

# Защита органов-мишеней с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при сахарном диабете

Б.Н. Маньковский

*Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, г. Киев*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет, осложнения диабета, диабетические ангиопатии, ретинопатия, нефропатия, сердечно-сосудистые заболевания, антигипертензивная терапия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Сахарный диабет ведет к развитию тяжелых, инвалидизирующих осложнений, в основе формирования которых, прежде всего, лежит поражение сосудов различного калибра – как капилляров и мелких артерий (диабетическая микроангиопатия), так и сосудов среднего и крупного калибра (диабетическая макроангиопатия, представляющая собой более агрессивно протекающий атеросклеротический процесс). Основными органами-мишенями, которые чаще всего поражаются при сахарном диабете, являются: 1) глазное дно (в результате его поражения развивается диабетическая ретинопатия, представляющая собой основную причину слепоты в современном обществе), 2) сосуды клубочков почек (формирующаяся при этом диабетическая нефропатия, ведущая к развитию хронической почечной недостаточности, является основной причиной смертности у лиц с сахарным диабетом I типа), 3) магистральные сосуды – венечные сосуды сердца, артерии, участвующие в кровоснабжении головного мозга, и периферические сосуды. Атеросклеротическое поражение сосудов увеличивает частоту возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, смертность от которых у пациентов с диабетом в 2–3 раза превышает аналогичный показатель у лиц, не страдающих этим заболеванием [1, 2].

Исходя из этого, лечение больных с сахарным диабетом должно быть прежде всего направлено на защиту органов-мишеней и снижение риска развития микро- и макрососудистых осложнений заболевания. Поэтому, наряду с достижением стойкой компенсации заболевания, поддержанием нормогликемии, большое значение имеет применение препаратов, оказывающих протекторное действие на органы-мишени при диабете. К таким лекарственным средствам, несомненно,

относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), которые назначают больным с сахарным диабетом не только с целью лечения артериальной гипертензии, но и как средства профилактики и лечения диабетических микро- и макроангиопатий.

В настоящее время доказана целесообразность назначения ингибиторов АПФ с целью предупреждения или замедления прогрессирования диабетической нефропатии. Установлено, что распространенность нефропатии у пациентов с длительно существующим диабетом I типа составляет 48 %, II типа – 55 %. Поражение почек при сахарном диабете представляет собой стадийно развивающийся процесс, прогрессирующий от ранних доклинических стадий, микроальбуминурии до стадии развернутого нефротического синдрома, диабетического гломерулосклероза и хронической почечной недостаточности (рисунок). При этом существует реальная возможность замедлить или даже остановить прогрессирование диабетического поражения почек. Учитывая низкую эффективность лечения почечной недостаточности у больных с сахарным диабетом, предупреждение развития поздних стадий диабетической нефропатии представляется крайне важным и актуальным. Эта задача может быть решена путем коррекции показателей гликемии, достижения и поддержания стойкой компенсации сахарного диабета, нормогликемии, а также с помощью нормализации артериального давления. Согласно современным требованиям при лечении пациентов с сахарным диабетом, у которых отмечается поражение почек, следует стремиться к поддержанию артериального давления не выше 125/75 мм рт. ст. [3].

В результате многих проспективных плацебо-контролируемых исследований (длительностью до

8 лет) было выявлено, что антигипертензивная терапия у больных с сахарным диабетом, осложненным нефропатией, должна в обязательном порядке включать ингибиторы АПФ. Это требование к выбору антигипертензивных препаратов относится к пациентам с сахарным диабетом I и II типа. Показано, что своевременное назначение этих антигипертензивных средств позволяет не только замедлить или предотвратить нарастание альбуминурии и прогрессирование диабетической нефропатии, но даже приводит к существенному уменьшению выделения белка с мочой. На основании этих данных было разработано положение о том, что ингибиторы АПФ должны назначаться всем больным с сахарным диабетом, у которых определяется микро- или макроальбуминурия, даже тем пациентам, у которых артериальное давление сохраняется в нормальных пределах. Назначение ингибиторов АПФ больным с диабетом с нормальным артериальным давлением обосновано нефропротекторными свойствами этих препаратов. Применение ингибиторов АПФ способствует уменьшению микро- и макроальбуминурии, замедлению прогрессирования диабетической нефропатии и перехода ее в стадию хронической почечной недостаточности и, в конечном итоге, ведет к повыше-

нию выживаемости больных с диабетом и нефропатией.

Эффективность ингибиторов АПФ в качестве ренопротекторных средств, вероятно, не зависит от их влияния на системное артериальное давление. Показано, что при назначении этих препаратов в дозах, не оказывающих влияния на показатели артериального давления, достигается уменьшение выделения белка с мочой на 28 %.

Опубликованы результаты мета-анализа 22 клинических исследований, в которых изучалось влияние ингибиторов АПФ на прогрессирование диабетической нефропатии в разных стадиях. Так, в 9 из этих исследований, включавших 642 больных с сахарным диабетом и микроальбуминурией, установлено, что макроальбуминурия развилась у 7,4 % больных в группе лиц, получавших ингибиторы АПФ, и у 23,7 % пациентов, получавших плацебо. Благодаря применению ингибиторов АПФ риск прогрессирования нефропатии уменьшился на 65 %. В других исследованиях (1389 больных с макроальбуминурией) показано, что почечная недостаточность или увеличение содержания креатинина в сыворотке крови в 2 раза развились у 16 % пациентов, получавших ингибиторы АПФ, и у 28 % больных, получавших плацебо, что соответствует уменьшению риска прогрессирования нефропатии примерно на 40 % в группе активно леченных больных.

Ингибиторы АПФ оказывают ренопротекторное действие и у больных с сахарным диабетом с выраженными явлениями сердечной недостаточности. Анализ результатов исследования SOLVD показал, что применение ингибиторов АПФ предотвращало развитие выраженной протеинурии у больных с сахарным диабетом с низкой фракцией сердечного выброса, свидетельствующей о дисфункции левого желудочка.

В качестве ренопротекторного средства ингибиторы АПФ должны назначаться в адекватных дозировках. Как свидетельствуют данные литературы и показывает наша клиническая практика, необходимо назначать рекомендуемые и эффективные в таких случаях дозы препаратов (периндоприл (Престариум<sup>®</sup>, «Сервье», Франция) 4 мг в сутки, эналаприл 20 мг в сутки, каптоприл по 50 мг 2 раза в сутки) даже при исходно нормальном артериальном давлении.

Обнаружено, что ингибиторы АПФ оказывают свое действие не только на системном уровне, но и способствуют нормализации повышенного внутриклубочкового давления в почках, характерного для ранних стадий диабетической нефропатии, что, по-видимому, и обуславливает нефропротекторное

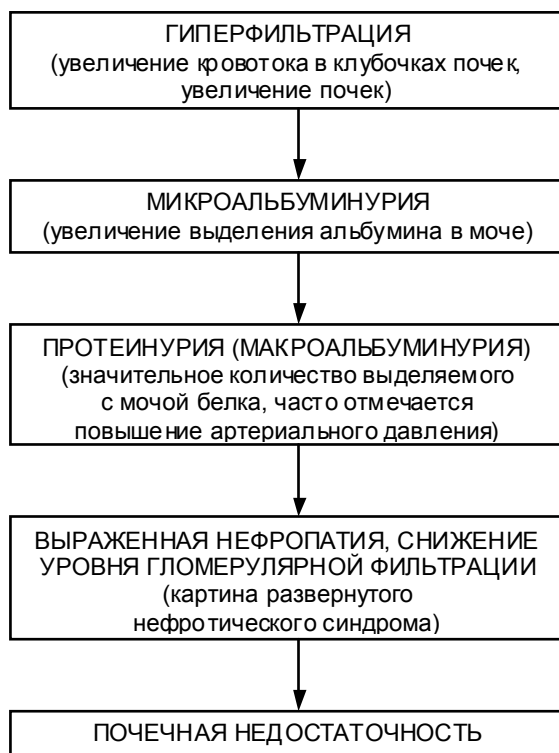


Рисунок. Последовательность развития патологических явлений при прогрессировании диабетической нефропатии.

действие именно этой группы препаратов. С другой стороны, результаты завершённых в последние годы исследований свидетельствуют о том, что нефропротекторное действие ингибиторов АПФ может быть обусловлено также позитивным действием препаратов на функцию эндотелия, то есть коррекцией имеющейся у больных с диабетом эндотелиальной дисфункции, модулирующим влиянием на высвобождение провоспалительных цитокинов и тканевых факторов роста.

При назначении ингибитора АПФ периндоприла (Престариума) в дозе 4–8 мг в сутки в течение 3 лет 39 больным с сахарным диабетом I типа с исходно повышенным артериальным давлением было достигнуто снижение показателей артериального давления, что сопровождалось значительным уменьшением выделения белка с мочой у пациентов с микроальбуминурией [9]. Уменьшение микроальбуминурии (с 66 до 39 мг в сутки) под влиянием периндоприла было отмечено уже через 1 мес лечения у пациентов с диабетом I типа и артериальной гипертензией, причем указанный позитивный эффект сохранялся в течение всего срока наблюдения (1 год) [4]. У больных с сахарным диабетом II типа назначение престариума в течение 2 лет приводило не только к существенному уменьшению протеинурии, но и к позитивным морфологическим изменениям почечной ткани, прежде всего, к уменьшению поражения тубуло-интерстициального аппарата почек [6]. Важно отметить при этом, что на фоне проводимой терапии ингибитором АПФ не было отмечено каких-либо изменений показателей гликемии или чувствительности тканей к инсулину. При проведении сравнительных исследований было показано, что ингибиторы АПФ оказались более эффективными в плане снижения протеинурии не только по сравнению с плацебо, но и по сравнению с антигипертензивными препаратами других классов. Так, при назначении Престариума в течение 1 года у больных с диабетом и микроальбуминурией без артериальной гипертензии выделение белка с мочой снизилось на 45 %, в то время как на фоне приема блокатора кальциевых каналов нифедипина в течение этого же периода экскреция белка, напротив, возросла на 18 % [10].

Итак, на основании приведенных данных можно утверждать, что ингибиторы АПФ являются препаратами первого ряда, которые следует широко назначать больным с сахарным диабетом с явлениями диабетической нефропатии независимо от показателей артериального давления.

Представляется вероятным, что ингибиторы АПФ оказывают также защитное действие на сосуды микроциркуляторного русла в других бассейнах сосудов у больных с сахарным диабетом. Такое предположение подтверждают данные о достоверном замедлении прогрессирования диабетической ретинопатии (поражения сосудов глаз) у больных с сахарным диабетом I типа с нормальным артериальным давлением под влиянием назначения ингибитора АПФ (на 50 % по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо), полученные при проведении крупного исследования EUCLID [5]. В другом исследовании было показано положительное воздействие ингибитора АПФ периндоприла на состояние ретинального кровообращения у больных с сахарным диабетом и артериальной гипертензией, что проявлялось уменьшением ретинальной гиперперфузии, потенциально являющейся фактором прогрессирования диабетической ретинопатии. При этом данный эффект был выражен при назначении периндоприла (престариума), в то время как  $\beta$ -блокатор атенолол не оказывал воздействия на ретинальный кровоток, несмотря на одинаковое снижение системного артериального давления [13].

Установлено, что при лечении больных с помощью ингибиторов АПФ отмечается значительное уменьшение заболеваемости инфарктом миокарда, церебральным инсультом, сердечной недостаточностью, что, в конечном итоге, приводит к снижению смертности у пациентов с сахарным диабетом. При этом важно подчеркнуть, что ингибиторы АПФ оказывают положительное воздействие не только путем непосредственного снижения артериального давления, но, по-видимому, и за счет органопротекторного эффекта. Так, в исследовании HOPE было установлено, что прием ингибитора АПФ приводил к снижению возникновения всех сердечно-сосудистых заболеваний у больных с сахарным диабетом на 25 %, инфаркта миокарда – на 22 %, инсульта – на 33 %, смертности от сердечно-сосудистых причин – на 37 %, общей смертности – на 24 %. Следует особо подчеркнуть, на наш взгляд, то обстоятельство, что у включенных в исследование пациентов не было значительно повышено артериальное давление – в среднем 142/80 мм рт. ст. В другом многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании PROGRESS с участием более 6000 пациентов, 30 % из которых с сахарным диабетом, доказано, что 4-летнее лечение на основе периндоприла обеспечило снижение риска возникновения повторных инсультов на 28 %, инфаркта миокарда – на

38 %, возникновение сердечной недостаточности – на 26 %. При этом достоверное снижение этих показателей отмечено как у пациентов с повышенным, так и с нормальным уровнем АД [15]. Это позволяет утверждать, что антигипертензивная терапия с помощью ингибиторов АПФ оказывает кардиопротекторное действие не только за счет понижения артериального давления. С другой стороны, результаты этого исследования доказывают необходимость широкого назначения антигипертензивной терапии даже тем пациентам с сахарным диабетом, у которых показатели систолического артериального давления находятся в пределах 130–140 мм рт. ст. [8].

Представляют интерес результаты исследований, направленных на непосредственное сравнение эффективности антигипертензивных препаратов разных классов у больных с диабетом. В исследовании CAPPP, включавшем 717 больных с сахарным диабетом и выраженной гипертензией, наблюдавшихся в течение 6,1 года, было установлено, что частота развития инфаркта миокарда, инсульта или смертности от сердечно-сосудистых заболеваний была на 14 % ниже у пациентов, получавших ингибитор АПФ, по сравнению с аналогичными показателями в группе больных, получавших диуретики или  $\beta$ -блокаторы [7, 11].

В опубликованном недавно мета-анализе трех исследований ABCD, FACET и STOP-2, охватывавших 1318 больных с сахарным диабетом, было показано, что заболеваемость инфарктом миокарда была в 2,2 раза ниже у больных, леченных ингибиторами АПФ, по сравнению с пациентами, получавшими терапию блокаторами кальциевых каналов [12].

Ингибиторы АПФ оказываются весьма эффективными у больных с сахарным диабетом и при острых состояниях. Так, у пациентов с сахарным диабетом отмечено снижение смертности через 6 нед и через 6 мес после инфаркта миокарда на фоне раннего применения ингибиторов АПФ, в то время как у больных без диабета такого эффекта не отмечалось [14].

На основании результатов проведенных исследований в последних рекомендациях Американской диабетической ассоциации подчеркивается, что ингибиторы АПФ относятся к препаратам первого ряда при лечении артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом [3]. При этом особо отмечается, что больным с диабетом старше 55 лет при наличии любого другого фактора риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (дислипидемия, курение, микроальбумину-

рия, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе – что очень часто встречается у больных с сахарным диабетом в клинической практике) следует назначать ингибиторы АПФ (при отсутствии противопоказаний) с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, причем независимо от выраженности артериальной гипертензии (даже при нормальном артериальном давлении). Ингибиторы АПФ или ингибиторы рецепторов к ангиотензину II нужно также обязательно назначать пациентам с микро- или макроальбуминурией с целью профилактики прогрессирующей диабетической нефропатии.

Таким образом, ингибиторы АПФ являются препаратами, которые активно нужно назначать больным с сахарным диабетом I и II типа, причем не только с целью лечения артериальной гипертензии, но и как средства, способствующие защите органов-мишеней, то есть снижающие риск развития и прогрессирования диабетических микро- и макроангиопатий.

## Литература

1. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. – К., Здоровья. – 1998. – 320 с.
2. Маньковский Б.Н. Сердечно-сосудистые заболевания у больных с сахарным диабетом: больший риск, большая эффективность профилактики? // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 5. – С. 5-13.
3. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol. 25. – P. 71-73.
4. Brichard S.M., Santoni J.P., Thomas J.R. et al. Long-term reduction of microalbuminuria after 1 year of angiotensin-converting enzyme inhibition by perindopril in hypertensive insulin-treated diabetic patients // *Diabetes Metab.* – 1989. – Vol. 16. – P. 30-36.
5. Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M. et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. EURODIAB controlled trial of lisinopril in insulin-dependent diabetes mellitus // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – P. 28-31.
6. Cordonnier D.J., Pinel N., Barro C. et al. Expansion of cortical interstitium is limited by converting enzyme inhibition in type 2 diabetic patients with glomerulosclerosis // *J. Amer. Soc. Nephrology*. – 1999. – Vol. 10. – P. 1253-1263.
7. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. for the Captopril Prevention Project (CAPPP) study group. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 611-616.
8. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 253-259.
9. Hermans M.P., Brichard S.M., Colin I. et al. Long-term reduction in microalbuminuria after 3 years of angiotensin-converting enzyme inhibition by perindopril in hypertensive insulin-treated diabetic patients // *Amer. J. Med.* – 1992. – Vol. 92 (Suppl. 4B). – P. 102-107.
10. Jerums G., Allen T.J., Cambell D.J. et al. Long-term comparison of perindopril and nifedipine in normotensive microalbuminuric type 1 diabetic patients // *Diabetologia*. – 2000. – Vol. 43 (Suppl. 1). – P. 1004.

11. Niskanen L., Hedner T., Hansson L. for the CAPPP study group. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/ $\beta$ -blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24. – P. 2091-2096.
12. Opie L.H., Schall R. Evidence-based evaluation of calcium channel blockers for hypertension: equality of mortality and cardiovascular risk relative to conventional therapy // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2002. – Vol. 39. – P. 315-322.
13. Patel V., Rassam S.M.B., Chen H.S. et al. Effect of of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril and beta-blockade with atenolol on retinal blood flow in hypertensive diabetic subjects // *Metabolism*. – 1998. – Vol. 47 (Suppl. 1). – P. 28-33.
14. Zuanetti G., Latini R., Maggioni A. on behalf of the GISSI-3 Investigators. Effect of ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: the data from the GISSI-3 study // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 4239-4245.
15. PROGRESS Collaborative group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 1033-1041.

Поступила 2.12.2002 г.

### **Inhibition of renin-angiotensin system as an approach for the protection of target organs in patients with diabetes mellitus**

B.N. Mankovsky

*Diabetic complications are the leading cause of disability and mortality in diabetic patients. The protection of target organs is the main task of treatment of diabetic patients. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme are the first-line medications, which should be prescribed for the treatment of arterial hypertension and prevention and treatment of diabetic nephropathy and retinopathy. Results of the recent clinical trials concerning the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors for the prevention and treatment of diabetic micro- and macroangiopathy are discussed.*