

# Лечение артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом и нефропатией: современные возможности блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

О.Д.Остроумова, А.А.Зыкова, А.М.Батутина  
МГМСУ, ММА им. И.М.Сеченова

**Резюме.** Сахарный диабет и артериальная гипертензия – основные факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Диабетическая нефропатия – наиболее частая причина терминальной хронической почечной недостаточности во всем мире, второе место занимает гипертоническая нефропатия. Наиболее ранним клиническим маркером нарушения функции почек является микроальбуминурия. Основное клиническое значение микроальбуминурии заключается в том, что она независимый фактор риска развития как терминальной хронической почечной недостаточности, так и сердечно-сосудистых осложнений.

Контроль артериального давления при помощи гипотензивных медикаментов у больных сахарным диабетом обеспечивает снижение микроальбуминурии и тормозит развитие хронической почечной недостаточности. Обязательными препаратами для лечения больных сахарным диабетом и нефропатией являются блокаторы рецепторов к ангиотензину II и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Комбинация этих двух классов препаратов открывает новые перспективы нефропротекции у данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия сахарный диабет, нефропатия, антагонисты рецепторов к ангиотензину II, ингибиторы АПФ.

## Treatment of arterial hypertension in patients with diabetes mellitus and nephropathy: current potentialities of renin-angiotensin-aldosterone system block

O.D. Ostroumova, A.A. Zyкова, A.M. Batutina

**Summary.** Diabetes mellitus and arterial hypertension are major risk factors of cardiovascular complications. Diabetic nephropathy is the most common cause of end-stage chronic renal failure in the world; next is hypertensive nephropathy. Microalbuminuria is the earliest clinical marker of renal dysfunction. The basic clinical significance of microalbuminuria is that it is an independent risk factor of both end-stage chronic renal failure and cardiovascular complications.

Controlling blood pressure with antihypertensive agents in patients with diabetes mellitus ensures diminished microalbuminuria and retards the development of chronic renal failure. Angiotensin II receptor blockers and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors are essential drugs for the treatment of patients with diabetes mellitus and nephropathy. A combination of these two classes of drugs offers new prospects for nephroprotection in this group of patients.

**Key words:** arterial hypertension, diabetes mellitus, nephropathy, angiotensin II receptor blockers, ACE inhibitors.

В настоящее время в мире более 135 млн людей страдают сахарным диабетом (СД). При этом к 2025 г. прогнозируется, что число таких больных увеличится в 2 раза [1]. СД является одним из главных независимых факторов риска сердечно-сосудистой заболеваемости. Как известно, большинство пациентов с СД умирают от сердечно-сосудистых осложнений, частота которых резко увеличивается у данной категории лиц. Так, эти больные в 4 раза чаще страдают ишемической болезнью сердца (ИБС), чем пациенты без диабета того же возраста, и в 2–3 раза больше подвержены инсультам [2].

У больных СД в 2 раза чаще, чем у остальной популяции, выявляют артериальную гипертензию (АГ) [3]. При этом установлено, что как для мужчин, так и для женщин риск развития АГ тесно связан с исходным уровнем гликемии. Вероятность развития АГ в течение последующих 3–8 лет повышена на 25–40% у пациентов с уровнем гликемии 10–13 ммоль/л на 90-й минуте теста на толерантность к глюкозе в сравнении с теми, у кого этот показатель равен 5,8 ммоль/л [4]. АГ также часто встречается и у больных СД типа 1, у которых она ассоциируется с диабетической нефропатией и коррелирует с продолжительностью диабета (5% за первые 10 лет и 70% за 40 лет).

Через 9 лет после постановки диагноза у каждого 5-го пациента с СД типа 2 развиваются макрососудистые осложнения, и у каждого 10-го – микрососудистые, более половины больных СД умирают от сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие АГ при СД увеличивает риск не только макрососудистых (ИБС, сердечная недостаточность, инсульт), но и микрососудистых (диабетическая ретинопатия, нефропатия) осложнений (рис. 1). АГ значительно увеличивает и без того повышенный риск заболеваемости и смертности у больных СД. Так, у пациентов с АГ и СД типа 2 общая смертность в 4–7 раз выше, чем у пациентов с нормальным артериальным давлением (АД) и без СД [5].

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что уровень АД более строго коррелирует с частотой макросо-

судистых осложнений, чем повышенный уровень глюкозы в крови. Кроме того, полезные эффекты гипотензивной терапии у пациентов без СД распространяются и на популяцию больных СД. Но до опубликования результатов многоцентрового исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) это было подтверждено не на проспективном рандомизированном исследовании, а лишь на ретроспективном анализе подгрупп больных СД в крупных рандомизированных исследованиях.

В известном многоцентровом исследовании Hypertension Optimal Treatment (HOT) среди 19 000 больных АГ было 1500 лиц с СД. Пациентам назначали блокатор кальциевых каналов фелодипин в качестве базовой терапии, с добавлением, при необходимости, β-блокаторов, диуретиков или ингибиторов АПФ. На основании достижения целевого (после лечения) уровня диастолического АД пациенты были рандомизированы на три группы: АД <90 мм рт. ст., <85 мм рт. ст., <80 мм рт. ст. При исследовании популяции в целом были получены небольшие различия в смертности и сердечно-сосудистых осложнениях между тремя группами с разным диастолическим АД, возможно, из-за небольшой разницы АД между группами. Однако среди лиц с СД тот же анализ продемонстрировал значимость поддержания низкого уровня диастолического АД. Так, в группе с конечным диастолическим АД <80 мм рт. ст. сердечно-сосудистых осложнений было в 2 раза меньше, чем в группе с конечным диастолическим АД <90 мм рт. ст. [6].

В плацебо-контролируемом исследовании Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) принимали участие около 4800 пожилых (средний возраст 70 лет) больных с изолированной систолической АГ, в том числе почти 600 пациентов с СД типа 2. Пятилетний риск развития сердечно-сосудистых осложнений уменьшался на 34% в группе активной гипотензивной терапии, по сравнению с плацебо, как для пациентов с СД (95% доверительный интервал 6–54%), так и без диабета (95% доверительный интервал 21–45%). Если учесть тот факт, что при СД исход-



Таблица 1. Клинические проявления диабетической нефропатии

Показатель	Микроальбуминурия 20–200 мкг/мин	Макроальбуминурия (протеинурия) >200 мкг/мин
Длительность СД, годы	5 (СД типа 1) 9,5 (СД типа 2)	18–20 (СД типа 1) 11 (СД типа 2)
Частота АГ (>130/85 мм рт. ст.), %	30–60 (СД типа 1) 40–70 (СД типа 2)	>80 (СД типа 1 и 2)
Гематурия (более 5 эритроцитов в поле зрения), %	15–30	15–30
Скорость клубочковой фильтрации	↑ или нормальная	Нормальная или ↓

ный уровень риска сердечно-сосудистых осложнений повышен, то абсолютное снижение риска при активной терапии у больных СД в 2 раза выше, чем у остальных пациентов [7].

Следовательно, ретроспективный анализ позволил предположить, что у больных АГ и СД преимущества гипотензивной терапии более значимы в плане снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов без СД, и чем строже контроль АД, тем больше польза.

Это предположение подвергалось специальной проверке в исследовании UKPDS на 5000 пациентах [5, 8]. В этом исследовании изучено влияние тщательного контроля за уровнем глюкозы в крови на частоту осложнений СД. Было

показано, что контроль за уровнем глюкозы с применением препаратов сульфонилмочевины или инсулина уменьшает риск микрососудистых, но не макрососудистых осложнений. Другой, не менее важной целью UKPDS было изучение влияния контроля АД на риск развития осложнений.

С этой целью в исследование были включены 1148 пациентов с СД типа 2. Средние цифры АД в начале исследования были 160/94 мм рт. ст. При рандомизации у 758 пациентов необходимо было достигнуть АД <150/85 мм рт. ст. ("строгий контроль АД", первая группа). Из них 358 пациентов в качестве основного препарата получали β-блокатор атенолол (50–100 мг/сут), 400 человек – ингибитор АПФ каптоприл (50–100 мг/сут). Остальные 390 пациентов составили вторую группу, в которой поддерживали уровень АД ниже <180/105 мм рт. ст. без использования ингибиторов АПФ и β-блокаторов. При необходимости (в случае, когда целевые уровни АД не были достигнуты даже при назначении максимальных доз атенолола и каптоприла) пациентам первой группы назначали дополнительные препараты. В группе с менее строгим контролем АД дополнительные препараты назначали в качестве начальной гипотензивной терапии. В качестве дополнительных препаратов были использованы фуросемид 20–40 мг/сут, пролонгированный нифедипин 10–20 мг 2 раза в день, метилдопа 250–500 мг 2 раза в день и празозин 1 мг 3 раза в день (максимально 5 мг).

Первичными конечными точками исследования являлись любые клинические исходы, связанные с диабетом (внезапная смерть, смерть от гипо- или гипергликемии, инфаркты миокарда, стенокардия, сердечная недостаточ-

Таблица 2. Эффект АРА на почечную функцию (по результатам 4 крупных рандомизированных исследований)

Исследование	Препарат	Конечные точки	RR, %	p
RENAAL	Лозартан vs плацебо	Смертность, терминальная ХПН или удвоение креатинина	16	0,024
IDNT	Ирбесартан, амлодипин, плацебо	Смертность, терминальная ХПН или удвоение креатинина	33	<0,05
IRMA II	Ирбесартан, плацебо	Секреция альбумина > 200 мкмоль/мин и >30% от исходной	70	0,0004
MARVAL	Вальсартан vs амлодипин	Секреция альбумина	*29,9 vs 14,5	<0,001

Примечание. \* – нормализация альбуминурии в конце исследования (вальсартан vs амлодипин).

Таблица 3. Влияние терапии бенazeприлом и вальсартаном на уровень АД у больных СД и нефропатией

Показатель АД, мм рт.ст.	Цифры снижения уровня АД на фоне терапии			
	плацебо	бенazeприл 20 мг/сут	вальсартан 80 мг/сут	бенazeприл 20 мг/сут плюс вальсартан 80 мг/сут
Среднесуточное систолическое	144	15*	15*	22*
Среднедневное систолическое	149	15*	15*	22*,##
Средненочное систолическое	133	16*	13**	21*
Среднесуточное диастолическое	79	6*	6*	13*,#
Среднедневное диастолическое	82	7*	7*	14*,#
Средненочное диастолическое	72	5**	4	11*,#

Примечание. В группах активной терапии указаны различия соответствующих показателей (средние значения) по сравнению с плацебо:

\* – различия достоверны по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ );

\*\* – различия достоверны по сравнению с плацебо ( $p < 0,05$ );

# – различия достоверны по сравнению с монотерапией ( $p < 0,01$ );

## – различия достоверны по сравнению с монотерапией ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4. Влияние терапии бенazeприлом и вальсартаном на функцию почек у больных СД и нефропатией

Показатель	Изменение показателей на фоне терапии			
	плацебо	бенazeприл 20 мг/сут	вальсартан 80 мг/сут	бенazeприл 20 мг/сут плюс вальсартан 80 мг/сут
Альбуминурия	701 мг/24 ч	65%*	65%*	80*,#
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup>	82	13	4	10*,#
Креатинин, мкмоль/л	115	-1	2	-9*,##

Примечание. В группах активной терапии указаны различия соответствующих показателей (средние значения) по сравнению с плацебо:

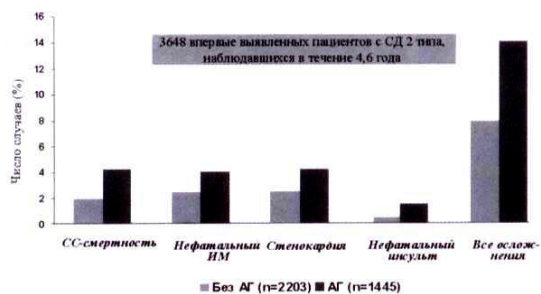
\* – различия достоверны по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ );

\*\* – различия достоверны по сравнению с плацебо ( $p < 0,05$ );

# – различия достоверны по сравнению с монотерапией ( $p < 0,01$ ).



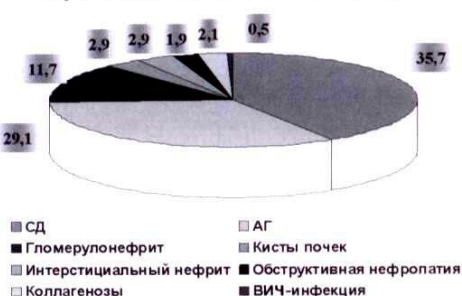
**Рис. 1.**  
РИСК РАЗВИТИЯ НАИБОЛЕЕ ТЯЖЕЛЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ  
У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ АГ



**Рис. 2.**  
СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ И УРОВНЯ АД:  
ИССЛЕДОВАНИЕ UKPDS



**Рис. 3.**  
Частота развития (%) терминальной ХПН  
при отдельных заболеваниях



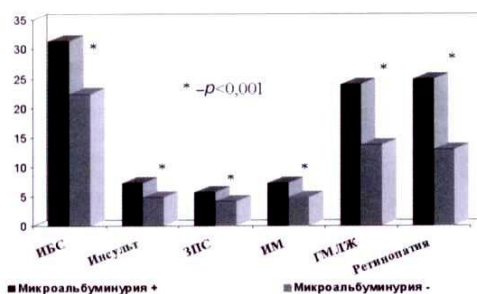
ность, инсульт, почечная недостаточность, ампутация, кровоизлияние в хрусталик, отслойка сетчатки, слепота, экстракция глаза или катаракты; смерть, связанная с диабетом (инфаркт миокарда, инсульт, внезапная смерть, сосудистые заболевания, почечные заболевания, гипо- или гипергликемия); смерть от всех причин.

Вторичные конечные точки включали инфаркт миокарда, инсульт, ампутацию или смерть от заболевания периферических сосудов и микроваскулярные осложнения (ретинопатия, требующая фотокоагуляции, кровоизлияние в хрусталик или почечная недостаточность).

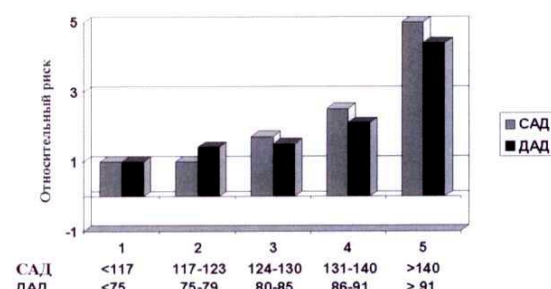
В UKPDS достигнуты намеченные в начале исследования цифры АД. Через 9 лет среднее АД составляло 144/82 мм рт. ст. в группе тщательного контроля АД и 154/87 мм рт. ст. в группе менее строгого контроля АД. В течение этих 9 лет примерно каждому третьему пациенту из первой группы потребовалось назначение трех гипотензивных препаратов или более, по сравнению с 11% пациентов другой группы. Только каждый третий пациент из группы тщательного контроля за АД находился на монотерапии.

Анализ результатов исследования выявил, что по сравнению со второй группой в группе тщательного контроля АД

**Рис. 4.**  
Микроальбуминурия – независимый фактор  
риска сердечно-сосудистых осложнений



**Рис. 5.**  
Относительный риск развития ХПН.  
Исследование MRFIT



**Рис. 6.**  
СМЕРТНОСТЬ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПРОТЕИНУРИИ И  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ



значительно и достоверно снизились риск любых клинических осложнений, связанных с диабетом, на 24%; смертность, связанная с диабетом, – на 32%; инсульт – на 44%; микрососудистые осложнения – на 37%; отслойка сетчатки – на 34%; снижение остроты зрения – на 47% [5, 8].

Одним из наиболее важных открытий этого исследования является то, что тщательный контроль за уровнем АД у больных СД и АГ по крайней мере столь же важен, как и контроль за уровнем глюкозы. Риск развития инсультов, микрососудистых осложнений диабета и смертности в достоянно большей степени снижались при тщательном контроле АД по сравнению с контролем уровня глюкозы крови (рис. 2). Количество макрососудистых осложнений возрастало на 15% при повышении АД на 10 мм рт. ст., по сравнению с повышением на 11% при увеличении уровня гликозилированного гемоглобина на 1% [5, 8].

**Полученные результаты свидетельствуют о том, что тщательный контроль уровня АД у больных АГ и СД типа 2 ощутимо снижает риск смерти и осложнений, связанных с СД.**

Одним из органов-мишеней СД, так же как и АГ, являются почки. Поражение почек наряду с макрососудистыми