

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
1-я КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Т. В. Мохорт

# АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Учебно-методическое пособие



Минск 2007

УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.64(075.8)

ББК 54.1 я 73

М 86

Утверждено Научно-методическим советом университета  
в качестве учебно-методического пособия 27.06.2007 г., протокол № 10

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии и ревматологии Белорусской медицинской академии последиplomного образования Т. Д. Тябут; гл. научный сотрудник ЦНИЛ Белорусской медицинской академии последиplomного образования, д-р мед. наук, проф. Е. А. Холодова

**Мохорт, Т. В.**

**М 86** Артериальная гипертензия и сахарный диабет: современное состояние проблемы : учеб.-метод. пособие / Т. В. Мохорт. – Минск : БГМУ, 2007. – 40 с.

ISBN 978-985-462-748-9.

Отражены современные взгляды на этиопатогенез, принципы и методы лечения артериальной гипертензии при сахарном диабете.

Предназначено для студентов лечебного и военно-медицинского факультетов 4–6-го курсов, для врачей-стажеров, клинических ординаторов.

УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.64(075.8)

ББК 54.1 я 73

ISBN 978-985-462-748-9

© Оформление. Белорусский государственный  
медицинский университет, 2007

## Список сокращений

- АГ — артериальная гипертензия
- АД — артериальное давление
- ДАД — диастолическое артериальное давление
- ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка
- И-АПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- ИР — инсулинорезистентность
- ИМ — инфаркт миокарда
- МИ — мозговой инсульт
- РАС — ренин-ангиотензиновая система
- САД — систолическое артериальное давление
- СД — сахарный диабет
- СД 1 — сахарный диабет типа 1
- СД 2 — сахарный диабет типа 2
- ТГ — триглицериды
- ТИА — транзиторная ишемическая атака
- ХЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
- ХСН — хроническая сердечная недостаточность
- ABCD — Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes
- ADVANCE — Action in Diabetes and Vascular Disease: Penetrax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation
- ALERT — Assessement of Lescol in Renal Transplantation
- ALLHAT — Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
- ARIC s — Atherosclerosis Risk in Communitie
- ASCOT — Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
- CAPP — Captopril Prevention Project
- CHARM — Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity
- DASH — Dietary Approches to Stop Hypertension
- DEBATE II — Doppler End Points Ballon Angioplasty Trial Europe II
- DESTINI — Doppler End Points Stenting international Investigation
- ELVERA — Effect of Amlodipine and Lisinopril on Left Ventricular mass

HbA<sub>1c</sub> — гликозилированный гемоглобин

HOPE — Heart Outcomes Prevention Evaluation Study

HOT- Hypertension Optimal Treatment Trial

INSIGHT-International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertensive Treatment

IDF — International Diabetes Association

INVEST International Verapamil-Ttrandolapril Study

LAURA-Lisinopril Amb-HT maU hypertension diAbetes

LIFE — Losartan Intervention for End Point Reduction

MRFIT — Multiple Risk Factors Intervention Trial

NAVIGATOR — Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research Trial

ONTARGET-Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril; Global End-point Trial

PEACE — Prevention of Ivents with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Study

PICXEL — Preterax In a double-blind Controlled study versus Enalapril in LVH

PREMIER — PREterax in MIcroalbuminuria rEgRssion Trial

REASON — pReaterax in rEgression of Arterial Stiffness in a controlled double-bliNd

RENAAL — Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II antagonist Losartan

SCOPE — Study on Congnition and Prognosis in the Eldery

SELECT — Systolic Evaluation of Lotrel and Cmparative Therapies

SHEP — Systolic Hypertension in the Elderly Program Syst-Eur — Systolic Hypertension in Europe

SOLAGE — Safety of Lotrel versus Amlodipine in comparative efficacy trial

SOLVD — Study of Left Ventricular Dysfunction

STOP-Hypertension — Swedish Trial in old Patients with Hypertension

STRATHE — STRATegies of Treatment in Hypertension Evaluation stage II

TRANSCEND — Telmisartanrandomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease

UKPDS — Unated Kingdom Prospective Diabetes Study

VALUE — Valsartan Antyhypertensive Long Term Use Evaluation

WESDR — Wiscontin Epidemiological Study of Diabetic Rethinopathy

ZDF — Zucker Diabetic Fatty

## Актуальность проблемы сочетания сахарного диабета и артериальной гипертензии

Актуальность проблемы сахарного диабета (СД) обусловлена неуклонным ростом заболеваемости, инвалидностью пациентов вследствие развития осложнений, преждевременной летальностью, особенно от сердечно-сосудистой патологии, и социальными проблемами. Многочисленные исследования свидетельствуют о высоком риске сердечно-сосудистых осложнений, в том числе летальных, в 2–4 раза превышающем значения в равноценных группах сравнения без СД. Роль артериальной гипертензии (АГ) в развитии сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при СД хорошо известна и многократно обсуждалась в различных статьях и обзорах. АГ встречается примерно у 85 % пациентов с СД, и наличие этих двух заболеваний отягчает течение каждого из них. Нельзя также не учитывать и тот факт, что АГ является фактором риска развития новых случаев СД: в проспективном исследовании ARIC было показано, что риск развития СД при АГ практически в 2,5 раза выше, чем без АГ (в течение 6 лет частота развития СД при АГ составила 14,9 %, или 29,1 случая на 1000 пациенто-лет по сравнению с 6,6 %, или 12 случаями на 1000 пациенто-лет).

Исходя из этого, сочетание СД с другими факторами риска сердечно-сосудистой летальности представляет интерес для врачей различных специальностей. Артериальная гипертензия, особенно систолическая, часто сочетается с СД и, как доказано в исследовании **MRFIT (Multiple Risk Factors Intervention Trial)**, значительно повышает риск сердечно-сосудистой летальности (рис. 1). Кроме того, согласно результатам San Antonio Heart Study, гиперинсулинизм и инсулинорезистентность (ИР), являющиеся патогенетической основой СД типа 2, жестко ассоциированы с АГ (RR: 2,04; P = 0,019; 95 % CI, 1,12–3,73).

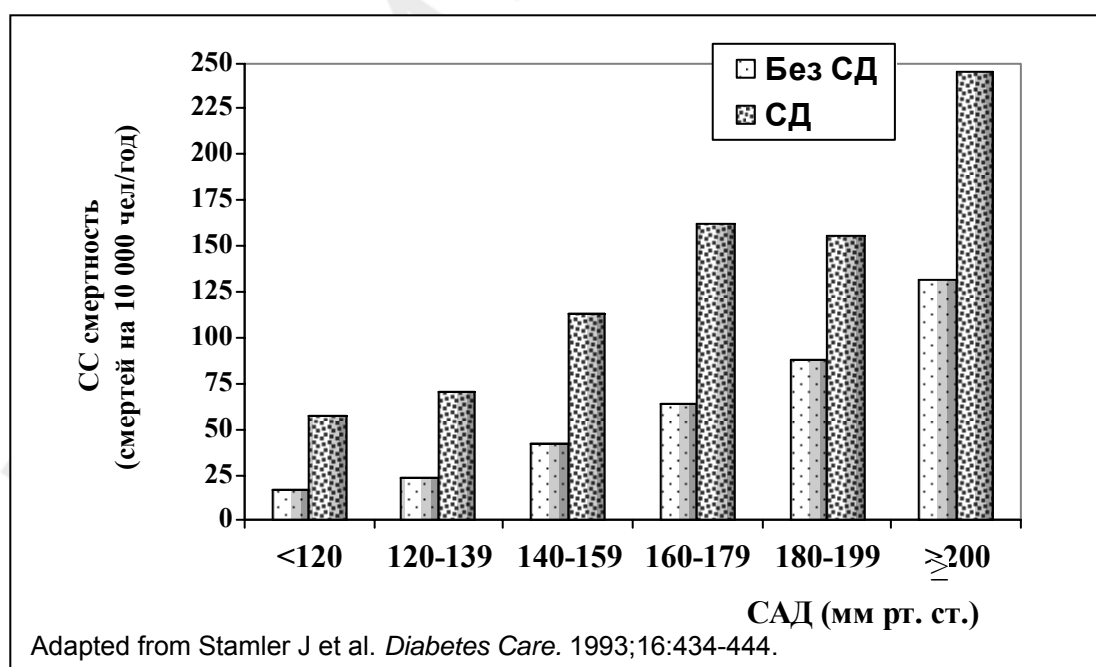


Рис. 1. Ассоциация САД и сердечно-сосудистой смертности при СД (результаты исследования MRFIT)

## **Артериальная гипертензия при сахарном диабете: причины, поражение органов-мишеней**

Говоря о сочетании СД и АГ, следует понимать, что АГ может быть следствием осложнений СД (чаще всего нефропатии) или отдельным заболеванием, развивающимся на фоне СД, и более чем в 2 раза чаще регистрируется при СД по сравнению с лицами без СД. Именно форма АГ, имеющей место при СД, зачастую определяет различия в тактике ведения сочетанной патологии и прогноз заболевания.

При СД 1 наиболее частой причиной АГ является развитие диабетической нефропатии: согласно различным публикациям, до 80 % АГ при СД 1 обусловлено нефропатией, что определяет тактику мониторинга и лечения этой патологии. В тоже время, при СД 2 основной причиной повышения артериального давления является эссенциальная АГ, которая может предшествовать развитию СД и существовать с ним параллельно в форме полного или неполного дисметаболического синдрома, проявляющегося ИР. Многочисленные исследования, посвященные дисметаболическому синдрому, подтверждают, что абдоминальное ожирение связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и АГ. В Фрамингемском исследовании было подтверждено, что вероятность развития АГ у лиц с избыточной массой тела на 50 % выше, чем у лиц с нормальной массой тела.

Развитие дисметаболического синдрома является результатом взаимодействия генетических факторов, низкой физической активности, избыточного питания с развитием висцерального ожирения, тканевой ИР и компенсаторной гиперинсулинемии с нарушением толерантности к глюкозе или СД 2. Висцеральное ожирение сопровождается повышенным выделением определенных биологически активных веществ (цитокины, резистин, адипонектин, лептин, ангиотензиноген, простагландины, фактор некроза опухолей, интерлейкин-6, инсулиноподобный фактор роста-1, ингибитор активатора плазминогена-1 и др.), некоторые из которых участвуют в регуляции сосудистого тонуса и развитии АГ (рис. 2). Кроме того, ИР сопровождается повышением реабсорбции натрия, активацией симпатoadренальной системы, что также приводит к развитию АГ. Нельзя исключать развитие нефрогенной АГ и при СД 2, однако частота регистрации такой патологии невелика, также как и частота выявления других форм симптоматических гипертензий (феохромоцитома, вазоренальная АГ, первичный гиперальдостеронизм и др.). Очевидно, что сочетание АГ с СД способствует более быстрому поражению органов-мишеней и формированию ассоциированных клинических состояний: ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности как исхода диабетической нефропатии и синдрома перемежающейся хромоты.

Целесообразность контроля артериального давления (АД) у больных СД была убедительно обоснована в исследовании United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 38), в котором эффективная антигипертензивная терапия сопровождалась снижением риска микро- и макрососудистых осложнений на 37 и 34 % соответственно. В настоящее время многочисленными многоцентровыми

ми исследованиями доказано, что снижение артериальной гипертензии приводит к замедлению прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и снижению риска смертности от инфарктов миокарда, инсультов и т. д. В исследовании Hypertension Optimal Treatment (HOT) в подгруппе больных с диабетом (n = 1,501) отмечено 51 % снижение крупных сердечно-сосудистых катастроф в целевой группе с диастолическим давлением  $\leq 80$  мм рт. ст. против  $\leq 90$  мм рт. ст.

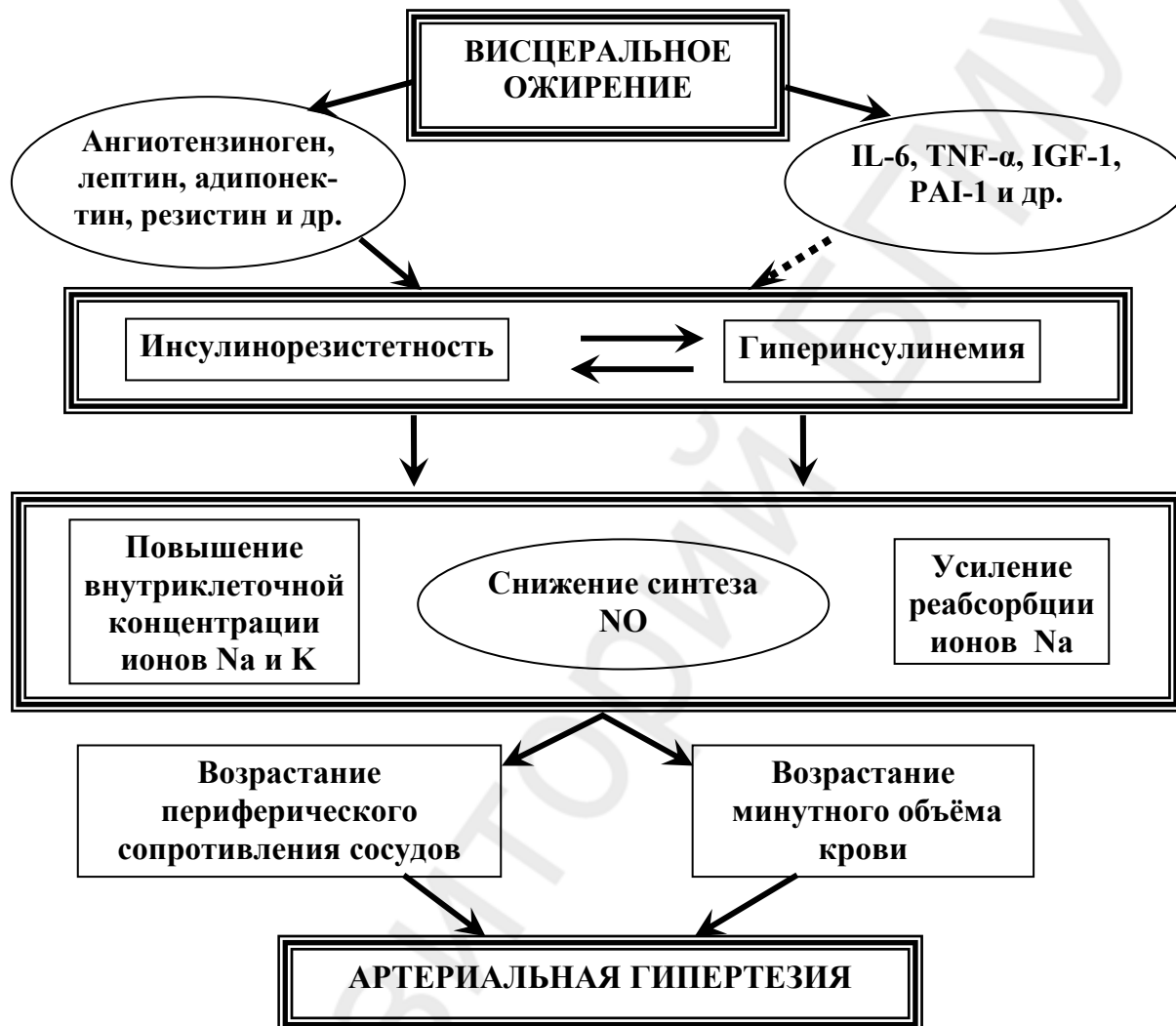


Рис. 2. Влияние висцерального ожирения на развитие артериальной гипертензии

Общепринято, что основными органами-мишенями при АГ являются почки, сердце, мозг и сетчатка глаза. Рассмотрим последовательно возможности предупреждения поражения органов-мишеней.

**Поражение почек.** Поскольку диабетическая нефропатия постоянно находится в фокусе внимания диабетологов, тактика ведения пациентов с нефропатией, осложненной АГ, определена и в течение многих лет не подвергается принципиальным изменениям. Препаратами первого выбора являются блокаторы ренин-ангиотензиновой системы: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (И-АПФ) и блокаторы ангиотензина II.

Основные эффекты И-АПФ и блокаторов ангиотензина II:

- снижают тонус эфферентной артериолы клубочка, блокируя действие ангиотензина II;

- снижают внутриклубочковую гипертензию;
- снижают потери гепарансульфата клубочками и уменьшают размер селективных пор мембраны, что сопровождается исчезновением или снижением микроальбуминурии или протеинурии;
- замедляют пролиферацию мезангиума и гипертрофию клубочков;
- обладают системным гипотензивным эффектом;
- снижают риск сердечно-сосудистой летальности.

Согласно современным рекомендациям, при СД, осложненном нефропатией, назначение И-АПФ или блокаторов ангиотензина II целесообразно:

- при выявлении микроальбуминурии или протеинурии при нормальном артериальном давлении;
- выявлении артериальной гипертензии (препараты первого выбора, возможно сочетание с препаратами других групп).

**Поражение сетчатки.** По данным исследований, посвященных оценке риска прогрессирования диабетической ретинопатии, наряду с хронической гипергликемией важную роль в профилактике прогрессии ретинопатии играет поддержание нормальных показателей артериального давления, т. к. артериальная гипертензия приводит к нарушениям гиперперфузии сетчатки с развитием гиперперфузии и высокого гидравлического давления. Названные изменения развиваются при нарушении барорецепторной чувствительности сосудов к изменению артериального давления на фоне длительной гипергликемии и приводят к механическому воздействию на стенки сосудов сетчатки, вызывая повышение риска их повреждения. Аналогичные процессы происходят за счет контррегуляции при тромбозах и ишемии сетчатки.

При повышении АД до 140/90 мм рт. ст. при СД 1 ускорялась прогрессия ретинопатии, при этом более жесткая корреляция была выявлена с диастолическим АД. По данным исследования Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), наличие в дебюте СД 1 манифестной АГ приводило к повышению риска прогрессии ретинопатии до пролиферативной стадии на 91 % по сравнению с нормотензивной группой при равноценных показателях гликемического контроля. В этом же исследовании было определено, что минимальный риск прогрессии ретинопатии отмечен в группе с диастолическим АД менее 75 мм рт. ст. При СД 2 повышение АД также достоверно увеличивало риск макулопатии.

В классическом исследовании по СД 2 UKPDS 50 доказано, что при систолическом АД более 140 мм рт. ст. риск ретинопатии в 3 раза выше по сравнению с группой, где АД < 125 мм рт. ст. В этом же исследовании определено, что лечение И-АПФ каптоприлом и бета-блокатором атенололом при снижении АД с 160/94 до 144/82 мм рт. ст. привело к снижению количества больных с ретинопатиями на 34 % в течение 7 лет и на 47 % через 9 лет. В результате потребность в проведении лазерной фотокоагуляции уменьшилась на 35 %.

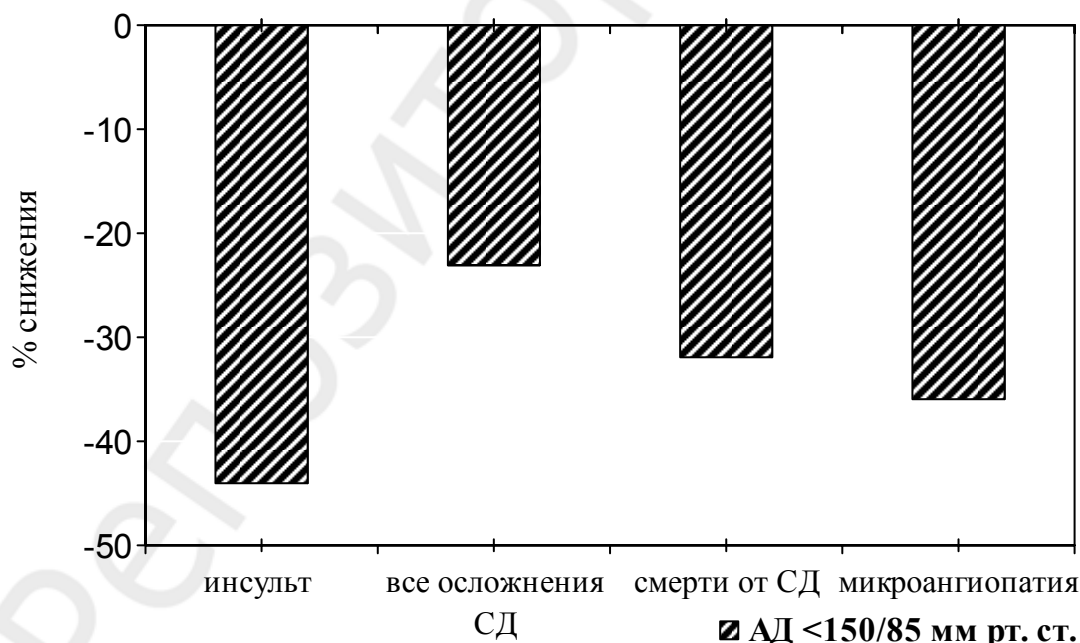
**Поражение сердца (сердечно-сосудистая патология).** Характерными для АГ гипертензионными поражениями сердца являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), сердечная недостаточность, сердечные аритмии.



На основании проведенных исследований выявлены определенные отличия ИБС при СД от общей популяции:

- ИБС при СД развивается в более молодом возрасте;
- отмечается высокая частота «немых» ишемий миокарда и инфаркта миокарда;
- исчезает протективный эффект женского пола при оценке риска ИБС;
- женщины с СД имеют риск фатальной ИБС, на 50 % превышающий значения для мужчин;
- в развитии ишемии миокарда наряду с нарушением магистрального кровотока имеет значение микрососудистая ишемия, обусловленная микроангиопатическим поражением;
- смертность после коронарной интервенции существенно превышает значения общей популяции.

Ставшее классическим исследование UKPDS, завершённое при СД 2 в 1998 г., выявило возрастание риска инфаркта миокарда с ростом уровня гликозилированного гемоглобина и систолического артериального давления (САД) на 16 % ( $p < 0,052$ ) в группе традиционного лечения по сравнению с группой интенсивной терапии, цели которой сегодня явно не достаточны (гликемия натощак менее 6 ммоль/л и АД менее 150/85 мм рт. ст. [UKPDS 38] (рис. 3). Аналогичные высоко достоверные результаты снижения риска развития сердечно-сосудистой патологии были получены в исследовании STENO-2, результаты которого были опубликованы позже и имели более жесткие целевые критерии (гликозилированный гемоглобин менее 6,5 %; АД менее 130/80 мм рт. ст.).



UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS 38). BMJ. 1998;317:703-713.

Рис. 3. UKPDS: результаты поддержания АД < 150/85 мм рт. ст. при интенсивном контроле гликемии

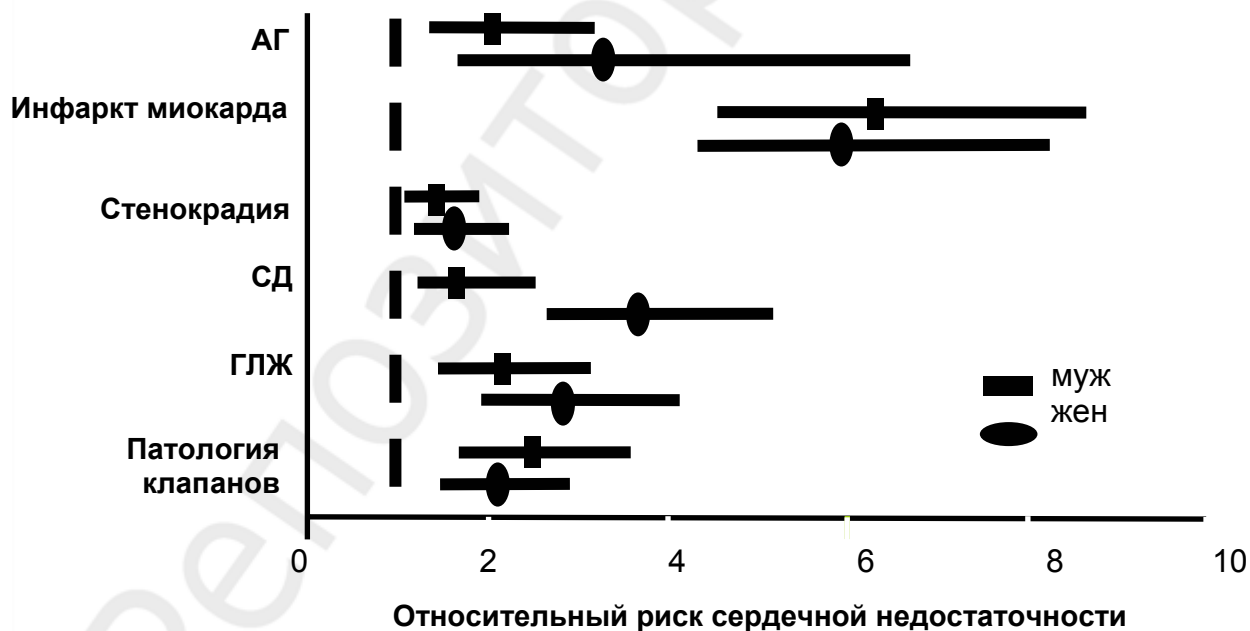
Роль «микрососудистой ишемии» миокарда при СД в формировании прогноза больных ИБС доказана исследованиями DEBATE II и DESTINI, в которых убедительно продемонстрировано, что адекватное расширение стенозиро-

ванной коронарной артерии у большой части больных не может гарантировать хорошие отдаленные клинические результаты, а исходы зависят от восстановления микроциркуляции. Сохраняющиеся после адекватной ангиопластики нарушения коронарного резерва у 21–31 % могут быть результатом травматизации эпикардиальных артерий, коронарной микроэмболизации с активацией воспалительного ответа, нарушения баланса между вазоконстрикторными и вазодилатирующими субстанциями, что может быть следствием как микроангиопатии, так и АГ.

ГЛЖ (концентрическая ГЛЖ, эксцентрическая ГЛЖ, концентрическое ремоделирование левого желудочка) развивается в несколько раз чаще при сочетании СД и АГ по сравнению с АГ без СД, особенно при СД 2, и сопровождается негативизацией сердечно-сосудистого прогноза.

Аритмии сердца, проявляющиеся экстрасистолией, фибрилляцией предсердий, тахикардией, в том числе пароксизмальной, являются следствием микрососудистой ишемии миокарда, фиброза миокарда на фоне ГЛЖ, нарушения перфузии миокарда, поражения нервных пучков вследствие развития диабетической вегетативной нейропатии. Аксиомой кардиологии является факт повышения риска сердечно-сосудистой летальности при развитии сердечных аритмий.

И, наконец, сердечная недостаточность — финальная стадия дисфункции миокарда, являющаяся проявлением нарастающей систолической и диастолической дисфункций миокарда; встречается при СД в 2–3 раза чаще, чем без СД. Так, Фрамингемское исследование называет СД фактором риска сердечной недостаточности, наиболее выраженным у женщин (рис. 4).



Wilson PWF. *Am J Cardiol.* 1997;80(9B):3J-8J.

Рис. 4. Относительный риск сердечной недостаточности (Фрамингемское исследование)

**Поражение мозга** (мозговой инсульт — субарахноидальное кровоизлияние, геморрагический инсульт, ишемический инсульт или инфаркт мозга) — патология, жестко ассоциированная с АГ, особенно при СД. По данным East-

West Study, частота развития инсульта у лиц с наличием в анамнезе сердечно-сосудистой патологии и СД в 3 раза превышает значения в группе аналогичного возраста без СД. Данные результаты получены и в исследовании MRFIT, в котором выявлена связь развития инсульта, САД и ДАД. Максимальное влияние на риск развития инсульта оказывало САД более 151 мм рт. ст., повышающее риск инсульта в 8 раз. Риск смерти от инсульта при СД в 2,8 раза превышал данные по группе без СД, при этом наиболее часто причиной смерти являлся ишемический инсульт, который является следствием атеросклеротического поражения и микроангиопатии сосудов мозга. По отношению к инсульту не регистрируется повышенный риск развития инсульта при СД у мужчин, что ассоциировано с повышением относительного риска развития инсульта у женщин. С другой стороны, в исследовании UKPDS доказано, что интенсивный контроль гликемии через 14 лет приводит к снижению риска развития инсультов на 12 %,  $p = 0,035$ .

## **Особенности артериальной гипертензии при сахарном диабете. Целевые уровни артериального давления при сахарном диабете**

В течение последних десятилетий проведено огромное количество исследований, посвященных проблеме АГ и СД. В результате были выявлены следующие особенности АГ при СД:

- сочетание АГ с поражением органов-мишеней, осложняющим течение патологического процесса (микроальбуминурия, кровоизлияния в сетчатку и стекловидное тело, ГЛЖ, нарушение функции сердца, сниженная эластичность и увеличенная жесткость сосудов вследствие проградияентного развития атеросклероза);
- сочетание с другими факторами риска развития и прогрессии сердечно-сосудистой патологии: ожирением, гиперлипидемией, гиперурикемией, эндотелиальной дисфункцией и др.;
- гиперинсулинемия и ИР, характерные для СД 2, способствуют активации симпатического тонуса;
- частое нарушение суточного профиля артериального давления в виде недостаточного снижения АД в ночные часы (нон-дипперы);

- при СД чаще регистрируется склонность к ортостатической гипотензии, что обусловлено развитием вегетативной нейропатии и затрудняет выбор терапии;
- частота регистрации изолированной систолической артериальной гипертензии превышает значения общей популяции;
- высокую частоту выявления натрий-объемзависимого характера АГ.

Таким образом, существует несомненная связь между СД, АГ и осложнениями, повышающими риск негативных сердечно-сосудистых исходов. Многочисленные исследования по контролю гликемии свидетельствуют, что изолированный контроль уровня глюкозы не способен в достаточной степени уменьшить серьезные сердечно-сосудистые исходы, поэтому комплексная терапия СД должна включать воздействия на различные компоненты или управляемые факторы риска, к которым относится и АГ.

В исследованиях SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), HOT (Hypertension Optimal Treatment), UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes), RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II antagonist Losartan) и многих других неоспоримо доказана облигатная необходимость поддержания строго гликемического контроля.

Выявленные риски сочетания АГ и СД позволили Европейскому сообществу кардиологов и Европейскому сообществу по артериальной гипертензии при стратификации факторов риска определить наличие АГ при СД в группу очень высокой степени риска (риск 4) независимо от степени АГ. Целевые значения АД при СД составляют 130/80 мм рт. ст., а при наличии нарушений функции почек или даже микроальбуминурии — менее 130/80 мм рт. ст. Стратегические направления гипотензивной терапии, рекомендуемые при СД и АГ, включают общепринятые:

- постоянную гипотензивную терапию, отказ от курсового лечения, ухудшающего течение АГ;
- предпочтение отдается препаратам 24-часовой продолжительности действия, что позволяет контролировать АД в ранние утренние часы, вызывать плавное и мягкое снижение уровня АД;
- необходимость учитывать влияние гипотензивной терапии на качество жизни.

## **Современные принципы лечения артериальной гипертензии при сахарном диабете**

При выявлении АГ на первом этапе рекомендуется в течение 3 месяцев модификация стиля жизни, направленная на снижение массы тела и ограничение соли в рационе питания. Эти рекомендации основаны на доказательности снижения уровня АД при регрессии массы тела и частом выявлении «соль чувствительной» АГ при СД.

Целесообразность ограничения соли подтверждена в исследовании DASH: доказано, что ограничение соли до 5–6 г в сутки обосновано при нормальном АД, а при АГ количество потребляемой соли не должно превышать 3 г в сутки. Рекомендация по ограничению потребления соли при СД основана на доказательствах повышенной соль-чувствительности, поэтому является обязательной при СД, т. к. ограничение соли повышает эффективность гипотензивной терапии.

Снижение массы тела является эффективным методом снижения АД и достижения компенсации СД, что доказано многочисленными исследованиями и является несомненной и труднодостижимой целью. Согласно многочисленным исследованиям, снижение массы тела на 10 кг приводит к снижению на 20–25 % общей смертности, на 30–40 % смерти от СД, на 10 мм рт. ст. САД и ДАД, на 30–50 % гликемии натощак и на 15 % НвА<sub>1с</sub>, общего холестерина на 10 %, холестерина ЛПНП на 15 %, триглицеридов на 30 %, повышению холестерина ЛПВП на 8 %.

При недостижении целевых уровней АД инициируется медикаментозная терапия. Согласно рекомендациям IDF 2005 г. при сочетании СД и АГ назначаются различные классы гипотензивных препаратов:

- при отсутствии альбуминурии — любой гипотензивный препарат, исключая  $\alpha$ -блокаторы;
- оптимальными препаратами выбора являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (И-АПФ) или блокаторы рецептора ангиотензина II, предпочтение которым отдается в связи с доказанностью снижения риска прогрессии нефропатии и сердечно-сосудистой летальности и позитивного влияния на ИР;
- старт с  $\beta$ -блокаторов рекомендуется при ИБС (стенокардии);
- комбинация  $\beta$ -блокаторов и И-АПФ предпочтительна после инфаркта миокарда;
- комбинация И-АПФ и диуретика предпочтительна при сердечной недостаточности;
- комбинация  $\beta$ -блокаторов и тиазидного диуретика требует дополнительного внимания в связи с возможностью ухудшения метаболического контроля СД.

Многочисленными исследованиями, перечисленными выше, доказана сравнимая гипотензивная эффективность препаратов различных классов и препаратов одного класса, поэтому кроме особенностей клинических проявлений патологии при выборе конкретного гипотензивного препарата следует учитывать его стоимость, переносимость, удобство дозировки.

Наиболее используемые при СД классы гипотензивных препаратов представлены в прил. 2.

### **И-АПФ и антагонисты рецептора ангиотензина II**

Как указывалось выше, И-АПФ и антагонистам рецептора ангиотензина II отдается предпочтение при сочетании СД и АГ, что имеет наиболее высокий уровень доказательности (А):

- при СД, осложненном нефропатией, даже при нормальном уровне АД, т. к. оказывают нефропротективный эффект, связанный не только с гипотензивным действием;
- при СД, осложненном сердечной недостаточностью;
- по снижению проявлений ИР и риска СД (метаболический синдром без манифестного СД).

И-АПФ и антагонисты рецептора ангиотензина II не просто метаболически нейтральны, но и снижают инсулинорезистентность, что ведет к снижению случаев вновь выявленного СД у лиц с факторами риска.

Антагонисты рецептора ангиотензина II обладают оптимальной переносимостью и наряду с перечисленными преимуществами И-АПФ максимально уменьшают ГЛЖ. Данная рекомендация соотносится с общепринятым в настоящее время подходом к выбору гипотензивного препарата, основанным на оценке влияния не только на степень АГ, но и на сопутствующую патологию и поражения органов-мишеней.

### **Диуретики**

Из группы диуретиков при СД и АГ показаны тиазидные и тиазидоподобные, что обусловлено высокой соль-чувствительностью и объем-зависимым характером АГ. Оптимальным считается использование диуретиков в комбинации с И-АПФ или бета-блокаторами. Малые дозы тиазидных диуретиков (гипотиазид до 25 мг/сут) не вызывают выраженных изменений углеводного, липидного, электролитного обмена и нарушений метаболизма мочевой кислоты. Однако предпочтительнее использование тиазидоподобных диуретиков (индапамид, оксодолин), что объясняется их выраженным органопротективным эффектом, возможностью использования при нефропатии и оптимальной переносимостью. Следует помнить, что тиазидные диуретики противопоказаны при диабетической нефропатии. Петлевые диуретики в связи с высокой степенью «привыкания» и последующим снижением эффективности не рекомендуются для коррекции АГ и могут быть использованы в комплексной терапии, например, при формировании отечного синдрома. Доказательной базы по эффективности использования калийсберегающих и осмотических диуретиков при СД нет.

### **Бета-адреноблокаторы**

Бета-адреноблокаторы предпочтительны при наличии признаков сердечной недостаточности, лечении ИБС и в остром постинфарктном периоде. Доказано, что отмена бета-адреноблокаторов при СД у лиц с ишемической болезнью сердца в остром постинфарктном периоде приводит к возрастанию риска смертности в 2 раза (Bezafibrate Infarction Prevention Trial). При СД имеет значение возможность снижения порога чувствительности к гипогликемии, что требует особого внимания к пациенту, особенно в начале лечения. Неселективные бета-адреноблокаторы повышают риск СД вследствие усиления ИР, поэтому нежелательны в терапии СД. Селективные бета-адреноблокаторы лишены указанных недостатков — не вызывают значимых нарушений углеводного и

жирового обмена, повышают чувствительность к инсулину и оказывают нефропротективный эффект, не оказывают негативного влияния на сексуальную функцию у мужчин. Согласно рекомендациям Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) предпочтительными по отсутствию дисметаболического эффекта являются небиволол и каведитол.

### **Альфа-адреноблокаторы**

Альфа-адреноблокаторы не оптимальны при СД, несмотря на благоприятное метаболическое влияние на гликемию, ИР и липидный профиль, т. к. повышают риск сердечно-сосудистой недостаточности и часто вызывают коллапсы. По результатам исследования ALLHAT, назначение альфа-адреноблокаторов привело к повышению риска общей смертности и развития сердечной недостаточности через 2 года после начала наблюдения в группе лиц старше 55 лет, что привело к досрочному прекращению исследования в связи с получением отрицательных результатов. Альфа-адреноблокаторы не следует использовать в терапии у лиц с автономными формами диабетической нейропатии (высокий риск ортостатических коллапсов и нераспознанных гипогликемических реакций). Согласно мнениям отдельных экспертов, группой выбора для альфа-адреноблокаторов остаются пациенты с доброкачественной гиперплазией простаты.

### **Блокаторы кальциевых каналов**

Блокаторы кальциевых каналов метаболически нейтральны. Предпочтение следует отдавать препаратам дигидропиридинового ряда длительного действия, которые показаны для профилактики инсульта при изолированной систолической АГ (уровень доказательности А). Препараты короткого действия не рекомендуется назначать при нестабильной стенокардии, в остром периоде инфаркта миокарда, при наличии сердечной недостаточности, что обусловлено возрастанием риска общей и сердечно-сосудистой смертности. При наличии нефропатии предпочтение должно отдаваться негидропиридиновым антагонистам кальция (уровень доказательности В или С). Антагонисты кальция обеспечивают профилактику инсульта у пожилых людей и при изолированной систолической АГ (уровень доказательности А). Доказано, что антагонисты кальция обладают менее выраженным кардиопротективным эффектом, чем И-АПФ, поэтому рекомендуется их использовать при комбинированной терапии.

### **Препараты центрального действия**

Среди препаратов центрального действия следует отметить группу селективных блокаторов имидазолиновых рецепторов подтипа I<sub>1</sub>, которые в последние годы получают всё более широкое распространение. Это обусловлено получением данных о преимуществах препаратов этой группы, включающих не только блокаду симпатической нервной системы, но и благоприятное метаболическое действие на углеводный обмен, активацию липолиза. К сожалению, доказательная база использования моксонидина и рилменидина в настоящее время недостаточна для уровня рекомендаций А или В. Тем не менее, агонисты имидазолиновых рецепторов I<sub>1</sub> могут быть использованы в комбинированной

терапии АГ при СД до получения доказательности их органопретиктивного действия и влияния на сердечно-сосудистые исходы. Препараты центрального действия — агонисты центральных  $\alpha_2$ -адренорецепторов (клонидин, метилдопа) — не рекомендуется применять при СД для постоянной терапии. Также не рекомендуются для постоянного приема алкалоиды раувольфии и гуанетидин.

Нашей целью являлось представление общей информации о целесообразности и принципах гипотензивной терапии при СД, а не перечисление полного перечня препаратов с указанием их конкретных характеристик, особенностей, дозировок, которые легко могут быть почерпнуты в любой справочной литературе.

## **Комбинированная гипотензивная терапия при сахарном диабете**

По данным UKPDS 38 и 39, три и более препаратов понадобились 31 и 27 % пациентам в группах с начальным назначением атенолола и каптоприла соответственно для достижения АД < 144/82 мм рт. ст. В исследовании INSIGHT необходимость использования двух и трех препаратов составила 38,4 и 6,6 % против 27,6 и 3,1 %; в исследовании LIFE число больных, нуждающихся в комбинированной гипотензивной терапии, составило 92 %, STOP-Hyper-tension — 66 %, ALLHAT — 62 %, HOT — 74 %. При этом высокая частота неудачной монотерапии приводит к «психологической резистентности» больных и врачей при достижении целевых уровней АД, поэтому целесообразно введение более агрессивной стратегии терапии, включающей назначение комбинации 2–5 препаратов, особенно в группах высокого риска. Law и соавт. провели метаанализ 354 исследований для оценки эффективности комбинированных гипотензивных препаратов и выявили целесообразность использования сравнительно низких доз двух-трех различных препаратов перед стандартной дозировкой одного или двух препаратов. Исходя из вышесказанного, в последние годы всё шире используются фиксированные комбинации гипотензивных препаратов (И-АПФ и диуретик, блокатор кальциевых каналов и диуретик и др.). Актуальность использования комбинированной терапии обусловлена тем, что в развитии АГ принимают участие несколько различных патогенетических механизмов и блокада различных факторов, влияющих на повышение АД, может обеспечивать оптимальный гипотензивный эффект при использовании минимальных дозировок лекарственных средств. Низкодозовые фиксированные комбинации гипотензивных препаратов позволяют обеспечить минимизацию побочных эффектов, уменьшить количество и кратность принимаемых таблеток и, следовательно, оптимизировать качество жизни.

Преимущества комбинированной терапии:

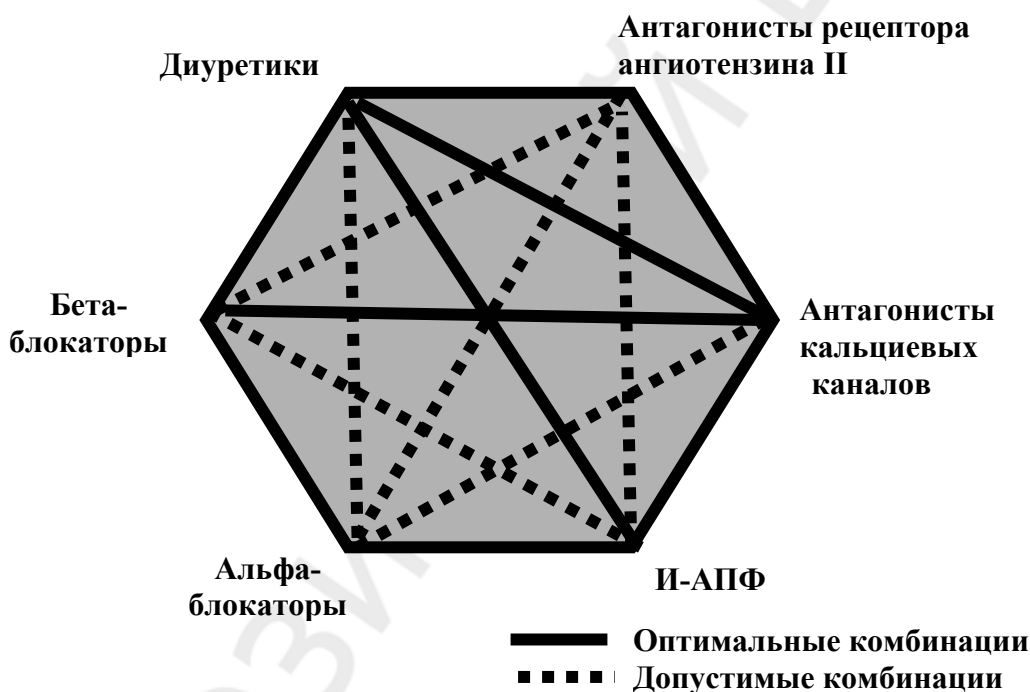
- возможность воздействия на несколько патогенетических механизмов, большая эффективность (синергизм действия) и достижение более быстрого эффекта;
- возможность минимизации доз лекарственных средств и количества таблеток (при использовании фиксированных комбинаций) и улучшение приверженности лечению;



– возможность ослабления побочных эффектов отдельных препаратов.

На рис. 5 приведены возможные комбинации гипотензивных препаратов различных классов. Обоснованность и целесообразность комбинированной терапии привела к созданию фиксированных комбинированных препаратов (И-АПФ + тиазидный диуретик, И-АПФ + антагонист кальция, И-АПФ + тиазидоподобный диуретик, антагонисты рецепторов ангиотензина II + диуретик и др.).

Употребляемыми фиксированными комбинациями являются Энап Н и Энап НЛ (эналаприл+гипотиазид), Экватор (лизиприл+амлодипин), Нолипрел (периндоприл + индапамид). Формирование фиксированных комбинаций основано на результатах многоцентровых исследований, посвященных использованию комбинированной терапии двумя и более препаратами. Комбинация И-АПФ, блокирующих активацию ренин-ангиотензиновой системы, и тиазидовых диуретиков, которые наряду с натрийуретическим эффектом, способствует выведению калия и предупреждению развития гиперкалиемии, возможной при приеме И-АПФ, является одной из патофизиологически обоснованных. С дру-



ESH & ESC Guidelines for management of AH, 2003

гой стороны, длительный прием тиазидных диуретиков приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы, что ликвидируется приемом И-АПФ. При этом комбинированное назначение тиазидного диуретика и И-АПФ ослабляет негативное влияние диуретика на липидный, углеводный и пуриновый обмены. По результатам исследования ALLHAT было доказано, что комбинированное использование И-АПФ (лизиноприла) и тиазидного диуретика (хлорталидона) или блокатора кальциевых каналов (амлодипина) и тиазидного диуретика (хлорталидона) на группе больных СД более 10 000 в течение 4,9 лет обеспечивает адекватный мониторинг АД, степень снижения смертности и риска сердечно-сосудистых осложнений.

Рис. 5. Возможные комбинации гипотензивных препаратов различных классов

Доступными и широкоиспользуемыми фиксированными комбинациями являются эналаприл малеат 10 мг + 25 мг гидрохлортиазида (Энап-Н) и эналаприл малеат 10 мг + 12,5 мг гидрохлортиазида (Энап-НЛ). Это обусловлено оптимальным соотношением качество/цена по сравнению с другими препаратами эналаприла, что подтверждается исследованием С. В. Негоды (сравнение Энапа, Энама, Инворила, Ренитека, Эднита). Из фиксированных комбинаций И-АПФ + тиазидный диуретик доступны следующие комбинации: каптоприл + гидрохлортиазид (Капозид), фозиноприл + гидрохлортиазид, лизиноприл + гидрохлортиазид.

Фиксированная комбинация И-АПФ + тиазидный диуретик обеспечивает выраженный гипотензивный эффект и наиболее эффективна у больных с застойной сердечной недостаточностью и изолированной систолической АГ.

С учетом того, что в большинстве случаев оптимальными при СД обоснованно являются И-АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II, а с учетом высокой степени соль-зависимости АГ при СД из диуретиков предпочтение отдается тиазидоподобным диуретикам, рассмотрим подробнее эффективность фиксированной комбинации И-АПФ и диуретика: Нолипрел (периндоприл 2 мг + индапамид 0,625 мг) (табл. 1).

Таблица 1

**Механизм действия И-АПФ и тиазидоподобных диуретиков**

<b>И-АПФ</b>	<b>Тиазидоподобные диуретики</b>
Блокируют ренин-ангиотензиновую систему	Обладает минимальной диуретической активностью при прямом сосудорасширяющем действии
Эффективны при высокениновой АГ	Минимально выводит калий (не вызывает риск гипокалиемии)
Вызывают расширение артерий и вен	Уменьшает ГЛЖ

Преимуществами тиазидоподобных диуретиков являются:

- метаболическая нейтральность по отношению к липидному и углеводному обмену;
- более выраженный гипотензивный эффект по сравнению с тиазидными диуретиками с преимущественным влиянием на САД (в том числе при изолированной систолической артериальной гипертензии);
- индапамид ретард — единственный препарат группы диуретиков, обеспечивающий суточное действие;
- значимое уменьшение массы левого желудочка за счет уменьшения толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки при незначительном уменьшении диаметра левого желудочка;
- отсутствие диуретического эффекта и влияния на экскрецию калия;
- снижение риска инсульта — следствия гипокалиемии.

Использование периндоприла, включенного в фиксированную комбинацию Нолипрел, основано на значимых доказательствах эффективности данного И-АПФ. Периндоприл обеспечивает не только стабильное и выраженное снижение АД, но и:

- снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у больных со стабильной коронарной болезнью сердца, в том числе сердечно-сосудистой смертности и нефатального инфаркта миокарда;
- снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших инфаркт миокарда и/или процедуру реваскуляризации;
- предупреждает риск повторного инсульта у пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт.

В настоящее время доступны результаты нескольких крупных исследований, посвященных этому препарату. В исследовании REASON (pReTerax in rEgression of Arterial Stiffness in a controlled double-bliNd) доказана эффективность комбинации периндоприла и индапамида по сравнению с монотерапией атенололом. Достигнуто максимальное снижение АД в группе фиксированной комбинации САД до 23,2 мм рт. ст. против 16,2 мм рт. ст. ( $P < 0,001$ ). Особенно значимые различия получены при оценке центрального АД, измеряемого на каротидной артерии. В этом же исследовании проводилась оценка динамики ГЛЖ. Отмечено, что фиксированная комбинация периндоприл + индапамид, по данным эхокардиографии, обеспечивала снижение массы левого желудочка на 13,6 г по сравнению с 4,3 г в группе атенолола, что подтверждает высокую степень органопroteкции указанной комбинации. Аналогичные результаты были получены в исследовании PICXEL (Preterax In a double-blind Controlled study versus Enalapril in LVH). В исследовании STRATHE (STRAtegies of Treatment in Hypertension Evaluation stage II) оценивалась эффективность фиксированной комбинации Нолипрела в сравнении с титрованием доз при монотерапии атенололом, васартаном, лозартаном, амлодипином и пошаговым, ступенчатым добавлением второго и третьего препаратов у 470 пациентов в течение 6–9 месяцев. Выявлены несомненные преимущества фиксированной комбинации (Нолипрела): достижение целевых уровней АД ( $< 140/90$  мм рт. ст.) в группе Нолипрела составило 62 % по сравнению с другими подходами (49 и 47 % соответственно). В то же время, в исследовании STRATHE не выделялась группа больных СД, что было сделано в исследовании с двухфакториальным дизайном ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Penetrax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation), которое стартовало в 2001 г. и включало 11 140 больных СД из 214 районов 20 стран. Больные рандомизированы на 4 группы: 1-я — плацебо + стандартная гипогликемизирующая терапия; 2-я — плацебо + гликлазид MR30 (120 мг); 3-я — стандартная гипогликемизирующая терапия + периндоприл и индапамид; 4-я — периндоприл и индапамид + гликлазид MR. 32 % включенных в исследование пациентов имели макрососудистые осложнения и 10 % — микрососудистые осложнения СД. До включения в исследование 75 % уже получали гипотензивную терапию. Планируемый срок наблюдения — 4,5 года. Окончательные результаты исследования доложены в 2007 г. Снижение АД с  $145/81 \pm 22/11$  до  $137/78 \pm 20/10$  мм рт. ст. было достигнуто уже через 6 недель наблюдения. Отмечено, что лечение комбинацией периндоприла и индапамида обеспечивает снижение общей смертности на 14 %, сердечно-сосудистой смертности на 18 %, крупных сердечно-сосудистых событий на 9 % и всех сердечно-сосудистых событий на 14 %. Но согласно проме-

жуточным результатам снижение АД с  $145/81 \pm 22/11$  до  $137/78 \pm 20/10$  мм рт. ст. было достигнуто уже через 6 недель наблюдения.

Оценка эффективности фиксированной комбинации периндоприла и индапамида при микроальбуминурии при СД 2 была проведена в исследовании PREMIER (PREterax in MIcroalbuminuria rEgRssion). Итоги исследования подтвердили не только гипотензивную преимущественную эффективность комбинации, но и снижение экскреции альбумина по сравнению с эналаприлом.

Рациональность использования комбинации блокатора кальциевых каналов (амлодипина) и И-АПФ (лизиноприла) основана на ряде фармакологических предпосылок и подтверждена несколькими исследованиями.

Предпосылки целесообразности комбинации И-АПФ и антагониста кальция включают:

- И-АПФ нейтрализуют эффект развития периферических отеков на фоне приема антагонистов кальция;
- натрийуретический эффект антагонистов кальция приводит к созданию отрицательного баланса натрия и усилению гипотензивного эффекта И-АПФ;
- И-АПФ нейтрализуют активацию симпатoadренальной системы под влиянием антагонистов кальция (табл. 2).

Таблица 2

#### Механизм действия И-АПФ и антагонистов кальциевых каналов

<b>И-АПФ</b>	<b>Антагонисты кальциевых каналов</b>
Блокируют ренин-ангиотензиновую систему	Блокируют симпатическую нервную систему
Эффективны при высокорениновой АГ	Эффективны при низкорениновой АГ
Вызывают расширение артерий и вен	Вызывают расширение артерий

Комбинированное применение И-АПФ и антагониста кальциевых каналов дигидропиридиновой группы сопровождается более мощным органопротективным эффектом, по сравнению с монотерапией. В исследовании HOT и Syst-Eur доказано более значимое снижение ГЛЖ, частоты регистрации стенокардии и нормализации липидного профиля при снижении кардиоваскулярной смертности. Так, в исследовании ELVERA при впервые выявленной АГ кроме снижения АД было доказано уменьшение толщины комплекса интима-медиа-сонных артерий при использовании комбинированной терапии И-АПФ и дигидропиридинового антагониста кальциевых каналов. Аналогичные результаты были получены в исследованиях ALERT, SELECT и SOLAGE, в которых изучалась эффективность Лотрела (фиксированной комбинации амлодипина 2,5 мг + беназеприл 10 или 20 мг). Гипотензивная активность фиксированной комбинации превышала монотерапию практически в 2 раза, а частота побочных эффектов снижалась на 50 %.

Farsang и соавт. была впервые использована фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла. Основные свойства и преимущества антагониста кальция-амлодипина:

- быстрое достижение целевого уровня АД;

- мягкое начало действия без риска гипотензии;
- длительный период полувыведения (36 ч), что позволяет назначать его 1 раз в сутки;
- не влияет на число сердечных сокращений и ритм сердечной деятельности;
- подтвержденное антиангинальное, антиагрегантное и антиатеросклеротическое действие.
- Основные преимущества лизиноприла:
  - является активным веществом, не имеющим печеночного метаболизма;
  - оказывает органопротективное действие (сердце, головной мозг, почки);
  - длительный период действия (28–36 ч), что позволяет его назначать 1 раз в сутки;
  - гидрофильность лизиноприла не допускает его «утечки» в жировую ткань, что позволяет его использовать у тучных пациентов.

В результате исследования Farsang и соавт. была доказана одинаковая скорость и степень всасывания действующих веществ по сравнению с использованием монотерапии при хорошей и сравнимой переносимости. Более того, в исследовании HAMLET, в котором было проведено сравнение эффективности и безопасности амлодипина (5 мг) и лизиноприла (10 мг) по отдельности и в комбинации, была доказана большая эффективность фиксированной комбинации амлодипин + лизиноприл в снижении систолического давления. При комбинированной терапии с использованием фиксированной комбинации амлодипин + лизиноприл отмечалось достоверное снижение частоты и выраженности такого побочного эффекта как отеки голеней. Частота регистрации других осложнений достоверно не различался в группах сравнения.

В многоцентровом исследовании Kovacs и соавт. получили данные, свидетельствующие о достижении гипотензивного эффекта при минимальных дозах в случае использования фиксированной комбинации.

Кроме того, Abraham и соавт. в исследовании LAURA больных СД и АГ доказали эффективность, метаболическую нейтральность, безопасность и выраженный нефропротективный эффект лизиноприла.

Таким образом, в настоящее время существуют факты, подтверждающие эффективность использования фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов при СД, что должно быть использовано в практической работе.

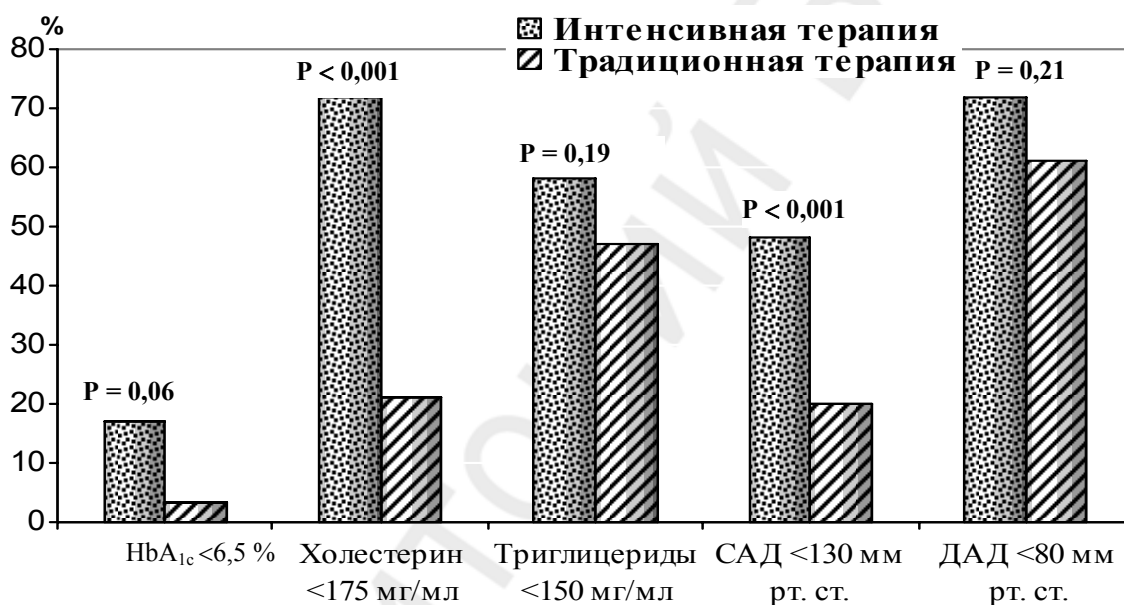
## **Целевые значения компенсации сахарного диабета**

Цели, достижение которых при лечении СД доказательно сопровождается снижением риска развития микро- и макрососудистых осложнений и сердечно-сосудистой летальности, заключаются в следующем:

- АД менее 130/80 мм рт. ст.;
- HbA<sub>1c</sub> < 7 %;
- холестерина липопротеидов низкой плотности < 2,6 ммоль/л (оптимальная цель < 1,8 ммоль/л);

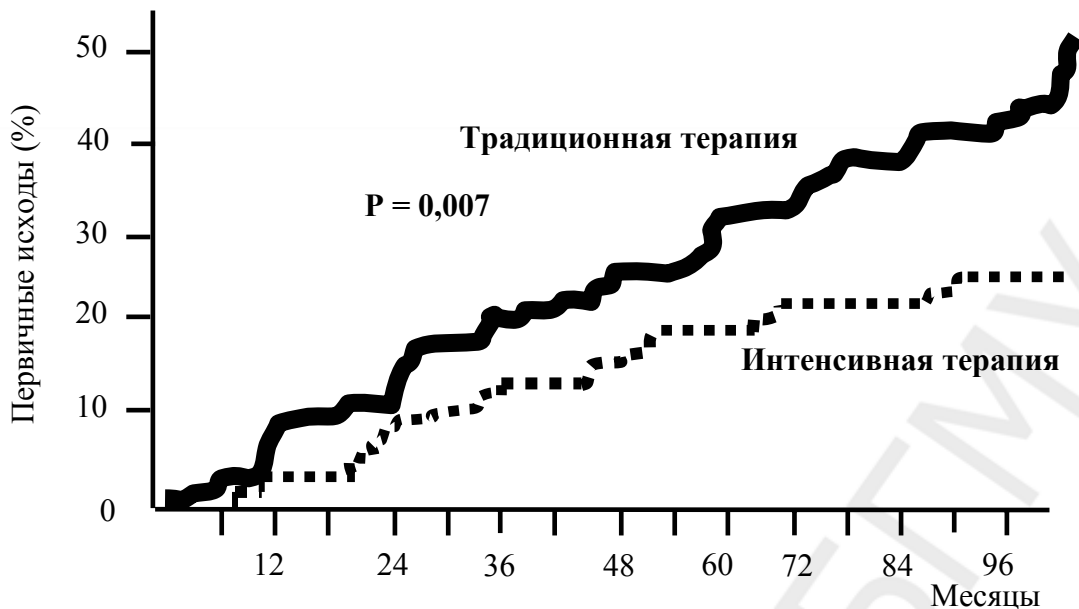
- триглицеридов < 1,7 ммоль/л;
- холестерина липопротеидов высокой плотности более >1,8 ммоль/л для мужчин (для женщин — на 1,2 ммоль/л выше);

Проведенное исследование STENO-2, целью которого была оценка эффективности влияния мультифакториальной интенсивной терапии при СД 2 на снижение конечных оценочных точек сердечно-сосудистой патологии (нефатальные инфаркты миокарда, инсульты, необходимость реваскуляризации и др. хирургических вмешательств, обусловленных ишемическими проявлениями), доказало целесообразность мультифакториального подхода к терапии СД 2. В исследовании доложены результаты наблюдения за 2 группами больных (по 80 человек) в течение 8 лет. Интенсивная терапия включала ограничение в рационе жиров, в том числе насыщенных жиров, физические нагрузки, прекращение курения, назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (или



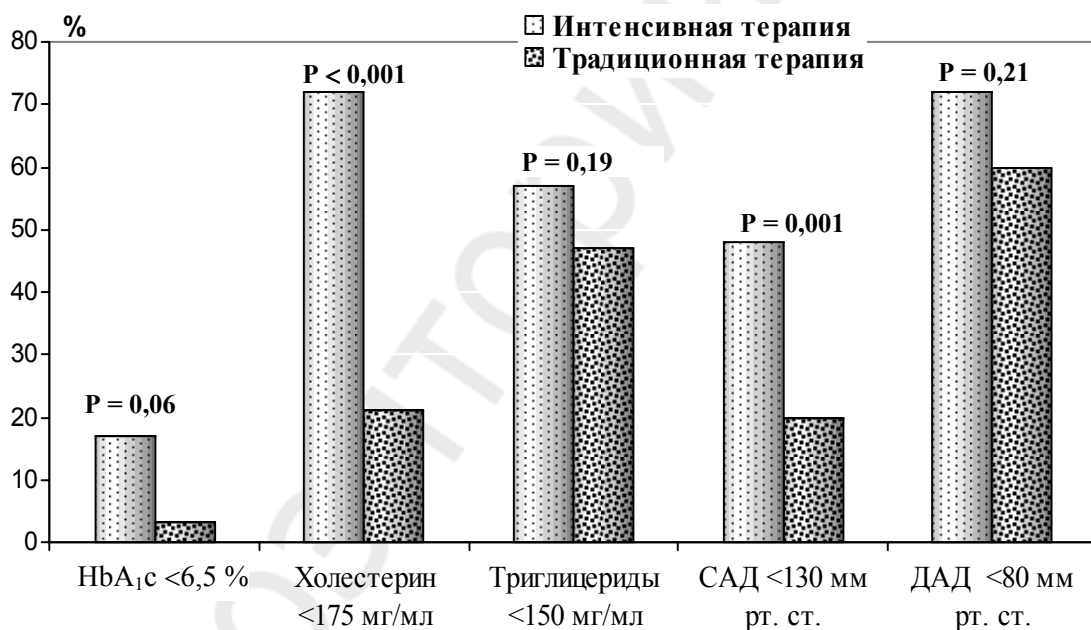
Gaede P et al. *New Engl J Med.* 2003;348:383-393.

антагонистов рецепторов ангиотензина II, аспирина, витаминов и микроэлементов при облигатном достижении компенсации углеводного обмена). Для коррекции артериальной гипертензии также использовались тиазидовые диуретики, блокаторы кальциевых каналов, β-адреноблокаторы, повышенные уровни холестерина или генерализованные дислипидемии корректировались статинами, изолированное повышение уровня ТГ фибратами [15]. В результате отмечено увеличение количества пациентов, достигнувших целевых значений гликемии, АД, липидов в группе интенсивной мультифакториальной терапии по сравнению с группой традиционной терапии (рис. 6). При этом отмечено не только практически 50 % снижение основных конечных точек, перечисленных выше, но и достоверное улучшение исследуемых показателей (гликемии, HbA<sub>1c</sub>, ТГ, ЛПНП, альбуминурии, артериального давления и сердечно-сосудистых исходов — нефатального инфаркта миокарда, стенирования, аорто-коронарного шунтирования, нефатального инсульта, ампутации вследствие ишемии или ангиопластики периферических сосудов) (рис. 7, 8).



\*нефатальный инфаркт миокарда, стенирование, аорто-коронарное шунтирование, нефатальный инсульт, ампутации вследствие ишемии или ангиопластика периферических сосудов.

Gaede P et al. *New Engl J Med.* 2003;348:383-393.



Gaede P et al. *New Engl J Med.* 2003;348:383-393.

Рис. 6. STENO-2: пациенты, достигшие целевых значений

Рис. 7. STENO-2: интенсивный мультифакториальный подход

Рис. 8. STENO-2: первичные сердечно-сосудистые исходы\*

Очевидно, что достижение целевых значений, приведенных выше, весьма сложно в обычной клинической практике и требует значимых усилий не только врачей, но и пациентов. Больные должны быть готовы следовать назначениям, часто посещать врача, постоянно принимать несколько лекарственных препаратов, контролировать уровень гликемии и АД в амбулаторных условиях, чему,

несомненно, должны способствовать Школы для пациентов с СД и АГ и перекрестное обучение больных одним и тем же принципам и навыкам.

## **Антигипертензивная терапия и риск развития сахарного диабета**

Влияние антигипертензивных средств на вероятность развития СД вызывает интерес с позиций высокой распространенности АГ у лиц, имеющих высокий риск развития СД 2 (дисметаболический синдром, нарушенная толерантность к глюкозе, дислипидемия). Существующая доказательная база по оценке эффективности гипотензивных препаратов позволяет определить их метаболическое влияние и риск развития манифестных стадий СД.

Продиабетогенными эффектами обладают тиазидные диуретики при использовании их в высоких дозах (более 50 мг/сут.), что продемонстрировано при сравнительных исследованиях с И-АПФ и антагонистами кальция. Малые дозы тиазидных диуретиков, используемые в базисной терапии АГ, не обладают диабетогенным эффектом, но протективное влияние на риск развития СД 2 не оказывают.

Негативное влияние неселективных бета-адреноблокаторов на риск развития СД доказано в исследовании ARIC: риск СД 2 через 6 лет наблюдений возрос на 28 % по сравнению с группой лиц без гипотензивной терапии. Следует отметить, что селективные бета-адреноблокаторы метаболически нейтральны.

Альфа-адреноблокаторы, как указывалось выше, позитивно влияют на углеводный обмен, обеспечивая снижение инсулинорезистентности, но высокие риски сердечно-сосудистой летальности, доказанные в исследовании ALLHAT, не позволяют рекомендовать препараты этой группы для лечения АГ.

Антагонисты кальция в течение многих лет было принято считать метаболически нейтральными препаратами. В настоящее время завершено несколько исследований (INSIGHT, INVEST), были получены результаты, позволяющие сделать вывод о наличии протективного эффекта у препаратов этой группы по отношению к развитию СД. Например, на 24 % снизился риск развития СД в группе риска при приеме нифидипина GITS по сравнению с диуретиком в течение 3 лет в исследовании INSIGHT. В настоящее время не накоплено достаточного материала, позволяющего окончательно судить о целесообразности использования антагонистов кальция для предупреждения СД.

В настоящее время получены многочисленные доказательства эффективности блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), в частности, И-АПФ и антагонистов рецептора ангиотензина II в профилактике СД. При этом проведенные исследования изначально были основаны на экспериментальных исследованиях, доказавших логичность диабетопротекторного эффекта блокаторов РАС.

Так, было доказано:

- существование локальной РАС в поджелудочной железе человека и возможность влияния на ее эндокринную функцию; клеточные механизмы действия блокаторов РАС на чувствительность тканей к инсулину;



– на экспериментальной модели крыс ZDF (Zucker diabetic fatty) было выявлено значимое повышение экспрессии АПФ, ангиотензин<sub>1</sub>- и ангиотензин<sub>2</sub>-рецепторов в островках поджелудочной железы по сравнению с таковой у худых крыс без СД;

– что высокая экспрессия компонентов РАС коррелирует со структурными нарушениями β-клеток, что проявляется усилением их фиброза и апоптоза, повышенной активностью маркеров окислительного стресса и снижением секреции инсулина;

– что хроническая гиперинсулинемия сопровождается стимуляцией симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, блокадой трансмембранных ионообменных механизмов с повышением содержания внутриклеточного Na<sup>+</sup> и Ca<sup>++</sup>, уменьшением K<sup>+</sup> (увеличение чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям); повышением реабсорбции Na<sup>+</sup> в проксимальных и дистальных канальцах нефрона (задержка жидкости с развитием гиперволемии), задержкой Na<sup>+</sup> и Ca<sup>++</sup> в стенках сосудов с повышением их чувствительности к прессорным воздействиям; стимуляцией пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки (сужение артериол и увеличение сосудистого сопротивления);

– что высокая активность компонентов РАС обуславливает другой патогенетический механизм развития СД 2 — ИР периферических тканей.

Приведенные данные позволили предположить, что блокада активации РАС, способствующей снижению инсулиновой секреции и усилению ИР периферических тканей-мишеней, может оказывать позитивное влияние на метаболизм углеводов и улучшать течение манифестного диабета и/или предупреждать развитие заболевания у лиц с факторами риска.

На первом этапе были проведены исследования, направленные на оценку эффективности блокады РАС в эксперименте, что позволило подтвердить высказанные предположения:

– блокада РАС обуславливает снижение ИР клеточных культур вследствие повышения активности транспортера глюкозы типа 4 (GLUT-4) и активности гексокиназы — ключевого фермента метаболизма глюкозы в мышцах;

– блокаторы РАС (АРА — лозартан) усиливают секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы в клеточной культуре, подвергнутой инкубации в растворе глюкозы в концентрации 16,7 ммоль/л с добавлением ангиотензина II;

– на модели крыс ZDF было продемонстрировано, что блокаторы РАС — периндоприл или ирбесартан — способствуют восстановлению первой фазы секреции инсулина, что сопровождается улучшением архитектоники β-клеток поджелудочной железы (снижение фиброза, усиление пролиферации β-клеток);

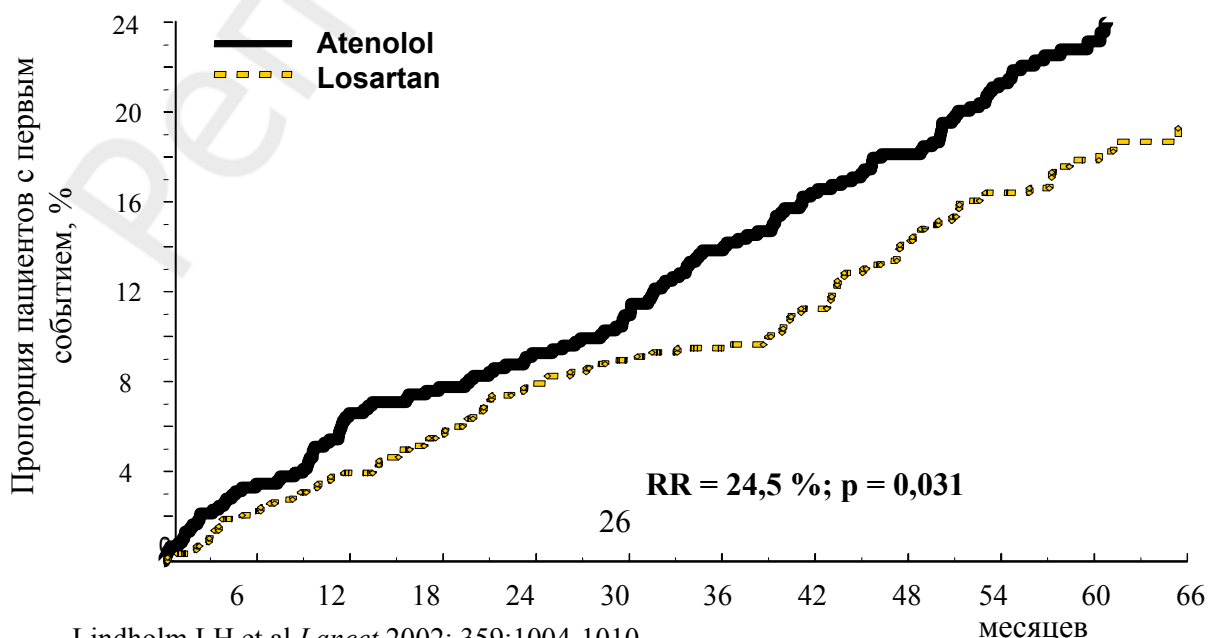
– возможно снижение инсулинорезистентности под влиянием И-АПФ посредством активации системы брадикинин-оксид азота и вовлечения в процесс мембранного транспортера глюкозы GLUT-4;

– телмисартан, в отличие от других Сартанов, обладает дополнительным свойством устранять тканевую ИР, что связано не только с блокадой РАС, но и с дополнительным воздействием на специфические ядерные PPAR $\gamma$ -рецепторы, расположенные в ядрах клеток жировой и мышечной ткани и являющиеся мишенью сахароснижающих препаратов группы тиазолидиндионов.

Далее, диабетопротекторный эффект блокаторов РАС был подтвержден в широкомасштабных клинических исследованиях: Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), Captopril Prevention Project (CAPPP), Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT), Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition (PEACE), Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), Study of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD), International Verapamil-Ttrandolapril Study (INVEST), Losartan Intervention for End Point Reduction (LIFE), Study on Cognition and Prognosis in the Eldery (SCOPE), Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM), Valsartan Antyhypertensive Long Term Use Evaluation (VALUE). В результате отмечено не только абсолютное отсутствие негативного влияния блокаторов РАС на углеводный обмен, но и снижение риска развития СД 2 во всех приведенных исследованиях в достаточно широком диапазоне от 14,0 до 39,6 %.

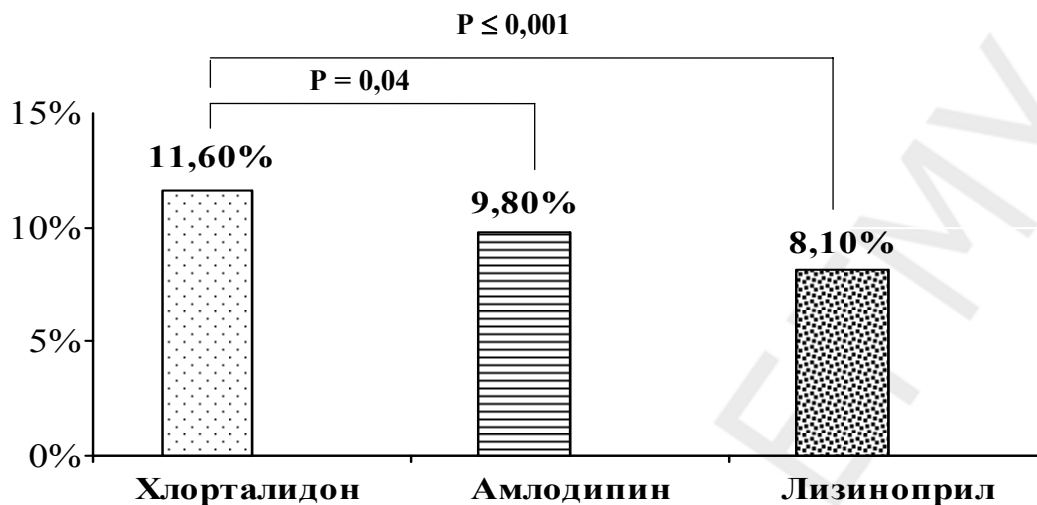
Субанализ исследования CAPPP, проведенный на 10 985 лицах, позволил оценить эффективность каптоприла в сравнении с диуретиками и бета-блокаторами при впервые выявленном СД 2 и снижении риска СД 2 на 14 %, начиная со второго года наблюдения. Аналогичное снижение риска СД 2 (на 15 %) было отмечено в исследовании INVEST (трандолаприл и верапамил по сравнению с  $\beta$ -блокаторами и тиазидовыми диуретиками). При анализе данных о снижении риска СД 2, полученных в исследованиях CAPPP и HOPE, было высказано предположение, что полученный эффект может быть объяснен вазодилаторным эффектом И-АПФ и улучшением периферического кровотока в мышцах и усилением мышечного метаболизма глюкозы, но как указывалось выше, более поздние экспериментальные исследования выявили другие механизмы воздействия И-АПФ на ИР.

Максимальное снижение риска СД 2 было отмечено в исследованиях LIFE (лозартан против атенолола) — на 25 % — и ALLHAT (лизиноприл про-



тив хлорталидона) — на 39,6 % (рис. 9, 10).

Рис. 9. Результаты исследования LIFE при сахарном диабете: сердечно-сосудистая смерть, инсульт, инфаркт миокарда



ALLHAT Officers and Coordinators. *JAMA*. 2002;288:2981-2997.

Рис. 10. Результаты ALLHAT Study: лизиноприл снижает риск развития СД

В исследовании VALUE, длившемся 4 года и включавшем более 15 000 больных артериальной гипертензией, применение валсартана в дозе 80–160 мг/сут привело к достоверному снижению риска развития СД 2 в среднем на 23 % по сравнению с применением амлодипина в дозе 5–10 мг/сут. При этом максимальный «антидиабетический» эффект валсартана проявлялся в группе с наиболее высоким риском развития СД, т. е. у больных старшего возраста с более высоким индексом массы тела, дополнительно получавших тиазиды и  $\beta$ -блокаторы. На 16 % снижался риск развития СД в исследовании SOLVD при приеме эналаприла у лиц с левожелудочковой недостаточностью.

Представляют интерес результаты исследования ASCOT, в котором наблюдались 19 257 пациентов с артериальной гипертензией и не менее чем 3 факторами риска, но без сердечно-сосудистых осложнений, в том числе 923 пациента СД 2. Основная цель исследования — сравнение эффективности влияния терапии амлодипином и периндоприлом по сравнению с ателололом и бендрофлуметиазидом на сердечно-сосудистую летальность в течение 5,5 лет. Исследование было прекращено преждевременно в связи с получением высокодостоверных результатов, свидетельствующих о снижении сердечно-сосудистых событий (фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, инсульт) и инвазивных вмешательств при сердечно-сосудистых катастрофах в группе больных, получавших амлодипин и периндоприл ( $p < 0,0001$ ). Второстепенной целью являлась оценка риска развития СД 2. Снижение частоты случаев впервые выявленного СД 2 была на 30 % ниже в группе пациентов, получавших периндоприл ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, полученные результаты позволяют утверждать, что ИАПФ и блокаторы ангиотензина II оказывают подтвержденный превентивный эффект на развитие СД 2, снижая риск его развития в среднем на 23 %.

В настоящее время проводятся новые широкомасштабные рандомизированные клинические исследования больных АГ с оценкой эффективности препаратов блокаторов АРА, которые обладают рядом преимуществ по сравнению с широко используемыми ныне И-АПФ. К новым долгосрочным исследованиям, изучающим эффективность применения АРА, относятся исследования Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR), Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril; Global Endpoint Trial (ONTARGET), TRANSCEND, которые будут завершены к 2008 г.

Приведенные результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что блокаторы РАС могут быть использованы кроме традиционных целей (снижение АГ и предупреждение сердечно-сосудистой смертности, нефропротективный эффект) для коррекции ИР и предупреждения СД 2, особенно у группы риска.

С учетом широкой распространенности метаболического синдрома, в основе которого лежит инсулинорезистентность, и сопровождающегося АГ, препаратами первого выбора для коррекции АГ должны быть блокаторы РАС, т. к. эти фармакологические средства позволяют наряду с коррекцией гипертензии снизить риск развития СД 2, прогрессии сердечно-сосудистой патологии и смертности от инфаркта миокарда. Широкий спектр лекарственных препаратов, имеющихся в арсенале клиницистов, позволяет сделать рациональный выбор с целью индивидуализации лечения и преодолеть имеющиеся барьеры в назначении длительного лечения.

## Вопросы для самоконтроля

1. Причины особой актуальности проблемы артериальной гипертензии при сахарном диабете.
2. Причины артериальной гипертензии при сахарном диабете типа 1 и типа 2.
3. Влияние артериальной гипертензии на поражение сетчатки (ретинопатии) при сахарном диабете.
4. Влияние артериальной гипертензии на риск развития и прогрессии диабетической нефропатии.
5. Особенности ишемической болезни сердца при сахарном диабете.
6. Роль артериальной гипертензии в развитии инсульта при сахарном диабете.
7. Особенности артериальной гипертензии при сахарном диабете.
8. Целевые уровни артериального давления при сахарном диабете.
9. Современные принципы лечения артериальной гипертензии при сахарном диабете, основанные на международных рекомендациях.
10. Роль ограничения потребления соли и снижения массы тела при сахарном диабете.
11. Основные группы гипотензивных препаратов, используемых при сахарном диабете на основе доказательной медицины.
12. Обоснование целесообразности назначения комбинированной гипотензивной терапии при сахарном диабете.
13. Наиболее часто используемые комбинации гипотензивных препаратов при сахарном диабете.
14. Целевые уровни показателей углеводного обмена и липидограммы при сахарном диабете.
15. Антигипертензивная терапия и риск развития сахарного диабета типа 2.

## Литература

1. *Диагностика и лечение артериальной гипертензии (клинические рекомендации)* // Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 14.04.2006 г. № 273.
2. *Бова, А. А.* Классификация, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Минск : Асобны, 2006. 61 с.
3. *Дедов, И. И.* Сахарный диабет и артериальная гипертензия / И. И. Дедов, М. В. Шестакова // Медицинское информационное агентство, Москва, 2006; 343 с.
4. *Гавриленко, Л. Н.* // Медицина, 2006; 4: 1–6.
5. *Шестакова, М. В.* // Кардиология, 1999; 6: 59–65.
6. *ADVANCE Collaborative Group* // *Diab. Med.*, 2005; 22: 1–7.
7. *American Diabetes Association.* National Diabetes Fact Sheet. Available at [http://www.diabetes.org/main/info/facts/facts\\_natl.jsp](http://www.diabetes.org/main/info/facts/facts_natl.jsp). Accessed November 8, 2002.
8. *Amos A., McCarty D., Zimmet P.* // *Diabet Med.*, 1997; 14: S7–S85.
9. *Asmar R. G., London G. M., O'Rourke M. E., Safar M.* // *Hypertension*, 2001; 38: 922–926.
10. *Asselbergs F. W., Diercks G. F. H., Hillege H. L. [et al]* // *Circulation*, 2004; 110: 2809–2816.
11. *Bakris G. L., Weir M. R., DeQuattro V. [et al]* // *Kidney Int*, 1998; 54 (4): 1283–1289.
12. *Barron H. V., Michaels A. D., Maynard C. [et al]* // *J. Am Coll Cardiol*, 1998; 32: 360–367.
13. *BARI Investigators* // *N. Engl. J. Med.*, 1996; 335: 217–225.
14. *Benson S. C., Pershadsingh H. A., Ho C. [et al]* // *Hypertension*, 2004; 43: 993–1002.
15. *Brenner B. M., Cooper M. E., de Zeeuw D. [et al]* // *N. Engl. J. Med.*, 2001; 345: 861–869.
16. *Brown M. J., Palmer C. R., Castaigne A. [et al]* // *Lancet*, 2000; 356: 366–372.
17. *Carlsson P. O., Berne C., Jansson L.* // *Diabetologia*, 1998; 41: 127–33.
18. *Chan J. C., Tong P. C., Critchley J. A.* // *Semin. Vasc Med.*, 2002; 2: 45–57.
19. *Chase H. P., Garg S. K., Jacson W. E.* // *Ophthalmology*, 1990; 97: 155–159.
20. *Crub J. D., Pressel S. L., Culter J. A. [et al]* // *JAMA*, 1996; 276: 1886–1892.
21. *Dahlof B., Glosse P., Gueret P. [et al]* // *J. Hypertension*, 2005; 23: 2063–2070.
22. *Dahlof B., Edelman J. M., Ibsen H. [et al]* // *Lancet*, 2003; 362: 619–620.
23. *Dahlof B., Devereux R. B., Kjeldsen S. E. [et al]* // *Lancet*, 2002; 359: 995–1003.
24. *Degl'Innocenti A., Elmfeldt D., Hofman A. [et al]* // *J. Hum. Hypertens.*, 2004; 4: 239–247.
25. *Dickstein K., Kjekshus J.* // *Lancet*, 2002; 360: 752–760
26. *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators* // *Lancet*, 2000; 355: 253–259.
27. *Eshed I., Ellis A., Lushmer M. [et al]* // *Endocr. Res.*, 2001; 27: 91–97.
28. *ESH & ESC Guidelines for management of AH* // *J. Hypertension*, 2003; 21: 1011–1053.
29. *Estacio R. O., Jeffers B. W., Gifford N., Schrier R. W.* // *Diabetes Care*, 2000; 23 (suppl. 2): 54–64.
30. *Fogari R., Preti P., Zoppi A. [et al]* // *Am. J. Hypertens.*, 2002; 15: 1042–1049.
31. *Folli F., Saad M. J. A., Velloso L. [et al]* // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 1999; 107: 133–9.
32. *Gaede P., Vedel P., Larsen N. [et al]* // *N. Engl. J. Med.*, 2003; 348: 383–393.
33. *Gasic S., Wagner O. F., Fasching P. [et al]* // *Am. J. Hypertens.*, 1999; 12: 217–221.
34. *Gertsein H. C., Bosch J., Pogue J. [et al]* // *Diabetes Care*, 1996; 19: 1225–1228.

35. *Gillow J. T., Gibson J. M., Dodson P. M. // Br. J. Ophthalmology, 1999; 83: 1083–1087.*
36. *Gitt A. K., Schiele R., Wienbergen H. [et al] // Acta Diabetol, 2003; 40: 5343–5347.*
37. *Global Guidline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. (IDF Clinical Guidlanes Task Forse) // Diabet Med., 2006; 23: 579–593.*
38. *Glycemic control and the risk for coronary heart disease in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Finnish studies. //Ann. Intern. Med., 1996; 124: 127–130.*
39. *Gosse P. // Expert Rev Cardiovascular Ther, 2006; 4 (3): 319–333.*
40. *Gottlieb S., Leor J., Shotan A. [et al] // Am. J. Cardiol, 2003; 92: 1020–1025.*
41. *Gress T. W., Nieto F. J., Shahar E. [et al] // N. Engl. J. Med., 2000; 342: 905–912.*
42. *Gustafsson I., Torp-Pedersen C., Kober L. [et al] // J. Am. Coll. Cardiol., 1999, 34, 83–89.*
43. *Haffner S. M., Alexander CM, Cook TJ [et al] //Arch Intern, 1999; 159(22): 2661–2667.*
44. *Haffner S. M., D'Agostino RI, Mykkanen L [et al] //Diabetes, 1992; 41: 715–722.*
45. *Haffner S. M., Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M // N. Engl. J. Med., 1998; 339: 229–234.*
46. *Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P. [et al] // Lancet, 2000; 356: 359–365.*
47. *Hansson L., Lindholm L. H., Niskanen L. [et al] // Lancet, 1999; 353: 611–616.*
48. *Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S. G. [et al] // Lancet, 1998; 351: 1755–1762.*
49. *Jacob S., Rett K., Henriksen E. J. // Am. J. Hypertens., 1998; 11: 1258–1265.*
50. *Jehn M., Clark J. M., Guallar E. // Diabetes Care, 2004; 27: 2422–2428.*
51. *Julius S., Kjeldsen S. E., Weber M. // Lancet, 2004; 363: 2022–31.*
52. *Kannel W. B., McGee D. L. // JAMA, 1979; 241: 2035–2038.*
53. *Klein R., Moss S. E., Klein B. E. K. [et al] // Ophtalmology, 1989; 96: 1501–1510.*
54. *Kjeldsen S. E. // ESC Congress presentation, 2003; Vienna, Austria: 2573.*
55. *Kudoh A., Matsuki A. // Hypertension, 2000; 36: 239–44.*
56. *Kuusisto J., Laakso M. // Eur. J. Clin. Invest., 1999; 29(suppl 2): 7–11.*
57. *Law M. R. // B. M. J., 2003; 326: 1427–1431.*
58. *Lau T., Carlsson P. O., Leung PS // Diabetologia, 2004; 47: 240–248.*
59. *Lewis E. J., Hunsicker L. G., Clarke W. R. [et al] // N. Engl. J. Med., 2001; 345: 851–860.*
60. *Libby P., Plutzky J. // Circulation, 2002; 106: 2760–2763.*
61. *Lievre M., Gueyffier F., Ekblom T. [et al] INDANA Steering Committee // Diabetes Care, 2000; 23 (Suppl. 2): B65–71.*
62. *Lindholm L. H., Dahlof B., Ibsen H. [et al] // Lancet, 2003; 362: 619–620.*
63. *Lindholm L. H., Hansson L., Ekblom T. [et al] // J. Hypertens., 2000; 18: 1671–1675.*
64. *Lindholm L. H., Ibsen H., Borch-Johnsen K. [et al] // J. Hypertension, 2002; 20: 1879–1886.*
65. *Lindholm L. H., Ibsen H., Dahlof B. [et al] // Lancet, 2002; 359: 1004–1010.*
66. *Lindholm L. H., Persson M., Alaupovic P. [et al] // J. Hypertens., 2003; 21 (8): 1563–1574.*
67. *Lithell H., Hanson L., Skoog I. [et al] // J. Hypertens., 2003; 21: 875–876.*
68. *The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA, 2002; 288: 2981–2997.*
69. *Manton K. G., Stallard E., Liu K. // J. Gerontol., 1993; 48 (Spec Issue): 11–26.*
70. *McCarty M. F. // Med. Hypotheses, 2004; 43: 963–969.*
71. *McGill M., Felton A-M. // Primary Diab. Care, 2007; 1: 49–55.*
72. *Mogensen C. E., Neldman S., Tikkanen I. [et al] // B. M. J., 2000; 321: 1440–1444.*
73. *Morgan T., Anderson A. // Am. J. Hypertens., 2002; 15: 544–549.*

74. *Morgensen C. E., Viberti G., Halimi S. [et al] // Hypertension, 2003; 41: 1063–1071.*
75. *Mourad J. J., Waeber B., Zannad F. [et al] // J. Hypertension, 2005; 23(2): S113.*
76. *Muller C., Neumann F. J., Frenc M. [et al] // Diabetologia, 2004; 47: 1188–1195.*
77. *Nawano M., Anai M., Funaki M. [et al] // Metabolism, 1999; 48: 1248–1255.*
78. *Niklasson A., Hender T., Niskanen L., Lanke J. for the CAPPP Study Group // J. Hypertens., 2004; 22: 645–652*
79. *Nesto R. W. [et al] // Ann Intern Med, 1988; 108: 170–175.*
80. *Palmer B. F. // N. Engl. J. Med., 2002; 347: 1256–1260.*
81. *Panja S., Sailesh S., Kohner E. M. // 36<sup>th</sup> EASD Meeting, Jerusalem, Israel, 200./*
82. *Parker M., Poole-Wilson P. A., Armstrong P. W. [et al] on behalf of the ATLAS Study Group // Circulation, 1999; 100: 1–7.*
83. *Parving H. H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J. [et al] // N. Engl. J. Med., 2001; 345: 870–878.*
84. *Patel A., Joshi R., Colman S. [et al] // J. Hypertension, 2005; 23 (2): S 212.*
85. *Pfeffer M. A., Braunwald E., Moye L. A. [et al] for SAVE Investigators // NEJM, 1992; 327: 669–677.*
86. *Pfeffer M. A., McMurray J. J. V., Velasquez E. J. [et al] // NEJM, 2003; 349: 1893–1906.*
87. *Pinto-Sietsma S. J., Janssen W. M. T., Hillege H. L. [et al] // J. Am. Soc Nephrol, 2000; 11: 1882–1888.*
88. *Puig J. G., Marre M., Kokot F. [et al] // Am. J. Hypertension, 2007; 20: 90–97.*
89. *Roockwood K., Awalt E., MacKnight C., McDowell I. // CMAJ, 2000; 162 (6): 769–772.*
90. *Ryden L., Standl E., Bartnik G. [et al]. // Eur. Heart J., 2007; 28: 88–136.*
91. *Shiuchi T., Gui T. X., Wu L. [et al] // Hypertension, 2002; 40: 329–334.*
92. *Stamler J., Vacaro O., Neaton J. D. [et al] // Diabetes Care, 1993; 16: 434–444.*
93. *Stratton I. M., Kohner E. M., Aldington SJ UKPDS 50 // Diabetologia, 2001; 44: 156–163.*
94. *Tarif N., Bakris S. // Transplantation, 1997; 12 (Issue 11): 2244–2250.*
95. *Tarnow L., Rossing P., Gall M. A., Nielsen F. S., [et al]. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. // Diabetes Care, 1994; 17(11): 1247–1251.*
96. *Tatti P., Pahor M., Byington R. P. [et al] // Diabetes Care, 1998; 21: 597–603.*
97. *The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group // JAMA, 2002; 288: 1981–1997.*
98. *The EUCLID Study Group // Lancet, 1997; 349: 1787–1792.*
99. *The GISEN group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia) Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropaty // Lancet, 1997; 349: 1857–1863.*
100. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Investigators // NEJM, 2000; 342: 145–159.*
101. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // Lancet, 2000; 355: 253–259.*
102. *The ONTARGET/TRANSCEND Investigators // Am Heart J, 2004; 148: 52–61.*
103. *The PEACE Trial Investigators // NEJM, 2004; 351: 2058–2068.*
104. *Tikellis C, Wookey P, Candido R // Diabetes, 2004; 53: 989–997.*
105. *The TROPHY Trial Group // Hypertension, 1997; 30: 140–145.*
106. *Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhger W. H. [et al] // N. Engl. J. Med., 1999; 340: 677–684.*
107. *Vanderpump M. P. J., Tunbridge W. M. G., French J. M. [et al] // Diabet Med, 1996; 13: 741–747.*



108. *Vaughan D. E.*, Rouleau J. L., Ridker P. M. [et al] for HEART Study Investigators // *Circulation*, 1997; 96: 442–447.
109. *Vermes E.*, Tarolif J. C., Bourassu M. [et al] // *Circulation*, 2003 ; 107: 2926–2931.
110. *Waeber B.* // *J. Hypertension*, 2006; 24 (3): S19–27.
111. *Wackers F. J. T.* [et al] // *Diabetes Care*, 2004; 27: 1954–1961.
112. *Webster M. W. I.*, Scott R. S. // *Lancet*, 1997; 350(suppl 1): SI23–SI28.
113. *Wheeldom N. M.*, Viberti G. C., for MARVAL trial: Microalbuminuria reduction with valsartan // Proc 16 Ann Meeting of ASH, 2001.
114. *Wienbergen H.*, Schiele R., Gitt A. K. [et al] // *Am. J. Cardiol*, 2002; 90: 1045–1049.
115. *Wienbergen H.*, Zeymer U., Schneider S. [et al] // *Acta Diabetol*, 2003; 40: 5343–5347.
116. *Wienbergen H.*, Schneider S., Gitt A. K. [et al] // *Am. J. Cardiol*, 2002; 90: 1045–1049.
117. *Wilson P.*, Kannel W. // In: Ruderman N. [et al], ed *Hyperglycemia, Diabetes and Vascular Disease*. // Oxford University Press; 1992. Framingham Heart Study 30-Year Follow-up.
118. *Wingard D. L.* [et al] // In: National Diabetes Data Group, ed // *Diabetes in America*. Washington, DC: NIH; 1995. Publication 95–1468.
119. UKPDS 33. UK Prospective Diabetes Study Group // *Lancet*, 1998; 352: 837–853.
120. UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group // *BMJ*, 1998; 317: 703–713.
121. *Yusuf S.* // *Am. J. Cardiol.*, 2002; 89 (suppl): 18A–26.
122. *Yusuf S.*, Pfeffer M. A., Swedberg K. [et al] // *Lancet*, 2003; 362 (9386): 777–781.
123. *Yusuf S.*, Sleight P., Pogue J. [et al] // *N. Engl. J. Med.*, 2000; 342: 145–153.
124. *Unger T.* // *Am. J. Cardiol.*, 2003; 91 (suppl 1): 28G–34G.
125. *Zimmerman M.*, Unger T. // *Expert Opin Pharmacother*, 2004; 5: 1201–1208.
126. *Zuanetti G.*, Latini R., Maggioni A. P. [et al] // *Circulation*, 1997; 96: 4239–4245.

**КЛАССИФИКАЦИЯ АГ, ИСПОЛЬЗУЕМАЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ  
(приказ МЗ Республики Беларусь от 14.04.2006 г. № 273)**

**Классификация уровней АД, мм рт. ст.**

<b>Категории АД</b>	<b>САД</b>	<b>ДАД</b>
Оптимальное АД	< 120	< 80
Нормальное АД	120–129	80–84
Высокое нормальное АД	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 (ИСАГ)	≥ 140	< 90

**Категории сердечно-сосудистого риска**

<b>Факторы риска, поражение органов мишеней или сопутствующие заболевания</b>	<b>Степени АГ, мм рт. ст.</b>		
	<b>Степень I САД 140–159, ДАД 90–99</b>	<b>Степень II САД 160–179, ДАД 100–109</b>	<b>Степень III САД ≥ 180, ДАД ≥ 110</b>
Нет факторов риска, поражения органов-мишеней, сопутствующих заболеваний	Риск 1 низкий	Риск 2 средний	Риск 3 высокий
1–2 фактора риска	Риск 2 средний	Риск 2 средний	Риск 4 очень высокий
Менее 3 факторов риска и/или поражение органов-мишеней	Риск 3 высокий	Риск 3 высокий	Риск 4 очень высокий
Сопутствующие заболевания или СД	Риск 4 очень высокий	Риск 4 очень высокий	Риск 4 очень высокий

## Критерии стратификации риска

Факторы риска	Поражение органов мишеней	Ассоциированные клинические состояния
<p>Основные:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– мужчины &gt;55 лет;</li> <li>– женщины &gt;65 лет;</li> <li>– курение;</li> <li>– общий холестерин &gt;6,5 мМоль/л или 250 мг/дл;</li> <li>– семейный анамнез ранних ССЗ (у женщин &lt;65 лет, у мужчин &lt;55 лет);</li> <li>– абдоминальное ожирение (окружность талии ≥102 см для мужчин и ≥88 см для женщин);</li> <li>– СРБ (≥1 мг/дл).</li> </ul> <p>Дополнительные факторы риска, негативно влияющие на прогноз больного с АГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– нарушение толерантности к глюкозе (НТГ);</li> <li>– низкая физическая активность (НФА);</li> <li>– повышение фибриногена</li> </ul>	<p>ГЛЖ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ЭКГ: признак Соколова–Лайона &gt;38 мм;</li> <li>– Корнелльское произведение &gt;2440 мм×мс;</li> <li>– ЭхоКГ: ИММЛЖ ≥125 г/м<sup>2</sup> для мужчин и ≥110 г/м<sup>2</sup> для женщин.</li> </ul> <p>УЗ признаки утолщения стенки артерии (толщина слоя интима-медиа сонной артерии ≥0,9 мм) или атеросклеротические бляшки в магистральных сосудах. Небольшое повышение сывороточного креатинина 115–133 мМоль/л (1,3–1,5 мг/дл) для мужчин или 107–124 мМоль/л (1,2–1,4 мг/дл) для женщин, МАУ 30–300 мг/сут; отношение альбумин/креатинин в моче ≥22 мг/г (2,5 мг/мМоль) для мужчин и ≥31 мг/г (3,5 мг/мМоль) для женщин</p>	<p>Цереброваскулярные болезни:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ишемический мозговой инсульт (МИ);</li> <li>– геморрагический МИ;</li> <li>– транзиторные ишемические атаки (ТИА).</li> </ul> <p>Заболевание сердца:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– стенокардия;</li> <li>– коронарная реваскуляризация;</li> <li>– ХСН.</li> </ul> <p>Поражение почек:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– диабетическая нефропатия;</li> <li>– почечная недостаточность (сывороточный креатинин &gt;133 мМоль/л (1,5 мг/дл) для мужчин и &gt;124 мМоль/л (1,4 мг/дл) для женщин);</li> <li>– протеинурия &gt;300 мг/сут.</li> </ul> <p>Заболевание периферических артерий:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– расслаивающая аневризма аорты;</li> <li>– симптоматическое поражение периферических артерий.</li> </ul> <p>Гипертоническая ретинопатия:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– кровоизлияния или экссудаты;</li> <li>– отек соска зрительного нерва.</li> </ul> <p>Сахарный диабет:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– глюкоза крови натощак &gt;7 мМоль/л (126 мг/дл);</li> <li>– глюкоза крови после еды или через 2 ч после приема 75 г глюкозы &gt;11 мМоль/л (198 мг/дл)</li> </ul>

Основные сведения о гипотензивных препаратах, применяемых при СД

Класс препарата	Основные препараты	Преимущества	Недостатки (побочные эффекты) и противопоказания	Доказательная база при СД
И-АПФ	Каптоприл, эналаприл, периндоприл, фозиноприл, квинаприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл и др.	Обладают выраженным нефропротективным и кардиопротективным эффектами, снижают степень ИР, снижают образование ангиотензина II и его пролиферативный эффект	Гипотония, сухой кашель, гиперкалиемия при хронической болезни почек или сердечной недостаточности, анемия, ангионевротический отек. Противопоказания: двухсторонний стеноз почечных артерий, беременность и лактация, гиперкалиемия, нарастание креатинина	CAPPP, ABCD, EUROPA, LAURA, ALLHAT, ASCOT, SAVE, HOPE, PEACE, FACET, EUCLID, UKPDS, GISSI, TRACE, QUIET, TROPHY, ATLAS, SOLVD, INVEST (Уровень доказательности А)
Антагонисты рецептора ангиотензина II	Лозартан, вальсартан, ирбесартан, андесартан, телмисартан и др.	Обладают максимально выраженным кардио- и нефропротективным эффектом, снижают степень ИР, блокируют пролиферативный эффект ангиотензина II, снижают активность симпатической нервной системы. Максимально уменьшают ГЛЖ	Оптимальная переносимость из всех классов гипотензивных препаратов, в том числе И-АПФ. Противопоказания: двухсторонний стеноз почечных артерий, беременность и лактация, гиперкалиемия, нарастание креатинина	LIFE, SCOPE, VALUE, ABCD-2V, OPTIMAAL, VALIANT, CHARM, ELITE, Val-HeFT, CALM, IRMA-2, DETAIL, VAL-Syst, TRENDY, IDNT, RENAAL. (Уровень доказательности А)
Диуретики	Тиазидные: гипотиазид, хлортазид. Петлевые: фуросемид, этакриновая кислота, буфенокс. Тиазидоподобные: индапамид, оксодолин. Калийсберегающие: спиронолактон, триамтрен, амилорид.	Снижают задержку натрия и жидкости, уменьшая степень гиперволемии. Обеспечивают снижение сердечно-сосудистой летальности	Тиазидные: значительно повышают ИР, гиперлипидемию, урикемию; вызывают гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремию. Противопоказания дополняются снижением СКФ менее 40 мл/мин и гиперкальциемией. Петлевые диуретики: кроме указанных недостатков, обладают	MRFIT, SHEP, TOMHS, HAPPY, EWPHE, MRC, LIFE, RALES, NESTOR, ADVANCE, ALLHAT, ARIC, ANBP-2, INSIGHT, MIDAS, STOP-2, VHAS. (Уровень доказательности А)

Класс препарата	Основные препараты	Преимущества	Недостатки (побочные эффекты) и противопоказания	Доказательная база при СД
			<p>ототоксичностью и могут способствовать развитию метаболического ацидоза. Редко применяются для основной терапии АГ, предпочтительны при наличии отечного синдрома.</p> <p>Тиазидоподобные диуретики лишены указанных недостатков, оказывают нефропротективное действие.</p> <p>Калий-сберегающие диуретики при СД в связи с риском гиперкалиемии, особенно при ХПН</p>	
β-адреноблокаторы	Анаприлин, надолол, пиндолол, тимолол, атенолол, дилеволол, бетаксол, бисопролол, метопролол, небиволол, ацетобутол, целипролол, карведилол, лабетолол	Способствуют снижению проявлений сердечно-сосудистой недостаточности, показаны при ИБС и при постинфарктом кардиосклерозе, селективные β-блокаторы обладают нефропротективным эффектом	Наиболее выражены у неселективных β-блокаторов (усиление ИР тканей, риск гипогликемии, усугубление дислипидемии. Противопоказания: выраженная брадикардия, бронхиальная астма или бронхоспастические состояния	CIBIS-II, III, MERFIT-HF, CAPPP, UKPDS, NORDIL, LIFE, CAPRICORN, GEMINI, MIAMI, ISIS-I, AASK. (Уровень доказательности А, В)
α-адреноблокаторы	Празозин, доксазозин, теразозин	Снижают ИР, способствуют нормализации липидного спектра крови. Способствуют нормализации мочеиспускания за счет спазмолитического эффекта при наличии доброкачественной гиперплазии предстательной железы	Ортостатическая гипотензия (коллапс) более чем у 10 % больных, периферические отеки, стойкая тахикардия. Увеличивают риск сердечной недостаточности, поэтому, не смотря на благоприятное влияние на показатели ИР, не являются препаратами выбора при лечении	HALT, ALLHAT. (Уровень доказательности Е)

Класс препарата	Основные препараты	Преимущества	Недостатки (побочные эффекты) и противопоказания	Доказательная база при СД
Антагонисты кальция	Нифедипин, исрадипин, фелодипин, амлодипин, лацидипин, фенилалкиламины, бензотиазепины	Вызывают дилатацию периферических и, в том числе, коронарных сосудов, снижают частоту сердечных сокращений. Метаболически нейтральны	Задержка жидкости (отечность стоп), головные боли, АВ-блокада, застойная сердечная недостаточность, запор. Противопоказания для дигидропиридинов: нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность III–IV, аортальный стеноз, тахикардия. Противопоказания для недигидропиридинов: синдром слабости синусового узла, брадикардия, нарушения АВ-проводимости II–III, острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность III–IV	ALLHAT, FACET, INSIGHT, MIDAS, STOP-2, ASCOT, HOT, ELSA, ABCD, SystEur, SystChaina, NORDIL, INVEST, REGRESS, PREVENT, INDIT, BRILLIANT. (Уровень доказательности А)
Препараты центрального действия	Альфа-метилдофа, гуанфацин, клофелин, рилменидин, моксонидин	Снижают активность симпатической нервной системы и ассоциированную с ней ИР. Агонисты имизадолиновых рецепторов обладают кардио- и нейропротективным эффектом	Сухость во рту, сонливость, головокружение, приливы, ортостатическая гипотония. Противопоказания: синдром слабости синусового узла, АВ-блокада II–III, брадикардия, нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда, сердечная недостаточность III–IV, открытоугольная глаукома	TOPIC (Уровень доказательности С, I)

## Оглавление

Список сокращений.....	3
Актуальность проблемы сочетания сахарного диабета и гипертензии.....	5
Артериальная гипертензия при сахарном диабете: причины, поражение органов-мишеней.....	6
Особенности артериальной гипертензии при сахарном диабете. Целевые уровни артериального давления при сахарном диабете.....	11
Современные принципы лечения артериальной гипертензии при сахарном диабете .....	12
И-АПФ и антагонисты рецептора ангиотензина II .....	13
Диуретики.....	14
Бета-адреноблокаторы .....	14
Альфа-адреноблокаторы.....	14
Блокаторы кальциевых каналов.....	15
Препараты центрального действия.....	15
Комбинированная гипотензивная терапия при сахарном диабете .....	15
Целевые значения компенсации сахарного диабета.....	21
Антигипертензивная терапия и риск развития сахарного диабета.....	23
Вопросы для самоконтроля .....	29
Литература .....	30
Приложение 1 .....	34
Приложение 2 .....	36

Учебное издание

**Мохорт** Татьяна Вячеславовна

# **АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

**Учебно-методическое пособие**

Ответственная за выпуск Т. В. Мохорт  
Редактор А. И. Кизик  
Компьютерная верстка О. Н. Быховцевой

Подписано в печать \_\_\_\_\_. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. \_\_\_\_\_ Уч.-изд. л. \_\_\_\_\_. Тираж \_\_\_\_\_ экз. Заказ \_\_\_\_\_.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусский государственный медицинский университет

ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004; ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.

220030, г. Минск, ул. Ленинградская, 6.