

Новые подходы к лечению больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Ключевые слова:

комбинированная антигипертензивная терапия, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа.

Концепция сердечно-сосудистого континуума была выдвинута для оптимизации профилактических и терапевтических подходов к таким заболеваниям, как гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт, сердечная недостаточность (СН) и др. Неуклонное прогрессирование этих заболеваний с неизбежным летальным исходом и невозможность при этом иногда определить причинно-следственную связь потребовали разработки единых подходов к их профилактике и лечению.

В последние годы изменились взгляды на терапию эссенциальной артериальной гипертензии (АГ), что нашло отражение в редакции «Рекомендаций Украинского сообщества кардиологов по профилактике и лечению артериальной гипертензии» [1, 3]. В качестве альтернативы монотерапии АГ предлагается применение комбинаций двух или более антигипертензивных препаратов. В настоящее время известно, что монотерапия эффективна лишь у 30–50 % пациентов с ГБ I–II степени по классификации Европейского общества кардиологов и Украинского общества кардиологов. По данным различных исследований, целевой уровень артериального давления (АД) достигался у больных ГБ при использовании комбинации двух (или более) препаратов у 62–92 % пациентов [8, 16, 22]. Таким образом, при ГБ, заболевании с многофакторным патогенезом, наиболее приемлемой признана терапевтическая стратегия, предусматривающая применение препаратов с различным механизмом действия, т. е. комбинированная антигипертензивная терапия.

В настоящее время большое значение и внимание придается метаболическим эффектам вышеуказанной терапии. Это, прежде всего, связано с тем, что сахарный диабет (СД) наиболее часто сопутствует АГ, значительно увеличивая число сердечно-сосудистых осложнений и смертность [2, 11]. При лечении ГБ у больных с СД оптимальный препарат должен не только обеспечивать достижение целевых значений АД, но и обладать выраженными органопротективными свойствами и быть метаболически нейтральным.

Суть отрицательных метаболических эффектов ряда гипотензивных препаратов, например, диуретиков и бета-адреноблокаторов, особенно неселективных, заключается в том, что они ухудшают липидный профиль, усиливают инсулинорезистентность, тем самым усугубляя имеющиеся при СД метаболические расстройства. Назначение такой комбинации пациентам с АГ, но без диабета может в долгосрочной перспективе повышать риск развития СД. В настоящее время убедительно



**А.Н. Беловол,
В.В. Школьник,
В.Д. Немцова**

Харьковский
национальный
медицинский
университет

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Школьник Віра Владиславівна
к. мед. н., кафедра внутрішньої
медицини № 1 та клінічної
фармакології

61022, м. Харків, пр-т Леніна, 4
Тел. (057) 373-90-18
E-mail: shkolnik_v@rambler.ru

Стаття надійшла до редакції
28 лютого 2012 р.

показано (ASCOT–BPLA), что применение для лечения АГ препаратов с благоприятными метаболическими эффектами или метаболически нейтральных (антагонистов кальция (АК) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) снижает риск развития СД на 30 % по сравнению с другими антигипертензивными комбинациями (тиазидный диуретик и бета-адреноблокатор) [19]. Результаты этих исследований нашли отражение в Европейских клинических рекомендациях по лечению АГ [3]. Так, при лечении АГ у больных с высоким риском развития СД (отягощенный семейный анамнез по СД, ожирение, нарушение гликемии натощак) желателно отдавать предпочтение комбинациям препаратов с благоприятным метаболическим профилем (например, АК и ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)).

Кроме того, эффект комбинированной терапии более выражен, когда последняя состоит из препаратов, дополняющих друг друга по механизму действия, таких как АК или гидрохлортиазид (ГХТ) и БРА. Современные высокоэффективные комбинации обеспечивают воздействие на два основных патофизиологических механизма АГ: задержку натрия и воды; активацию ренин-ангиотензиновой системы (РААС). Эффективность таких комбинаций продемонстрирована при низко-, нормо- и высокорениновой АГ, в том числе у пациентов, не отвечающих на блокаторы РААС (например, у афроамериканцев). Частота контроля АГ при такой терапевтической стратегии повышается до 80 % [2, 3, 11]. Блокаторы РААС устраняют гипокалиемию, гипомagneмию, дислипидемию, нарушения углеводного обмена, которые могут развиваться при монотерапии диуретиками. Подобные комбинации весьма перспективны у пациентов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и диабетической нефропатией (ДН).

Результаты завершившихся в последние годы крупномасштабных клинических исследований показали, что БРА отвечают современным требованиям к антигипертензивным средствам и являются эффективными и безопасными для лечения больных АГ с различными факторами риска и субклиническим поражением органов-мишеней (ГЛЖ, метаболический синдром, СД, нарушения функции почек). В ряде исследований изучались эффективность и переносимость олмесартана как в качестве монотерапии различными дозами, так и в комбинации с ГХТ (OLMEBEST study) [5] и с амлодипином (СОАСН) [7] у пациентов с мягкой и умеренной АГ. Обе стратегии лечения хорошо переносились пациентами, количество пациентов, у кото-

рых были достигнуты целевые уровни АД на фоне комбинированной терапии, было больше по сравнению с пациентами, получающими монотерапию (59 % vs 47 % — OLMEBEST Study; $p < 0,005$, комбинированная терапия vs монотерапия — СОАСН), хотя монотерапия олмесартаном 40 мг ассоциировалась с меньшим числом побочных эффектов по сравнению с комбинацией с ГХТ (21,5 % vs 28,3 % соответственно) [5].

Известно, что первым клиническим проявлением поражения почек при СД является наличие микроальбуминурии (МАУ) как предиктора нефропатии и сердечно-сосудистых заболеваний [10]. В ряде исследований доказано ренопротекторное действие БРА у пациентов с СД и уменьшение прогрессирования МАУ [9]. Установлено, что у пациентов с СД активация внутрипочечной РААС способствует развитию поражения почек с помощью увеличения резистентности сосудов почек и повышению внутригломерулярного давления. Исследование олмесартана медоксомила по сравнению с плацебо у пациентов с СД 2 типа показало, что после приема 40 мг олмесартана в течение 12 нед происходило достоверное снижение резистентности сосудов почек, увеличение почечной перфузии и уменьшение оксидативного стресса [9]. Однако до сих пор нет достаточных данных о влиянии олмесартана на предотвращение развития и/или уменьшения прогрессирования МАУ у больных, имеющих сочетание ГБ с СД 2 типа.

Доказано, что у пациентов с ГБ и толщиной интимы-медиа (ТИМ) сонных артерий наблюдается увеличение сердечно-сосудистого риска (ССР). В MORE study исследовали изменения ТИМ сосудистой стенки и объема атеросклеротических бляшек в течение 2 лет на фоне приема олмесартана 20–40 мг по сравнению с ателололом 50–100 мг у 165 пациентов с АГ. ТИМ и АД снижались одинаково на фоне приема олмесартана и ателолола, но лишь при приеме олмесартана, а не ателолола наблюдалось уменьшение объема больших атеросклеротических бляшек на 11,5 мкл [20].

В связи с вышеизложенным и в свете современных взглядов на разработку оптимальных комбинаций антигипертензивных средств целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение влияния комбинации олмесартан + амлодипин и олмесартан + ГХТ на процессы сосудистого ремоделирования, углеводный и липидный обмены у пациентов с изолированной ГБ и у пациентов с наличием дополнительного фактора риска — СД 2 типа, а также оценку органопротективных качеств выбранных комбинаций.

Матеріали і методи

В дослідження включено 117 пацієнтів (66 чоловіків і 51 жінка) в віці ($58,0 \pm \pm 5,6$) років з ГБ II стадії як в поєднанні з СД 2 типу, так і без нього. В дослідження не входили пацієнти з симптоматичною ГБ, СД 1 типу і іншими ендокринологічними порушеннями, клінічними ознаками ІБС або інших захворювань.

При відборі пацієнтів для даного дослідження по групах були використані модифіковані критерії АТР III (2005), затверджені в Європейських рекомендаціях по лікуванню АГ (2007 г.) і рекомендовані Українським товариством кардіологів (2008 г.) [1, 3]. Тридцять здорових добровольців без виявленої патології, порівняваних по віку і статі з досліджуваною вибіркою пацієнтів, склали контрольну (1-ю) групу ($n = 30$). Другу групу склали пацієнти з ГБ II стадії ($n = 60$), 3-ю групу — пацієнти з ГБ і СД 2 типу ($n = 57$). Всі пацієнти, включені в дане дослідження, на фоні дієтичних рекомендацій отримували базисну терапію згідно міжнародними і національними рекомендаціями по веденню хворих АГ, СД [1, 3, 4]. Шляхом випадкової вибірки в залежності від терапії всі пацієнти були розділені на підгрупи: а — олесартан + ГХТ, б — олесартан + амлодипін. Так, 2а групу склали 28 пацієнтів, 2б — 32; 3а — 28, 3б — 29. Олесартан призначався шляхом титрування в добовій дозі від 10 мг до 30 мг, гідрохлортиазид — 12,5 мг, амлодипін — 5–10 мг/сут. Повне обстеження антропометричних, біохімічних і ехокардіографічних показувачів проводилося в момент призначення терапії і через 12 місяців лікування.

Рівень АД оцінювали по середньому АД, отриманому в результаті трьох вимірювань через 2-х хвилинні інтервали в положенні сидячи. Індекс маси тіла визначається по формулі: $ИМТ = \text{вес (кг)}/\text{рост (м)}^2$. Нормальні значення $ИМТ$ — до 27 кг/м^2 .

Визначення рівня загального холестерину (ОХС), тригліцеридів (ТГ) і холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВП) проводили в сироватці крові ферментативним фотометричним методом наборами фірми «Human» (Німеччина).

Визначення концентрації глюкози натощак проводили глюкозооксидазним методом на аналізаторі «Humolizer» (Німеччина). Концентрації інсуліну в сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу. Критеріями гіперінсулініємії вважали рівень інсуліну натощак $> 12,5 \text{ мЕд/мл}$.

Визначення концентрації МАУ в ранковій порції сечі проводили з використанням тест-

системи «Альбумін — ИФА» (ТОВ НВЛ «Гранум», Україна). Величини МАУ знаходяться в діапазоні 30–300 мг/сут або 20–200 мкг/мл. В нормі екскретується не більше 30 мкг/сут (20 мкг/мл) альбуміну.

Структурне стан артерій з визначенням кровотоку в сонних артеріях і ТИМ оцінювали методом кольорового доплерівського картирування на апараті «Logic-5» (General Electric, США, лінійні датчики 5–7,5 МГц) в положенні пацієнта лежачи з опрокинутою назад головою в стані спокою.

Отримані дані оброблені статистически з допомогою стандартних пакетів програм «Microsoft Excel», «Statistics» на ЕВМ з визначенням середньої величини M , середньоквадратичного відхилення, середньої помилки середньої величини m , критерію достовірності t , значення ймовірності p . Відмінності між порівнюваними показувачами вважалися достовірними, якщо значення ймовірності було $\geq 95\%$ ($p < 0,05$).

Результати і обговорення

На момент включення в дослідження показувачі $ИМТ$ у пацієнтів досліджуваних груп перевищували нормальні значення, хоча достовірні відмінності спостерігалися тільки між контрольною групою і пацієнтами з ГБ + СД (табл. 1). Слід відзначити статистически достовірні відмінності величин абсолютного тиску (САД) між особами контрольної групи і пацієнтами з ГБ + СД, між пацієнтами 1-ї і 2-ї груп. Між групами досліджуваних пацієнтів даний показувач статистически достовірно не відрізнявся (табл. 1). Виявлені достовірні відмінності в показувачах датчика абсолютного тиску (ДАД) всіх досліджуваних груп по порівнянню з контрольною групою ($p < 0,05$).

Аналіз ліпідного складу крові виявив наявність дисліпідемії в обох групах пацієнтів незалежно від наявності СД 2 типу. Однак статистически значиме підвищення рівнів ОХС, тригліцеридів (ТГ) на фоні зниження рівнів ХС ЛПВП спостерігалося тільки у пацієнтів 3-ї групи по порівнянню не тільки з групою контролю ($p < 0,05$), але і з групою пацієнтів з ізольованою ГБ ($p < 0,05$).

Тенденція до більш високих концентрацій глюкози по порівнянню з контрольною групою спостерігається во всіх групах пацієнтів. Статистический аналіз показувачів вуглеводного обміну виявив виражені відмінності рівня глюкози крові в групі пацієнтів з ГБ + СД ($9,03 \pm 2,80$) ммоль/л по порівнянню як з групою контролю ($4,39 \pm 0,87$) ммоль/л; $p < 0,05$), так і з групою пацієнтів з ГБ ($5,69 \pm 0,53$) ммоль/л;

Таблиця 1. Антропометрические и метаболические показатели обследованных пациентов

Показатель	Контроль (n = 30)	ГБ (n = 60)	ГБ + СД (n = 57)	p
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
Возраст, годы	54,0 ± 7,5	59,0 ± 6,5	59,6 ± 6,0	1—2 p > 0,05; 2—3 p > 0,05; 1—3 p > 0,05
ИМТ, кг/м ²	26,3 ± 2,4	28,2 ± 2,6	34,0 ± 4,0	1—2 p > 0,05; 2—3 p > 0,05; 1—3 p < 0,05*
САД, мм рт. ст.	130,0 ± 3,2	142,0 ± 4,6	168,0 ± 11,0	1—2 p > 0,05; 2—3 p < 0,05*; 1—3 p < 0,05*
ДАД, мм рт. ст.	80,2 ± 1,1	88,2 ± 5,0	98,0 ± 6,0	1—2 p < 0,05*; 2—3 p < 0,05*; 1—3 p < 0,05*
ОХС, ммоль/л	4,02 ± 0,4	5,24 ± 0,28	6,11 ± 1,2	1—2 p > 0,05; 2—3 p < 0,05*; 1—3 p < 0,05*
ТГ, ммоль/л	1,04 ± 0,60	1,70 ± 0,08	3,0 ± 0,21	1—2 p > 0,05; 2—3 p < 0,05*; 1—3 p < 0,05*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,31 ± 0,05	1,22 ± 0,05	1,02 ± 0,04	1—2 p > 0,05; 2—3 p < 0,05*; 1—3 p < 0,05*
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,39 ± 0,87	5,69 ± 0,53	9,03 ± 2,80	1—2 p > 0,05; 2—3 p < 0,05*; 1—3 p < 0,05*
Инсулин натощак, мкМЕ/мл	9,36 ± 2,24	12,16 ± 2,54	22,30 ± 5,41	1—2 p > 0,05; 2—3 p < 0,05*; 1—3 p < 0,05*
НОМА-IR	1,8 ± 0,9	3,05 ± 0,84	8,8 ± 4,00	1—2 p > 0,05; 2—3 p < 0,05*; 1—3 p < 0,05*
МАУ, мг/сут	19,6 ± 1,9	32,4 ± 6,0	78,2 ± 11,2	1—2 p < 0,05*; 2—3 p < 0,05*; 1—3 p < 0,05*

Примечание. (1—2) — различия показателей между 2-й и контрольной группами; (1—3) — различия показателей между 3-й и контрольной группами; (2—3) — различия показателей между 2-й и 3-й группами; * — достоверность межгрупповых различий при p < 0,05.

p < 0,05) (табл. 1). Уровень инсулина натощак оказался выше в 2,3 раза в 3-й группе ((22,30 ± 5,41) мкМЕ/мл) по сравнению с контрольной группой ((9,39 ± 2,24) мкМЕ/мл; p < 0,05) и в 2 раза по сравнению со 2-й группой ((12,16 ± 2,54) мкМЕ/мл; p < 0,05)). Величина НОМА-IR в 3-й группе достоверно отличается по сравнению с показателями контрольной и 2-й группы (p < 0,05).

МАУ обнаружена у 30 % пациентов с ГБ (1-я группа) и у 72 % пациентов с ГБ + СД. Достоверное возрастание уровней МАУ наблюдается по сравнению с контрольной группой во всех изучаемых группах и между пациентами 2-й и 3-й группы (p < 0,05). Можно предположить, что повышение маркеров системной эндотелиальной дисфункции (одним из которых является МАУ), определяющее изменения сосудистой стенки, более выражено при ГБ, отягощенной обменными нарушениями.

Проведенный корреляционный анализ показал, что уровень МАУ коррелирует с ТГ (r = 0,40, p < 0,05). Предположение о том, что у больных СД и ГБ повышается атерогенный потенциал, особенно на фоне МАУ, подтверждается и данными других авторов [4, 13, 17]. Нарушение эндотелиальной функции, вызванное негативными изменениями липидного спектра, усугубляет в свою очередь атерогенные изменения. Таким образом, с прогрессированием метаболических нарушений и АГ наблюдается дисбаланс липидного и углеводного обменов и повышение концентрации альбумина в моче пациентов.

Высокоинформативным показателем, отражающим изменения сосудистой стенки, является ТИМ сонных артерий. При исследовании ТИМ

у пациентов 2-й группы отмечено увеличение на сонной артерии на 22 % ((0,84 ± 0,12) мм) по сравнению с контрольной группой ((0,62 ± 0,08) мм; p < 0,05). Значительное увеличение ТИМ наблюдается у пациентов, у которых, кроме ГБ, диагностируются метаболические нарушения СД ((1,4 ± 0,08) мм), по сравнению с контрольной группой (p < 0,05) и 2-й группой (p < 0,05), что свидетельствуют о прогрессировании атероматозного процесса в сонных артериях.

Результаты полного обследования антропометрических, биохимических и эхокардиографических показателей через 12 мес лечения представлены в табл. 2.

Использованные в данной работе стратегии лечения позволили устойчиво контролировать АД на целевых уровнях у 81 % обследованных пациентов уже к 2 мес применения терапии. Достоверных различий через 12 мес после начала терапии достигли величины САД во всех обследованных группах (p < 0,05), которое устойчиво контролировалось к году терапии. ДАД достоверно снижалось во всех группах по сравнению с исходными (базовыми) показателями (p < 0,05). Общеизвестно, что результаты крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследований не всегда могут быть экстраполированы на общую популяцию в связи с существованием некоторых различий в подходах к лечению и наличием демографических особенностей. В этой связи оценка антигипертензивной эффективности и безопасности оломесартана в условиях реальной рутинной клинической практики выглядит довольно привлекательно. Данные нашего исследования

Таблиця 2. Динаміка антропометричних, ехокардіографічних і біохімічних показателів у обстежуваних пацієнтів через 12 міс комбінованої терапії

Показатель	Контроль	ГБ		ГБ + СД	
	1-я група (n = 30)	2а група (n = 28)	2б група (n = 32)	3а група (n = 28)	3б група (n = 29)
ИМТ, кг/м ² через 12 мес	26,3 ± 2,4	28,2 ± 2,6 24,1 ± 2,5	28,2 ± 2,6 26,0 ± 2,2	34,0 ± 4,0 27,3 ± 2,4*	34,0 ± 4,0 28,4 ± 2,4*
САД, мм рт. ст. через 12 мес	130,0 ± 3,2	142,0 ± 4,6 130,0 ± 4,2*	142,0 ± 4,6 128,0 ± 5,4*	168,0 ± 11,0 129,5 ± 3,7*	168,0 ± 11,0 129,7 ± 4,7*
ДАД, мм рт. ст. через 12 мес	80,2 ± 1,1	88,2 ± 5,0 78,1 ± 4,2*	88,2 ± 5,0 77,4 ± 2,5*	98,0 ± 6,0 78,4 ± 3,5*	98,0 ± 6,0 80,0 ± 3,2*
ОХС, ммоль/л через 12 мес	4,02 ± 0,4	5,24 ± 0,28 5,0 ± 0,2	5,24 ± 0,28 4,91 ± 0,35*	6,11 ± 1,2 5,14 ± 0,36	6,11 ± 1,2 5,4 ± 0,06*
ТГ, ммоль/л через 12 мес	1,04 ± 0,60	1,70 ± 0,08 1,35 ± 0,08*	1,70 ± 0,08 1,38 ± 0,02*	3,00 ± 0,21 1,42 ± 0,25*	3,00 ± 0,21 1,64 ± 0,20*
ХСЛПВП, ммоль/л через 12 мес	1,31 ± 0,05	1,22 ± 0,05 1,30 ± 0,03*	1,22 ± 0,05 1,26 ± 0,003*	1,02 ± 0,04 1,20 ± 0,02*	1,02 ± 0,04 1,18 ± 0,03*
Глюкоза, ммоль/л через 12 мес	4,39 ± 0,87	5,69 ± 0,53 5,5 ± 0,40	5,69 ± 0,53 5,4 ± 1,6	9,03 ± 2,80 5,6 ± 2,3*	9,03 ± 2,80 5,2 ± 2,0*
Инсулин, мкМЕ/мл через 12 мес	9,36 ± 2,24	12,16 ± 2,54 10,6 ± 1,4	12,16 ± 2,54 10,2 ± 0,8	22,30 ± 5,41 11,0 ± 2,7*	22,30 ± 5,41 14,0 ± 0,6*
НОМА-IR через 12 мес	1,8 ± 0,9	3,05 ± 0,85 2,5 ± 0,3	3,05 ± 0,85 2,7 ± 0,4	8,8 ± 4,0 2,8 ± 0,4*	8,8 ± 4,0 3,5 ± 0,7*
МАУ, мг/сут через 12 мес	19,6 ± 1,9	32,4 ± 6,0 20,0 ± 4,0*	32,4 ± 6,0 24,0 ± 4,4*	78,2 ± 11,2 35,4 ± 6,8*	78,2 ± 11,2 30,0 ± 5,1*
ТИМ, мм через 12 мес	0,62 ± 0,08	0,84 ± 0,12 0,76 ± 0,03	0,84 ± 0,12 0,72 ± 0,03*	1,4 ± 0,08 1,1 ± 0,038	1,4 ± 0,08 0,86 ± 0,03*

Примечание. * — достоверность различий показателей при $p < 0,05$ после 12 мес терапии по сравнению с базовым (до лечения) уровнем.

підтверджують результати, отримані в двох великих відкритих випробуваннях, проведених в Німеччині: OlmePAS (Olmesartan medoxomil for the treatment of hypertension under daily-practice conditions), включаюче більше 12 000 пацієнтів з м'якою і помірною АГ, і The OlmeTEL study (Olmetec zur Behandlung von Patienten mit essentieller Hypertonie. Telemonitoring Blutdruck), в якому ефективність олмесартану була оцінена у 53 хворих з м'якою і помірною АГ [12, 18].

На фоні проведеної терапії і дієтичних рекомендацій кінця періоду спостереження, крім зниження АД до цільових рівнів, спостерігалася тенденція к зниженню ІМТ в усіх обстежуваних групах. Достовірні відмінності були досягнуті в обох підгрупах хворих, що поєднують ГБ з СД, що, ймовірно, обумовлено особливостями дієтичних рекомендацій і ретельного контролю глікемії.

Вибрана комбінована терапія також сприяла компенсації вуглеводного обміну і стабілізації ліпідного спектра. Динаміка показателів ліпідного обміну була такою: кінця 12 міс лікування у більшості пацієнтів спостерігалося

значиме зниження рівня ОХС порівняно з початковими рівнями, досягаюче достовірних відмінностей в 2б і в 3б групах. Кінця періоду спостереження мала місце виражене, статистично значиме зниження рівнів ТГ в усіх досліджуваних групах незалежно від вибраної схеми лікування, концентрація ХС ЛПВП також достовірно підвищувалася в усіх групах ($p < 0,05$).

Через 12 міс лікування нормальних величин досягли рівні глюкози в усіх обстежуваних групах. Серед пацієнтів з СД нормалізація рівнів глікемії спостерігалася незалежно від схеми терапії, що підтверджує численні дані про безпеку застосування невеликих доз (12,5 мг) ГХТ у цій категорії хворих.

Значимих змін у рівнях інсуліну натощак не відзначається. Концентрація інсуліну знижується, але не досягає значень контрольної групи. Ймовірно, тому величини НОМА досягли значень контрольної групи тільки у 76 % пацієнтів групи з ГБ і у 60 % пацієнтів групи з ГБ і СД кінця 12 міс терапії незалежно від схеми терапії.

К настоящему времени установлена высокая эффективность БРА в отношении предотвращения возникновения и прогрессирования нефропатии у пациентов с ГБ и СД [14]. В работах В.М. Brenner и соавт. (2001) и Н.Н. Parving и соавт. (2001) продемонстрирована способность БРА ограничивать прогрессирование альбуминурии/протеинурии и снижение скорости клубочковой фильтрации [6, 15]. Вместе с тем, ренопротекторный потенциал олмесартана до сих пор остается точно не установленным.

Через 12 мес комбинированной терапии у пациентов нашего исследования уровни МАУ значительно снизились, достигнув у большинства нормоальбуминурии, за исключением пациентов 3а группы (табл. 2). В этой группе только у 9 из 22 пациентов уровни альбумина в моче снизились до величин контрольной группы. По-видимому, назначение амлодипина вместе с олмесартаном у пациентов с ГБ и СД увеличивает выраженность нефропротекции по сравнению с комбинацией, включающей ГХТ. Тем не менее, следует отметить, что на фоне проведенной терапии наблюдалось достоверное снижение уровня МАУ во всех обследованных группах, что свидетельствует о наличии нефропротекторного эффекта у выбранных стратегий.

Известно, что ангиотензин-II индуцирует воспалительную активацию гладкомышечных клеток, что способствует утолщению ТИМ. Ряд исследований показал, что снижение АД сопровождается уменьшением толщины стенок артерий [21]. Один из механизмов реализации гипотензивного эффекта блокаторов РААС связан с позитивным воздействием на функцию эндотелия сосудистой стенки. Полученные изменения ТИМ у пациентов свидетельствуют о распространении атероматозного процесса в сонных артериях (табл. 2). На фоне выбранной терапии наблюдается тенденция к снижению ТИМ независимо от группы с дополнительными метаболическими нарушениями (табл. 2). Достоверные различия величины ТИМ после 12 мес терапии по сравнению с величинами ТИМ до лечения обнаружены в группах пациентов, принимающих олмесартан + амлодипин (2б и 3б группы). Однако только после окончания специально спланированного 104-недельного РКИ MORE (Multi-centre Olmesartan Atherosclerosis Regression Evaluation), основанного на сопоставлении влияния олмесартана и ателолола в отношении торможения возникновения и прогрессирования атеросклероза в когорте больных АГ путем оценки эволюции ТИМ сонных артерий и характеристики атером с помощью ультрасонографии высокого разрешения можно будет более деталь-

но обсудить клиническое значение вазопротекторных качеств олмесартана.

Выводы

1. В условиях реальной клинической практики олмесартан подтвердил свой высокий антигипертензивный потенциал, доказанный при проведении крупных рандомизированных клинических испытаний.

2. Применяемые схемы комбинированной терапии (олмесартан + гидрохлортиазид и олмесартан + амлодипин) оказывают достаточный гипотензивный эффект, не усугубляя углеводный и липидный обмены.

3. Показано, что у больных ГБ в сочетании с СД 2 типа терапевтическая стратегия олмесартан + амлодипин способствует более выраженной коррекции эндотелиальной дисфункции, что проявляется в уменьшении МАУ, а также препятствует перестройке сосудов, способствуя уменьшению ТИМ, что обуславливает органопротекторное действие.

Перспективы дальнейших исследований.

Продолжение исследований в данном направлении является перспективным, поскольку при выборе рациональной фармакотерапии ГБ врач должен не только ставить своей целью в необходимой степени снижение АД, но и учитывать способность тех или иных препаратов снижать сердечно-сосудистый риск и предотвращать кардиоваскулярные осложнения.

Накопленные на сегодняшний день медицинские знания позволяют рекомендовать более широкое использование рациональной комбинированной терапии. Применение комбинации пролонгированных дигидропиридиновых АК (амлодипин) и БРА (олмесартан) показано у широкого круга больных, особенно важно использовать такую тактику лечения при сочетании ГБ с СД. Олмесартан — высокоэффективный антигипертензивный препарат, доказавший свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях как по сравнению с другими сартанами, так и препаратами других групп. Антигипертензивная эффективность олмесартана сочетается с дополнительными органопротективными свойствами, в частности нефропротективными, что расширяет возможности его клинического применения.

Данное исследование является фрагментом НИР кафедры ВМ №1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета: «Визначити клініко-фармакогенетичні аспекти ефективності терапії пацієнтів з метаболічним синдромом» (номер госрегистрации 0108U007047).

Список літератури

1. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії.— К.: Віпол, 2008.— 83 с.
2. Сиренко Ю.Н. Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии.— К.: Заславский О.Ю., 2011.— 287 с.
3. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension.— 2007.— Vol. 25.— P. 1105—1187.
4. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes-2011 // Diabetes Care.— 2011.— Vol. 34 (Suppl. 1).— P. 11—61.
5. Barrios V., Boccanelli A., Ewald S. et al. Efficacy and tolerability of olmesartan medoxomil in patients with mild to moderate essential hypertension: the OLMEBEST Study // Clin. Drug. Investig.— 2007.— Vol. 27.— P. 545—558.
6. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // N. Engl. J. Med.— 2001.— Vol. 345.— P. 861—869.
7. Chrysant S.G., Melino M., Karki S. et al. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study // Clin. Ther.— 2008.— Vol. 30.— P. 587—604.
8. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet.— 2002.— Vol. 359.— P. 995—1003.
9. Fliser D., Wagner K., Loss A. et al. Chronic angiotensin II receptor blockade reduces (intra)renal vascular resistance in patients with type 2 diabetes // J. Am. Soc. Nephrol.— 2005.— Vol. 16.— P. 1135—1140.
10. Garg J.P., Bakris G.L. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease // Vase Med.— 2002.— Vol. 7.— P. 35—43.
11. International Diabetes Federation (IDF) 20th World Diabetes Congress // Abstracts 0498 and 0499.— Presented October 22.— 2009.
12. Mengden T., Ewald S., Kaufmann S. et al. Telemonitoring of blood pressure self measurement in the OLMETEL study // Blood Press. Monit.— 2004.— Vol. 9.— P. 321—325.
13. Mogensen C.E. Diabetic renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus: new strategies for prevention and treatment // Treat. Endocrinol.— 2002.— Vol. 1.— P. 3—11.
14. Mogensen C.E. Diabetic renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus: new strategies for prevention and treatment // Treat. Endocrinol.— 2002.— Vol. 1.— P. 3—11.
15. Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J. et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med.— 2001.— Vol. 345.— P. 870—878.
16. Pepine C.J., Handberg E.M., Rhonda M. et al. Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease The International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial // JAMA.— 2003.— Vol. 290.— P. 2805—2861.
17. Per K. Christensen. Renal structure and function in type 2 diabetic patients with or without diabetic nephropathy // Danish Medical Bulletin.— N 1.— 2004.— Vol. 51.— P. 82—103.
18. Scholze J., Ewald S. OLMEPAS—STUDY: Olmesartan medoxomil for the treatment of hypertension under daily-practice conditions — results of a post-authorization study // Deutsche Hypertonie Ligatagung.— 2005.
19. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) // J. Hypertens.— 2001.— Vol. 19.— P. 1139—1147.
20. Stumpe K.O., Agabiti-Rosei E., Zielinski T. et al. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.— 2007.— Vol. 1.— P. 97—106.
21. Syed Abdus Saboor Aftab. Thickness of the intima media as a new correlate for atherosclerosis risk factors in Indian type 2 diabetes patients // International Journal of Diabetes Mellitus.— 2009.— Vol. 1.— P. 7—10.
22. The ALLHAT Officers and Coordinators for the 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).— JAMA.— 2002.— Vol. 288.— P. 2981—2997.

О.М. Біловол, В.В. Школьник, В.Д. Немцова

Нові підходи до лікування хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу

У статті доведено, що при артеріальній гіпертензії, особливо при порушенні вуглеводного обміну, визнано найвідповіднішою такою терапевтичною стратегією: використання препаратів із різними механізмами дії, тобто комбінованої антигіпертензивної терапії.

Отримані результати продемонстрували, що антигіпертензивна ефективність цієї комбінованої терапії виявляє органопротективні, зокрема нефропротективні, властивості, що розширює можливості її клінічного застосування.

A.N. Belovol, V.V. Shkolnik, V.D. Nemtsova

New approaches to the treatment of patients with hypertension combined with type 2 diabetes mellitus

The article provides the evidence that the use of the preparations with the different mechanisms of action, i.e. the combined antihypertensive therapy, is the most appropriate therapeutic strategy for the arterial hypertension and especially with carbohydrate metabolism violations. The obtained results demonstrate antihypertensive efficacy of this therapy is combined with additional organoprotective, in particular, nephroprotective, effects, which expands the possibilities of its clinical application.