

## Возможности терапии в коррекции кардиоваскулярных нарушений при сахарном диабете

Татарченко И. П.<sup>1</sup>, Позднякова Н. В.<sup>1,2\*</sup>, Мордовина А. Г.<sup>1,2</sup>, Морозова О. И.<sup>1</sup>, Рублева Е. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздравсоцразвития России; <sup>2</sup>ФГБУЗ «Медико-санитарная часть №59» ФМБА России. Пенза, Россия

**Цель.** Изучить динамику структурно-функциональные показатели левого желудочка (ЛЖ) и вазомоторной функции эндотелия артерий у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) при диастолической сердечной недостаточности (СН) на фоне терапии антагонистом рецепторов к ангиотензину II (АРА) ольмесартаном.

**Материал и методы.** Наблюдали 56 больных (26 мужчин и 30 женщин) с признаками ХСН I-II ФК (NYHA) и нарушением диастолической функции ЛЖ по типу аномальной релаксации, с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ > 50%, средний возраст – 58,2±5,3 лет. Обязательным условием включения было наличие СД-2 длительностью < 15 лет с момента установления диагноза, при условии лечения сахароснижающими препаратами per os.

**Результаты.** Основные патогенетические механизмы формирования диастолической дисфункции ЛЖ и нарушения вазомоторной

функции сосудистого эндотелия при СД-2 связаны с развитием центральной гиперсимпатикотонии и активизацией тканевой ренин-ангиотензиновой системы.

**Заключение.** Курсовая терапия ольмесартаном через 30 нед. обеспечивает положительную динамику структурно-геометрических показателей ЛЖ и показателей диастолической функции, улучшение вазомоторной функции эндотелия артерий, снижая риск развития ишемии миокарда.

**Ключевые слова:** ремоделирование сердца, дисфункция эндотелия артерий, сахарный диабет, антагонисты рецепторов ангиотензина.

Поступила 22/08-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(4): 59-64

### Therapy potential for the correction of cardiovascular disturbances in diabetes mellitus

Tatarchenko I. P.<sup>1</sup>, Pozdnyakova N. V.<sup>1,2\*</sup>, Mordovina A. G.<sup>1,2</sup>, Morozova O. I.<sup>1</sup>, Rubleva E. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Penza Institute of Medical Post-diploma Education; <sup>2</sup>Medical Centre No. 59, Federal Medical and Biological Agency. Penza, Russia

**Aim.** To study the dynamics of left ventricular (LV) structure and function, as well as vasomotor activity of arterial endothelium, in patients with Type 2 diabetes mellitus (DM-2) and diastolic heart failure (DHF) who are treated with an angiotensin II receptor antagonist olmesartan.

**Material and methods.** The study included 56 patients (26 men and 30 women; mean age 58,2±5,3 years) with NYHA Functional Class I-II chronic heart failure (CHF), diastolic LV dysfunction (abnormal relaxation), and LV ejection fraction (EF) >50%. Other inclusion criteria were DM-2 duration <15 years and per os glucose-lowering treatment.

**Results.** The major pathogenetic mechanisms of LV diastolic dysfunction and endothelial dysfunction in DM-2 are linked to the development of central sympathetic hyperactivation and activation of the tissue renin-angiotensin system.

**Conclusion.** After 30 weeks of olmesartan therapy, LV structure and geometry, LV diastolic function, and vasomotor activity of arterial endothelium had improved, which was expected to reduce the risk of myocardial ischemia.

**Key words:** cardiac remodelling, endothelial dysfunction, diabetes mellitus, angiotensin receptor antagonists.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(4): 59-64

Основной причиной высокой инвалидизации и смертности у больных сахарным диабетом типа 2 (СД-2) являются кардиоваскулярные нарушения [1]. Сочетание специфических факторов (гипергликемии, гиперинсулинемии (ГИ), инсулинорезистентности (ИР)), является пусковым механизмом активации окислительного стресса (ОС) и эндотелиальной дисфункции (ЭД), ускоряет развитие и прогрессирование заболеваний, связанных с атеросклерозом, которые занимают ведущее место среди причин смертности населения в индустриально развитых странах [2].

Среди больных СД-2 велика распространенность повышенного артериального давления (АД): до 80% больных страдают артериальной гипертензией (АГ), что связывают с общим метаболическим дефектом – ИР, которая клинически может дебютировать повышением АД, приводя в последующем к нарушению углеводного обмена [3]. Доказано, что ранним маркером поражения миокарда при АГ следует считать диастолическую дисфункцию ЛЖ (ДД ЛЖ). Повышение жесткости миокарда и нарушение релаксации ЛЖ определяют степень выраженности ДД ЛЖ [4]. Результаты исследований

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: pozdnyakova-n-v@rambler.ru

Тел.: (8412) 60-34-96

[Татарченко И. П.<sup>1</sup> – зав. кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики, Позднякова Н. В.<sup>1,2\*</sup> (\*контактное лицо) – <sup>1</sup>профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, <sup>2</sup>главный терапевт, Мордовина А. Г.<sup>1,2</sup> – <sup>1</sup>доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, <sup>2</sup>врач-эндокринолог, Морозова О. И.<sup>1</sup> – профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, Рублева Е. В.<sup>1</sup> – аспирант кафедры].

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Больные СД-2 n = 56
Мужчины/женщины (n)	26/30
Возраст (годы)	58,2 ± 5,3
Курение (n)	32
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	33,1 ± 1,2
АГ степень (n/%):	
1	35/62,5
2	21/37,5
Стабильная стенокардия напряжения (n):	
I ФК	10
II ФК	30
III ФК	16
Отягощенный наследственный анамнез	
по СД (n/%)	48/85,7
по ССЗ (n/%)	50/89,3
Длительность заболеваний (годы):	
АГ	12,5 ± 3,4
СД	7,6 ± 3,2
ИБС	5,4 ± 2,5
ДЛП* (n/%)	53/94,6
Признаки ХСН (n):	
I ФК	20/35,7
II ФК	36/64,3

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, \* – ОХС > 5,0 ммоль/л и/или ХС ЛНП > 3 ммоль/л при ХС ЛВП < 1 ммоль/л; n – абсолютное число лиц, имеющих данный показатель; % – число лиц, имеющих данный показатель, от общего числа лиц, включенных в исследование.

последних лет подтверждают, что именно диастолические свойства миокарда определяют функциональный резерв сердца и толерантность к нагрузкам [5], повышая риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО); причем прогрессирование сердечной недостаточности (СН) при СД-2 возможно, несмотря на отсутствие дилатации ЛЖ и наличие нормальной фракции выброса (ФВ) [6].

Сочетание АГ и СД-2, осложненное хронической СН (ХСН) с сохраненной ФВ ЛЖ, диктует необходимость понимания терапии, влияющей на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования. В связи с этим особое значение приобретает изучение органопротективных эффектов при СД-2. Учитывая важную роль метаболических нарушений в патогенезе ССО, при выборе терапии необходимо оценивать влияние препарата на углеводный и липидный обмены.

Цель исследования – изучение структурно-функциональных показателей ЛЖ и вазомоторной функции эндотелия артерий у больных СД-2 при диастолической СН на фоне терапии антагонистом рецепторов к ангиотензину II (АРА) олмесартаном.

## Материал и методы

В рамках открытого, контролируемого исследования наблюдали 56 больных (26 мужчин и 30 женщин) с признаками ХСН I-II функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) и нарушением диастолической функции ЛЖ по типу

аномальной релаксации, с ФВ ЛЖ > 50%. Средний возраст – 58,2±5,3 лет. Обязательным условием включения было наличие СД-2 длительностью < 15 лет с момента установления диагноза при условии лечения сахароснижающими препаратами *per os*. Критерии исключения: АГ 3 степени (АД > 180/110 мм рт. ст.); наличие клапанных пороков сердца, наличие хронической печеночной и почечной недостаточности, наличие инфаркта миокарда (ИМ) или мозгового инсульта (МИ) давностью < 2 лет. От каждого пациента было получено письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании в соответствии с протоколом, утвержденным решением локального этического комитета. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Лекарственная терапия включала антиагреганты и статины в целевых дозах, сахароснижающие препараты *per os*, нитраты в режиме по требованию. После 2-недельного периода «отмывания препаратов» в случае, если обследуемые постоянно принимали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или АРА, в комплекс лечения включали олмесартана медоксомил (Кардосал®, БЕРЛИН-ХЕМИ/МЕНАРИНИ ФАРМА ГмбХ, Германия). Начальная доза – 20 мг однократно в сут, контроль дозы проводили каждые 2 нед. с коррекцией на 4 и 8 нед. лечения. С 10 по 30 нед. курсовой терапии у 7 пациентов суточная доза препарата составила 10 мг, у 25 – 20 мг, у 24 больных дополнительно к 20 мг олмесартана медоксомил добавлен тиазидный диуретик (гидрохлоротиазид – Гхт) в дозе 12,5 мг (использовали Кардосал® плюс). Контроль за эффективностью лечения

Таблица 2

## Динамика показателей СМ ЭКГ и АД на фоне терапии

Показатель	исходно	через 30 нед.
показатели СМАД		
САД <sub>24</sub> (мм рт.ст.)	151,4 ± 8,3*	129,1 ± 3,3
ДАД <sub>24</sub> (мм рт.ст.)	89,3 ± 6,7*	78,2 ± 4,1
Var <sub>24</sub> САД (мм рт.ст.)	20,8 ± 2,8*	14,5 ± 1,9
Var <sub>24</sub> ДАД (мм рт.ст.)	15,4 ± 2,3*	9,9 ± 1,1
ИВ <sub>24</sub> гипертензии САД (%)	79,6 ± 4,8*	27,3 ± 4,5
ИВ <sub>24</sub> гипертензии ДАД (%)	66,7 ± 3,4*	23,8 ± 3,6
СУП САД (мм рт.ст./ч)	29,5 ± 3,8	11,9 ± 1,7
СУП ДАД (мм рт.ст./ч)	17,9 ± 4,1	7,6 ± 2,6
показатели СМ ЭКГ		
СИМ (мин)	45,3 ± 3,2*	20,7 ± 1,4
ББИМ (мин)	15,7 ± 2,5	10,3 ± 1,3
БИМ (мин)	30,1 ± 2,1*	9,9 ± 1,5
Глубина депрессии сегмента ST (мм)		
средняя	1,53 ± 0,4	1,3 ± 0,2
максимальная	2,5 ± 0,2*	1,7 ± 0,3

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – различия достоверны между числовыми значениями исходных данных и через 30 нед. терапии.

осуществляли по динамике клинических показателей, гемодинамических параметров, морфофункциональных параметров левых камер сердца, показателей вазомоторной функции эндотелия артерий. Клинико-инструментальные исследования проводили исходно, на 10 нед. и в конце 30-недельного периода лечения.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли на аппарате SonoAce X8 («Medison») с использованием режимов цветного доплеровского картирования, тканевого доплера (ТД), импульсного и непрерывноволнового доплеров. Изучали структурно-геометрические показатели: конечно-диастолический, конечно-систолический размеры ЛЖ (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ); конечно-диастолический, конечно-систолический объемы ЛЖ (КДО ЛЖ, КСО ЛЖ); индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), относительная толщина стенок ЛЖ (ОТС ЛЖ). Типы ремоделирования ЛЖ выделяли по классификации Ganau A, et al. [7] на основе показателей ОТС ЛЖ и ИММЛЖ. При оценке систолической функции ЛЖ учитывали ФВ (%); фракцию систолического укорочения передне-заднего размера ЛЖ ( $\Delta S$ ) (%); локальную сократимость миокарда. Диастолическую функцию (ДФ) ЛЖ анализировали по показателям трансмитрального диастолического потока (ТМДП) в раннюю и позднюю диастолу (Е, А, м/с), по соотношению Е/А, времени замедления потока (DT, мс), времени изоволюметрического расслабления (IVRT, мс), продолжительности диастолы (ЕТ). При ТД оценивали максимальные скорости движения фиброзного кольца (ФК) митрального клапана: S' (см/с) – пиковую систолическую скорость; E' (см/с) – пиковую скорость раннего диастолического расслабления; A' (см/с) – пиковую скорость в фазу систолы предсердий, отношение E'/A'.

Для оценки вазомоторной функции (ВФ) эндотелия артерий использовали пробу с реактивной гиперемией (ПРГ) – определение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) [8], прирост диаметра (D) ПА < 10% расценивали как нарушение ВФ.

При суточном мониторинге АД (СМАД) с использованием аппарата ТМ-2425/ТМ-2025 (AND) учитывали усредненные значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) за три временных периода: 24 ч (САД<sub>24</sub>, ДАД<sub>24</sub>), день (САДд, ДАДд) и ночь (САДн, ДАДн); «нагрузку давлением» по индексу времени (ИВ); вариабельность АД (ВАР); скорость утреннего подъема (СУП) САД и ДАД. При анализе суточного ритма определяли степень ночного снижения (СНС) АД.

Для проведения СМ ЭКГ использовали комплекс «Astrocard» (ЗАО «Медитек»). Регистрировали сигнал в течение 24 ч с расположением электродов на грудной клетке для получения модифицированных отведений V<sub>2</sub>, V<sub>5</sub> и AVF. При анализе учитывали характер нарушений ритма и проводимости, оценивали суточную продолжительность ишемии миокарда, количество болевых (БИМ) и безболевых (ББИМ) эпизодов ишемии, глубину депрессии сегмента ST.

При оценке углеводного обмена определяли показатели: уровень гликемии натощак в капиллярной крови с использованием глюкозооксидазного метода, а также постпрандиальной (через 2 ч после еды) гликемии (ммоль/л) на каждом визите; гликированный гемоглобин (HbA1c, %) – исходно, через 12 и 30 нед. наблюдения. Уровень HbA1c определяли методом жидкостной катионообменной хроматографии под низким давлением в автоматическом анализаторе «Diastat» («Bio-Rad»). При изучении липидного спектра крови использовали анализатор Metrolab-2300 («Metrolab»). Оценивали показатели общего холестерина (ОХС, ммоль/л), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП, ммоль/л), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП, ммоль/л), триглицеридов (ТГ, ммоль/л).

Статистическую обработку результатов осуществляли, применяя программу Microsoft Office Excel 7.0 с использованием стандартных методов вариационной

Динамика показателей ЭхоКГ у больных на фоне терапии

Показатели	исходно	через 30 нед.	p
КДО, мл	168,8 ± 6,2	149,7 ± 4,1	0,041
КСО, мл	68,1 ± 3,1	61,4 ± 2,9	0,043
ФВ, %	55,6 ± 2,5	60,3 ± 1,6	0,027
ΔS, %	31,7 ± 0,9	35,4 ± 0,8	0,036
ОТС ЛЖ	0,46 ± 0,08	0,42 ± 0,05	0,039
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	126,4 ± 5,7	117,8 ± 4,5	0,026
Е/А	0,76 ± 0,1	1,18 ± 0,09	0,042
IVRT, мс	98,9 ± 8,7	79,2 ± 2,9	0,02
DT, мс	227 ± 12,6	179 ± 7,2	0,03
Е'/А'	0,83 ± 0,09	0,97 ± 0,1	0,048

статистики, данные представлены в виде  $M \pm m$ . Сравнение переменных проводилось с применением критерия  $\chi^2$ , при оценке линейной связи между величинами вычисляли коэффициент парной корреляции Пирсона ( $r$ ). При исследовании взаимосвязи между количественными признаками использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена ( $R$ ). За статистическую достоверность различий принималось значение  $p < 0,05$ .

## Результаты

В таблицах 2 и 3 представлены данные по функциональным методам исследования: исходные и полученные через 30 нед. лечения.

При оценке суточного ритма АД патологический профиль выявлен у 89,3% больных, из них у 75% пациентов отсутствовало физиологическое снижение уровня АД в ночное время («non-dipper»). Случаи извращенного суточного ритма АД с преимущественно ночной АГ отмечены в 8 (14,3%) наблюдениях. Исходно у больных СД-2 выявлены повышенные значения САД<sub>24</sub> и ДАД<sub>24</sub>, СУП АД при выраженном ИВ АГ за сут.

Анализ данных ОТС ЛЖ и ИММЛЖ позволил определить наличие эксцентрического ремоделирования ЛЖ у 14 (25%) больных, концентрического ремоделирования ЛЖ у 21 (37,5%), концентрической гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) – у 19 (33,9%) больных, нормальная геометрия ЛЖ отмечена лишь в 2 (3,6%) случаях. Установлена корреляционная связь между недостаточной СНС АД и ИММЛЖ ( $r=0,64$ ,  $p=0,003$ ), ОТС ЛЖ ( $r=0,59$ ,  $p=0,002$ ), что указывает на вероятность значимости нарушений суточного профиля АД при формировании ГЛЖ у больных СД-2. Подтверждением этого может послужить связь между ИВАГ по ДАД<sub>24</sub> и соотношением Е/А ( $R=0,63$ ,  $p<0,02$ ), IVRT ( $r=0,58$ ,  $p<0,02$ ).

При анализе основных показателей ДФ и отдельных параметров, отражающих процесс ремоделирования ЛЖ, установлена обратная связь: между соотношением Е/А и ИММЛЖ ( $r=-0,57$ ;  $p=0,04$ ), ОТС ЛЖ ( $r=-0,62$ ;  $p=0,02$ ); между Е'/А' и ИММ ЛЖ ( $r=-0,65$ ;  $p=0,03$ ), ОТС ЛЖ ( $r=-0,69$ ;  $p=0,03$ ).

Периоды ББИМ зарегистрированы у 92,8% больных, БИМ выявлены у 66% пациентов в виде загрудинной сжимающей боли, чувства дискомфорта в груди, сопровождающегося появлением одышки. При анализе суточного тренда сегмента ST и дневниковой записи пациентов в 60,7% наблюдениях отмечено сочетание БИМ и ББИМ. Лишь у 5,3% больных СД-2 выделены только БИМ, тогда как в 32,1% случаях ишемические эпизоды депрессии ST сегмента в течение суток не сопровождались какими-либо субъективными проявлениями.

При изучении функциональных особенностей сосудов заслуживают внимания результаты по определению ЭЗВД ПА. Во всех случаях диагностирована вазомоторная ЭД, индуцированная напряжением сдвига. Д ПА после снятия манжеты по группе увеличился лишь на  $3,7 \pm 1,1\%$  от исходного значения. При этом у 53,6% ( $n=30$ ) больных выявлено нарушение вазомоторной функции эндотелия в виде недостаточного вазодилатирующего эффекта, т.е.  $< 10\%$  от исходного, у 26,8% ( $n=15$ ) – в виде отсутствия прироста Д ПА и у 9,6% ( $n=11$ ) больных – в виде патологической вазоконстрикции.

Интересен факт, что у больных СД-2 с наличием только эпизодов ББИМ (32,1%) отмечена ЭД в виде отсутствия прироста Д ПА и в виде патологической вазоконстрикции – 14,2% и 17,9% наблюдений, соответственно.

Корреляционный анализ показал достоверную связь между ЭЗВД ПА и продолжительностью эпизодов ББИМ ( $R= -0,65$ ,  $p<0,01$ ), ИММ ЛЖ ( $r= -0,72$ ;  $p<0,01$ ), ОТС ЛЖ ( $r= -0,56$ ;  $p<0,01$ ); между ЭЗВД ПА и HbA1c ( $r= 0,59$ ,  $p<0,05$ ).

На фоне лечения олесартаном по данным клинических измерений АД у больных СД-2 во время контрольных визитов отмечено достоверное снижение офисного САД и ДАД, причем целевой уровень АД достигнут по САД у 94,6% больных, по ДАД – у 93% ( $p<0,05$ ). Через 30 нед. на фоне курсовой терапии получено достоверное снижение САД<sub>24</sub> и ДАД<sub>24</sub> при уменьшении Вар САД и ДАД за сут

( $p < 0,05$ ). Терапия олмесартаном позволила обеспечить снижение показателей СУП АД. Величина СУП САД уменьшилась на 49%, ДАД – на 51,4% при снижении СУП САД на 69%, ДАД на 62,9% ( $p < 0,03$ ).

Улучшение показателей АД сопровождалось изменением суточного профиля АД. Возросло число «dipper» – нормальная величина суточного индекса отмечена у 51,8% ( $n=29$ ) пациентов; уменьшилось число «non-dipper» до 48,2% ( $n=27$ ) пациентов, не было зафиксировано ни одного случая с преимущественно ночным повышением АД.

На субъективное улучшение физического состояния указали 87,5% больных СД-2. При анализе ангинозных приступов в группе к 30 нед. наблюдения отмечено достоверное снижение приступов стенокардии с  $21,7 \pm 2,1$  до  $14,3 \pm 1,1$  эпизодов за нед., что подтверждено данными анализа холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ: уменьшились количество и продолжительность эпизодов ишемии миокарда. Необходимо учесть, что положительная динамика в большей степени отмечена по показателям ББИМ.

Данные ПРГ позволили отметить улучшение сосудодвигательной функции, индуцированное напряжением сдвига, с приростом ЭЗВД с  $3,7 \pm 1,1\%$  до  $7,2 \pm 1,1\%$ . Уменьшилось количество больных с нарушением ВФ эндотелия до 46,4%, в т.ч. количество лиц с патологической вазоконстрикцией/отсутствием вазодилатации при выполнении ПРГ уменьшилось до 21,4%.

Отмечена положительная динамика показателей, характеризующих процесс ремоделирования ЛЖ: уменьшение КДО на 7,5%, КСО на 8,1%; увеличение ФВ на 5,4%,  $\Delta S$  на 6,2% ( $p < 0,05$ ). При анализе показателей ТМДП получено снижение значения IVRT на 25%, DT на 13,9% с приростом соотношения E/A на 23%, E'/A' на 14%.

На фоне курсовой терапии олмесартаном не наблюдали достоверного изменения уровня глюкозы крови натощак исходно и через 30 нед. –  $7,6 \pm 0,7$  ммоль/л и  $7,3 \pm 0,6$  ммоль/л, соответственно, ( $p = 0,052$ ), постпрандиальный уровень гликемии снизился незначительно –  $8,83 \pm 0,5$  ммоль/л и  $8,5 \pm 0,61$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) при отсутствии динамики HbA1c –  $7,7 \pm 0,4\%$  и  $7,2 \pm 0,35\%$  ( $p = 0,053$ ).

Исходно у 94,6% больных СД-2 регистрировались проявления дислипидемии (ДЛП), на фоне курсовой терапии олмесартаном через 30 нед. получена слабоположительная динамика показателей липидного обмена со снижением ОХС на 15%, ТГ на 12%, ХС ЛНП на 16%, увеличением ХС ЛВП на 14% ( $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

Эксперты ВОЗ признают СД неинфекционной эпидемией и утверждают о связанных с ним сердечно-сосудистых событиях (ССС), представляющих серьезную медико-социальную проблему. При этом главная задача состоит в замедлении развития

макрососудистых осложнений, обусловленных метаболическими отклонениями и приводящих к прогрессированию атеросклероза, сердечно-сосудистым катастрофам [3].

Известно, что у больных с ИР вазодилатирующий эффект инсулина блокируется, а развитие ГИ активирует ряд механизмов, способствующих повышению тонического напряжения сосудистой стенки. В условиях ИР происходит активация симпатической нервной системы (СНС), сопровождающаяся повышением контрактильности кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. При ГИ повышается продукция эндотелиальными клетками вазоконстрикторов: эндотелин-1 (ЭТ-1), тромбоксан А2 (ТхА2), недостаточная продукция оксида азота (NO), снижение простаглицлина, которые проявляют вазодилатирующие эффекты [9]. У больных СД-2 повышена чувствительность к ангиотензину II (АТ II) и норадреналину, оказывающим сосудосуживающее действие. Данными механизмами объясняем выявленные в исследовании у всех больных СД-2 нарушения вазомоторной функции эндотелия.

Несомненно, нарушения функции эндотелия коронарных артерий (КА) сопровождаются снижением коронарного резерва, неспособностью сосудов к адекватному расширению при повышении потребности миокарда в кислороде, играют значимую роль в возникновении и прогрессировании ишемии. Однако при нарушении углеводного обмена возможно атипичное течение ишемической болезни сердца (ИБС), что затрудняет диагностику коронарной недостаточности [10]. Это находит подтверждение в полученных результатах при анализе суточного тренда сегмента ST: у 93% больных регистрировалась ББИМ, при этом в 32,1% случаях ишемические эпизоды депрессии ST сегмента не проявлялись какими-либо субъективными ощущениями, и именно у данных пациентов отмечена ЭД в виде отсутствия прироста Д ПА и в виде патологической вазоконстрикции.

Свои особенности имеет суточный профиль АД у больных на фоне СД, наблюдается недостаточное снижение АД в ночные часы и ночная АГ, повышенные величины УП и СУП АД. Причины видимо в активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которую часто связывают при СД-2 с возникновением центральной гиперсимпатикотонии в условиях ИР.

Доказана значимость тканевой ренин-ангиотензиновой системы (РАС), обеспечивающей медленное регулирующее воздействие на структуру и функцию органов и тканей. Ее активность в тканях остается высокой даже в случае нормализации концентрации ренина и АТ II в плазме периферической крови. При СД-2 обнаружен специфический механизм активации локальных РАС: в условиях ИР не происходит подавление инсулином глюкозо-стимулируемой экспрессии гена ангиотензиногена, что приводит

к усилению секреции ангиотензиногена и формированию ангиотензиновых пептидов [11].

Следствием повышения тканевого миокардиального АТ II через повреждающее воздействие на АТ<sub>1</sub>-рецепторы является пролиферация фибробластов и усиление продукции коллагена, что ведет к нарастанию жесткости ЛЖ и уменьшает его способность к расслаблению, способствуя формированию ДД ЛЖ [12]. Необходимо учесть мнение [13] о патогенетической взаимосвязи развития ХСН, ДД ЛЖ и ГЛЖ, при этом утверждается, что процесс ремоделирования ЛЖ при ХСН должен оцениваться не только по степени дилатации и ГЛЖ, но и по выраженности нарушения диастолической функции ЛЖ.

Исключить в судьбе больного СД-2 развитие ремоделирования ЛЖ и ДД не представляется возможным, однако определенные усилия в терапии должны быть направлены, в т.ч. и на попытки замедлить развитие ГЛЖ и ДД ЛЖ.

Полученный эффект в улучшении диастолической функции связан со сложными механизмами регуляции циркадной Вар АД, снижения АД и уменьшения постнагрузки на ЛЖ. Именно активность локальных РАС и альтернативных путей превращения АТ II вносит решающий вклад в поддержание высокого уровня АД и развития поражения органов-мишеней (ПОМ) у больных АГ. Специфическая блокада АТ<sub>1</sub>-рецепторов позволяет обеспечить не только желаемый антигипертензивный эффект, но и органопротективный за счет стимуляции АТ<sub>2</sub>-рецепторов, что способствуют вазодилатации и ослаблению пролиферативного действия АТ II в отношении клеток сосудов и сердца,

обеспечивает снижение пред- и постнагрузки, уменьшается диастолический стресс миокарда ЛЖ, увеличивается податливость миокарда [14, 15].

Назначая АРА, рассчитывают не только на антигипертензивный эффект, который достигается при блокаде плазменной РАС, но и на органопротекторные свойства АРА, проявляющиеся при их длительном применении.

Особенности действия антагонистов АТ<sub>1</sub>-рецепторов у лиц с нарушениями углеводного обмена позволяют их рассматривать в данном случае как препараты выбора. Длительное применение антагониста АТ<sub>1</sub>-рецепторов олмесартана не ухудшает показателей глюкозы и HbA<sub>1c</sub> в крови при слабо положительном влиянии на липидный профиль крови.

Таким образом, при СД-2 основные патогенетические механизмы формирования ДД ЛЖ и нарушения вазомоторной функции сосудистого эндотелия связаны с развитием центральной гиперсимпатикотонии и активизацией тканевой РАС под воздействием ИР, компенсаторной ГИ и гипергликемии.

С точки зрения профилактики ССО ведущей задачей терапии у больных СД-2 является снижение центральной гиперсимпатикотонии и уменьшение активации тканевой РАС. Курсовая терапия олмесартаном (Кардосал®) через 30 нед. обеспечивает положительную динамику структурно-геометрических показателей ЛЖ и показателей диастолической функции, не угнетая сократительной способности, улучшение вазомоторной функции эндотелия артерий, снижая риск развития ишемии миокарда, улучшение показателей липидного обмена.

## Литература

- Zimmet P, Shaw J, Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabetic medicine* 2003; 20(9):693-702.
- Basta G, Del Turco S, De Caterina R. Advanced glycation endproducts: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Recenti Prog Med* 2004; 95: 67-80.
- Dedov EE, Shestakova MV. Diabetes mellitus and arterial hypertension. М.: Medical informational Agency; 2006. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: Медицинское информационное агентство 2006).
- Shlyakhto EV, Schwartz EI, Nefedova UB, et al. Diastolic dysfunction in hypertensive patients: prevalence, hemodynamic, demographic and genetic determinants. *Heart Failure* 2003; 4: 187-9. Russian (Шляхто Е.В., Шварц Е.И., Нефедова Ю.Б. и др. Диастолическая дисфункция у больных гипертонической болезнью: распространенность, гемодинамические, демографические и генетические детерминанты. Сердечная недостаточность 2003; 4: 187-9).
- Grewal J, McCully RB, Kane GC, et al. Left ventricular function and exercise capacity. *JAMA* 2009; 301: 286-94.
- Lee PW, Zhang Q, Yip GW, et al. Left ventricular systolic and diastolic dyssynchrony in coronary artery disease with preserved ejection fraction. *Clin Sci (Lond)* 2009; 116: 521-9.
- Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *JACC* 1992; 19: 1550-8.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
- Velliquette RA, Ernsberger P. Contrasting metabolic effects of antihypertensive agents. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307:1104-11.
- Tatarchenko IP, Pozdnyakova NV, Mordovina AG, Morozova OI. Dysfunction of vascular endothelium in the evaluation of episodes of myocardial ischemia in type 2 diabetes. *Problems of Endocrin* 2009; 6: 7-11. Russian (Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Мордовина А.Г., Морозова О.И. Дисфункция сосудистого эндотелия в оценке эпизодов ишемии миокарда при сахарном диабете 2 типа. Проблемы эндокринологии 2009; 6: 7-11).
- Dedov EE, Aleksandrov AA. Diabetes mellitus and AT1-receptor antagonists: in search of solution. *Rus J Med* 2005; 11: 11-6. Russian (Дедов И.И., Александров А.А. Сахарный диабет и антагонисты АТ1-рецепторов: в поисках золотого ключика. Русский медицинский журнал 2005; 11: 11-6).
- Ohara T, Little WC. Evolving focus on diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 2010; 25(6): 613-21.
- Paulus WJ. Novel strategies in diastolic heart failure. *Heart* 2010; 96(14): 1147-53.
- Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Metab* 2004; 30: 487-96.
- Brown B, Hall A. Renin-angiotensin system: the weight of evidence. *Am J Hypertens* 2005; 18: 127S-33.