



ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПРОТЕКЦИЯ

Значение нефропротекции при выборе антигипертензивной терапии у пациентов с сахарным диабетом второго типа на основе изучения реактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

О.Ю. Соколов, Н.И. Волкова

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

На основании оценки реактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа в ходе фармакологической пробы с фуросемидом выявлены группы больных с нормальной реактивностью РААС, гипо- и гиперреактивностью РААС. В соответствии с параметрами реактивности РААС проводили выбор режима антигипертензивной терапии. Оценивали показатели гемодинамики, углеводного обмена и функциональной активности почек до и на фоне патогенетически обоснованной антигипертензивной терапии через 180 дней. Полученные результаты свидетельствуют о высокой антигипертензивной активности, стабилизации гемодинамики, улучшении показателей углеводного обмена и нефропротективной активности при дифференцированном назначении антигипертензивных средств с учетом параметров реактивности РААС.

Ключевые слова: антигипертензивные средства, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), сахарный диабет второго типа.

Сложная система взаимосвязей существует между артериальной гипертензией (АГ) и почками. Эта проблема обсуждается учеными уже более 150 лет, и ей посвящены работы ведущих нефрологов и кардиологов мира (R.Bright, F.Volhard, E.M.Тареев, А.Л.Мясников, Н.Goldblatt, B.Brenner, G.London и др.). По современным представлениям, связь между почками и АГ представляется в виде порочного круга, в котором почки являются одновременно причиной развития АГ и органом-мишенью ее воздействия [5]. В настоящее время доказано, что АГ не только повреждает почки, но и резко ускоряет развитие почечной недостаточности [8]. Почки являются третьим по частоте поражения (после миокарда и головного мозга) органом-мишенью для артериальной гипертензии.

В начале XX века, когда отсутствовали эффективные антигипертензивные сред-

ства, все больные злокачественной и тяжелой гипертензией умирали в течение 5 лет от почечной недостаточности [7].

В последнее десятилетие серьезно изменилось отношение к развитию поражения почек при АГ. Раньше преобладало мнение о том, что изменения почек возникают лишь на поздней, «склеротической» фазе заболевания, и что только тяжелая АГ может приводить к развитию терминальной ХПН. В настоящее время мы имеем ситуацию, при которой число пациентов со злокачественной АГ постоянно снижается, а количество больных АГ с ХПН не только не уменьшилось, а напротив — значительно возросло. По данным эпидемиологических исследований, до 15–25 % случаев терминальной ХПН обусловлены АГ, при этом основное значение в развитии гипертензивной нефропатии имеют мягкая и умеренная формы этого заболевания [10].

Тем не менее, первое место в этиологической структуре терминальной ХПН по-прежнему занимает сахарный диабет (СД), в структуре которого до 90% занимают пациенты с диабетом 2 типа, ранее называемого инсулиннезависимым [2].

На рис. 1 представлена структура причин терминальной ХПН в США. Как видно из диаграммы, именно пациенты с АГ и сахарным диабетом, а не с диффузным гломерулонефритом, сегодня составляют основную группу больных, которым необходима почечнозаместительная терапия.



Рис. 1. Структура причин терминальной почечной недостаточности в США [US Renal Data System Am. J. Kidney Dis. 1995, (Suppl.2), 38-50]

Безусловно, терминальная ХПН развивается значительно реже, чем мозговой инсульт, инфаркт миокарда и сердечная недостаточность, являющиеся сегодня основными причинами фатальных исходов у больных с АГ. В то же время высокая затратность методов почечнозаместительной терапии (гемодиализ, трансплантация почек) приводит к тому, что расходы на лечение терминальной ХПН в развитых европейских странах приближаются к 3 % от бюджета, выделяемого на здравоохранение, при увеличении числа пациентов с ХПН за последние 10 лет в 2,5 раза [19]. При этом эффективность этих методов не всегда обеспечивает адекватное улучшение качества жизни и достаточную продолжи-

тельность жизни нефрологических пациентов. В этой связи стратегия нефропротекции представляет собой один из ключевых моментов комплексной терапии АГ и сахарного диабета.

Термин «нефропротекция» или «защита почек от повреждения» в настоящее время обобщает несколько направлений в лечебной тактике врача. С одной стороны, данный термин подразумевает первичную профилактику возникновения патологии почек. К группам потенциально высокого риска формирования поражения почек относятся больные с сахарным диабетом и АГ. С другой стороны, под термином «нефропротекция» понимается торможение прогрессирования уже имеющегося заболевания почек [5].

Ведущая роль системной АГ в развитии склеротических и сосудистых изменений в почечной паренхиме признается практически всеми исследователями, поэтому достижению целевого уровня АД принадлежит одно из главных мест в стратегии нефропротекции [12].

Актуальность поиска препаратов с нефропротективными свойствами продиктована тем, что, в отличие от других органов-мишеней, успешное снижение АД не всегда предотвращает ухудшение функции почек больных АГ.

Так, в исследовании по оценке влияния длительной терапии бета-адреноблокаторами и диуретиками на функцию почек у пожилых отмечено статистически значимое нарастание уровня креатинина, несмотря на контроль АД в соответствии с целевыми значениями [13].

Современные рекомендации по лечению АГ в качестве препаратов выбора для пациентов сахарным диабетом и диабетической нефропатией (ДН) предписывают назначение ингибиторов АПФ. Это связано с тем, что ингибиторы АПФ способны контролировать не только системную, но и внутриклубочковую гипертензию, играющую важнейшую роль в прогресси-

ровании диабетического поражения почек. При этом известно, что у большинства пациентов с сахарным диабетом АГ протекает на фоне снижения активности ренина плазмы крови.

Как показали наши исследования, АГ на фоне гипоренинемии часто сопровождается гиперреактивностью системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Это обстоятельство может являться существенным фактором в механизмах развития заболевания и мишенью для обеспечения антигипертензивной и органопротективной активности ингибиторов АПФ [4]. С другой стороны, можно предположить, что отсутствие гиперреактивности РААС у пациентов с АГ требует назначения лекарственных препаратов других групп. В последние годы установлено, что нарушение работы медленных кальциевых каналов в клетке может служить основой патогенеза АГ [6]. В такой ситуации особое значение приобретает использование антагонистов кальциевых каналов (АКК) для коррекции АГ и защиты органов-мишеней от повреждения.

Цель настоящего исследования: изучить параметры активности и реактивности РААС у больных АГ в сочетании с сахарным диабетом типа 2 с признаками диабетической нефропатии и на основе их анализа разработать способы оптимизации выбора антигипертензивной терапии, направленной на восстановление нормальной реактивности РААС, а также провести клинико-инструментальную оценку эффективности антигипертензивной терапии, направленной на восстановление параметров реактивности РААС, с изучением влияния выбранного режима антигипертензивной терапии на показатели функциональной активности почек и углеводного обмена в изучаемой группе пациентов.

Материалы и методы

В основу работы положены результаты комплексного обследования 192 больных с АГ, сахарным диабетом типа 2 и сочета-

нием этих заболеваний. Показатели реактивности РААС использовали в качестве критериев выбора режима антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и сахарным диабетом типа 2. Среди обследованных больных было 144 пациента, страдающих АГ и сахарным диабетом типа 2 с признакам ДН — основная группа. В качестве контроля обследованы 25 пациентов с АГ, 23 пациента с сахарным диабетом типа 2 без АГ и 17 практически здоровых лиц. Степень тяжести течения сахарного диабета типа 2 выставлялась на основании критериев, предложенных ВОЗ, и у обследованных больных носила среднетяжелый характер. Все больные были сопоставимы по полу, возрасту, длительности и тяжести как АГ, так и сахарного диабета типа 2. У всех пациентов отсутствовали признаки ХПН и серьезные сопутствующие заболевания внутренних органов, способные оказать влияние на динамику изучаемых показателей.

Артериальное давление измерялось по методу Короткова. Параметры центральной гемодинамики оценивали реографическим методом. Функциональное состояние РААС изучали на основании определения базальной активности ренина плазмы, ангиотензина I и концентрации альдостерона в плазме периферической крови радиоиммунным методом, а также на основе исследования показателей реактивности РААС в условиях острой фармакологической пробы с фуросемидом. Для определения концентраций альдостерона плазмы использовали стандартные радиоиммунологические наборы ALDO-RIACT, а концентраций ангиотензина I и ренина плазмы — REN-CT 2 (CIS bio international, France). Для оценки функционального состояния почек проводили исследование суточной экскреции белка с мочой. При отсутствии протеинурии определяли микроальбуминурию, т. е. выделение альбумина в пределах 20-200 мг/л (30-300 мг/сут). Микроальбуминурию оп-

ределяли иммунохимическим хроматографическим методом. Кроме того, проводили радиоизотопную ангиоэнсцинтиграфию с расчетом скорости клубочковой фильтрации. У всех больных определяли концентрацию креатинина, мочевины и электролитов сыворотки крови. Оценку углеводного обмена осуществляли на основании измерения гликемии натощак, через 120 мин после стандартной пищевой нагрузки, глюкозурии и концентрации инсулина в плазме крови. Концентрации инсулина в плазме крови исследовали радиоиммунным методом с помощью стандартного набора РИО-ИНС ПГ-1125 (Белоруссия). У всех обследованных пациентов в соответствии с результатами оценки реактивности РААС проводили антигипертензивную терапию ингибитором АПФ — эналаприлом (эднит) в суточной дозе 5–10 мг, антагонистом кальциевых каналов (АКК) — верапамилом (изоптин SR) в суточной дозе 180–240 мг и их комбинацией. Оценивали влияние антигипертензивной терапии на функциональное состояние почек, активность РААС и углеводный метаболизм. В течение первого меся-

ца исследования пациенты проходили лечение в условиях эндокринологического стационара, в дальнейшем наблюдались амбулаторно, с лабораторным контролем биохимических параметров влияния антигипертензивной терапии через 180 дней от начала лечения. Анализ полученных показателей проводили с помощью программ БИОСТАТ 4.03 и STATISTICA 5.0. Достоверность межгрупповых различий оценивали по *t*-критерию Стьюдента. Достоверность различий между показателями оценивали по критериям Уилкоксона, Манна-Уитни. Полученные различия считали статистически значимыми при значениях критерия $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке исходного функционального состояния почек у пациентов с АГ и СД типа 2 отмечали, что продолжительность диабета в большей степени, чем длительность АГ, влияет на прогрессивное ухудшение работы почек. В то же время АГ, безусловно, приводит к ускорению развития диабетической нефропатии. Результаты исследования приведены в табл. 1.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика функционального состояния почек у пациентов с АГ и СД2 в зависимости от скорости клубочковой фильтрации

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа
СКФ, мл/мин	112,27±9,43	62,28±10,04	152,21±13,2
Длительность СД 2, год	2,88±0,54	8,86±0,25	2,95±0,27
Длительность АГ, год	3,22±0,49	6,07±0,48	9,21±0,52
Протеинурия, мг/сут	980,0±170,0	1560±210,0	705,75±136,8
МАУ, мг/сут	171,4±11,3	230,60±24,16	173,6±10,7
Концентрация креатинина в плазме крови, ммоль/л	79,5±6,6	80,1±7,4	79,2±8,1
Концентрация мочевины в плазме крови, ммоль/л	7,4±0,50	7,2±0,54	6,6±0,63
Концентрация Na в плазме крови, ммоль/л	144,1±1,33	143,3±1,29	147,1±1,13
Концентрация К в плазме крови, ммоль/л	4,12±0,07	4,20±0,03	4,13±0,05

Поскольку в группу обследуемых больных включались только пациенты с ненарушенной азотвыделительной функцией почек, при определении концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови обследуемых больных, получили нормальные величины обсуждаемых показателей.

При оценке скорости клубочковой фильтрации выделяли три группы пациентов: первая группа — с нормальной скоростью клубочковой фильтрации, вторая — с гипофильтрацией и третья — с гиперфильтрацией.

В первую группу включили 16 человек, скорость клубочковой фильтрации у которых колебалась в нормальных пределах ($100\text{--}120$ мл/мин) и в среднем составила $112,27 \pm 9,43$ мл/мин. Вторую группу составили 83 больных с гипофильтрацией со средней величиной скорости клубочковой фильтрации $62,28 \pm 10,04$ мл/мин. В третью группу вошли 45 пациентов с гиперфильтрацией со средней скоростью клубочковой фильтрации $152,21 \pm 13,2$ мл/мин.

Помимо изменений показателей клубочковой фильтрации, клиническими проявлениями нефропатии у больных АГ и сахарным диабетом типа 2 являются прогрессирующая протеинурия и микроальбуминурия. Препараты, снижающие АД, но при этом не влияющие на протеинурию, как правило, не имеют самостоятельного нефропротективного эффекта. Исходя из этого, у больных с АГ и сахарным диабетом типа 2 исследовали суточную мочу для определения количества экскретируемого белка. У 79 пациентов была выявлена протеинурия (1760 ± 280 мг/сут), микроальбуминурия ($180,9 \pm 11,4$ мг/сут.) определялась у 56 обследуемых больных.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что определение экскреции белка является необходимым условием оценки функционального состояния почек у пациентов с АГ и сахарным диабетом типа 2. Из 16 пациентов с нормальными показателями СКФ у 8 была

выявлена протеинурия и у 4 — микроальбуминурия. В этих случаях речь шла, скорее всего, о переходном состоянии от гиперфильтрации к гипофильтрации. При этом изолированная оценка скорости клубочковой фильтрации могла привести к ошибочному заключению о нормальном функциональном состоянии почек у наших пациентов.

В последние годы микроальбуминурия рассматривается не только в качестве предиктора развития ХПН и суррогатной точки в оценке нефропротективного действия антигипертензивных средств, но и как независимый фактор риска развития осложнений АГ [1].

На рис. 2 представлены данные мета-анализа частоты развития осложнений у пациентов с АГ в зависимости от наличия микроальбуминурии.

В ходе оценки активности РААС в нашем исследовании удалось выделить две группы больных с АГ и сахарным диабетом типа 2: с низко- и норморениновым типом АГ. При этом наибольшее число больных имели низкую активность ренина плазмы и только у 23% пациентов наблюдалась нормальная активность фермента.

В то же время нами был выявлен дисбаланс внутри самой РААС. Так, при низкой активности ренина плазмы отмечались нормальные концентрации альдостерона и ангиотензина I, сопоставимые с таковыми у больных с нормальной активностью ренина плазмы. Результаты оценки активности РААС приведены в табл. 2.

При сравнительном анализе уровня АРП и клинических данных выявлялась отчетливая обратная зависимость между АРП и длительностью сахарного диабета типа 2. В то же время не было выявлено значимых взаимосвязей между АРП и длительностью АГ, полом, возрастом и величиной АД.

Для оценки реактивности РААС у пациентов с АГ и сахарным диабетом типа 2 использовали пробу с диуретиком фурос-

семидом, являющимся активатором системы ренин ангиотензин альдостерон.

Исследования показали, что в ответ на прием 40 мг фуросемида в норме выделяется в среднем $1118,4 \pm 96,75$ мл мочи. В соответствии с этим, в зависимости от величины диуреза в ответ на прием фу-

росемида, были выделены три группы больных.

Первая группа, с нормальной диуретической реакцией, — диурез за 4 часа после приема фуросемида находился в пределах величин, полученных у здоровых лиц, и составил в среднем $904,5 \pm 38,6$ мл.

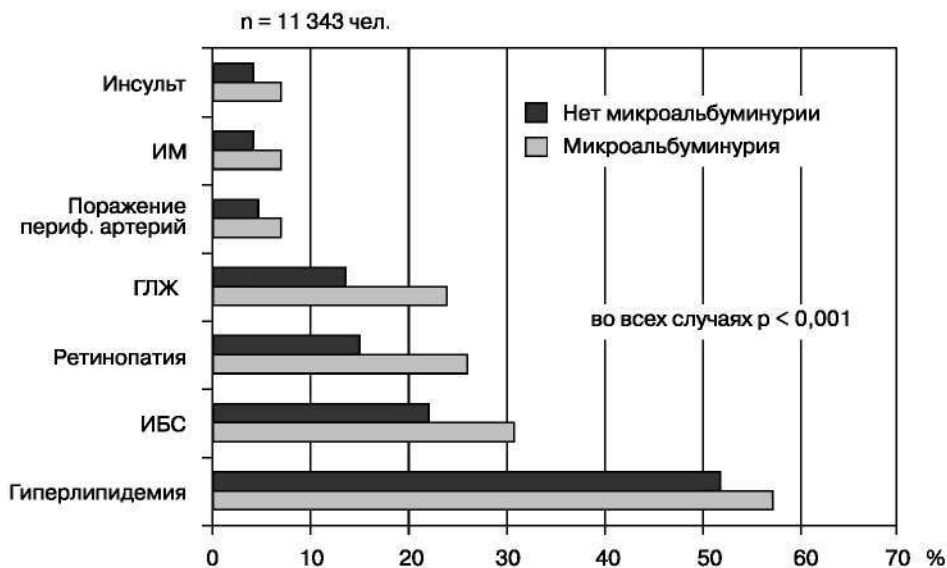


Рис. 2. Частота выявления сопутствующей патологии при АГ в зависимости от наличия микроальбуминурии [Luft, Agraval, J. Cardiovasc. Pharmacol., 1999]

Таблица 2

Базальная активность показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и АД у больных с АГ и СД 2 в зависимости от активности ренина плазмы

Показатели РААС	Все больные	Низкорениновые больные	Норморениновые больные
АРП нг/мл/ч	$1,17 \pm 0,13$	$0,98 \pm 0,06$	$1,60 \pm 0,09^*$
AI нг/мл	$0,54 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,02$	$0,57 \pm 0,04$
АЛД нг/мл	$324,19 \pm 23,23$	$257,70 \pm 15,35$	$409,68 \pm 21,13^*$
САД мм рт.ст.	$186,0 \pm 3,39$	$185,6 \pm 5,4$	$186,6 \pm 4,6$
ДАД мм рт.ст.	$110,7 \pm 1,57$	$109,3 \pm 3,46$	$112,8 \pm 2,7$
СДАД мм рт.ст.	$134,6 \pm 2,11$	$134,9 \pm 5,74$	$135,4 \pm 4,61$

Обозначения: АРП – активность ренина плазмы, AI – ангиотензин I, АЛД – альдостерон, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СДАД – среднединамическое артериальное давление.

Примечание : * – показатели норморениновой группы больных достоверно ($p < 0,001$) отличаются от показателей низкорениновой группы больных.

Вторая группа, с повышенной диуретической реакцией, — диурез существенно превышал нормальные величины и составил в среднем $1758,6 \pm 92,8$ мл. Эти больные были охарактеризованы как больные с гиперреакцией на фуросемид.

И, наконец, в третью группу были включены больные, диурез у которых за 4 часа после назначения фуросемида составил в среднем $483,3 \pm 67,4$ мл, что отражало снижение диуретической реакции в данной группе.

Дальнейший детальный анализ показал, что реактивность РААС после однократного приема фуросемида отличалась в зависимости от величины диуреза и базального уровня активности ренина плазмы.

Контрольные исследования, проведенные у 25 больных АГ без сахарного диабета, показали, что адекватный прирост активности ренина плазмы в ответ на усиление экскреции натрия под влиянием фуросемида составляет 35-40%. В соответствии с этим все пациенты были разделены на три группы в зависимости от типа реактивности РААС.

В первую группу, названную нами «гиперреакторы», были включены пациенты, у которых уровень прироста активности ренина плазмы превышал 40%. Учитывая значительные колебания прироста

активности ренина плазмы в группе «гиперреакторов», мы разделили ее на 2 подгруппы: подгруппа А — 20 больных, прирост активности ренина плазмы у которых в среднем составил $60,1 \pm 7,67\%$, и подгруппа В — 7 больных с приростом активности ренина плазмы в среднем $233,4 \pm 72,1\%$. При наличии невысокого базального уровня активности ренина плазмы отмечали значительную гиперреактивность РААС. Подгруппа В состояла из пациентов с исходной гипоренинемией.

Вторая группа (69 человек) была сформирована из больных, имевших нормальный прирост активности ренина плазмы в ответ на повышенную экскрецию натрия. Данные больные были названы «нормореакторами». В среднем прирост активности ренина плазмы у обсуждаемых больных составил $39,8 \pm 8,72\%$.

И, наконец, в третью группу (48 человек) были включены пациенты, имевшие низкий прирост активности ренина плазмы, составивший в среднем $15,9 \pm 4,26\%$. Больные третьей группы были определены как «гипореакторы».

Динамика основных показателей РААС в зависимости от типа реактивности под влиянием фуросемида представлена в табл. 3.

Исходя из анализа реактивности РААС, выделили три группы больных для прове-

Таблица 3

Динамика показателей РААС в зависимости от типа реактивности на фоне проведения фармакологической пробы с фуросемидом у больных с АГ и СД2

Показатели	1 группа		2 группа	3 группа
	Подгруппа А	Подгруппа В		
АРП исходн.	$0,99 \pm 0,19$	$0,81 \pm 0,09$	$1,68 \pm 0,13$	$1,02 \pm 0,10$
(нг/мл/ч) п/фур.	$1,58 \pm 0,15^*$	$2,63 \pm 0,61^*$	$2,29 \pm 0,16^*$	$1,18 \pm 0,11$
(%) прирост	$60,1 \pm 7,67$	$233,4 \pm 72,1$	$39,8 \pm 8,72$	$15,9 \pm 4,26$
АІ исходн.	$0,58 \pm 0,04$	$0,62 \pm 0,07$	$0,62 \pm 0,09$	$0,59 \pm 0,10$
(нг/мл) п/фур.	$0,69 \pm 0,06$	$0,74 \pm 0,09$	$0,79 \pm 0,06$	$0,78 \pm 0,10$
АЛД исходн.	$218,8 \pm 24,16$	$230,9 \pm 26,58$	$398,8 \pm 22,5$	$392,7 \pm 21,6$
(пг/мл) п/фур.	$290,0 \pm 29,20$	$319,3 \pm 34,21$	$519,4 \pm 29,1^*$	$562,5 \pm 26,3^*$

Примечание: (*) - показатели достоверно ($p < 0,05$) отличаются от исходных

дения патогенетически обоснованной антигипертензивной терапии.

Первая группа больных с гиперреактивной РААС требовала терапии, направленной на подавление системы. В такой ситуации мы считали целесообразным назначение ингибиторов АПФ. Данное предположение было подтверждено результатами фармакологической пробы с эналаприлом.

Во второй группе больных, имевших нормальную реактивность РААС, предполагалось проведение комбинированной терапии, включающей ингибиторы АПФ.

И, наконец, мы считали нецелесообразным назначение ингибиторов АПФ пациентам третьей группы, так как в данном случае отмечали пониженную реактивность РААС. В этой группе отмечалась

положительная реакция на фармакологическую пробу с верапамилом.

Для подтверждения выдвинутых предположений о значении реактивности РААС в реализации эффектов антигипертензивных средств у пациентов с АГ и сахарным диабетом типа 2 проводили патогенетически обоснованное лечение: в первой группе — монотерапия эналаприлом, во второй группе — эналаприлом в комбинации с верапамилом и в третьей группе — монотерапия верапамилом.

Результаты влияния среднесрочной дифференцированной антигипертензивной терапии пациентов с АГ и сахарным диабетом типа 2 на показатели САД/ДАД представлены на рис. 3.

Во всех группах дифференцированное назначение антигипертензивных препара-

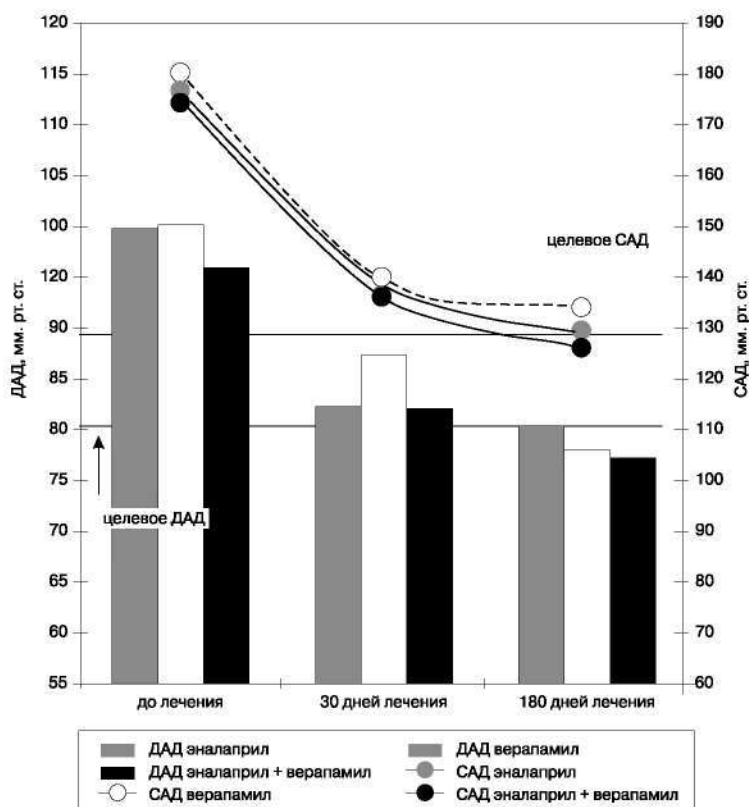


Рис. 3. Динамика показателей САД и ДАД на фоне дифференцированной антигипертензивной терапии пациентов с АГ и СД 2 типа

тов с учетом реактивности РААС сопровождалось достоверным снижением ($p < 0,001$) показателей САД и ДАД уже в течение первого месяца терапии, при этом достигались общепринятые целевые значения САД < 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст.

В дальнейшем на фоне антигипертензивной терапии эналаприлом, верапамилом и их комбинацией, проводимой в течение 6 месяцев, отмечали достижение целевых уровней АД, рекомендуемых для пациентов с АГ и сахарным диабетом. Только при назначении монотерапии верапамилом достигнутые уровни САД достоверно превышали целевые значения для больных АГ и сахарным диабетом.

Важным аспектом оптимального выбора антигипертензивного препарата у пациентов с АГ и сахарным диабетом является влияние на показатели углеводного обмена. При всех вариантах антигипертензивной терапии на фоне неизмененного режима приема таблетированных сахаропонижающих пероральных препаратов в нашем исследовании отмечали улучшение метаболизма глюкозы и снижение уровня инсулина в плазме крови.

При назначении эналаприла отмечали достоверное снижение ($p < 0,001$) концентрации глюкозы натощак ($с 7,47 \pm 0,20$ до $5,98 \pm 0,10$ ммоль/л) и достоверное ($p < 0,001$) снижение концентрации инсулина в сыворотке крови до нормальных значений уже через 30 суток терапии ($с 37,2 \pm 2,71$ до $18,6 \pm 1,58$ мкЕд/мл).

Применение верапамила сопровождалось уменьшением гликемии в плазме крови натощак $с 7,3 \pm 0,122$ ммоль/л до $5,4 \pm 0,105$ ($p < 0,001$), концентрация инсулина в плазме крови снижалась $с 35,4 \pm 2,30$ до $19,7 \pm 2,41$ мкЕд/мл ($p < 0,001$).

В группе получавших комбинированную терапию эналаприлом и верапамилом у пациентов отмечалось субкомпенсированное течение сахарного диабета. При этом на фоне проводимой терапии полная компенсация гликемии наступала к 30

суткам терапии, что сопровождалось достоверным снижением ($p < 0,002$) концентрации глюкозы натощак ($с 6,09 \pm 0,12$ до $5,37 \pm 0,17$ ммоль/л).

Нормогликемические показатели у всех пациентов сохранялись на протяжении всего срока наблюдения.

Кроме того, проводимая терапия во всех группах сопровождалась устранением глюкозурии и существенным снижением суточного диуреза.

Помимо этого нами выявлено модуляторное влияние патогенетически обоснованной антигипертензивной терапии на РААС, что проявлялось в достоверном увеличении АРП и АД у гипорениновых больных при практически неизменных показателях РААС у норморениновых пациентов при всех вариантах терапии. Принимая во внимание, что именно гипорениновые больные обладали наибольшей, патологической реактивностью РААС, становится понятным важное значение модуляторного эффекта антигипертензивной терапии на РААС.

При выборочном проведении фурсемидной пробы у пациентов с исходной гиперреактивностью РААС после 6-месячной терапии эналаприлом и у больных с гипореактивностью при назначении верапамила отмечали восстановление нормальной реактивности РААС при наличии норморенинемии в обеих изучаемых группах.

При анализе влияния дифференцированной антигипертензивной терапии на функциональное состояние почек выявлено отчетливое нефропротективное действие как эналаприла, так и верапамила, что проявилось в модуляторном влиянии на показатели скорости клубочковой фильтрации, достоверном снижении протеинурии и микроальбуминурии уже к 30 суткам терапии.

На рис. 4 представлена динамика изменения скорости клубочковой фильтрации на фоне дифференцированного применения эналаприла, верапамила и их

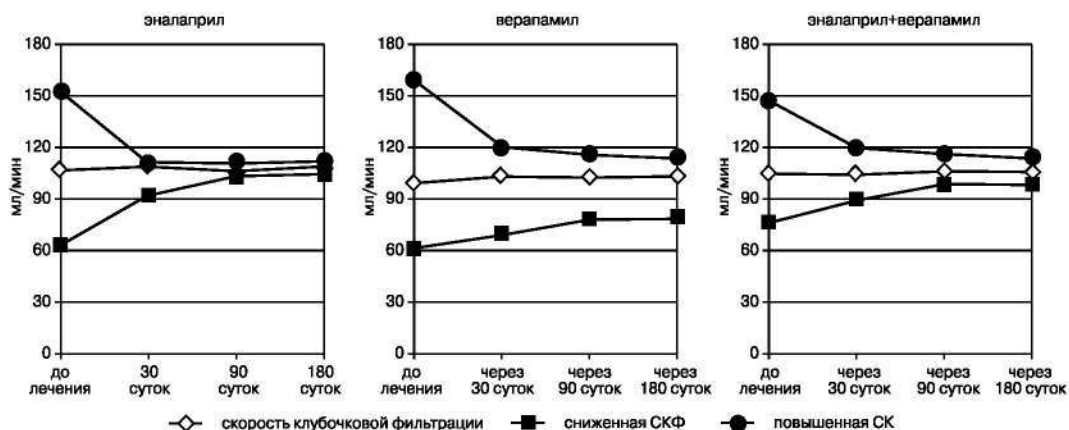


Рис. 4. Динамика СКФ на фоне антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и СД 2 типа

комбинации. Назначение препаратов не влияло на скорость клубочковой фильтрации у пациентов с нормофильтрацией ни в одной группе.

Терапия эналаприлом в группе пациентов с АГ и сахарным диабетом с гипофильтрацией приводила к достоверному повышению ($p < 0,001$) скорости клубочковой фильтрации уже в течение первого месяца терапии, в дальнейшем скорость клубочковой фильтрации продолжала увеличиваться и к 180 суткам лечения достигала в среднем нормальных значений ($103,2 \pm 4,5$ мл/мин). Известно, что увеличение скорости клубочковой фильтрации у больных сахарным диабетом типа 2 является прогностически неблагоприятным, так как чем выше и дольше сохраняется гиперфильтрация, тем быстрее наступает истощение фильтрационной способности почек. На фоне назначения эналаприла получено достоверное ($p < 0,001$) снижение скорости клубочковой фильтрации до нормальных значений ($110,7 \pm 6,34$ мл/мин) у больных с гиперфильтрацией уже к 30 суткам терапии.

Назначение верапамила у больных с гипофильтрацией сопровождалось достоверным повышением ($p < 0,01$) скорости клубочковой фильтрации к 90 суткам терапии, в дальнейшем скорость клубочковой

фильтрации сохранялась на субнормальном уровне. У пациентов с исходной гиперфильтрацией под влиянием терапии верапамилем наблюдали существенное снижение скорости клубочковой фильтрации ($122,1 \pm 7,60$ мл/мин) уже к 30 суткам терапии ($p < 0,002$).

При комбинированной терапии эналаприлом и верапамилем в группе больных с гипофильтрацией отмечали достоверное повышение ($p < 0,01$) скорости клубочковой фильтрации к 90 суткам терапии, при этом были достигнуты практически нормальные значения скорости клубочковой фильтрации ($101,2 \pm 5,1$ мл/мин). Отмечали и достоверное ($p < 0,002$) снижение скорости клубочковой фильтрации у больных с гиперфильтрацией уже к 30 суткам терапии.

На протяжении всего срока наблюдения достигнутые нормальные уровни скорости клубочковой фильтрации сохранялись во всех группах. Стабилизация показателей скорости клубочковой фильтрации сопровождалась достоверным снижением протеинурии ($p < 0,002$) и микроальбуминурии ($p < 0,01$) во всех группах пациентов с АГ и сахарным диабетом типа 2 на фоне дифференцированной антигипертензивной терапии. При этом антипротеинурический эффект был несколько более

выражен в группах, получавших комбинированную терапию ингибиторами АПФ и АКК (рис. 5). Нефропротективная активность верапамила в нашем исследовании была вполне сопоставима с таковой для эналаприла.

Если нефропротективным эффектам ингибиторов АПФ сегодня посвящено огромное количество публикаций, то значение АКК в защите почек от повреждения при АГ явно недооценивается.

Нефропротективные эффекты АКК в значительной степени связаны с влиянием на ауторегуляцию гломерулярного кровотока, поддерживаемого двумя основными механизмами. Один из них — сокращение афферентной артериолы в ответ на увеличение внутригломерулярного давления за счет активируемой растяжением деполяризации мембран гладкомышечных клеток и входа Ca^{2+} . Другой механизм более сложный и определяется канальцево-клубочковой обратной связью — сигнал об изменении состава канальцевой жидкости на уровне плотного пятна передается на афферентный сосуд и приводит к активации потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов [17]. Такая система ауторегуляции почечной гемодинамики позволяет почке поддерживать скорость клубочковой фильтрации в широких пределах колебаний системного АД и регулировать перенос системного АД на капилляры клубочка.

В то же время различные представители АКК по-разному влияют на процессы ауторегуляции почечного кровотока. Так, дигидропиридиновые АКК (дАКК) нарушают естественную способность почек поддерживать этот механизм, приводя к выраженной дилатации афферентной артериолы и, таким образом, к линейной трансмиссии системного АД на капилляры клубочка. Поэтому даже при снижении системного АД гломерулярная гипертензия—гиперфильтрация может сохраняться. В результате, скорость клубочковой фильтрации в начале терапии дАКК остается на достаточном уровне или даже увеличивается, но в дальнейшем снижение функции почек прогрессирует более быстрыми темпами и в экспериментальных, и в клинических условиях [16].

Эти нарушения могут существенно усугубляться при одновременном действии ангиотензина II, в условиях активации системной или почечной РААС, приводя к усугублению гломерулярной гипертензии — важного механизма прогрессирования хронической болезни почек [14]. Именно поэтому дАКК не подходят в качестве монотерапии для решения задач нефропротекции.

С другой стороны, недигидропиридиновые АКК (недАКК), так же, как и ИАПФ, в сравнении с дАКК не нарушают ауторегуляцию клубочкового кровотока,

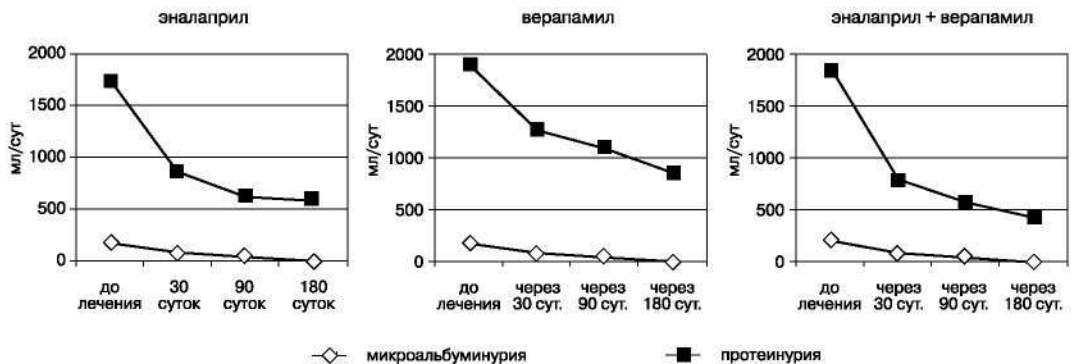


Рис. 5. Динамика СКФ на фоне антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и СД 2 типа

поскольку в меньшей степени влияют на тонус приносящей артериолы [16].

Представления о нефропротективной эффективности различных представителей АКК далеко неоднозначны. В этом отношении наиболее показательной можно считать ситуацию с диабетической нефропатией. Именно для этой почечной патологии характерны нарушения ауторегуляции гломерулярного кровотока, опосредованные Ca^{2+} -каналами L-типа, которые занимают одно из центральных мест в ее развитии и прогрессировании [14].

Дж. Бэкрис и др. показали, что недАКК (верапамил и дилтиазем) близки к ингибиторам АПФ (лизиноприлу) и значительно более эффективны, чем бета-блокаторы по антипротеинурическому действию и замедлению темпов снижения СКФ при среднем периоде наблюдения 63 ± 7 месяцев [11]. В то же время, исадипин приводил к 50%-ному росту протеинурии при ДН на фоне сахарного диабета типа 2 [9]. Несмотря на одинаковую степень снижения АД, снижение протеинурии было более выраженным при применении ингибиторов АПФ (в среднем 45 %) и недАКК, но не нифедипина (в среднем 35 %) [18]. Наконец, в исследовании IDNT (The Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) было отчетливо продемонстрировано, что амлодипин в сравнении с плацебо не дает никаких преимуществ в снижении риска прогрессирования диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом типа 2.

Восстановление нарушенной реактивности РААС у пациентов с АГ и сахарным диабетом типа 2 с диабетической нефропатией, отмечаемое в нашем исследовании на фоне применения верапамила, позволяет рекомендовать применение недАКК на фоне гипореактивности РААС у данной группы больных.

Повышение клинической эффективности данной группы препаратов может быть достигнуто за счет комбинированной терапии АКК и средств, блокирующих РААС

Веским основанием для применения данной комбинации препаратов является существенная роль активации внутрипочечной РААС в прогрессировании хронической болезни почек. В то же время основные биологические эффекты ангиотензина II на клетки нефрона и гладкие мышцы опосредованы изменением концентрации внутриклеточного Ca^{2+} [15]. Поэтому обсуждаемое сочетание лекарств позволяет одновременно снизить локальную продукцию ангиотензина II (за счет действия ингибиторов АПФ) и уменьшить эффекты этой молекулы на пострецепторном уровне за счет действия АКК.

Комбинированная терапия периндоприлом и верапамилем приводила к более быстрому и достоверному увеличению линейной и объемной скорости кровотока во внутрипочечных сосудах при снижении системного АД, что свидетельствует о более значительном снижении постгломерулярного сопротивления [3].

Кроме того, комбинированная терапия ингибиторами АПФ и недАКК имеет хорошие перспективы и может привести к усилению нефропротективного эффекта за счет потенцирования антипролиферативного эффекта, блокады действия эндотелина, снижения проницаемости гломерулярных базальных мембран и протеинурии. Существенное значение имеет и усиление системного антигипертензивного эффекта, который часто необходим при нефрогенной АГ [4].

В настоящее время мы располагаем результатами только небольшого количества работ по сравнительному анализу эффекта комбинированной терапии АКК/ингибиторы АПФ и монотерапии этими препаратами у больных с диабетической нефропатией. Тем не менее, эти исследования позволяют сделать предварительный вывод о потенцировании эффектов и усилении нефропротективного действия сочетания препаратов, блокирующих вход Ca в клетку и снижающих активность РААС.

Так, сочетание ингибиторы АПФ/АКК эффективно для контроля АД при использовании более низких доз препаратов. В нашем исследовании при комбинации эналаприла и верапамила адекватное антигипертензивное действие наблюдалось при снижении суточной дозы ингибиторов АПФ и АКК на 37 и 25 % соответственно по сравнению с дозами, применяемыми при монотерапии этими препаратами. Последнее обстоятельство имеет особое значение, поскольку позволяет снижать риск побочных эффектов от высоких доз препаратов при монотерапии и уменьшать стоимость лечения, наряду с потенцированием желательных эффектов.

Наши данные также свидетельствуют о достоверно более выраженном снижении протеинурии при совместной терапии верапамилем и эналаприлом в сравнении с монотерапией ингибиторами АПФ у больных с диабетической нефропатией на фоне сахарного диабета типа 2.

Выводы

1. Изучение функциональной активности почек у пациентов с АГ и сахарным диабетом типа 2 показало, что развитие процессов органодеструкции с формированием диабетической нефропатии возникает в данной группе больных на ранних стадиях заболевания и требует адекватной терапии в целях профилактики развития хронической почечной недостаточности.
2. Изучение параметров реактивности системы ренин-ангиотензин-альдостерон у пациентов с АГ и сахарным диабетом типа 2 показало наличие на фоне нормо- или гипоренинемии в данной группе больных подгрупп с гипо-, нормо- и гиперреакцией РААС.
3. Для коррекции АГ у пациентов с гиперреактивностью РААС показано назначение эналаприла, при гипореактивности целесообразно применение пролонгированного верапамила. Ком-

бинированная терапия эналаприлом и верапамилем показана в случае нормальной реактивности РААС у пациентов с АГ и сахарным диабетом типа 2.

4. Дифференцированное назначение эналаприла, верапамила и их комбинации пациентам с АГ и сахарным диабетом типа 2 на основе анализа параметров реактивности системы ренин-ангиотензин-альдостерон сопровождается на фоне восстановления нормальной реактивности РААС достижением целевых значений САД/ДАД, улучшением параметров системной гемодинамики, отчетливым нефропротективным действием и корригирующим влиянием на показатели углеводного обмена.

Литература

1. Арутюнов Г.П., Чернявская Т.К., Лукичева Т.И. и др. Микроальбуминурия: клинические аспекты и пути медикаментозной коррекции. *Клин. фарм. и тер.* 1999. № 8, с. 23-28.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Миленская Т.М. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. М.: Медицина. 2001.
3. Добронравов В.А. Современные подходы к диагностике и лечению диабетической нефропатии (пособие для врачей). *Нефрология.* 2003. №2, с. 93-100.
4. Зонис Б.Я., Волкова Н.И., Соколов О.Ю. Влияние эднита на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и функцию почек у больных артериальными гипертониями в сочетании с сахарным диабетом. *Терапевтический архив.* 2000. № 2, с. 53-55.
5. Мухин Н.А. Современная нефропротективная стратегия лечения хронических прогрессирующих заболеваний почек. *Клин. фармакол. тер.* 2001. № 11. С. 58-62.
6. Постнов Ю.В. О роли недостаточности митохондриального энергообразования в развитии первичной гипертензии: нейрогенная составляющая патогенеза гипертензии. *Кардиология.* 2004. №9, с. 18-22.
7. Шестакова М.В., Кутырина И.М. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермен-

- та при заболеваниях почек. *Кардиология*. 2002. №9, с. 27-29.
8. Шульцко Б.И. Артериальная гипертензия 2000. СПб., 2001. — 304 с.
 9. Bakris G., Copley J., Vicknair N. et al. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996. Vol. 50. P. 1641-1650.
 10. Bakris G., Williams M., Dworkin L. et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kid Dis*. 2000. Vol.36. P. 646-661.
 11. Brenner B., Mackenzie H. Nefron mass as a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Int*. 1997. Vol. 52 (Suppl 63). P. 124-127.
 12. Brenner B.M. The history and future of renoprotection. *Kidney Int*. 2003. Vol. 64(4). P. 1163-1167.
 13. Brown M.J., Castaigne A., de Leeuw P.W., et al. Influence of diabetes and type of hypertension on response to antihypertensive treatment. *Hypertension*. 2000. V. 35. P. 1038-1042.
 14. Carmines P.K., Ohishi K., Ikenaga H. Functional impairment of renal afferent arteriolar voltage-gated calcium channels in rats with diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1996. Vol. 98. P. 2564-2571.
 15. Kim S., Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev*. 2000. Vol. 52(3). P. 11-34.
 16. Kvam F., Ofstad J., Iverson B.M. Effects of antihypertensive drugs on autoregulation of RBF and glomerular capillary pressure in SHR. *Am J Physiol*. 1998. Vol. 275. P. 576-584.
 17. Navar L.G. Integrating multiple paracrine regulators of renal microvascular dynamics. *Am J Physiol Renal Physiol*. 1998. Vol. 274. P.433-444.
 18. Weidmann P., Schneider M., Bohlen L. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: An updated metanalysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1995. Vol. 10 (Suppl9). P. 39-45.
 19. Winer N., Sowers J. Vascular compliceance in diabetes. *Curr Diab Rep*. 2003. Vol. 3. P. 230-234.

SELECTION OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS ON THE BASIS OF STUDUING RAAS REACTIVITY

O.Yu. Sokolov, N.I. Volkova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

In pharmacological test with furosemide, there has been evaluated reactivity of renin-angiotensin-aldosterone system in patients with type 2 diabetes mellitus. This allowed us to reveal patients with normal reactivity and with hypo- and hyperreactivity of RAAS. According to parameters of RAAS reactivity the regimens of antihypertensive therapy were developed. Indices of hemodynamics, carbohydrate metabolism and renal activity were evaluated before and after pathogenetically substantiated 180-day antihypertensive therapy through. The results obtained indicate high antihypertensive activity, hemodynamic stabilization, improvement of carbohydrate metabolism and nephroprotective activity under differentiated assignment of antihypertensive drugs based on parameters of RAAS reactivity.

Key words: antihypertensive drugs, renin-angiotensin-aldosterone system, type 2 diabetes mellitus.