

Антигипертензивная терапия и развитие новых случаев сахарного диабета. Можно ли снизить риск?

М.Г. Глезер

Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова. Москва, Россия

Antihypertensive therapy and diabetes mellitus incidence: is it possible to reduce the risk?

M.G. Glezer

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Анализ литературы указывает на то, что классические β -адреноблокаторы и тиазидные диуретики, даже в комбинации с ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы могут провоцировать новые случаи сахарного диабета (СД) у пациентов с артериальной гипертензией. У пациентов с высоким риском развития СД предпочтение должно быть отдано метаболически нейтральным препаратам, таким как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, сартаны и антагонисты кальция. Особая роль в повышении эффективности лечения принадлежит комбинированным готовым лекарственным формам.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет, антигипертензивная препараты, комбинированные формы.

Literature data analysis demonstrates that classical beta-adrenoblockers and thiazide diuretics, even in combination with ACE inhibitors, could be associated with incident cases of diabetes mellitus (DM) in patients with arterial hypertension (AH). In people with high risk of DM development, metabolically neutral medications should be used, e.g., ACE inhibitors, sartans, and calcium antagonists, as well as combined medications.

Key words: Arterial hypertension, metabolic syndrome, diabetes mellitus, antihypertensive medications, combined forms.

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) — две очень тесно связанные между собой патологии. Среди пациентов с АГ частота СД составляет 10–30 %, среди пациентов с СД частота АГ достигает 50 %. Известно, что АГ сама по себе предрасполагает к развитию СД. По данным исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) с участием 12550 человек в возрасте 45–64 лет, частота развития новых случаев СД среди людей с нормальным артериальным давлением (АД) составляет 12 случаев на 1 тыс. пациентов в год, а среди пациентов с АГ — 26 случаев на 1 тыс. пациентов в год [1]. Аналогичные данные о более частом возникновении СД при АГ отмечены в исследовании других авторов среди лиц в возрасте 65–74 лет [2]. Следует учитывать, что метаболический синдром (МС), особенно с абдоминальным вариантом ожирения, в рамках которого часто течет АГ, а также нарушения углеводного обмена: нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), повышенный уровень тощачевой глюкозы, предшествующий гестационный СД, и нарушение липидного обмена: липопротеиды высокой плотнос-

ти (ЛВП) < 35 мг/дл или триглицериды (ТГ) > 250 мг/дл, способствуют развитию СД 2 типа (СД-2). Известно, что МС регистрируется у мужчин чаще, чем у женщин. При анализе базы данных 4483 пациентов в возрасте 35–70 лет, участвующих в исследованиях по СД в Финляндии и Швеции, было установлено, что МС, который был диагностирован при наличии, по крайней мере, двух признаков — ожирение, АГ, дислипидемия (ДЛП) или микроальбуминурия, был выявлен у 10 % женщин и 15 % мужчин, соответственно, с нормальной толерантностью к глюкозе, у 42 % женщин и 64 % мужчин, соответственно, с нарушенным тощачевым уровнем глюкозы или НТГ, а также у 78 % женщин и 84 % мужчин, соответственно, с СД-2 [3]. При этом и НТГ, и гиперинсулинемия, и СД-2 увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них. В исследовании у лиц с МС увеличивался трехкратно риск коронарной болезни сердца и инсульта ($p < 0,001$) и значительно, практически в 6 раз, увеличивалась смертность от сердечно-сосудистых причин: 12,0 % по сравнению с 2,2 % у лиц без МС ($p < 0,001$) [3].

У людей, страдающих ожирением, риск развития АГ увеличен втрое по сравнению с людьми, имеющими нормальную массу тела, и до 50 % людей с ожирением имеют АГ.

Повышение АД при ожирении обусловлено несколькими взаимосвязанными между собой механизмами. При ожирении происходит активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [4] вследствие:

- увеличения уровня ангиотензиногена и соответственно ангиотензина II (АТ II), который является основным фактором, отвечающим за развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), ремоделирование сосудов и нарушение эндотелиальной функции при АГ.

- ухудшения кровоснабжения почек и повышенной выработки ренина за счет сдавливания почек извне внутрибрюшным жиром и повышенным внутрибрюшным давлением, а также сдавливания изнутри за счет пенетрации жировой ткани в медуллярные почечные синусы, вызывая изменение почечного матрикса и повышая внутрипочечное сдавление тканей.

Более того, поскольку почки окружены капсулой, которая не растягивается, то происходят повышение интерстициального давления, компрессия тонкой части петли Генли, увеличивается кровоток в *vasa recta* и повышается канальцевая реабсорбция натрия и воды.

Способствует реабсорбции натрия и повышенная при ожирении активность симпатической нервной системы [5]. Отчасти это связано с секрецией адипоцитами лептина, тощаковый уровень которого растет по мере увеличения степени ожирения [6]. Активация симпатической нервной системы приводит также к повышению сердечного выброса, частоты сердечных сокращений и соответственно АД.

Повышенная при ожирении продукция адипокинов и провоспалительных цитокинов вносит также существенный вклад в развитие эндотелиальной дисфункции [7].

Таким образом, вклад разных патогенетических механизмов в поддержание высокого АД у пациентов с МС или ожирением, также как и с СД, может быть различным. Следовательно, в этой ситуации благоприятное действие могут оказывать антигипертензивные препараты (АГП) с самими разными механизмами действия.

Учитывая, что антигипертензивная терапия должна проводиться длительно, практически пожизненно с момента установления диагноза, одним из непереносимых условий ее выполнения должна быть ее безопасность. Поэтому конечно появление сообщений о том, что при отдельных типах терапии у пациентов с АГ частота развития новых случаев СД выше, чем при других видах, заставляет задуматься над первоочередным выбором того или иного препарата.

Целый ряд исследований указывает на то, что применение диуретиков (Д) или β -адреноблокаторов (β -АБ) приводит к более частому развитию новых случаев СД, чем применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА) и антагонистов кальция (АК) (таблица 1) [8].

При 3,5-летнем наблюдении за пожилыми пациентами в возрасте 65–74 лет в Куоріо, Финляндии было показано, что у лиц с АГ риск развития СД был увеличен в 1,56 раза среди пожилых людей, которые не получали β -АБ и Д, а среди получавших такую терапию – в 1,88 раз. При этом у пациентов с АГ был выше уровень инсулина [2].

Проведен анализ результатов трех проспективных исследований – NHS (Nurses' Health Study I и II) и HPFS (Health Professionals Follow-up Study). В этот анализ были включены данные о 41193 пожилых женщинах (NHS I), 14151 молодой женщине (NHS II), и о 19472 мужчинах (HPFS), с АГ, которых наблюдали 8, 10 и 16 лет, соответственно. За этот период времени было зарегистрировано развитие 3589 случаев СД. После учета таких параметров, как индекс массы тела (ИМТ), возраст, степень физической активности и других факторов риска (ФР), в мультивариантном анализе относительный риск (ОР) развития СД у получавших Д был 1,20, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,08–1,33 для пожилых женщин; ОР – 1,45, 95 % ДИ 1,17–1,79 для молодых женщин, ОР – 1,36; 95 % ДИ 1,17–1,58 у мужчин. Для пациентов, лечившихся β -АБ ОР составил 1,32, 95 % ДИ 1,20–1,46 у пожилых женщин; 1,20, 95 % ДИ 1,05–1,38 у мужчин. Также как и в других исследованиях ИАПФ и АК не увеличивали риск развития СД [9].

Еще один анализ подтверждает данные о том, что у людей, принимающих β -АБ, риск развития СД выше, чем у людей, находящихся на лечении другими АГП [10]. При анализе 12 исследований, в которые были включены данные 94492 пациентов, было показано, что этот риск был выше на 22 % (ОР – 1,22; 95 % ДИ 1,12–1,33) по сравнению с недиуретическими препаратами. При этом было отмечено, что в группе, лечившихся β -АБ, был выше уровень тощаковой глюкозы – отношение шансов (ОШ) составило 1,01, 95 % ДИ 1,00–1,02 ($p=0,004$), было более высокое систолическое АД (САД) – ОШ 1,05, 95 % ДИ 1,05–1,08 ($p=0,001$) и диастолическое АД (ДАД) – ОШ 1,06, 95 % ДИ 1,01–1,10 ($p=0,011$). При мультивариантном мета-регрессионном анализе было показано, что высокий ИМТ был достоверным предиктором развития СД – ОШ 1,17, 95 % ДИ 1,01–1,33 ($p=0,034$). Риск развития СД был выше у лиц, принимающих атенолол, у пожилых людей и в исследованиях, где β -АБ были менее эффективными в отношении снижения АД. При этом риск развития СД увеличивается экспоненциально с длительностью

Таблица 1

Результаты сравнительных исследований по влиянию ИАПФ, АРА и АК на частоту развития новых случаев СД по сравнению с плацебо или терапией Д и β-АБ

Исследование	n	Среднее время наблюдения, г	Препарат	Контроль	p	% снижения
D-SOLVD	291	3,4	Эналаприл	Плацебо	<0,0001	74
HOPE	5720	5	Рамиприл	Плацебо	<0,0001	34
PEACE	8290	4,8 медиана	Трандолаприл	Плацебо	0,01	17
CAPPP	10413	6,1	Каптоприл	β-АБ/Тиазиды	0,039	14
ANBP2	5626	4,1 медиана	Эналаприл	Гхт		34
STOP Hypertension 2	5893	5	Эналаприл/Лизиноприл	β-АБ/Д/АК	0,77	3
ALLHAT	14816	4,9	Лизиноприл	Хлорталидон	<0,001	39,6
ALLHAT	14816	4,9	Амлодипин	Хлорталидон	0,04	21,6
INVEST	16176	2,7	Трандолаприл/Верапамил	Атенолол/Гхт	0,004	15
ASCOT			Периндоприл/Амлодипин	β-АБ/Д	0,001	30
STAR			Трандолаприл/Верапамил	Лозартан/Гхт		58
SCOPE	4368	3,7	кандесартан	Плацебо	0,09	20
CHARM	3025	3,2	кандесартан	плацебо	0,02	39
ALPINE	392	1	Кандесартан +/-фелодипин	Гхт	0,03	88
LIFE	7998	4,8	Лозартан	Атенолол	<0,001	25
VALUE	10420	4,2	Валсартан	Амлодипин	<0,0001	23
INSIGHT	6321	4,3	Нифедипин GITS	Ко-амилозид	0,02	23
NORDIL	10916	4,5	Дилтиазем РР	Д/ β-АБ	0,14	13
COMET	3029	4,8	Карведилол	Метопролол		21

Примечание: CAPPP – Captopril Prevention Project, ANBP2 – Australian National Blood Pressure study 2, STOP Hypertension 2 – Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2, CHARM – Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity, ALPINE – Antihypertensive treatment and Lipid Profile In a North of Sweden Efficacy evaluation, INSIGHT – International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment, NORDIL – Nordic Diltiazem study, COMET – Carvedilol Or Metoprolol European Trial.

использования β-АБ. Важно также, что у людей, принимающих β-АБ, был выше риск развития инсультов на 15 % по сравнению с лечением другими АГП. Не было выявлено преимуществ от применения β-АБ в отношении снижения смерти или инфаркта миокарда [10].

В исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) было показано, что в группе пациентов с АГ, которые принимали Д, хлорталидон, частота развития новых случаев СД была на 40 % выше, чем у тех, кто принимал в качестве базовой терапии лизиноприл, и на 15 % выше, чем у тех, кто принимал амлодипин [11]. В исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) при комбинированной терапии амлодипином с периндоприлом частота развития новых случаев СД была на 30 % ниже, чем в группе, лечившихся атенололом +Д [12].

Известно также, что в исследованиях, где включали пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений: исследование HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) [13], с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) – исследование PEACE (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition) [14], с АГ и стабильной ИБС – исследование INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study) [15] частота возникновения СД на фоне терапии ИАПФ или в сочетании их с АК была ниже, чем на плацебо

или других видах терапии. В исследовании HOPE назначение рамиприла снижало частоту развития новых случаев СД на 34 %; в исследовании PEACE у лиц, принимавших трандолаприл, частота новых случаев СД была ниже на 17 %, чем в группе плацебо ($p=0,01$); в исследовании INVEST при комбинированной терапии верапамилем СР + трандолаприл – на 30 % ниже, чем у леченных комбинацией атенолол + трандолаприл.

Вторая группа препаратов, ингибирующая активность РАС, – сартаны, рассматривается в качестве препаратов предупреждающих развитие СД-2. В исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) было показано, что развитие новых случаев СД строго предсказывают такие показатели, как исходный уровень глюкозы, ИМТ, концентрация ЛВП, САД и использование АГП. Лечение лозартаном снижало риск развития новых случаев СД-2 по сравнению с атенололом на 25 %: ОР составил для лозартана 0,75, 95 % ДИ 0,63–0,88 ($p<0,001$) [16]. Еще одно важное наблюдение было сделано в этом исследовании. У людей с уменьшением выраженности ГЛЖ или отсутствием ее прогрессирования частота развития новых случаев СД-2 была ниже на 38 %, ОР – 0,62; 95 % ДИ 0,50–0,78, чем у тех, у кого регресс ГЛЖ не был достигнут. Даже после учета известных ФР развития СД, таких как предшествующая терапия АГП, исходный уровень глюкозы, АД исходное

и в период лечения, ИМТ, уровни ЛВП, мочевой кислоты, степень риска по Фремингемской шкале и терапия лозартаном, снижение степени ГЛЖ остаются достоверными предикторами предотвращения развития СД-2: ОР – 0,74, 95 % ДИ 0,58–0,93. Это подтверждает мнение о том, что общие механизмы лежат в основе ремоделирования сердечно-сосудистой системы и нарушений углеводного обмена у пациентов с АГ [17].

Еще в двух исследованиях с сартанами развитие новых случаев СД рассматривалось в качестве вторичных конечных точек. В исследовании SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) [18] у лиц пожилого возраста было показано, что на кандесартане частота развития СД ниже, чем на плацебо на 25 % ($p=0,09$) и в исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [19] частота развития СД-2 на валсартане была ниже на 23 % ($p=0,012$), чем на амлодипине. Причем это снижение выявлялось как в группе пациентов, находившихся на монотерапии валсартаном по сравнению с пациентами, получавшими амлодипин, так в группе, получавшей в дальнейшем комбинированную терапию с другими АГП: ОР – 0,82 ($p=0,034$).

Подробный анализ данных исследования VALUE показал, что особенно отчетливо протективный эффект валсартана имел место в группах высокого риска. В группе самого высокого риска (4 квартиль) относительное снижение риска составило 28 %: ОР – 0,72, 95 % ДИ 0,61–0,86 ($p=0,0002$). Число пациентов, которых необходимо пролечить валсартаном, для того чтобы избежать развития нового случая СД, составило в 3 квартиле риска 43, а в четвертом – 15 [20].

На самом деле данные рандомизированных исследований подтверждаются в реальной клинической практике [21].

В 2004г был проведен мета-анализ исследований, в которых использовалось лечение ИАПФ или АРА vs плацебо или других АГП: β -АБ/Д или амлодипин, в отношении развития новых случаев СД. Показано, что за время наблюдения СД развился у 2675 пациентов (7,4 %) из 36167 человек, лечившихся ИАПФ или АРА в сопоставлении с 3842 случаями (9,63 %) из 39902 пациентов, получавших лечение другими АГП. В среднем относительное снижение риска развития СД на ингибиторах РАС составило 22 %, 95 % ДИ: 18, 26 ($p<0,00001$). Этот эффект был одинаково выражен у пациентов с АГ и сердечной недостаточностью. Число пациентов, которых необходимо было пролечить для предупреждения одного случая развития СД-2, составило 45 в течение 4–5 лет [22].

Анализ 6 исследований с участием 99006 пациентов показал, что применение АК по сравнению с Д и β -АБ уменьшает риск развития СД-2: ОШ – 0,81; 95 % ДИ 0,73–0,90 ($p=0,0001$) и по сравнению

Таблица 2

Влияние различных групп АГП на частоту развития новых случаев СД [24]

Препарат	ОШ развития СД (95 % ДИ)	p
АРА	0,57 (0,46–0,72)	<0,0001
ИАПФ	0,67 (0,56–0,80)	<0,0001
АК	0,75 (0,62–0,90)	0,002
Плацебо	0,77 (0,63–0,94)	0,009
В-АБ	0,90 (0,75–1,09)	0,30
Д	1,00	–

с тиазидными Д (тД): ОШ – 0,86; 95 % ДИ 0,75–0,99 ($p=0,0346$) [23].

Опубликованные в начале 2007г результаты сетевого мета-анализа различных типов антигипертензивной терапии в отношении риска развития новых случаев СД подтверждают результаты этих исследований. В этот анализ были включены данные о 143153 пациентах 22 клинических исследований. Д обладают достоверным диабетогенным действием по сравнению с плацебо (таблица 2) [24]. Аналогичный эффект имели β -АБ. Несомненно, что АРА, ИАПФ и АК по сравнению с Д обладают меньшим диабетогенным действием.

Механизмы, благодаря которым препараты, уменьшающие активность РАС, могут снижать частоту развития СД у пациентов с АГ достаточно разнообразны (таблица 3).

Во-первых, было показано, что АТ II через рецептор первого типа значительно ингибирует дифференцировку адипоцитов человека, а экспрессия АПФ в жировой ткани находится в обратной корреляционной зависимости с чувствительностью к инсулину. Уменьшение уровня АТ II может увеличивать дифференцировку преадипоцитов в адипоциты, при этом возрастает формирование малых инсулин-чувствительных адипоцитов. Это, с одной стороны, противодействует эктопическому отложению липидов в мышцах и в печени, и тем самым улучшает чувствительность к инсулину [25], с другой стороны, увеличивает суммарную продукцию адипонектина, который обладает выраженными антидиабетическим и антиатерогенным действиями [26]. Был получен ряд доказательств существования обратной связи между уровнем инсулина и концентрацией адипонектина; инфузия инсулина приводила к снижению концентрации адипонектина [27], а хроническая гиперинсулинемия в сочетании с ИР сопровождалась снижением концентрации адипонектина. Все большее значение приобретает идея, что блокада РАС влияет на уровень адипонектина через снижение уровня инсулина, и это является вторичным эффектом РАС блокады на увеличивающуюся чувствительность к инсулину. При блокаде РАС у пациентов с АГ повышался уровень адипонектина в крови, что сопровождалось улучшением чувствительности тканей к инсулину [28].

Таблица 3

Основные механизмы, по которым ИАПФ и АРА могут предотвращать развитие новых случаев СД

Эффект	Его последствия
Улучшение кровотока в скелетных мышцах	Улучшение периферического действия инсулина
Улучшение кровотока в поджелудочной железе	Увеличение функциональной активности β -клеток островков Лангерганса
Улучшение кровоснабжения клеток-мишеней, на которые действует инсулин	Увеличение эффективности внутриклеточного инсулинового сигнального каскада Увеличение эффективности работы GLUT4
Влияние на преадипоциты	Индукция дифференцировки адипоцитов, снижение образования "малых" дифференцированных адипоцитов
Увеличение активности фактора транскрипции PPAR- γ	Снижение инсулинорезистентности

Примечание: PPAR- γ (peroxisome proliferators-activated receptors) – рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом.

Однако известны и другие механизмы, которые при блокаде PAC задействованы в улучшении чувствительности к инсулину [29]. Высокий уровень АТ II увеличивает фосфорилирование серина субстрата 1 для инсулинового рецептора и активирует фосфатидил инозитол 3 киназу (PI3K), что приводит к нарушению инсулиновой сигнализации [30]. Интересно отметить, что такое действие, возможно обусловлено образованием свободных радикалов кислорода под влиянием АТ II [31,32].

Однако существует точка зрения, согласно которой АТ II приводит к ИР на уровне сигнальных процессов следующих за активацией PI3K. В то же время блокада PAC увеличивает активность инсулинозависимого транспортера глюкозы 4 (GLUT4) и транслокацию мембранноограниченных везикул, содержащих GLUT4, из цитоплазмы на плазматическую мембрану. В результате повышается активность гексокиназного пути утилизации глюкозы [33].

ИАПФ и АРА могут также увеличивать кровоток в поджелудочной железе, что улучшает кровоснабжение β -клеток островков Лангерганса и поддерживает их нормальную функцию [34].

Еще один механизм благоприятного влияния ИАПФ и АРА может быть связан с периферической вазодилатацией, вызываемой улучшением кровотока в скелетных мышцах [35].

Такой защитный эффект может быть обусловлен не только снижением уровня АТ II, но и повышением содержания брадикинина при действии ИАПФ [36,37]. Высокий уровень брадикинина увеличивает продукцию простагландинов E_1 и E_2 [38] и оксида азота (NO) [39,40]. Все это повышает чувствительность мышц к инсулину, активирует инсулинозависимый транспорт глюкозы в цитоплазму и улучшает последующий внутриклеточный метаболизм глюкозы [41,42]. Усиление мышечного кровотока, вызываемое простагландинами и NO, служит важной предпосылкой для захвата глюкозы клетками, в основе которого лежит увеличение площади поверхности эффективного обмена глюкозы между сосудистым руслом и скелетными мышцами [43]. Клинические доказательства этого предполо-

жения были получены в работе [44], где было показано значительное улучшение чувствительности к инсулину через 12 недель (нед.) лечения эналаприлом у 14 тучных пациентов с АГ и ДЛП.

Снижение ИР при воздействии веществ, блокирующих PAC, может быть обусловлено увеличением соотношения инсулин-чувствительных мышечных волокон 1 типа в общем составе мышечных волокон [45]. Важное влияние на этот процесс оказывает падение уровня фактора некроза опухоли α (TNF- α) – Tumor Necrosis Factor α , в скелетных мышцах [46].

Принимая во внимание тот факт, что МС является ФР развития СД, важно было бы оценить насколько тот или иной вид терапии может предупреждать развитие СД и безопасен с этой точки зрения. Естественно, что первые исследования, проведенные в этом направлении, касались препаратов, уменьшающих активность PAC.

В 2006г были опубликованы результаты двух исследований, касающиеся вопроса предотвращения развития СД-2 у лиц с НТГ. В первом плацебо-контролируемом исследовании DREAM (The Diabetes Reduction Approaches with Ramipril and Rosiglitazone Medications) оценивали эффект рамиприла, у 5269 пациентов с НТГ. Достоверно выраженного эффекта не получено, была выявлена лишь тенденция к меньшей частоте возникновения СД и замедлению по времени развития СД по сравнению с группой плацебо. Диабет развился у 449 пациентов в группе, принимавших рамиприл, и у 489 пациентов контрольной группы (ОР – 0,91; 95 %ДИ 0,80–1,03). Однако у существенно большего процента пациентов ($p=0,001$), принимавших рамиприл, происходила нормализация исходно повышенного уровня глюкозы в крови – 42 % vs 38,2 % на плацебо: ОР – 1,16; 95 %ДИ 1,07–1,27. И хотя к концу исследования тощаковый уровень глюкозы в среднем в группах рамиприла и плацебо отличался недостоверно: 102,7 мг/дл (5,70 ммоль/л) и 103,4 мг/дл (5,74 ммоль/л) ($p=0,07$), уровень через 2 ч при ГТТ был достоверно ниже в группе рамиприла – 135,1 мг/дл (7,50 ммоль/л) по сравнению с плацебо 140,5 мг/дл (7,80 ммоль/л) ($p=0,01$) [47]. В группе рамиприла достоверно ($p=0,015$) снижался риск достижения комбиниро-

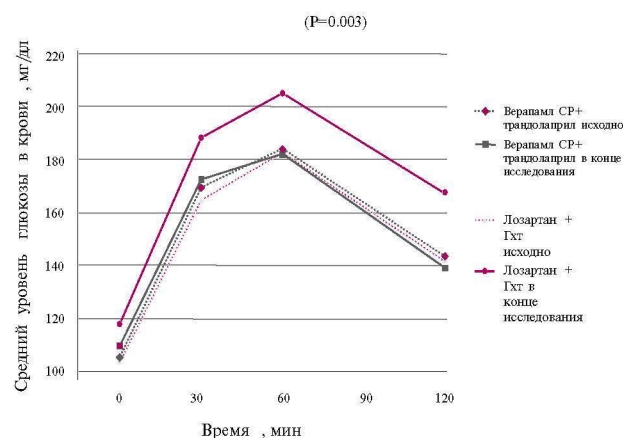


Рис. 1 Площадь под кривой уровня глюкозы — время при ГТТ.

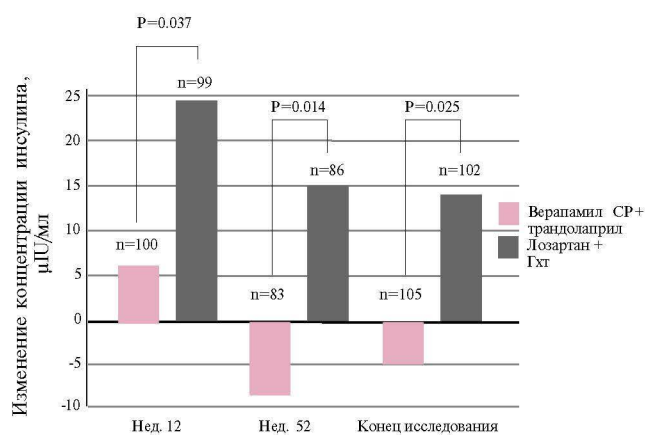


Рис. 2 Изменение концентрации инсулина в крови при ГТТ.

ванного показателя смерти и возникновения СД-2: ОР — 0,91; 95 %ДИ 0,81–1,03 [48].

Однако нужно отчетливо представлять себе, что маловероятно у таких больных (с МС или СД-2) одним препаратом достичь значительного снижения АД, и лишь комбинированная терапия может способствовать достижению целевых значений АД.

В связи с тем, что в настоящее время разворачивается дискуссия по вопросу, насколько добавление Д безопасно для больных СД или лиц с НТГ, большой интерес представляют результаты второго, недавно закончившегося исследования STAR (The Study of Trandolapril-verapamil And insulin Resistance), в котором сравнили влияние комбинированной терапии длительно действующим высоколипфильным ИАПФ трандолаприлом и недигидропиридиновым АК верапамилом пролонгированного действия (Тарка, ЭББОТТ, США) и лозартана с гидрохлортиазидом (Гхт) у пациентов с АГ и НТГ [49].

Исследование STAR — многоцентровое (30 центров в США), проспективное, рандомизированное, открытое со слепыми конечными точками (probe design).

Критерии включения в протокол:

- Тошачовый уровень глюкозы ≥ 100 мг/дл, но ≤ 125 мг/дл
- Документированная контролируемая АГ на 2 препаратах (САД < 140 мм рт.ст.) или на одном препарате — АД > 130 мм рт.ст., но < 160 мм рт.ст., а также, по крайней мере, один из следующих критериев:
 - ЛВП < 40 мг/дл у мужчин и < 50 мг/дл у женщин
 - ТГ > 150 мг/дл
 - Окружность талии > 102 см у мужчин и > 89 см у женщин

Следует обратить внимание на то, что в качестве первичной точки в этом исследовании оценивали влияние терапии на изменение 2-часового уровня глюкозы при проведении ГТТ. Этот показатель является более чувствительным и более специфичным для

оценки нарушений углеводного обмена, чем уровень тошачовой глюкозы и рекомендован для использования Американской ассоциацией по диабету в 2006г.

Кроме того, проводили оценку (вторичные точки):

- тошачового и стимулированного уровня глюкозы и инсулина,
- площади под кривой глюкозы и инсулина в крови от 0 до 120 мин,
- гликозилированного гемоглобина (HbA1c)
- частоты возникновения новых случаев СД-2 (уровень тошачовой глюкозы ≥ 126 мг/дл или ≥ 200 мг/дл через 2 ч при ГТТ)
- уровня липидов и воспалительных маркеров
- значений офисного и 24 часового АД.

Среднее время наблюдения — $46,9 \pm 13,5$ нед. Были включены 240 человек: 119 — в группу получавших комбинацию трандолаприл + верапамил и 121 — лозартан + Гхт.

К концу наблюдения не было различий в степени выраженности снижения АД и в числе пациентов, достигших целевых значений АД, между лечебными группами, ни по данным офисного измерения АД, ни по данным суточного мониторинга АД. Целевых значений АД достигли 56,3 % пациентов в группе верапамил СР + трандолаприл и 43,8 % в группе лозартан + Гхт ($p=0,053$). Одинаковый процент больных потребовал удвоения начальных доз препаратов 76,5 % ($n=91/119$) пациентов в группе верапамил СР + трандолаприл и 73,6 % ($n=89/121$) в группе лозартан + Гхт, а также добавления третьего препарата для достижения целевых значений АД.

Существенные различия были получены в уровнях глюкозы на 12 и 52 нед. лечения. Площадь под кривой глюкозы крови — время при выполнении ГТТ в конце исследования, была достоверно выше у лиц, лечившихся лозартаном + Гхт, чем у тех, кто получал комбинацию трандолаприл + верапамил СР.

При проведении ГТТ содержание глюкозы через 2 ч не различалось в конце исследования с исходным в группе трандолаприл + верапамил СР:



Примечание: Пациенты с МС, гликемией натощак 100-125 мг/дл и контролируемой АГ

Рис. 3 Схема исследований: STAR + STAR-LET

$-0,2 \pm 0,2$ ммоль/л ($p=0,329$), $-3,8 \pm 6,5$ мг/дл, а в группе лозартан + Гхт различия достигали достоверных значений: $+1,4 \pm 0,4$ ммоль/л ($p<0,001$), $+26 \pm 6,4$ мг/дл. Разнонаправленными были уровни инсулина в крови на фоне лечения у этих двух групп пациентов (рисунок 2).

Следует отметить, что позже проведенный анализ позволил выявить зависимость эффектов от дозы использованных препаратов. У пациентов, которые получали исследуемые препараты в низких дозировках (верапамил СР/трандолаприл 180/2 мг и лозартан/Гхт 50/12,5 мг) изменения в 2-часовом уровне глюкозы в крови в конце исследования по сравнению с исходным, составило $-18,7$ мг/дл и $\pm 11,0$ мг/дл, соответственно. В группе пациентов, у которых дозы препаратов были большими (верапамил СР/трандолаприл 240/4 мг и лозартан/Гхт 100/25 мг) изменения составили $-0,3$ мг/дл и $\pm 29,7$ мг/дл, соответственно.

К 12 нед. терапии существенно ниже (практически в 3 раза) была частота вновь диагностированного СД в группе трандолаприла + верапамил СР. К концу исследования в группе трандолаприл + верапамил СР достоверно меньше пациентов (2,6 %) имели $HbA1c > 7\%$, чем в группе лозартан + Гхт (9,6 %).

Это очень важные данные, свидетельствующие о том, что необходимо определять группы высокого риска по развитию СД, например лиц с МС или НТГ и контролировать их АД только метаболически нейтральными препаратами.

Давно известно, что тД могут увеличивать уровень глюкозы в крови. Еще 50–60-х годах прошлого столетия появились сообщения о неблагоприятном влиянии тД на метаболический профиль у пациентов с АГ [50–52].

Были получены экспериментальные доказательства того, что гипокалиемия, вызванная приемом тД, связана с развитием гипергликемии, в частности потому, что она способна изменять соотношение секретирующегося проинсулина к инсулину. Поскольку проинсулин биологически менее активен, то это приводит к повышению уровня глюкозы. Показано также, что поддержание нормального уровня калия в крови способствует увеличению секреции инсулина. Опубликованы результаты мета-

анализа исследований, в которых приведены данные о содержании глюкозы и калия в крови у пациентов, получающих тД (хлорталидон, Гхт, хлортиазид, метазолон, бендрофилутиазид). Показана четкая, высокодостоверная ($p=0,01$) отрицательная корреляция между уровнем калия в крови и содержанием глюкозы – коэффициент корреляции по Пирсону составил $-0,54$ (95 % ДИ $-0,67 -0,36$). Важно подчеркнуть, что эта корреляция оставалась столь же сильной и значимой вне зависимости от используемых доз тД, от числа пациентов, включенных в исследования, их возраста, от количества мужчин, включенных в исследования. В 23 исследованиях добавляли препараты калия для коррекции гипокалиемии. Показано, что в этих исследованиях степень снижения калия ($-0,23$ мэкв) и степень увеличения глюкозы ($3,26$ мг/дл) были достоверно меньше, чем в исследованиях, где препараты калия не использовались ($0,37$ мэкв и $6,01$ мг/дл). В исследованиях с добавлением препаратов калия корреляция была практически вдвое более сильной ($r=-0,72$), чем в остальных ($r=-0,34$, $p=0,03$) [53]. Учитывая, что женщины имеют большую склон-

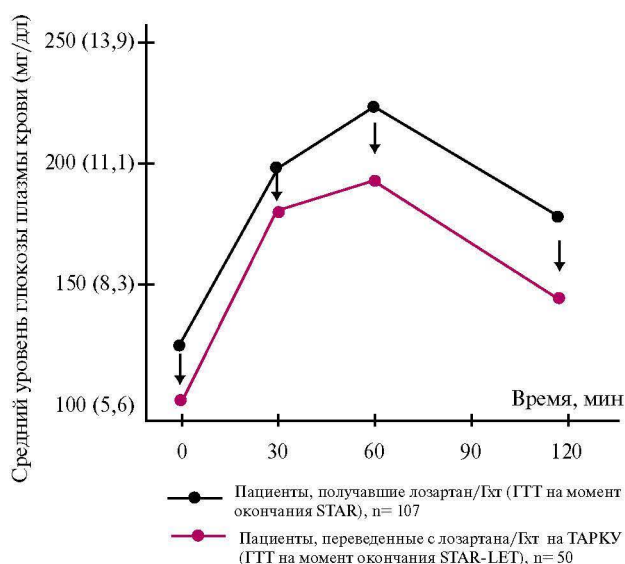


Рис. 4 Перевод на Тарку позволяет полностью нормализовать нарушенный при приеме диуретик-содержащей комбинации гликемический профиль, [49].

ность к развитию гипокалиемии при приеме тД и большую частоту развития СД следует особо принимать во внимание эти данные при выборе антигипертензивной терапии у женщин и чаще выбирать метаболически нейтральную терапию для предотвращения возникновения новых случаев СД. Во всех случаях назначения тД для поддержания нормальных цифр АД следует следить, чтобы калий в крови не снижался < 4 ммоль/л и своевременно коррелировать препаратами калия.

Существует еще один важный и малоизученный вопрос – обратимость нарушений углеводного обмена, вызванные назначением Д. С этой точки зрения значительный интерес представляет продолжение исследования STAR, получившее название STAR-LET Star: Long-term comparison of Eprosartan vs standart Therapy). В исследование STAR-LET были включены 51 % пациентов, участвовавших в исследовании STAR. При этом люди, принимавшие комбинацию сартан + Д, были переведены на прием комбинации трандолаприл + верапамил СР (рисунок 3). Отмечено, что в этой группе пациентов произошло достоверное улучшение показателей углеводного обмена (рисунок 4). Уровень глюкозы у них через 2 ч при ГТТ уменьшился в среднем с $8,5 \pm 3,0$ до $7,2 \pm 2,3$ ммоль/л ($p < 0,001$). В группе пациентов, продолжавших тера-

пию комбинацией трандолаприл + верапамил СР, начатую в условиях исследования STAR, изменений в содержании глюкозы не произошло – $7,7 \pm 2,4$ vs $8,1 \pm 3,3$ ммоль/л ($p = 0,18$). При этом у пациентов, переведенных на трандолаприл/верапамил СР, произошло полное восстановление показателей ГТТ измененных на фоне терапии диуретиксодержащей комбинацией. У половины из тех больных, у которых к моменту окончания исследования STAR был диагностирован СД, произошла нормализация показателей углеводного обмена [54]. Таким образом, можно полагать, что до определенной степени изменения, вызванные назначением Д, обратимы и терапию пациентам с МС следует назначать метаболически нейтральными препаратами, не допуская ухудшения течения МС.

В заключении следует еще раз подчеркнуть, что для лечения больных АГ, в первую очередь необходимо выбирать метаболически нейтральные препараты, во всяком случае у лиц, склонных к развитию СД. К таким группам препаратов в первую очередь следует отнести ИАПФ, АРА и АК и их различные комбинации. Во всех случаях, когда могут быть использованы готовые комбинированные лекарственные формы, лучше применять их, т. к. это повышает комплаентность пациентов лечению.

Литература

- Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. N Engl J Med 2000; 342(13): 905–12.
- Mykkenen L, Kuusisto J, Pyereli K, et al. Increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in elderly hypertensive subjects. J Hypertens 1994; 12(12): 1425–32.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001; 24(4): 683–9.
- Sharma AM. Is there a rationale for angiotensin blockade in the management of obesity hypertension? Hypertension 2004; 44(1): 12–9.
- Greenfield JR, Campbell LV. Role of the autonomic nervous system and neuropeptides in the development of obesity in humans: targets for therapy? Curr Pharm Des 2008; 14(18): 1815–20.
- Rahmouni K, Correia MLG, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension. New insights into mechanisms. Hypertension 2005; 45(1): 9–14.
- Lau DC, Dhillon B, Yan H, et al. Adipokines: Molecular links between obesity and atherosclerosis. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 288: H2031–41.
- Sowers JR, Bakris GL. Antihypertensive therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2000; 342(13): 969–70.
- Taylor EN, Hu FB, Curhan GC. Antihypertensive Medications and the Risk of Incident Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2006; 29(5): 1065–70.
- Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. Am J Cardiol 2007; 100(8): 1254–62.
- ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). J Am Med Assoc 2002; 288(23): 2981–97.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366(9489): 895–906.
- Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 351(20): 2058–68.
- Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. Ramipril and the development of diabetes. J Am Med Assoc 2001; 286(18): 1882–5.
- Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. J Am Med Assoc 2003; 290(22): 2805–16.
- Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, et al. For the LIFE study group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. J Hypertens 2002; 20(9): 1879–86.
- Okin PM, Devereux RB, Harris KE, et al. LIFE Study Investigators. In-treatment resolution or absence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy is associated with decreased incidence of new-onset diabetes mellitus in hypertensive patients: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. Hypertension 2007; 50(5): 984–90.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 2003; 21(5): 875–86.

19. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al., for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 9426: 2022–31.
20. Kjeldsen SE, McInnes GT, Mancia G, et al. Progressive effects of valsartan compared with amlodipine in prevention of diabetes according to categories of diabetogenic risk in hypertensive patients: The VALUE trial. *Blood Press* 2008; 17(3): 170–7.
21. Weycker D, Edelsberg J, Vincze G, et al. Risk of diabetes in a real-world setting among patients initiating antihypertensive therapy with valsartan or amlodipine. *J Hum Hypertens* 2007; 21(5): 374–80.
22. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab* 2004; 30(6): 487–96.
23. Kuti EL, Baker WL, White CM. The development of new-onset type 2 diabetes associated with choosing a calcium channel blocker compared to a diuretic or beta-blocker. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(6): 1239–44.
24. Elliott WJ, Meyer PM. Incidence diabetes in clinical trial with antihypertensive drugs *Lancet* 2007; 369: 201–7.
25. Sharma AM, Janke J, Gorzelnik K, et al. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension* 2002; 40(5): 609–11.
26. Okuno A, Tamemoto H, Tobe K, et al. Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J Clin Invest* 1998; 101: 1354–61.
27. Mohlig M, Wegewitz U, Osterhoff M, et al. Insulin decreases human adiponectin plasma levels. *Horm Metab Res* 2002; 34: 655–8.
28. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003; 42(1): 76–81.
29. Katovich MJ, Pachori A. Effects of inhibition of the renin-angiotensin system on the cardiovascular actions of insulin. *Diabetes Obes Metab* 2000; 2: 3–14.
30. Folli F, Saad MJ, Velloso L, et al. Crosstalk between insulin and angiotensin II signalling systems. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 133–9.
31. Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options. *JACC* 2008; 51: 93–102.
32. Kim JA, Wei Y, Sowers JR. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. *Circ Res* 2008; 102: 401–14.
33. Sharma AM, Sharma AM, Janke J, et al. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension* 2002; 40(5): 609–11.
34. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab* 2004; 30: 487–96.
35. Kodama J, Katayama S, Tanaka K, et al. Effect of captopril on glucose concentration. Possible role of augmented postprandial forearm blood flow. *Diabetes Care* 1990; 13(11): 1109–11.
36. Uehara M, Kishikawa H, Isami S, et al. Effect on insulin sensitivity of angiotensin converting enzyme inhibitors with or without a sulphydryl group: bradykinin may improve insulin resistance in dogs and humans. *Diabetologia* 1994; 37: 300–7.
- 37.
38. Yang HY, Erdos EG, Levin Y. A dipeptidyl carboxypeptidase that converts angiotensin I and inactivates bradykinin. *Biochim Biophys Acta* 1970; 214: 374–6.
39. Leighton B, Budohoski L, Lozeman FJ, et al. The effect of prostaglandins E1, E2 and F2 alpha and indomethacin on the sensitivity of glycolysis and glycogen synthesis to insulin in stripped soleus muscles of the rat. *Biochem J* 1985; 227: 337–40.
40. Balon TW, Nadler JL. Evidence that nitric oxide increases glucose transport in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1997; 82: 359–63.
41. Fryer LG, Hajdich E, Rencurel F, et al. Activation of glucose transport by AMP-activated protein kinase via stimulation of nitric oxide synthase. *Diabetes* 2000; 49: 1978–85.
42. Henriksen EJ, Jacob S, Kinnick TR, et al. ACE inhibition and glucose transport in insulin-resistant muscle: roles of bradykinin and nitric oxide. *Am J Physiol* 1999; 277: 332–6.
43. Henriksen EJ, Jacob S. Modulation of metabolic control by angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition. *J Cell Physiol* 2003; 196: 171–9.
44. Jacob S, Henriksen EJ, Fogt DL, Dietze GI. Effects of trandolapril and verapamil on glucose transport in insulin-resistant rat skeletal muscle. *Metabolism* 1996; 45: 535–41.
45. Morel Y, Gadiant A, Keller U, et al. Insulin sensitivity in obese hypertensive dyslipidemic patients treated with enalapril or atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 306–11.
46. Higashiura K, Ura N, Takada T, et al. The effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and an angiotensin II receptor antagonist on insulin resistance in fructose-fed rats. *Am J Hypertens* 2000; 13: 290–7.
47. Togashi N, Ura N, Higashiura K, et al. The contribution of skeletal muscle tumor necrosis factor- α to insulin resistance and hypertension in fructose-fed rats. *J Hypertens* 2000; 18(10): 1605–10.
48. DREAM Trial Investigators, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355(15): 1551–62.
49. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators: Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096–105.
50. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, et al., on behalf of the STAR Investigator Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome *Diabetes care* 2006; 29(12): 2592–7.
51. Wilkins RW. New drugs for the treatment of hypertension. *Ann Intern Med* 1959; 50(1): 1–10.
52. Goldner MG, Zarowitz H, Akgun S. Hyperglycemia and glucosuria due to thiazide derivatives administered in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1960; 262: 403–5.
53. Sagild U, Andersen PB. Glucose tolerance and insulin responsiveness in experimental potassium depletion. *Acta Med Scand* 1961; 169: 243–51.
54. Zillich AJ, Grag J, Basu S, et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *hypertension* 2006; 48(2): 219–24.
55. Bakris G, Molitch M, Zhou Q, et al. Reversal of Diuretic-Associated Impaired Glucose Tolerance and New-Onset Diabetes: Results of the STAR-LET Study. *J Cardiometa Syndr* 2008; 3: 18–25.

Поступила 24/10–2008