *Hypertension.* — 1998. — № 32. — P. 820–4.
13. Marre M., Fernandez M., Garcia-Puig J. et al. Value of natrilex SR in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria // *Hypertension.* — 2002. — № 20 (Suppl. 4). — P. 338–42.

14. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The task force on Beta-Blockers of the European society of cardiology // *Europ. Heart. J.* — 2004. — № 25. — P. 1341–62.
15. *Giugliano D., Acampora R., Marfella R.* et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial // *Ann. Int. Med.* — 1997. — № 126. — P. 955–9.
16. *Dahlof B., Devereux R. B., Kjeldsen S. E.* et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet.* — 2002. — № 359. — P. 995–1003.
17. *Jacob S., Rett K., Henriksen E. J.* Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-bloking agents? // *Amer. J. Hypertens.* — 1998. — № 11. — P. 1258–65.
18. *de Groot A., Mathy M., van Zwieten P.* et al. Involvement of the beta 3 adrenoceptor in nebivolol-induced vasorelaxation in the rat aorta // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2003. — № 42. — P. 232–6.
19. *Дедов И. И., Бондаренко И. З.* Метаболические эффекты небиволола у больных инсулин-независимым сахарным диабетом // *Кардиология.* — 2001. — № 5. — С. 35–7.
20. *Соляник Ю. А.* Суперселективные бета-блокаторы в лечении ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом типа 2: Дис. канд. мед. наук. — М., 2004.
21. *Шестакова М. В., Ярек-Мартынова И. Р., Дедов И. И.* Кардиоренальная патология при сахарном диабете типа 1: механизмы развития и возможности медикаментозной коррекции // *Тер. арх.* — 2005. — № 6. — P. 43–7.
22. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // *BMJ.* — 1998. — № 317. — P. 703–13.
23. Формулярная система. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств: Вып. 4 / Под ред. А. Г. Чучалина и др. — М., 2003.
24. *Bakris G. L.* Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. A randomized controlled trial // *JAMA.* — 2004. — № 292. — P. 2227–36.
25. MERIT-HT Study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart failure (MERIT-HT) // *Lancet.* — 1999. — № 353. — P. 2001–7.
26. CIBIS-II investigators and committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized study // *Lancet.* — 1999. — № 353. — P. 9–13.
27. *Flather M. D., Shibata M. C., Coats A.* et al. FASTTRACK Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // *Europ. Heart. J.* — 2005. — № 26. — P. 215–25.
28. The MIAMI trial research group. Metoprolol in acute myocardial infarction // *New Engl. J. Med.* — 1985. — № 6. — P. 199–226.
29. ISIS-1 (First International Study on Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction // *Lancet.* — 1986. — № ii. — P. 57–66.
30. *Dargie H. J.* Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial // *Lancet.* — 2001. — № 357. — P. 1385–90.

31. Jonas M., Reicher-Reiss H., Boyko V. et al. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease // *Amer. J. Cardiol.* — 1996. — № 771. — P. 1273–7.
32. Gu K., Cowie C. C., Harris M. I. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults // *JAMA.* — 1999. — № 281. — P. 1291–7.
33. Parving H. H., Rossing P. The use of antihypertensive agents in prevention and treatment of diabetic nephropathy // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 1994. — № 3. — P. 292–300.
34. Weidmann P., Boehlen M., de Courten M. Effects of different antihypertensive drugs on human proteinuria // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1993. — № 8. — P. 582–4.
35. Mulec H., Johnsen S., Bjorck S. Long-term enalapril treatment in diabetic nephropathy // *Kidney Int.* — 1994. — № 45. — P. 141–4.
36. Slataper R., Vicknair N., Sadler R. et al. Comparative effects of different antihypertensive treatments on progression of diabetic renal disease // *Arch. Int. Med.* — 1993. — № 153. — P. 973–80.
37. Bakris G. L., Copley J. B., Vicknair N. et al. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy // *Kidney Int.* — 1996. — № 50. — P. 1641–50.
38. Elving L. D., Wetzels J. M. F., van Lier H. et al. Captopril and atenolol are equally effective in retarding progression of diabetic nephropathy // *Diabetologia.* — 1994. — № 37. — P. 604–9.
39. Sawicki P. T. For the diabetes teaching and treatment programmes working group. Stabilisation of glomerular filtration rate over 2 years in patients with diabetic nephropathy under intensified therapy regimens // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1997. — № 12. — P. 1890–9.
40. Rudberg S., Osterby R., Bangstad et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor or beta blocker on glomerular structural changes in young microalbuminuric patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus // *Diabetologia.* — 1999. № 42. — P. 589–95.
41. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для практикующих врачей: Т. 6 / Под ред. Е. И. Чазова, Ю. Н. Беленкова. — М.: Литтерра, 2005. — С. 88–97.
42. Barzilay J. I., Davis B. R., Bettencourt J. et al. Cardiovascular outcomes using doxazosin vs. Chlortalidon for the treatment of hypertension in older adults with and without glucose disorders: a report from the ALLHAT study // *J. Clin. Hypertens.* — 2004. — № 6. — P. 116–25.
43. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для практикующих врачей / Под ред. Е. И. Чазова, Ю. Н. Беленкова. — М.: Литтерра, 2005. — 972 с.
44. Ferrari R., Cucchini F., Bolognesi R. et al. How do calcium antagonists differ in clinical practice? // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* — 1994. — № 8. — P. 565–75.
45. Triggle D. J. Calcium-channel antagonists: mechanisms of action, vascular selectivities, and clinical relevance // *Clev. Clin. J. Med.* — 1992. — № 59. — P. 617–27.
46. Purcell H., Kaddoura S. Angina, a systematic guide to investigation and treatment. — London: Mosby Publishers, 2001.
47. Devis G., Somers G. E., van Obberghen et al. Calcium antagonists and islet function. I. Inhibition of insulin release by verapamil // *Diabetes.* — 1975. — № 24. — P. 247–51.
48. Ohneda A., Kobayashi T., Nihei J. Effects of Ca antagonists, nifedipine, niludipine and verapamil on endocrine function of pancreas // *Tohoku. J. Exp. Med.* — 1983. — № 140. — P. 153–9.
49. Gristwood R. W., Furman B. L., Llenas J. et al. The calcium channel dloker LAS 30538, unlike nifedipine, verapamil, diltiazem of flunarizine, potently inhibits insulin secretion in-vivo in rats and dogs // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1992. — № 44. — P. 851–5.

50. *Kenny J.* Treating overdose with calcium channel blockers // *BMJ*. — 1994. — № 308. — P. 992–3.
51. *Paoletti R., Bernini F., Corsini A.* et al. The antiatherosclerotic effects of calcium antagonists // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1995. — № 25 (Suppl. 3). — P. 6–10.
52. *Furberg C. D., Psaty B. M., Meyer J. V.* Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease // *Circulation*. — 1995. — № 92. — P. 1326–31.
53. *Pachor M., Psaty B., Aldman M.* Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Lancet*. — 2000. — № 356. — P. 1949–54.
54. Blood pressure Lowering treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE-inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials // *Lancet*. — 2000. — № 356. — P. 1955–64.
55. *Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhagen W. H.* et al. Effect of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators // *New Engl. J. Med.* — 1999. — № 340. — P. 677–84.
56. *Li L., Wang J. G., Gong L.* et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension // *J. Hum. Hypertens.* — 1998. — № 16. — P. 1823–9.
57. *Hansson L., Zanchetti A., Carruthers* et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT study group // *Lancet*. — 1998. — № 351. — P. 1755–62.
58. *Sowers J.* Comorbidity of hypertension and diabetes: the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET) // *Amer. J. Cardiol.* — 1998. — № 82. — P. 15–9.
59. *Estacio R. O., Schrier R. W.* Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) trial // *Amer. J. Cardiol.* — 1998. — № 82. — P. 9–14.
60. *Hansson L., Lindholm L. H., Ekblom T.* et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 // *Lancet*. — 1999. — № 354. — P. 1751–6.
61. *Brown M. J., Palmer C. R., Castaigne A.* et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) // *Lancet*. — 2000. — № 356. — P. 366–72.
62. *Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P.* et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study // *Lancet*. — 2000. — № 356. — P. 359–65.
63. *Pepine C. J., Hanberg E. M., Cooper-DeHoff R. M.* et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The Intravenous Verapamil-Trandolapril Study (INVEST); a randomized controlled trial // *JAMA*. — 2003. — № 290. — P. 2805–16.
64. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic // *JAMA*. — 2002. — № 288. — P. 2981–97.
65. *Hernandez R.* Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension // *Amer. J. Ther.* — 2003. — № 10. — P. 409–14.
66. *Wright J. T., Agodoa L., Contreras G.* et al. Study group. Successful blood pressure control in the African-American study of kidney disease and hypertension // *Arch. Int. Med.* — 2002. — № 162. — P. 1636–43.

67. *Herlitz H., Harris K., Risler T. et al.* The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros study // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2001. — № 16. — P. 2158–65.
68. *Agardh C. D., Garcia-Puig J., Charbonnel B. et al.* Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine // *J. Hum. Hypertens.* — 1996. — № 10. — P. 185–92.
69. *Lewis E. J., Hunsicker L. G., Clarke W. R. et al.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // *New Engl. J. Med.* — 2001. — № 345. — P. 851–60.
70. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. 2004.
71. *Bakris G. L., Weir M., Secic M. et al.* Differential effects of calcium antagonists subclasses on markers of nephropathy progression // *Kidney Int.* — 2004. — № 65. — P. 1991–2002.
72. *Zaman M. A., Oparil S., Calhoun D. A.* Drugs targeting the renin-angiotensin-aldosterone system // *Nat. Rev.* — 2002. — № 1. — P. 621–36.
73. ESC Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The task force on ACE-inhibitors of the European society of cardiology // *Europ. Heart. J.* — 2004. — № 25. — P. 1454–70.
74. *Oksa A., Gajdos M., Fedelesova V. et al.* Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on glucose and lipid metabolism in essential hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1994. — № 23. — P. 79–86.
75. *Kudoh A., Matsuki A.* Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on glucose uptake // *Hypertension.* — 2000. — № 36. — P. 239–44.
76. *Galletti F., Dtrazzallo P., Capaldo B. et al.* Controlled study of the effect of angiotensin converting enzyme inhibition versus calcium-entry blockade on insulin sensitivity in overweight hypertensive patients: Trandolapril Italian Study (TRIS) // *Hypertension.* — 1999. — № 17. — P. 439–45.
77. *Shiuchi T., Cui T.-X., Wu L. et al.* ACE inhibitor improves insulin resistance in diabetic mouse via bradykinine and NO // *Hypertension.* — 2002. — № 40. — P. 329–33.
78. *Chaturvedi N., Fuller J. H.* ACE inhibitors and risk of hypoglycemia in people with diabetes // *Diabetes. care.* — 1997. — № 20. — P. 1363–7.
79. *Thamer M., Ray N. F., Taylor T.* Association between antihypertensive drug use and hypoglycemia: a case-control study of diabetic uses of insulin or sulfonylureas // *Clin. Ther.* — 1999. — № 21. — P. 1387–400.
80. HOPE Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE and MICROHOPE substudy // *Lancet.* — 2000. — № 355. — P. 253–9.
81. EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease : randomized , double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA` study) // *Lancet.* — 2003. — № 362. — P. 782–788.
82. ACE-I Myocardial Infarction Collaborative group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials // *Circulation.* — 1998. — № 97. — P. 2202–12.
83. Gruppo italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after myocardial infarction // *Lancet.* — 1994. — № 343. — P. 1115–22.

84. Collaborative group randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack // *Lancet*. — 2001. — № 358. — P. 1033–41.
85. Flather M. D., Yusuf S., Kober L. et al. For the ACE-inhibitor myocardial infarction collaborative group. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients // *Lancet*. — 2000. — № 355. — P. 1575–81.
86. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. — М.: Медиа медика, 2000.
87. Mancini G. B. J., Henry G. C., Macaya C., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with Quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND study (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) // *Circulation*. — 1996. — № 94. — P. 258–265.
88. O'Driscoll G., Green D., Rankin J. et al. Improvement in endothelial function by angiotensin converting enzyme inhibition in insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* — 1997. — № 100. — P. 678–684.
89. Ruggenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial // *Lancet*. — 1998. — № 352. — P. 1252–6.
90. Locatelli F., Carbans I., Maschio G. et al. Long-term progression of chronic renal insufficiency in the AIPRI Extension Study // *Kidney Int.* — 1997. — № 52 (Suppl. 63). — P. 63–6.
91. Lewis E. J., Hunsicker L., Bain R. et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group // *New Engl. J. Med.* — 1993. — № 329. — P. 1456–62.
92. EUCLID study group. Randomized placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria // *Lancet*. — 1997. — № 349. — P. 1787–92.
93. Ruggenti P., Fassi A., Ilieva A. et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes // *New Engl. J. Med.* — 2004. — № 351. — P. 1941–51.
94. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М.: Универсум Паблишинг, 2000. — 250 с.
95. Шестакова М. В., Дирочка Ю. А., Шамхалова М. Ш. и др. Факторы риска быстрого развития почечной недостаточности у больных с диабетической нефропатией // *Сахарный диабет*. — 1999. — № 1. — P. 35–9.
96. Klahr S., Levey A. S., Beck G. J. et al. The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of renal disease // *New Engl. J. Med.* — 1994. — № 330. — P. 877–84.
97. Bakris G. L., Weir M. R. ACE inhibitor-associated elevations in serum creatinine: Is this a cause for concern? // *Arch. Int. Med.* — 2000. — № 160. — P. 685–93.
98. van de Ven P., Beutler J., Kaatee R. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction in atherosclerotic renovascular disease // *Kidney Int.* — 1998. — № 53. — P. 986–93.
99. Heeg J. E., Jong P. E., van der Hem G. K. et al. Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril // *Kidney Int.* — 1989. — № 36. — P. 272–9.
100. The EUCLID Study Co-ordinating Centre E. Differences in albumin excretion rate response to lisinopril by ACE genotype in insulin dependent diabetes (IDDM) (abstract) // *Diabetologia*. — 1996. — № 39. — P. A60.

101. Biollaz J., Brunner H. R., Gavras I. et al. Antihypertensive therapy with MK 421: angiotensin II-renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1982. — № 4. — P. 966–72.
102. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов. — М.: ЗАО «Информатик», 2001. — 200 с.
103. Weir M. R. Angiotensin II receptor blockers: the importance of dose in cardiovascular and renal risk reduction // *J. Clin. Hypertens.* — 2004. — № 6. — P. 315–25.
104. Hollenberg N. K. Impact of angiotensin II on the kidney: does an angiotensin II receptor blocker make sense? // *Amer. J. Kid. Dis.* — 2000. — № 36. — P. S18–23.
105. Оганов Р. Г., Небиеридзе Д. В. Метаболические эффекты блокаторов рецепторов к ангиотензину II // *Кардиология.* — 2002. — № 3. — P. 35–9.
106. Tuck M. L., Corry D. B. The metabolic effects of angiotensin receptor blockers // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2005. — № 2. — P. 85–7.
107. Vitale C., Mercuro G., Castiglioni C. et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome // *Cardiovasc. Diabetology.* — 2005. № 4. — P. 6–13.
108. Benson S. C., Pershadsingh H. A., Ho C.I. et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity // *Hypertension.* — 2004. — № 43. — P. 993–1002.
109. Macdougall I. C. The role of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in the response to epoetin // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1999. — № 14. — P. 1836–41.
110. Dahlof B., Devereux R. B., Kjeldsen S. E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet.* — 2002. — № 359. — P. 995–1003.
111. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial // *Hypertens.* — 2003. — № 21. — P. 875–86.
112. Julius S., Kjeldsen S. E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet.* — 2004. — № 363. — P. 1198–204.
113. Арутюнов Г.П. Зачем практикующему врачу нужно знать о вариабельности артериального давления // *Микардисnews.* — 2005. — № 1. — С. 1–4.
114. Dickstein K., Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients with myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial // *Lancet.* — 2002. — № 360. — P. 752–60.
115. Pfeffer M. A., McMurray J. J., Velazquez E. J. et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both // *New Engl. J. Med.* — 2003. — № 349. — P. 1892–906.
116. Pitt B., Segal R., Martinez F. A. et al. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of losartan in the elderly, ELITE) // *Lancet.* — 1997. — № 349. — P. 747–52.
117. Pitt B., Poole-Wilson P. A., Segal R. et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial: the Losartan heart failure survival study ELITE II // *Lancet.* — 2000. — № 355. — P. 1582–7.
118. Maggioni A. P., Anand I., Gottlieb S. O. et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2002. — № 40. — P. 1414–21.

119. Granger C. B., McMurray J., Yusuf S. et al. Effect of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative study // *Lancet*. — 2003. — № 362. — P. 772–6.
120. Parving H. H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J. et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes // *New Engl. J. Med.* — 2001. — № 345. — P. 870–8.
121. Andersen S., Brochner-Mortensen J., Parving H. H. et al. Kidney function during and after withdrawal of long-term irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria // *Diabetes. care*. — 2003. — № 26. — P. 3296–302.
122. Viberti G., Wheeldon N. M. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus // *Circulation*. — 2002. — № 106. — P. 672–8.
123. Barnett A. H., Bain S. C., Bouter P. et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy // *New Engl. J. Med.* — 2004. — № 351. — P. 1952–61.
124. Brenner B. M., Cooper M. E., de Zeeuw D. et al. Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // *New Engl. J. Med.* — 2001. — № 345. — P. 861–9.
125. Guidelines Committee. 2003 European society of hypertension- European society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *Hypertension*. — 2003. — № 21. — P. 1011–53.
126. Комитет экспертов ВНОК. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (2-й пересмотр). — М., 2004.
127. Ernsberger P., Koletsky R. J., Friedman J. E. Contribution of sympathetic nervous system overactivity to cardiovascular and metabolic disease // *Rev. Contem. Pharmacother.* — 1998. — № 9. — P. 411–28.
128. Tack C. J., Smits P., Willemsen J. J. et al. Effects of insulin on vascular tone and sympathetic nervous system in NIDDM // *Diabetes*. — 1996. — № 45. — P. 15–22.
129. Vollenweider P., Randin D., Tappy L. et al. Impaired insulin-induced sympathetic neural activation and vasodilation in skeletal muscle in obese humans // *J. Clin. Invest.* — 1994. — № 93. — P. 2365–71.
130. Ward K. D., Sparrow D., Landsberg L. et al. The influence of obesity, insulin, and sympathetic nervous system activity on blood pressure // *Clin. Res.* — 1993. — № 41. — P. 168A.
131. Munzel M. S., Anderson E. A., Johnson A. K. et al. Mechanisms of insulin action on sympathetic nerve activity // *Clin. Exp. Hypertens.* — 1995. — № 17. — P. 39–50.
132. Reaven G. M., Lithell H., Landsberg L. Mechanism of disease: hypertension and associated metabolic abnormalities — the role of insulin resistance in the sympathoadrenal system // *NEJM*. — 1996. — № 334. — P. 374–81.
133. Waters J., Ashford J., Jager B. et al. Trial of Physiotens in combination // *J. Clin. Basic. Cardiol.* — 1999. — № 2. — P. 219–24.
134. Sanjuliani A. F., Francischetti E. A., Genelhu de Abreu V. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma rennin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients // *J. Clin. Basic. Cardiol.* — 2004. — № 7. — P. 19–25.
135. Kaan E., Zeigler D., Frohly P. et al. Effect of moxonidine and agmatine on glucose metabolism // *Cardiovasc. Risk. Factors*. — 1996. — № 5 (Suppl. 1). — P. 331–8.

136. *Bauduceau B., Mayaudon H., Durieu O.* Rilmenidine in the hypertensive type-2 diabetic: a controlled pilot study versus captopril // *J. Cardiovasc. Risk.* — 2000. — № 7. — P. 57–61.
137. *Meredith P., Reid J.* Efficacy and tolerability of long-term rilmenidine treatment in hep-erestensive diabetic patients: a retrospective analysis of a general practice study // *Amer. J. Cardiovasc. Drugs.* — 2004. — № 4. — P. 195–200.
138. *Jager B., Verboom C., Brunner H.* The clinical efficacy of moxonidine in hypertension // *Rev. Contem. Pharmacother.* — 1998. — № 9. — P. 463–71.
139. *Trimarco B., Rosiello G., Sarno D.* et al. Effects of one-year treatment with rilmenidine on systemic hypertension- induced left ventricular hypertrophy in hypertensive pa-tients // *Amer. J. Cardiol.* — 1994. — № 74. — P. 36A–42A.
140. *Reis D. J., Regunathan S., Golanov E. V.* et al. Protection of focal ischemic infarction by rilmenidine in the animal: evidence that interactions with central imidazole receptors may be neuroprotective // *Amer. J. Cardiol.* — 1994. — № 74. — P. 25A–30A.
141. *Pavenstadt H.* New aspects concerning the role of catecholamines in the pathogenesis of glomerular diseases // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1998. — № 13. — P. 1916–9.
142. *Materson B. J., Reda D. J., Cushman W. C.* et al. Single-drug therapy for hypertension in men: a comparison of six antihypertensive agents with placebo // *New Engl. J. Med.* — 1993. — № 328. — P. 914–21.
143. The ALLHAT Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack trial (ALLHAT) // *JAMA.* — 2002. — № 288. — P. 2981–97.
144. The Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC 7) // *JAMA.* — 2003. — № 289. — P. 2560–75.
145. ADVANCE Collaborative Group. ADVANCE — action in diabetes and vascular dis-ease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline // *Diab. Med.* — 2005. — № 22. — P. 1–7.
146. *Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhagen W. H.* et al. Effect of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators // *New Engl. J. Med.* — 1999. — № 340. — P. 677–84.
147. *Bakris G. L., Weir M. R., DeQuattro V.* et al. Effects of an ACE inhibitor/calcium an-tagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy // *Kidney Int.* — 1998. — № 54. — P. 1283–9.
148. *Schneider M.* et al. // *Hypertension.* — 1996. — № 14. — P. 669–77.
149. *Menard J., Campbell D. J., Azizi M.* et al. Synergistic effects of ACE inhibition and Ang II antagonism on blood pressure, cardiac weight, and rennin in spontaneously hyper-tensive rats // *Circulation.* — 1997. — № 96. — P. 3072–8.
150. *Webb R. L., Navarrete A. E., Davis S.* et al. Synergistic effects of combined converting en-zyme inhibition and angiotensin II antagonism on blood pressure in conscious telem-etered spontaneously hypertensive rats // *Hypertension.* — 1998. — № 16. — P. 843–52.
151. *Cao Z., Bonnet F., Davis B.* et al. Additive hypotensive and antialbuminuric effects of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin receptor antagonism in dia-betic spontaneously hypertensive rat // *Clin. Sci.* — 2001. — № 100. — P. 591–9.
152. *Jacobsen P., Rossing K., Parving H.-H.* Single versus dual blockade of the rennin-angiotensin system (angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or angiotensin II receptor blockers) in diabetic nephropathy // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2004. — № 13. — P. 319–24.
153. *Nakao N., Yoshimura A. S., Mорта H.* et al. Combination treatment of angiotensin-II re-ceptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial // *Lancet.* — 2003. — № 361. — P. 117–24.

Многофакторный подход к лечению сахарного диабета и его осложнений

11

Согласно алгоритму оценки степени риска сердечно-сосудистых заболеваний, выработанному Комитетом Национальной образовательной программы по холестерину США (NCEP-АТР III) в 2002 г. [1], всех людей подразделяют на три группы риска:

I — группа высокого риска ($> 20\%$ за 10 лет) — это лица с клиническими проявлениями ИБС или эквивалентом ИБС;

II — группа среднего риска (от 10 до 20 % за 10 лет) — лица, у которых имеется 2 фактора риска и более;

III — группа низкого риска ($< 10\%$ за 10 лет) — лица, у которых нет факторов риска или не больше одного.

Больные с СД всегда относятся к группе высокого риска сердечно-сосудистых осложнений даже при отсутствии клинических проявлений ИБС или других факторов риска, поскольку сам СД приравнивается к эквивалентам ИБС. Установлено, что при СД риск ИБС повышается в 2–4 раза, инсульта — в 2–3 раза, полной потери зрения — в 10–25 раз, уремии — в 15–20 раз, гангрены нижних конечностей — в 20 раз.

Почему же столь стремительно развивается патология перечисленных органов-мишеней при СД? Причина заключается в том, что при СД, как правило, одновременно сосуществует сразу несколько факторов, повреждающих сосудистую стенку. Эти факторы условно можно подразделить на модифицируемые (которые можно корректировать) и немодифицируемые. Кроме того, при СД, помимо общих факторов риска, характерных для всей популяции, допол-

нительно имеются и специфические факторы, определяемые только у лиц с метаболическими нарушениями.

Факторы риска сосудистых заболеваний при СД

Модифицируемые	Немодифицируемые
Характерные для популяции в целом	Старший возраст Мужской пол Менопауза Наследственная отягощенность по АГ и ССЗ Наследственная отягощенность по СД
Артериальная гипертензия Дислипидемия Протеинурия Анемия Курение	
Специфические для СД типа 2 и/или лиц с метаболическим синдромом	
Гипергликемия Гиперинсулинемия Инсулинорезистентность	

Первым слоем клеток, берущих на себя как метаболический, так и гидравлический (артериальное давление) «удар» является эндотелий сосудов. Эти клетки, подвергаясь длительному воздействию гипергликемии и дислипидемии, а также механическому давлению изнутри вследствие высокого АД, постепенно «выходят из строя», начиная продуцировать факторы, ускоряющие процесс атерогенеза (см. рис. 5.1): снижается синтез эндотелиального фактора релаксации сосудов (NO), повышается секреция мощного сосудосуживающего фактора эндотелина-1, активизируется экспрессия молекул адгезии, усиливаются агрегация тромбоцитов, окислительный стресс, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов. Одновременно происходит процесс неферментативного гликозилирования белков сосудистой стенки, что приводит к ее утолщению, деформации, потере эластичности и повышению проницаемости для белков, липидов и других компонентов плазмы.

Учитывая все перечисленные выше факторы, ускоряющие развитие сосудистых осложнений при СД, Международная диабетическая федерация (IDF) (1998–1999), Американская диабетическая ассоциация (ADA) (2003–2005), Европейское общество кардиологов (ESC) (2003), Комитет Национальной образовательной программы по холестерину

Таблица 11.1. Целевые значения контроля гликемии, липидного обмена и АД у больных СД

Контроль гликемии	НbA1c, %	Гликемия натощак, ммоль/л	Гликемия через 2 ч после еды, ммоль/л	
	≤ 6,5	≤ 5,5	≤ 7,5	
Контроль дислипидемии	ОХ, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
	< 4,5	< 2,6 (< 1,8)*	> 1,0 (муж.) > 1,3 (жен.)	< 1,7
Контроль АД	САД, мм рт. ст.		ДАД, мм рт. ст.	
	≤ 130		≤ 80	

* S. M. Grundy и соавт. (2004) — дополнение к NCEP-ANP III [2].

США (NCEP-АТР III) (2002–2004) установили жесткие требования к контролю гликемии, дислипидемии и АД для лиц с СД (табл. 11.1).

Более того, эти требования год от года ужесточаются. Так, Европейское общество по формированию политики в области СД уже предлагает установить целевые значения НbA1c на уровне ≤ 6,1 %. Группа экспертов NCEP-ANP III в 2004 г. подготовила дополнения к Третьему докладу, учитывая результаты завершившихся исследований по контролю дислипидемии, в которых предлагает установить в качестве целевого значения ХС ЛПНП уровень < 1,8 ммоль/л для лиц с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, к которым в первую очередь относятся больные СД [2]. Уровень АД при СД не должен превышать 130/80 мм рт. ст.

Достаточно ли контролировать только один из факторов риска для эффективной профилактики сосудистых осложнений при СД? На этот вопрос уже получен ответ, вытекающий из результатов многоцентровых контролируемых исследований. Так, в исследовании UKPDS 33 [3] было показано, что интенсивный контроль гликемии (достижение НbA1c ≤ 7 %) позволило значительно снизить риск микроангиопатий (ДН, ДР), но практически не повлияло на риск макрососудистых осложнений (рис. 11.1).

В другом фрагменте этого же исследования — UKPDS 38 [4] — было установлено, что при эффективном контроле АД (снижении САД на 10 мм рт. ст. и ДАД на 5 мм рт. ст.) достоверно снижается риск микро-



Рис. 11.1. Контроль гипергликемии в профилактике сосудистых осложнений



Рис. 11.2. Контроль АД в профилактике сосудистых осложнений

ангиопатии, инсульта и сердечной недостаточности, но не изменяется риск инфаркта миокарда (рис. 11.2).

Результаты исследования 4S [5], изучавшего влияние липидснижающей терапии на сердечно-сосудистую смертность, в т. ч. у больных СД типа 2, показали, что достижение целевых значений ОХ и ХС ЛПНП значительно снижало риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (на 42 %) и инсульта (на 62 %). Влияние контроля дисли-

Таблица 11.2. Сравнительная эффективность контроля факторов риска в профилактике сосудистых осложнений СД

Фактор риска	ИБС	Инсульт	ДН, ДР
Гипергликемия	+	+	+++
АГ	+	+++	+++
Дислипидемия	+++	+++	+/?

Примечание: «+» — влияет недостоверно, «+++» — влияет достоверно.

пидемии на микрососудистые изменения при СД не анализировалось, предположительно — влияет, но не достоверно.

Таким образом, если обобщить данные клинических исследований по эффективности контроля различных факторов риска в профилактике сосудистых осложнений СД, то напрашивается вывод о том, что воздействие только на один из факторов риска не может полностью предупредить поражение всего сосудистого русла при СД (табл. 11.2).

Следовательно, только при соблюдении всех трех условий (контроль АД, гликемии и липидного обмена) можно ожидать существенного предупреждения или замедления развития микро- и макрососудистой патологии при СД.

Для подтверждения этой гипотезы было предпринято рандомизированное слепое контролируемое исследование STENO-2, целью которого являлось оценить эффект многофакторного подхода к лечению модифицируемых факторов риска на развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных СД типа 2 с МАУ [6]. Согласно дизайну, больные были разделены на 2 группы. Одна группа ($n = 80$) получала стандартное лечение, не ставившее целью достичь идеального контроля всех факторов риска: контроль гликемии допускался на уровне $HbA1c \leq 7,5\%$, АД $< 160/95$ мм рт. ст., ОХ $< 6,5$ ммоль/л, ТГ $< 2,2$ ммоль/л. В другой группе ($n = 80$) была поставлена задача достижения жестких целевых значений гликемии ($HbA1c \leq 6,5\%$), уровня АД ($< 130/80$ мм рт. ст.), липидного обмена (ОХ $< 4,5$ ммоль/л и ТГ $< 1,7$ ммоль/л). Для этого во второй группе применялась интенсивная схема лечения, которая подразумевала усиленную медикаментозную коррекцию всех факторов риска: инсулин получали 90 % больных, иАПФ — 79 %, статины — 85 %, аспирин — 87 % (75, 51, 22 и 56 % в первой группе соответственно). Исследование продолжалось

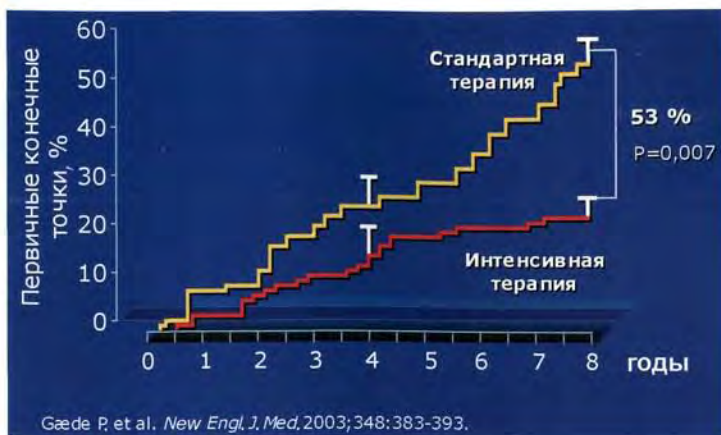


Рис. 11.3. Снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инфаркт, инсульт, ампутация, операции на коронарных сосудах) (по данным STE-NO-2)

почти 8 лет — с 1993 по 2001 г. Первичными конечными точками исследования была частота макрососудистых осложнений СД (смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт, операции на коронарных сосудах, ампутация). В качестве вторичных точек оценивали частоту микрососудистых осложнений (ДР, ДН), а также нейропатии.

Через 8 лет наблюдения в группе интенсивного многофакторного лечения частота сердечно-сосудистых осложнений была на 53 % ниже, чем в группе стандартного контроля (рис. 11.3). При этом целевые значения контроля САД достигли 50 % больных, ДАД — 72 % больных, ОХ и ТГ — 71 и 58 % соответственно. Это в 2–3 раза больше, чем в группе стандартного лечения. Самой труднодостижимой задачей оказалась идеальная компенсация углеводных нарушений. Несмотря на то что 90 % больных получали инсулинотерапию, только у 16 % удалось достичь уровня HbA1c < 6,5 %. Снижения макрососудистых осложнений СД более чем на 50 %, не было достигнуто практически ни в одном из исследований, в которых основные усилия направлялись на контроль только одного из факторов риска (табл. 11.3).

В отношении микрососудистых осложнений эффект был еще более выраженным. В группе интенсивного контроля частота ДН снизилась на 61 %, ДР — на 58 %, нейропатии — на 63 %. Такой эффект не был достигнут ни в одном из предшествующих исследований.

Таблица 11.3. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений СД при контроле одного фактора риска

Фактор риска	Исследование (препарат)	Снижение риска сосудистых осложнений, %
Артериальная гипертензия	HOT (фелодипин)	51
	HOPE (рамиприл)	25
	LIFE (лозартан)	24
	VIP (β -блокатор)	42
Дислипидемия	4S (симвастатин)	42
	CARE (правастатин)	25
	VA-HIT (гемфиброзил)	24
	DIAS (фенофибрат)	23
Гипергликемия	UKPDS (сульфомочевина/инсулин)	16
Гиперкоагуляция	Antitrombotic Trialists Collaboration (аспирин)	25

Таблица 11.4. Частота достижения целевых значений контроля гликемии, АД и дислипидемии у больных СД типа 1 и 2 при длительности болезни более 20 лет (по данным ГУ ЭНЦ РАМН) [7]

Показатель	СД типа 1, % (n = 141)	СД типа 2, % (n = 149)
САД < 130 мм рт. ст.	36	12
ДАД < 80 мм рт. ст.	43	42
ОХ < 4,8 ммоль/л	27	21
ТГ < 1,7 ммоль/л	66	44
HbA1c < 7 %	3	6

К сожалению, в реальной жизни достичь целевых значений всех трех факторов риска сердечно-сосудистых осложнений при СД чрезвычайно сложно. По данным ретроспективного анализа историй болезни 290 пациентов с СД типа 1 и 2, наблюдавшихся более 20 лет

в ГУ ЭНЦ РАМН, целевых значений контроля одновременно всех трех факторов риска достигнуто не было. Анализ компенсации пациентов по отдельным факторам риска представлен в табл. 11.4 [7].

В Финляндии относительной компенсации метаболических и других показателей у больных СД типа 2 достигают по контролю [8]:

- гликемии ($HbA1c \leq 8,5\%$) — 50 % больных;
- АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) — 20 % больных;
- дислипидемии (ХС ЛПНП $< 3,4$ ммоль/л, ТГ $< 1,7$ ммоль/л) — 55 и 37 % больных соответственно.

В США, по оценкам последнего популяционного исследования Национального комитета по здоровью США 1999–2000 гг. [9], оказалось, что у больных СД целевых значений достигают по контролю:

- гликемии ($HbA1c < 7\%$) — 37 % больных;
- АД ($< 130/80$ мм рт. ст.) — 36 % больных;
- липидного обмена (ОХ $< 5,2$ ммоль/л) — 50 % больных;
- всех трех показателей — 7 % больных.

Как следует из представленных данных, в рутинной клинической практике достижение жесткой цели компенсации представляет достаточно сложную задачу не только в России, но и в США и других развитых странах мира, особенно в отношении адекватного контроля гипергликемии.

Клинические наблюдения говорят о том, что трудно не только достичь желаемых целей, но и удержать их в течение длительного времени. В исследовании UKPDS удержать $HbA1c$ на уровне $\leq 7\%$ через 9 лет наблюдения смогли только 5 % больных СД типа 2, получавших диетотерапию, 13 % больных на метформине, 20 % — на препаратах сульфамочевины и 30 % — на инсулинотерапии. Как только больной выходит из контролируемого исследования и, следовательно, из-под жесткого надзора врачей, в скором времени достигнутые метаболические и гемодинамические показатели компенсации начинают ухудшаться [10]. Это связано не только с ослаблением мотивации и комплаентности пациентов, вынужденных принимать сразу от 3 до 5–6 препаратов, но и высокой стоимостью лечения, доступной не каждому больному и не каждой системе здравоохранения. Поэтому основные усилия врачей и организаторов здравоохранения должны быть направлены на профилактику — предупреждение сосудистых осложнений на этапе их обратимого развития.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. NCEP Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report // *Circulation*. — 2002. — № 106. — P. 3143–421.
2. Grundy S. M., Cleeman J. I., Merz N. B. et al. Implications of recent clinical trials for the NCEP-ATP III guidelines // *Circulation*. — 2004. — № 110. — P. 227–39.
3. UK Prospective Diabetes Study Group. 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. — P. 837–53.
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // *BMJ*. — 1998. — № 317. — P. 703–13.
5. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. — 1994. — № 344. — P. 1383–9.
6. Gaede P, Vedel P, Parving H. H. et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomized study // *Lancet*. — 1999. — № 353. — P. 617–22.
7. Шестакова М. В., Кошель Л. В., Миленьякая Т. М., Александров А. А., Дедов И. И. Факторы риска развития микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета по данным ретроспективного анализа // *Сахарный диабет*. — 2006. — № 2.
8. Valle T, Koivisto V. A., Reunanen A. et al. Glycemic control in patients with diabetes in Finland // *Diabetes Care*. — 1999. — № 22. — P. 575–9.
9. Saydah S. H., Fradkin J., Cowie C. C. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes // *JAMA*. — 2004. — № 291. — P. 335–42.
10. Lauritzen T, Mainz J, Lassen J. F. From science to everyday clinical practice. Need to systematic evaluation of research findings // *Scand J Prim Health Care*. — 1999. — № 17. — P. 6–10.

Антигипертензивная

терапия:

риск и профилактика

сахарного диабета

типа 2

12

В предыдущих главах при характеристике антигипертензивных препаратов указывались их метаболические свойства, т. е. влияние на углеводный и липидный обмен. При анализе длительного опыта применения тех или иных антигипертензивных средств установлено, что одни препараты могут повышать риск метаболических нарушений (большие дозы тиазидов, неселективные ББ), другие — метаболически нейтральны (АК), третьи, напротив, способны улучшать чувствительность тканей к инсулину (АБ, иАПФ, АРА). Эту характеристику препаратов необходимо учитывать в первую очередь при назначении антигипертензивной терапии у больных с проявлениями метаболического синдрома (НТГ, ожирение, дислипидемия), поскольку риск СД типа 2 у этих лиц чрезвычайно велик.

Наиболее опасными с точки зрения риска СД типа 2 традиционно считались препараты из группы тиазидов и ББ.

Тиазидные диуретики в больших дозах (50–100 мг/сут) действительно усиливают ИР периферических тканей, приводят к развитию гипергликемии и дислипидемии, что нередко завершается развитием СД типа 2. Диабетогенный эффект тиазидов продемонстрирован в исследованиях ALLHAT [1] и ALPINE [2] при сравнении тиазидов с иАПФ или АК. Однако в исследовании ARIC [3] тиазиды, в отличие от ББ, не усиливали риска СД типа 2. В более ранних исследованиях MRFIT, SHEP и TOMHS было установлено, что дисметаболиче-

ский эффект тиазидных диуретиков носит дозозависимый характер [4]. Таким образом, доказано, что применение препаратов в небольших дозах (менее 25–12,5 мг/сут) не сопровождается диабетогенным и дислипидемическим эффектами при сохранении достаточно выраженного антигипертензивного действия.

β -блокаторы могут повышать риск СД типа 2 у лиц с отчетливыми проявлениями метаболического синдрома (ожирение, дислипидемия, наличие ИР). Диабетогенный эффект наиболее характерен для неселективных ББ, что связывают с блокадой β_2 -адренорецепторов (см. гл. 10, разд. 10.2.2). В исследовании ARIC [3] риск СД типа 2 у пациентов, получавших ББ, через 6 лет наблюдения был на 28 % выше, чем у лиц без антигипертензивной терапии. У β_1 -селективных ББ диабетогенный эффект выражен в меньшей степени, однако увеличение дозы препарата может привести к потере его селективности и развитию дисметаболических нарушений. Препараты, сочетающие в себе свойства не только β -, но и α -адреноблокаторов (карведилол, целипролол, дилеволол), что обеспечивает им сосудорасширяющее действие, способны снижать ИР тканей и улучшать показатели углеводного и липидного обмена. Приведет ли это к профилактике СД типа 2, пока предсказать трудно. Для этого потребуются долгосрочные рандомизированные клинические исследования.

α -блокаторы оказывают благоприятное воздействие на показатели углеводного и липидного обмена: снижают ИР, нормализуют дислипидемию [5]. Однако недавно завершившееся рандомизированное клиническое исследование ALLHAT [1] показало, что применение АБ доксазозина у больных с АГ приводит к увеличению частоты сердечно-сосудистых событий, включая сердечную недостаточность, в связи с чем эта группа препаратов в настоящее время не рекомендуется как базовая терапия для лечения АГ. Преждевременное прекращение лечения больных доксазозином в исследовании ALLHAT не позволило оценить его влияния на риск развития СД типа 2.

Антагонисты кальция в среднетерапевтических дозах не оказывают влияния на углеводный и липидный обмен. Более того, несколько недавно завершившихся крупных клинических исследований продемонстрировали снижение риска СД типа 2 при длительном их применении. Так, в исследовании INSIGHT [6] через 3 года наблюдения риск СД типа 2 в группе пациентов, получавших АК группы дигидропиридина нифедипин GITS, был на 24 % ниже, чем у больных, получавших

диуретик ко-амилозид. В двух других исследованиях (CONVINCE и INVEST), основанных на применении АК из группы недигидропиридинов верапамила частота СД типа 2 была значимо ниже, чем у больных, получавших терапию ББ [7, 8].

Блокаторы PАС. К блокаторам PАС, используемым в клинической практике в настоящее время, относятся 2 группы препаратов — иАПФ и АРА. Долгое время эти препараты считались метаболически нейтральными, не оказывающими существенного воздействия на показатели углеводного и липидного обмена. Однако данные детального анализа крупных рандомизированных клинических исследований, основанных на применении этих препаратов у лиц с АГ и другими проявлениями метаболического синдрома, заставили с надеждой и оптимизмом пересмотреть отношение клиницистов к блокаторам PАС. Практически все исследования продемонстрировали достоверное снижение риска СД типа 2 при длительном применении иАПФ или АРА. И этому есть весомые теоретические обоснования, подтвержденные экспериментальными исследованиями.

Механизмы «антидиабетического» действия блокаторов PАС

Принципиально новые знания, полученные в последнее десятилетие о строении и функционировании локальной тканевой PАС, позволили предположить, что главный компонент PАС — АТ II — может угнетать синтез инсулина островковыми клетками, а также регулировать чувствительность тканей к действию инсулина. В экспериментальных исследованиях доказано, что возрастающие дозы АТ II угнетают синтез инсулина в ответ на введение глюкозы высокой концентрации [9]. При инкубации изолированных островков поджелудочной железы мышей, помещенных в гипергликемический раствор (16,7 ммоль/л) с АТ II, происходило дозозависимое подавление секреции инсулина (рис. 12.1). Концентрация АТ II, равная 100 нмоль/л, полностью блокировала секрецию инсулина. Если же к инкубационной среде добавляли блокатор АТ₁-рецепторов лозартан, то секреция инсулина полностью восстанавливалась [9]. Был сделан вывод о том, что АТ II специфически блокирует секрецию инсулина β-клетками островков поджелудочной железы путем соединения с АТ₁-рецепторами.

В эксперименте С. Tikellis и соавт. [10] показано, что высокая экспрессия компонентов PАС в поджелудочной железе крыс тесно корре-

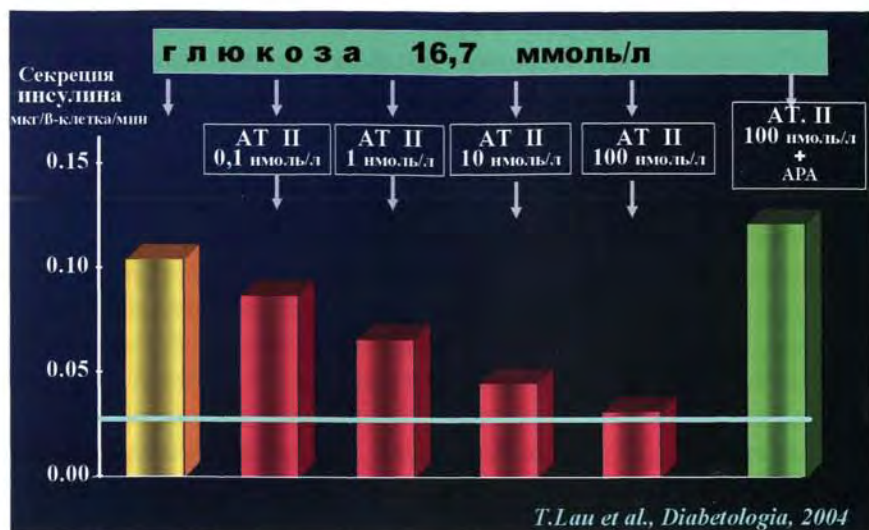


Рис. 12.1. Ангиотензин II снижает секрецию инсулина поджелудочной железой

лирует с нарушением архитектоники островковых клеток, что проявляется усилением фиброза и апоптоза β -клеток, а также повышенной активностью маркеров окислительного стресса.

Высокая активность компонентов РАС лежит в основе и другого механизма, участвующего в развитии СД типа 2, — инсулинорезистентности. Установлено, что АТ II блокирует основной метаболический эффект инсулина — транспорт глюкозы в клетки — и усиливает пролиферативное и атерогенное действие инсулина (рис. 4.6) [11].

Таким образом, высокая активность компонентов РАС влияет на два ведущих патогенетических механизма, лежащих в основе развития СД типа 2: усиливает ИР периферических тканей и снижает синтез инсулина поджелудочной железой. Поэтому вполне оправдано предполагать, что блокада РАС будет оказывать профилактическое воздействие на развитие СД типа 2.

Обсуждается также и роль локальной РАС жировой ткани в возникновении СД типа 2. Адипоциты висцеральной жировой ткани необычайно богаты рецепторами к АТ II. Блокада этих рецепторов приводит к нарушению дифференцировки и созревания жировых клеток. В результате больших зрелых клеток становится больше по сравнению с количеством новых незрелых адипоцитов. Зрелые клетки в большей степени способны

Снижение относительного риска развития СД типа 2 (RRR) на фоне применения иАПФ или антагонистов АТ₁-рецепторов

Исследование	Блокатор РАС	Группа сравнения	RRR, %
иАПФ			
HOPE	Рамиприл	Плацебо	34,0
CAPP	Каптоприл	ББ тиазид	14,0
ALLHAT	Лизиноприл	Амлодипин	21,6
ALLHAT	Лизиноприл	Хлорталидон	39,6
SOLVD	Эналаприл	Плацебо	22,0
INVEST	Трандолаприл + верапамил	Гипотиазид + атенолол	15,0
ASCOT	Периндоприл + амлодипин	Атенолол + тиазид	30,0
Антагонисты АТ ₁ -рецепторов			
LIFE	Лозартан	Атенолол	25,0
SCOPE	Кандесартан	Плацебо	20,0
CHARM	Кандесартан	Плацебо	22,0
VALUE	Валсартан	Амлодипин	23,0

захватывать и аккумулировать в себе жир, что соответственно сопровождается меньшим накоплением жира в клетках печени и скелетной мускулатуры. Таким образом, изменение дифференцировки жировой ткани и перераспределение жира под воздействием блокаторов РАС может повысить чувствительность периферических тканей к инсулину. Однако справедливость этих предположений требует подтверждения методом магнитно-резонансной спектроскопии абдоминального жира, жира печени и скелетных мышц при длительном лечении блокаторами РАС.

Между тем в клинической практике большое количество рандомизированных исследований, оценивающих эффективность блокаторов РАС у больных с АГ, уже доказали, что у больных, получавших блокаторы РАС (иАПФ или АРА), риск развития СД типа 2 был значительно ниже, чем у больных, получающих другую антигипертензивную терапию или плацебо (см. таблицу).

Суммируя данные перечисленных выше исследований, можно утверждать, что иАПФ и АРА оказывают схожий превентивный эффект в отношении развития СД типа 2, снижая его риск в среднем на 23 %.

При анализе первых данных о снижении риска СД типа 2 в исследованиях SAPP и HOPE предполагали, что этот эффект связан с сосудорасширяющим действием иАПФ, улучшением микроциркуляции тканей (в основном, мышечной) и усилением захвата глюкозы мышцами. Однако не всегда устранение ИР при лечении блокаторами РАС можно объяснить изменениями микроциркуляции. Клеточные механизмы воздействия блокаторов РАС на чувствительность тканей к инсулину были расшифрованы в экспериментальных исследованиях. Было показано, что улучшение чувствительности тканей к инсулину при воздействии блокаторов РАС происходит также и в культуре клеток, что не может быть обусловлено изменением микроциркуляции [12]. В этом случае снижение ИР культуры мышечных клеток происходило вследствие повышения активности транспортера глюкозы типа 4 (GLUT-4) и активности гексокиназы — ключевого фермента метаболизма глюкозы в мышцах. Кроме того, на модели ZDF-крыс (с ожирением и диабетом) блокаторы РАС устраняли ингибирующий эффект АТ II на Р13-К (фермент, необходимый для передачи внутриклеточного сигнала от инсулина к транспортерам глюкозы) [13], что также повышало эффективность эндогенного инсулина.

Другое экспериментальное исследование на модели крыс, имеющих СД и ожирение, показало, что применение блокаторов РАС (периндоприл или ирбесартан) не только восстанавливало первую фазу секреции инсулина, но и сопровождалось улучшением архитектоники β -клеток поджелудочной железы: отмечалось снижение фиброза и усиление их пролиферации [10].

Таким образом, экспериментальные исследования объясняют механизм защитного действия блокаторов РАС в отношении развития СД типа 2.

В настоящее время интерес к блокаторам активности РАС как потенциальным «защитникам» от СД типа 2 еще более возрос. Иницированы новые широкомасштабные рандомизированные клинические исследования у больных с АГ, базирующиеся на применении наиболее перспективной группы препаратов — АРА, которые обладают рядом преимуществ по сравнению с широко используемыми ныне иАПФ. Важнейшими из них являются:

- более полная блокада тканевого АТ II;
- одновременная стимуляция АТ₂-рецепторов на фоне блокады АТ₁-рецепторов, что приводит к дополнительному сосудорасширяющему эффекту;

- отсутствие стимуляции брадикинина, что позволяет избежать таких побочных реакций, свойственных иАПФ, как кашель, крапивница, аллергические отеки;
- отсутствие «эффекта ускользания» от действия АРА, характерного для иАПФ и проявляющегося в снижении их эффективности при длительном применении.

Перспективные клинические исследования

К новым долгосрочным исследованиям, изучающим эффективность применения АРА не только как кардиопротекторов, но и как препаратов, способных предупредить развитие СД типа 2, относятся NAVIGATOR, ONTARGET, TRANSCEND.

В исследовании NAVIGATOR базовым препаратом является валсартан (Диован), который уже доказал свою высокую антигипертензивную, кардиопротективную и нефропротективную активность в завершившихся крупнейших исследованиях VAL-Syst, MARVAL, ABCD-2V, VALIANT, VAL-HeFT. В исследовании VALUE, длившемся 4 года и включавшем больных с артериальной гипертензией, применение валсартана в дозе 80–160 мг/сут привело к достоверному снижению риска развития СД типа 2 на 23 % по сравнению с применением амлодипина в дозе 5–10 мг/сут [14]. Кроме того, антидиабетический эффект валсартана был тем более выражен, чем больше факторов риска СД имели пациенты.

В новом исследовании NAVIGATOR впервые первостепенной ставится задача оценить эффективность валсартана в профилактике СД типа 2 у больных в состоянии предиабета, т. е. НТГ. В качестве вторичных конечных точек оценивается риск сердечно-сосудистых осложнений. Валсартан назначается в дозе 160 мг/сут. Длительность наблюдения составит 6 лет. Результаты ожидаются к 2008 г.

В исследованиях ONTARGET и TRANSCEND базовым препаратом является телмисартан (Микардис). Данный препарат последнего поколения АРА имеет целый ряд принципиальных преимуществ перед другими представителями этого класса. Телмисартан отличается высокой специфичностью и высокой силой связывания (аффинность) к AT_1 -рецепторам, является липофильным препаратом, проникающим непосредственно в ткани-мишени с высокой активностью локальной РАС, практически не выводится почками, что делает его безопасным

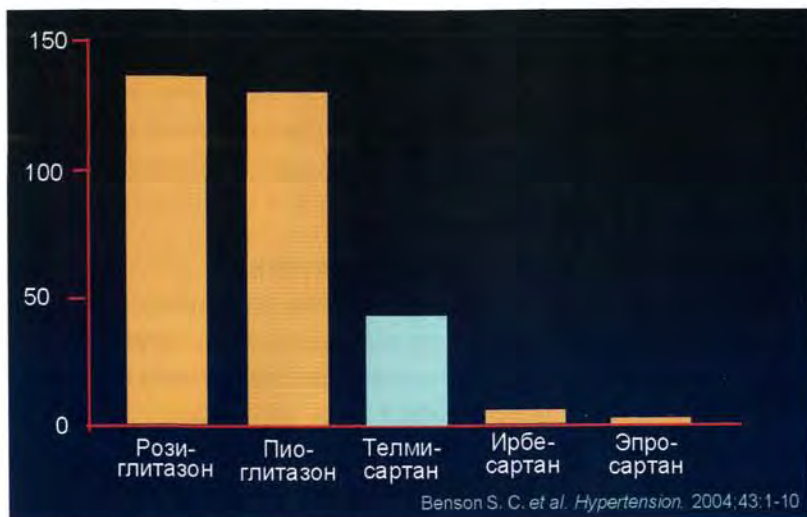


Рис. 12.2. Телмисартан активирует PPAR γ -рецепторы

у больных с почечной недостаточностью, и обладает 24-часовым профилем действия.

Кроме того, в исследованиях Benson S. C. и соавт. [15] было обнаружено, что телмисартан в отличие от других сартанов обладает дополнительным свойством устранять инсулинорезистентность тканей. Это свойство связано не только с блокадой РАС, но и с дополнительным воздействием препарата на специфические PPAR γ -рецепторы клеток, играющих ключевую роль в развитии инсулинорезистентности. Эти рецепторы располагаются преимущественно в ядрах клеток жировой и мышечной ткани. В лечении СД 2 типа применяются препараты — тиазолидиндионы — которые соединяются с PPAR γ -рецепторами в ядрах клеток и изменяют транскрипцию генов, регулирующих метаболизм жиров и углеводов. В результате повышается транспорт глюкозы и свободных жирных кислот из крови в ткани. К тиазолидиндионам, зарегистрированным для лечения СД 2 типа, относятся пиоглитазон (Актос) и розиглитазон (Авандия). Benson S. C. и соавт. [15] показали, что телмисартан, как и тиазолидиндионы, является агонистом PPAR γ -рецепторов. По силе связывания с этими рецепторами он уступает тиазолидиндионам только в 3 раза, однако превосходит все другие сартаны в 10 и более раз (рис. 12.2).

Учитывая способность телмисартана устранять инсулинорезистентность, становится понятным его положительное воздействие на ме-

таболизм липидов, продемонстрированный в исследованиях G. Derosa (2004), где при лечении телмисартаном наблюдалось достоверное (на 20%) снижение уровня триглицеридов крови без применения других гиполипидемических средств.

В проводимых в настоящее время исследованиях ONTARGET и TRANSCEND, где в качестве базового препарата применяется телмисартан, особое внимание будет уделено оценке риска развития СД типа 2. Результаты исследования планируется получить к 2007 году.

Таким образом, в настоящее время результаты применения блокаторов PАС, полученные в ходе рандомизированных клинических исследований, вселяют надежду, что назначение препаратов этой группы у больных с АГ с риском развития метаболических нарушений позволит осуществлять своевременную профилактику не только ССЗ, но и нависшей угрозы всемирной эпидемии СД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The ALLHAT Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack trial (ALLHAT) // *JAMA*. — 2002. — № 288. — P. 2981–97.
2. Lindholm L. H., Persson M., Alaupovic P. et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study) // *Hypertension*. — 2003. — № 21. — P. 563–74.
3. Gress T. W., Nieto F. J., Shahar E. et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study // *New Engl. J. Med.* — 2000. — № 342. — P. 905–12.
4. Moser M. Clinical management of hypertension. 4th edition. — Professional Communications, Inc., 1999.
5. Pollare T., Lithell H., Selinus I. et al. Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension // *Diabetologia*. — 1988. — № 31. — P. 415–20.
6. Brown M. J., Palmer C. R., Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) // *Lancet*. — 2000. — № 356. — P. 366–72.
7. Black H. R., Elliott W. J., Grandits G. et al. CONVINCe Research group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial // *JAMA*. — 2003. — № 289. — P. 2073–82.
8. Pepine C. J., Hanberg E. M., Cooper-DeHoff R. M. et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST); a randomized controlled trial // *JAMA*. — 2003. — № 290. — P. 2805–16.

9. *Lau T., Carlsson P. O., Leung P. S.* Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets // *Diabetologia*. — 2004. — № 47. — P. 240–8.
10. *Tikellis C., Wookey P., Candido R.* Improved islet morphology after blockade of the renin-angiotensin system in the ZDF rat // *Diabetes*. — 2004. — № 53. — P. 989–97.
11. *Folli F., Saad M. J. A., Velloso L.* et al. Crosstalk between insulin and angiotensin II signaling systems // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. — 1999. — № 107. — P. 133–9.
12. *Kudoh A., Matsuki A.* Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on glucose uptake // *Hypertension*. — 2000. — № 36. — P. 239–44.
13. *Nawano M., Anai M., Funaki M.* et al. Imidapril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, improves insulin sensitivity by enhancing signal transduction via insulin receptor substrate proteins and improving vascular resistance in the Zucker fatty rat // *Metabolism*. — 1999. — № 48. — P. 1248–55.
14. *Julius S., Kjeldsen S. E., Weber M.* Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial // *Lancet*. — 2004. — № 363. — P. 2022–31.
15. *Benson S. C., Pershadsingh H. A., Ho C.* et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity // *Hypertension*. — 2004. — № 43. — P. 993–1002.

УКАЗАТЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЙ

- AASK 221, 224, 244–246, 267, 302
ABCD 131, 133, 148, 168, 189, 235, 240, 241, 256, 261, 302
ABCD-2V 281, 283, 335
ABCD-NT 244, 245, 267
ACEi-I Trial 267, 269
ADVADCE 305
AIPRI 267, 268
AIRE 256, 262, 263, 265
ALERT 308
ALLHAT 148, 169, 205, 206, 226–228, 235, 239, 241, 242, 245, 254, 256, 261, 262, 305, 329, 330, 333
ALPINE 329
ANBP-2 205
APSYS 216
ARIC 25, 145, 205, 199, 212, 213, 329, 330
ASCOT 235, 333
ASIST
ATLAS 256
BENEDICT 109, 245, 267, 269
BIP 220, 326
BRILLIANT 244, 245, 267
CALM 267, 286, 311
CAPPP 50, 168, 216, 254, 256, 261, 333, 334
CAPRICORN 216, 219
CARE 149, 326
CATCH 256, 281
CHARM 279, 281, 285, 311, 333
CIBIS-II 216, 218
CIBIS-III 216, 218
CONSENSUS 1 256
CONSENSUS 2 263
CONVINCE 330
COOPERATE 310
CORAL 125
CRIS 235
DASH 194
DCCT 54, 127, 147, 188
DETAIL 109, 170, 281, 286, 289, 290
DIAS 149, 326
DTABHYCAR 267
DIRECT 132, 133
DRASTIC 111
ELITE 285
ELHE 286
ELITE I 281
ELITE II 281
ELSA 170, 243
ELVERA 235, 236
EUROPA 256, 260, 261
EUCLID 132, 133, 267, 269, 273
EWPHE 200, 256
FACET 148, 168, 235, 239, 240, 241, 261, 262
FAMIS 256, 263
FOSIDIAL 267
GEMINI 216, 217, 221, 222
GISSI-3 256, 263
HALT 225
HAPPY 200, 205, 216
HEART 256, 262
HOMA 28
HOPE 50, 134, 135, 148, 168, 254, 256, 257, 259, 270, 326, 333, 334
HOT 167, 189, 235, 238, 239, 302, 326
IDNT 109, 148, 170, 244–246, 286, 290, 302
INSIGHT 170, 205, 235, 241–243, 330
INVEST 148, 241, 242, 309, 331, 333
IRAS 31
IRMA-2 109, 148, 170, 286, 287
ISIS-1 216, 219
ISIS-4 256
LIFE 148, 170, 213, 282, 326

- LIPID 149
LORAMIL 256
LIVE 50, 205, 216, 256, 279, 281, 333
MARVAL 109, 148, 244, 245, 286, 288, 335
MDRD 271, 302
MERIT-HF 198, 216, 218
MIAMI 216, 219
MICRO-HOPE 108, 148, 168, 258, 259, 267, 270, 291
MIDAS 205, 235
MOSES 170, 171
MRC 167, 200, 205, 216, 305
MRFIT 19, 157, 159, 205, 329
NAVIGATOR 281, 335
NEPHROS 244, 245
NESTOR 201, 207
NETWORK 256
NORDIL 216, 235, 242, 241, 244
NHA NES III 18
OASIS 151
ONTARGET 281, 311, 335, 337
OPTIMAAL 281, 284
RALES 205
PART 2 257
PATS 171
PEACE 254
PERSUADE 260
PRAISE 235
PREAMI 264
PRESERVE 235
PREVENT 170, 243
PROGRESS 171, 264
QUIET 256, 257
REGRESS 242
REIN 267, 268
RENAAL 109, 148, 170, 286, 290
RESOLVD
SAVE 256, 257, 262, 263, 265
SCAT 256, 257
SCOPE 20, 170, 281, 282, 333
SELECT 308
SENIORS 216, 218, 219
SHEP 167, 199, 204, 205, 329
SOLACE 308
SOLVD 256, 265, 333
STENO-2 150, 265, 333
STOP 305
STOP-2 205, 216, 235, 241-243, 256, 261, 325
STOP-hypertension
Syst-China 235, 238, 241
Syst-Eur 167, 235, 237, 238, 241
TIBET 216
TIBBS 216
TOMHS 199, 205, 216, 329
TOPIC 296
TRACE 256, 263, 265, 266
TRANSCEND 335, 337
TRANSIENT 281
TRENDY 148, 256, 266, 288
USRDS 135
UKPDS 54, 127, 130, 131, 133, 147, 148, 155, 168, 188, 189, 191, 215, 216, 217, 221, 222, 256, 261, 262, 267, 291, 302, 322, 326, 327
V-HeFT II 281
V-HeFT III 235
VA-HIT 149, 326
Val-HeFT 285, 311, 335
VALIANT 281, 284, 311, 335
VALUE 279, 281, 282, 333
VAL-Syst 335
VHAS 170, 205, 235, 244
WESDR 126, 130, 134

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Альдостерон 42–45, 72–74, 79, 85, 87, 203, 249, 253, 255, 274, 310

Альфа-адреноблокаторы (АБ) 222, 330

- в лечении патологии почек 228
- в лечении сердечно-сосудистых заболеваний 226
- гемодинамические эффекты 224
- метаболические эффекты 225
- общие рекомендации 228
- побочные эффекты 226
- фармакокинетика 224

Ангиогенез

- избыточный 63
- недостаточный 63

Ангиотензин II 40, 49, 72, 332

Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) 40

Анемия почечная 136, 140

Антагонисты кальция (АК) 229, 330

- в лечении патологии почек 244
- в лечении сердечно-сосудистых заболеваний 235
- и артериальная гипертензия 237
- и атеросклероз 242
- классификация 230
- метаболические эффекты 232
- общие рекомендации 248
- побочные эффекты 234
- противопоказания к применению 235
- сердечно-сосудистые эффекты 232

Антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА) 275

- в лечении патологии почек 286
- в лечении сердечно-сосудистых заболеваний 281

– гемодинамические эффекты 277

– и артериальная гипертензия 281

– и инфаркт миокарда 284

– и профилактика сахарного диабета 329

– и сердечная недостаточность 285

– кардиальные эффекты 277

– классификация 277

– метаболические эффекты 279

– нейрогуморальные эффекты 278

– общие рекомендации 291

– побочные эффекты 279

– почечные эффекты 278

– противопоказания к применению 280

AT₁-рецепторы 272, 278

AT₂-рецепторы 276, 278

Атеросклероз 162, 242, 309

Б

Бета-адреноблокаторы (ББ) 208, 330

– в лечении патологии почек 220

– в лечении сердечно-сосудистых заболеваний 216

– в постинфарктном периоде 219

– и артериальная гипертензия 215

– и сердечная недостаточность 218

– классификация 211

– метаболические эффекты 211

– общие рекомендации 221

– противопоказания к применению 215

Брадиканин 40, 42, 53, 72, 109, 252, 254, 267, 279, 280, 310, 335

В

Внутрилѳбчковая гипертензия 102

Г

Гемодиализ 15, 99, 101, 103, 136, 140, 143, 149, 168, 269

Гены-кандидаты 71

Гипергомоцистеинемия 142

Гиперкальциемия 200

Гиперпаратиреоз 142

Гипертрофия левого желудочка 154

Гиперурикемия 200

Гипоренинемический гипоальдостеронизм

Гипотония

– ортостатическая 226, 298, 299

Гомоцистеин 141, 142, 149, 162

Д

Диабетическая нефропатия (ДН) 99

Диабетическая ретинопатия 126

Дислипидемия 20, 22, 133, 134, 212, 258, 321, 324

Диуретики 196

– в лечении патологии почек 206

– в лечении сердечно-сосудистых заболеваний 204

– калийсберегающие 203

– классификация 197

– общие рекомендации 207

– осмотические 203

– «петлевые» 201

– побочные действия 202

– тиазидоподобные 201

– тиазидные 196, 329

– диабетогенный эффект 198

– побочные действия 198

И

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) 249

– антипролиферативное действие 253

– в лечении патологии почек 267

– в лечении сердечно-сосудистых заболеваний 255

– гемодинамические эффекты 252

– и артериальная гипертензия 256

– и дисфункция эндотелия 266

– и инсульт 264

– и острый инфаркт миокарда 262

– и профилактика сахарного диабета 256

– и сердечная недостаточность 265

– кардиальные эффекты 252

– классификация 251

– метаболические эффекты 253

– нейрогуморальное действие 253

– общие рекомендации 275

– побочные эффекты 254

– почечные эффекты 253

– причины неудачи при лечении 272

– противопоказания к применению 255

– эффект «ускользания» 253

Инсулинорезистентность 10, 28

Инсульт

– субарахноидальное кровоизлияние 158

– геморрагический 158

– ишемический 158, 161

– лакунарный инфаркт мозга 158, 161

– «немой» инфаркт мозга 161

Инфаркт миокарда

– безболевой («немой»)

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) 151, 154

Ишемическая нефропатия 110

К

Кардиоренальный синдром 133

Комбинированная АГ терапия 300

Конечные продукты гликозилирования и липоксидации 142

Л

Лазерфотokoагуляция 128

М

Микроальбуминурия (МАУ) 100, 136

Молекулы адгезии 58

Молекулярная генетика 70

Н

Нефрокардиальный синдром 133

О

Оксид азота (NO) 34, 44, 66, 266, 321

Органы-мишени 148, 276

П

Препараты центрального действия 292

- агонисты имидазолиновых рецепторов 295
- классификация 292
- общие рекомендации 300
- органопротективные свойства 298
- побочные эффекты 298

Протеинурия (ПУ) 100

Р

Ренин 40

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) 39

- поджелудочной железы 48
- тканевая (локальная) 44
- циркулирующая 44

С

Сердечная недостаточность 156

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 100

Соль-чувствительность 185

Стеноз почечных артерий 111–118, 280

Суточный ритм АД

- дипперы 183
- найт-пикеры 183
- нон-дипперы 183

Х

Химаза 41, 77

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) 101

Э

Эндотелий 52

- гормоны
- дисфункция 52, 145, 162, 266
- маркеры дисфункции 53, 56, 60
- функция 52, 56, 59

Эритропоэтин 136, 140, 149, 280

Я

Ядерный фактор каппа В 42