

# ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Артериальная гипертония (АГ) осложняет течение сахарного диабета (СД) как 1-го, так и 2-го типа. У больных СД 1-го типа основной причиной развития АГ является диабетическая нефропатия. При СД 2-го типа, напротив, в 70–80% случаев выявляется эссенциальная гипертония. Выбор антигипертензивной терапии у больных СД непрост, при выборе оптимального антигипертензивного препарата у больного СД всегда необходимо учитывать сопутствующие сосудистые осложнения. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента сохраняют лидирующие позиции в качестве средств лечения АГ при СД. Поражение нервной системы – диабетическая полинейропатия (ДПН) занимает ведущее место в клинической картине СД. При лечении ДПН важное место занимает активация невралной регенерации (реиннервация) и лечение болевого синдрома. При этом большая роль отводится нейротропным витаминам группы В, которые обладают полимодальным действием.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, артериальная гипертония, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фозиноприл, Моноприл, диабетическая полинейропатия, Нейромультивит.

M.Y. OGARKOV, MD, Prof., Y.V.KOVALEVA, PhD in medicine

Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Studies, Federal Agency for Healthcare and Social Development

## CURRENT PROSPECTS FOR THE TREATMENT OF DIABETES COMPLICATIONS

Arterial hypertension (AH) complicates the course of diabetes mellitus (DM) of both the 1st and 2nd type. In patients with diabetes type 1, the main cause of AH is diabetic nephropathy. In diabetes type 2, on the other hand, essential hypertension is diagnosed in 70-80% of cases. The choice of antihypertensive therapy in patients with diabetes is not easy; when selecting the best anti-hypertensive drug for a diabetes patient, the associated vascular complications should always be considered. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors are the most common treatment of hypertension in diabetic patients. Damage of the nervous system - diabetic polyneuropathy (DPN) - is a key element in the clinical picture of diabetes. In the treatment of DPN, activation of neural regeneration (reinnervation) and pain management are crucial. Neurotropic B vitamins with multimodal effect play a key role in this.

**Keywords:** diabetes mellitus, hypertension, ACE inhibitors, fosinopril, Monopril, diabetic polyneuropathy, Neuromultivit.

По определению И.И. Дедова, сахарный диабет (СД) – системное гетерогенное заболевание, обусловленное абсолютным (1-й тип) или относительным (2-й тип) дефицитом инсулина, который вначале вызывает нарушение углеводного обмена, а затем всех видов обмена веществ, что в итоге приводит к поражению всех функциональных систем организма (1998).

СД и артериальная гипертония (АГ) – две взаимосвязанные патологии, которые обладают мощным взаимосодействующим повреждающим действием, направленным сразу на несколько органов-мишеней: сердце, почки, сосуды мозга, сосуды сетчатки.

АГ осложняет течение СД как 1-го, так и 2-го типа. У больных СД 1-го типа основной причиной развития АГ является диабетическая нефропатия (ДН) в 90% случаев. Ее доля составляет приблизительно 80% среди всех других причин повышения артериального давления (АД). При СД 2-го типа, напротив, в 70–80% случаев выявляется эссенциальная гипертония, которая предшествует развитию самого СД, и только у 30% больных АГ развивается вследствие поражения почек.

Механизмы развития АГ при СД 1-го и 2-го типа различаются.

ДН – понятие собирательное, объединяющее различные морфологические варианты поражения почек при СД 1-го типа, в т. ч. артериосклероз почечной артерии,

инфекцию мочевых путей, пиелонефрит, папиллярный некроз, атеросклеротический нефроангиосклероз и др. Биологически активным веществом, которому отводится ключевая роль в прогрессировании как почечной недостаточности (ПН), так и АГ при СД 1-го типа, является ангиотензин II (АТ II). Установлено, что локально почечная концентрация АТ II в тысячи раз превышает его содержание в плазме [1].

При СД 2-го типа развитие АГ в 50–70% случаев предшествует нарушению углеводного обмена. Эти больные долгое время наблюдаются с диагнозом «эссенциальная гипертония», или «гипертоническая болезнь». Как правило, они имеют избыточную массу тела, нарушения липидного обмена, позже у них появляются признаки нарушенной толерантности к углеводам (гипергликемия в ответ на нагрузку глюкозой), которые затем у 40% больных преобразуются в развернутую картину СД 2-го типа. В 1988 г. G. Reaven предположил, что в основе развития всех перечисленных нарушений (АГ, дислипидемии, ожирения, нарушенной толерантности к углеводам) лежит единый патогенетический механизм – нечувствительность периферических тканей (мышечной, жировой, клеток эндотелия) к действию инсулина (т. н. инсулинорезистентность). Этот симптомокомплекс получил название «синдром инсулинорезистентности», «метаболический синдром», или «синдром X». Инсулино-

резистентность приводит к развитию компенсаторной гиперинсулинемии, которая долгое время может поддерживать нормальный углеводный обмен. Гиперинсулинемия в свою очередь запускает целый каскад патологических механизмов, ведущих к развитию АГ, дислипидемии и ожирения. АГ при СД 2-го типа является частью общего симптомокомплекса, в основе которого лежит инсулинорезистентность.

***СД и артериальная гипертензия – две взаимосвязанные патологии, которые обладают мощным взаимоусиливающим повреждающим действием, направленным сразу на несколько органов-мишеней: сердце, почки, сосуды мозга, сосуды сетчатки***

Таким образом, как при СД 1-го типа, так и при СД 2-го типа основную роль в развитии АГ, сердечно-сосудистых осложнений, ПН и прогрессировании атеросклероза играет высокая активность ренин-ангиотензиновой системы и ее конечного продукта – АТ II.

Выбор антигипертензивной терапии (АГТ) у больных СД непросто, поскольку это заболевание накладывает целый ряд ограничений к применению того или иного лекарственного средства, учитывая спектр его побочных действий, и прежде всего его воздействие на углеводный и липидный обмен. Кроме того, при выборе оптимального антигипертензивного препарата (АГП) у больного СД всегда необходимо учитывать сопутствующие сосудистые осложнения. Поэтому АГП, используемые в практике для лечения больных СД, должны отвечать повышенным требованиям:

- а) обладать высокой антигипертензивной активностью при минимуме побочных эффектов;
- б) не нарушать углеводный и липидный обмены;
- в) обладать кардиопротективным и нефропротективным действием;
- г) не ухудшать течение других (не сосудистых) осложнений СД.

Фармакотерапию обязательно сочетают с немедикаментозным лечением АГ, включающим снижение избыточной массы тела, рациональное питание, ограничение потребления поваренной соли и алкоголя, борьбу с курением, малоактивным образом жизни и стрессом [2]. Это позволяет повысить чувствительность больных к действию АГП, уменьшает выраженность побочных эффектов медикаментов, благоприятно влияет на регуляцию углеводного обмена и улучшает качество жизни. Комплексное лечение АГ у больных СД эффективно лишь в том случае, когда наряду с АГТ проводится терапия, направленная на достижение компенсации СД.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного общества по изучению АГ (МОАГ) в качестве препаратов первого ряда, предназначенных для лечения АГ, рекомендуют использовать диуретики, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ),

антагонисты рецепторов АТ II и α-адреноблокаторы. В качестве вспомогательных средств рекомендованы препараты центрального действия, в частности агонисты имидазолиновых рецепторов [2].

В настоящее время иАПФ сохраняют лидирующие позиции в качестве средств лечения АГ при СД. Эффективность использования иАПФ у больных СД в сочетании с АГ доказана в исследованиях HOPE и MICRO-HOPE, ABCD, FACET, UKPDS, ADVANCE [3–5].

При отсутствии противопоказаний иАПФ или антагонисты ангиотензиновых рецепторов должны назначаться всем пациентам, у которых АГ развивается на фоне СД. Эти препараты более эффективно, чем все остальные антигипертензивные средства, уменьшают выраженность микроальбуминурии (МАУ) и протеинурии (на 40%). Только они при проведении многоцентровых исследований доказали свою способность в 5–6 раз замедлять темпы снижения скорости клубочковой фильтрации и предотвращать развитие хронической ПН у пациентов с ДН. Кроме того, иАПФ и антагонисты рецепторов АТ II эффективно предотвращают развитие инсульта и острого инфаркта миокарда (ИМ) при АГ, предупреждают развитие артериолонекроза и артериологиалиноза, превосходят другие препараты по способности снижать выраженность гипертрофии миокарда, являются средством выбора для лечения сопутствующей недостаточности кровообращения. В многоцентровых исследованиях иАПФ уменьшали выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий, снижали смертность при остром ИМ среди больных с низкой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ. Большая резистентность к снижению повышенного АД у больных СД, возможно, объясняется более часто встречающимися органами поражениями (особенно почек) у этой категории больных.

Правильно подобранная АГТ в этой ситуации, например сопровождающаяся устранением или уменьшением протеинурии, позволяет предупредить или в значительной степени замедлить повреждение почек и развитие хронической ПН.

***Биологически активным веществом, которому отводится ключевая роль в прогрессировании как почечной недостаточности, так и АГ при СД 1-го типа, является ангиотензин II. Установлено, что локально почечная концентрация АТ II в тысячи раз превышает его содержание в плазме***

В рандомизированных исследованиях ABCD и FACET доказана эффективность использования эналаприла и фозиноприла у больных с СД и АГ в достижении целевого АД и снижении частоты фатального и нефатального ИМ, а также показано их преимущество перед антагонистами кальция. Ингибиторы АПФ отличаются по типу связывания с ферментом АПФ, степени липофильности, длительности действия, путям элиминации или экскреции.

Фозиноприл, как и большинство других иАПФ, относится к пролекарствам. В процессе всасывания в тонком кишечнике и печени происходит его превращение в активный метаболит – фозиноприлат. Препарат обладает высоким индексом липофильности, что обеспечивает блокаду АПФ не только в циркулирующей крови, но и в тканях. По уровню гипотензивного эффекта фозиноприл не уступает другим иАПФ, тиазидным диуретикам и антагонистам кальция. Препарат оказывает протективное влияние в отношении органов-мишеней у больных АГ, обладает антиатеросклеротическим действием, обеспечивает профилактику развития сердечной недостаточности (СН) после перенесенного ИМ. Преимуществом фозиноприла перед другими иАПФ является двойной путь элиминации, что обеспечивает возможность его применения у пациентов с нарушением функции почек [6].

В открытом исследовании FOPS (Fosinopril in Old Patients Study) фозиноприл был назначен 757 больным с диастолической (ДАД 95–110 мм рт. ст.) или изолированной систолической (САД 160–219 мм рт. ст.) АГ в дозе 20 мг/сут. Общая продолжительность лечения составила 12 нед. У 70% больных нормализации уровня АД удалось достичь при монотерапии, у 30% потребовалось дополнительное назначение диуретика (12,5 мг/сут хлорталидона). Как моно-, так и комбинированная терапия хорошо переносилась больными, в т. ч. пожилыми и пациентами со сниженной функцией почек [7].

***В 1988 г. G. Reaven предположил, что в основе развития всех перечисленных нарушений (АГ, дислипидемии, ожирения, нарушенной толерантности к углеводам) лежит единый патогенетический механизм – нечувствительность периферических тканей (мышечной, жировой, клеток эндотелия) к действию инсулина (т. н. инсулинорезистентность).***

В России гипотензивная эффективность и безопасность фозиноприла (Моноприл) были подтверждены в открытом многоцентровом постмаркетинговом исследовании ФЛАГ [8]. В рамках этого проекта лечение фозиноприлом получили 2 829 больных АГ I и II степени. Протокол исследования предполагал титрование дозы от 10 до 20 мг/сут и при необходимости добавление диуретика гидрохлортиазида (ГХТ). При адекватном наблюдении и лечении в амбулаторных условиях у большинства (62,1%) больных АГ с I–III степенью повышения АД (мягкая, умеренная и тяжелая форма АГ) может быть достигнута нормализация АД в соответствии с критериями ВОЗ/МОАГ (1999). Фозиноприл в виде монотерапии, а также в сочетании с ГХТ позволяет эффективно контролировать АД у 88,8% таких больных (в среднем АД снизилось с 162,8/98,7 до 134,2/82,5 мм рт. ст.). Данный режим терапии отличался хорошей переносимостью и высокой безопасностью (побочные явления у 8,3% больных с отменой препаратов в 5,2% случа-

ев). Результаты программы ФЛАГ позволяют рекомендовать данную схему лечения многим больным с АГ.

Фозиноприл оказался эффективным и при наличии факторов высокого риска. Для оценки влияния препарата на степень гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) 55 больных СД 2-го типа и АГ II степени были рандомизированы в группы, получавшие фозиноприл или плацебо. По завершении 6-месячного лечения в группе фозиноприла отмечалось уменьшение степени ГЛЖ в среднем на 6,5%, в то время как в группе плацебо индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) увеличился в среднем на 8,6%. Кроме того, оказалось, что фозиноприл улучшал диастолическую функцию ЛЖ [9].

Фозиноприл способен улучшать диастолическую функцию миокарда и у больных АГ без ГЛЖ. Это было показано в исследовании у больных, 38 из которых получали фозиноприл в дозе 20 мг/сут, а 28 – комбинацию ГХТ и гидралазина. Снижение АД было одинаковым, а по влиянию на диастолическую функцию ЛЖ фозиноприл превосходил комбинированную терапию [10].

Влияние фозиноприла и амлодипина на уровень МАУ и АД изучалось у 24 больных СД 2-го типа с сохранной функцией почек и ДАД 90–114 мм рт. ст., не получавших ранее гипотензивной терапии. МАУ при включении в исследование наблюдалась у половины пациентов. В конце исследования нормализации АД удалось достичь у 96% (23) больных. При этом фозиноприл снизил уровень МАУ у всех больных, получавших препарат, а амлодипин – только у половины [11].

Сравнение эффективности амлодипина (5–15 мг/сут), фозиноприла (10–30 мг/сут) и их комбинации было проведено в рандомизированном исследовании у 453 больных АГ и СД 2-го типа с ДН, проявлявшейся МАУ. Лечение продолжалось 48 месяцев. Фозиноприл превзошел амлодипин по влиянию на МАУ при сравнимом влиянии на уровень АД. Наиболее же эффективной оказалась комбинированная терапия [12].

В исследовании FACET (Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial), продолжавшееся 3,5 года, были включены 380 больных АГ (САД > 140 мм рт. ст., ДАД > 90 мм рт. ст.) и СД 2-го типа. Больные рандомизировались в группы терапии фозиноприлом (20 мг/сут) или амлодипином (10 мг/сут). Снижение САД было несколько большим в группе амлодипина (-19 против -13 мм рт. ст.), снижение ДАД не имело достоверных отличий. В обеих группах наблюдалось уменьшение выраженности МАУ. Риск общей смертности достоверно не различался, в то же время риск инсульта, ИМ и сосудистых вмешательств оказался ниже в группе фозиноприла [13].

У больных СД 1-го типа с нормальным АД фозиноприл в малой дозе (10 мг/сут) задерживал прогрессирование и вызывал обратное развитие нефропатии. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании применение препарата уже к 3-му мес. лечения приводило к уменьшению степени протеинурии в 2 раза. При этом уровень экскреции альбуминов с мочой достоверно коррелировал с величиной ДАД и степенью снижения САД [14].

В рамках открытого многоцентрового исследования ESPIRAL (Effect of antihypertensive treatment on progression of renal insufficiency) сравнивали влияние фозиноприла и нифедипина ГИТС на АД, функцию почек и риск неблагоприятных исходов у больных с прогрессирующей ПН. В исследование включались пациенты с уровнем креатинина крови 1,5–4,0 мг/дл, у которых отмечалось его нарастание на 25% за предыдущие 2 года. Фозиноприл (10–30 мг/сут) был назначен 127, нифедипин ГИТС (30–60 мг/сут) – 112 больным. Выявлено, что фозиноприл более отчетливо снижает АД (на 4–6 мм рт. ст.), чем нифедипин ГИТС. Кроме того, через 3 года от начала лечения степень протеинурии уменьшилась на 57% в группе фозиноприла и, напротив, возросла на 7% в группе нифедипина ГИТС. Риск удвоения уровня креатинина и потребности в проведении диализа в группе фозиноприла оказался достоверно ниже [15].

Целью исследования PREVEND IT (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial) были оценка влияния фозиноприла и правастатина на уровень экскреции альбуминов и риск сердечно-сосудистых осложнений у больных с МАУ. Оно выполнялось в рамках когортного исследования PREVEND, проводившегося в Нидерландах. Из 8 592 больных, участвовавших в исследовании, были отобраны пациенты, имевшие экскрецию альбуминов с мочой 15–300 мг/сут, АД ниже 160/100 мм рт. ст. без гипотензивной терапии и уровень общего ХС менее 8,0 ммоль/л при отсутствии ИБС и гиполипидемической терапии в анамнезе. Больные рандомизировались в группы лечения фозиноприлом (20 мг/сут), правастатином (40 мг/сут) или плацебо. Всего за период исследования терапию получили 864 пациента. В качестве первичной конечной точки рассматривались все случаи сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Средний срок наблюдения составил 46 месяцев, возникновение сердечно-сосудистых событий было отмечено за это время у 45 больных. В группе, получавшей фозиноприл, отмечалось значимое по сравнению с плацебо снижение уровня МАУ. Наблюдалась тенденция к меньшему риску развития сердечно-сосудистых осложнений (отношение шансов 0,60;  $p = 0,098$ ). В этой же группе было зафиксировано достоверно меньше инсультов по сравнению с группой плацебо (1 и 10 соответственно); по частоте других сердечно-сосудистых исходов различий не было. Правастатин существенно не влиял ни на уровень МАУ, ни на риск сердечно-сосудистых осложнений [16].

**При выборе оптимального антигипертензивного препарата у больного СД всегда необходимо учитывать сопутствующие сосудистые осложнения**

Одним из типичных побочных эффектов, свойственных иАПФ, является сухой кашель, появление которого обусловлено нарушением деградации брадикинина в условиях блокады АПФ.

Как оказалось, при лечении фозиноприлом сухой кашель развивается реже, чем при лечении другими иАПФ. В рандомизированном исследовании у 179 больных сравнивалась вероятность появления сухого кашля на фоне применения фозиноприла (10 мг/сут) и эналаприла (5 мг/сут). Степень снижения АД была одинаковой. В группе лиц, получавших фозиноприл, сухой кашель развился у 10 (12%), а в группе эналаприла – у 25 (27%) больных ( $p = 0,01$ ) [17].

**Фармакотерапию обязательно сочетают с немедикаментозным лечением АГ, включающим снижение избыточной массы тела, рациональное питание, ограничение потребления поваренной соли и алкоголя, борьбу с курением, малоподвижным образом жизни и стрессом**

Таким образом, фозиноприл является препаратом с доказанной гипотензивной эффективностью и протективными свойствами в отношении поражений органов-мишеней, в особенности нефропатии. Фозиноприл обладает антиатеросклеротическим потенциалом. Показана достаточно высокая клиническая эффективность препарата при СН, причем он может являться средством профилактики развития СН после ИМ. Фозиноприл создает предпосылки для более широкого использования препарата, особенно у пациентов с СД, ПН, у которых фозиноприл является наиболее безопасным из всех иАПФ.

Применение антагонистов кальция (дилтиазем) у больных с сочетанием СД 2-го типа и АГ также считается вполне оправданным, хотя по нефропротекторному действию эти препараты уступают иАПФ или антагонистам рецепторов АТ II [18]. Многоцентровые исследования FACET и STOP Hypertension-2 свидетельствуют, что у больных СД 2-го типа с АГ антагонисты кальция несколько уступают иАПФ с точки зрения предотвращения инсульта и острого ИМ. В то же время несомненными достоинствами антагонистов кальция являются способность предупреждать приступы вариантной (вазоспастической) стенокардии и высокая эффективность у пожилых пациентов, включая способность вдвое снижать риск развития деменции при наличии нарушений мозгового кровообращения в анамнезе.

За последние годы изменилось отношение к использованию  $\beta$ -адреноблокаторов и диуретиков при СД 2-го типа. В первую очередь необходимо отметить, что современные высокоселективные пролонгированные  $\beta$ -адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, небиволол, атенолол и др.), диуретик индапамид и малые дозы ГХТ не влияют на показатели липидного и углеводного обмена, не изменяя, в частности, уровень гликированного гемоглобина и содержание глюкозы в венозной крови [19]. Поэтому применение указанных препаратов при СД может считаться вполне безопасным. Кроме того, результаты многоцентрового исследования SHER свидетельствуют, что у пациентов с СД 2-го типа и АГ диурети-

ки и  $\beta$ -адреноблокаторы предупреждали развитие инсульта и острого ИМ даже более эффективно, чем у больных с АГ без СД. Наконец, при проведении многоцентровых исследований (UKPDS 39, STOP Hypertension-2, IPPSH, CAPPP) установлено, что у больных с СД и АГ современные кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы снижают риск инсульта, острого ИМ и сердечно-сосудистой смерти не менее эффективно, чем иАПФ. В совокупности все эти данные позволяют говорить о целесообразности применения кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов и диуретиков для лечения АГ при СД 2-го типа.

**При отсутствии противопоказаний иАПФ или антагонисты ангиотензиновых рецепторов должны назначаться всем пациентам, у которых АГ развивается на фоне СД**

Только  $\beta$ -адреноблокаторы и иАПФ предотвращают развитие повторного ИМ при АГ. Наряду с антагонистами кальция,  $\beta$ -адреноблокаторы урежают приступы стенокардии; подобно верапамилу и дилтиазему, они оказывают благоприятный эффект при наджелудочковых аритмиях. Ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы и диуретики являются препаратами выбора для лечения сопутствующей недостаточности кровообращения [19].

К важным достоинствам диуретиков относится их способность потенцировать гипотензивный эффект большинства известных АГП, уменьшать чувствительность сосудистой стенки к действию вазопрессорных гормонов, а также высокая эффективность у пожилых пациентов.

Из диуретиков предпочтение следует отдавать индапамиду, назначаемому в средней суточной дозе. Если пациент по каким-либо причинам не может использовать индапамид, вместо него можно использовать малые дозы ГХТ – от 6,25 до 12,5 мг/сут [20]. При СД нецелесообразно применять триамтерен и амилорид, поскольку эти калийсберегающие диуретики обладают нефротоксическими свойствами.

Поражение нервной системы занимает ведущее место и в клинической картине СД. СД как хроническое заболевание влияет на качество жизни больных. При этом главным фактором, определяющим качество жизни пациента, является степень поражения нервной системы (развитие диабетической нейропатии). Диабетическая нейропатия – комплекс патологических изменений со стороны разных отделов и структур нервной системы, развивающийся в результате метаболических нарушений, характерных для больных СД. Она развивается вследствие распространенного поражения нейронов и их отростков как в периферической, так и центральной нервной системе. Лечение диабетической нейропатии предусматривает воздействие, направленное на основное заболевание (сахароснижающие препараты) и нормализацию метаболических процессов (антиоксиданты). Однако при лечении ДПН важное

место также занимает активация невральная регенерации (реиннервация) и лечение болевого синдрома. При этом большая роль в лечении отводится нейротропным витаминам группы В, которые обладают полимодальным действием.

Так, тиамин активирует углеводный обмен, улучшает проведение нервного импульса, обладает антиоксидантным действием. Пиридоксин активирует белковый обмен, участвует в биосинтезе нейромедиаторов, обеспечивает процессы торможения в центральной нервной системе. Цианокобаламин необходим для синтеза миелина, снижает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы.

В настоящее время в качестве комбинированного препарата, содержащего витамины группы В, широко применяют Нейромультивит®.

Водорастворимые нейротропные витамины группы В необходимы для нормального углеводного аминокислотного и белкового обмена. Нейротропные витамины В – тиамин, пиридоксин и цианокобаламин – решающим образом влияют на нервную систему (обмен веществ в нервных клетках, метаболизм медиаторов, передачу возбуждения), что особенно важно при развитии в ней патологического процесса (невриты, полинейропатии, миалгии, радикулярные синдромы и др.).

Тиамин (витамин В<sub>1</sub>). Подтверждением обоснованности применения тиамина послужили данные о резком 75%-ном снижении его концентрации в плазме больных СД 1-го типа, СД 2-го типа вследствие 3–4-кратного увеличения его мочевой элиминации [21].

Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>). Витамин В<sub>6</sub> включает группу из трех родственных соединений: пиридоксаль, пиридоксин и пиридоксамин – и их соответствующих фосфорилированных форм. Активная форма этого витамина – пиридоксаль-5-фосфат – аминотрансферазы также выступает в качестве коэнзима для фосфорилирования глюкозы посредством утилизации гликогена в печени и мышцах, таким образом, активно участвуя в метаболизме глюкозы [22].

**Воздействуя на основные точки функционирования неврональных структур организма, комбинация В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> (Нейромультивит®) способна противостоять множественному поражающему воздействию гипергликемии**

Кобаламин (витамин В<sub>12</sub>) является коферментом в метаболизме одноуглеродных групп, участвует в синтезе метионина, пиримидиновых и пуриновых оснований. Его дефицит из-за повреждения ДНК или нарушенной репарации может принимать участие в инициации процессов канцерогенеза и сосудистых заболеваний. При стойком недостатке В<sub>12</sub>, как было показано исследователями, развивается гипергомоцистеинемия (ассоциированная с дефицитом фолиевой кислоты), становящаяся фактором риска АГ и атеросклероза [23].

Как было показано ранее, важнейшим фактором, обуславливающим развитие осложнений СД, становится окислительный стресс. Дефицит витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты у пациентов находится во взаимосвязи с процессами перекисного окисления липидов, а также повышенными уровнями гомоцистеина [22]. Таким образом, дефицит витамина В<sub>12</sub> следует считать фактором риска развития осложнений СД. На сегодняшний день целый ряд научных работ показал, что именно гипергомоцистеинемия, наблюдающаяся при СД, жестко ассоциирована не только с развитием ДН, но и поражением почек при СД [24].

Именно комбинированная терапия описанными препаратами витаминов приносит наиболее хорошие терапевтические результаты. Воздействуя на основные точки функционирования нейронных структур организма, комбинация В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> (Нейромультивит®) способна противостоять множественному поражающему воздействию гипергликемии [25].

Таким образом, эффективная терапия осложнений СД предполагает применение иАПФ (Моноприл) и комбинированных препаратов витаминов группы В (Нейромультивит®).



## ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Л.В. Особенности тактики лечения больных ожирением и артериальной гипертензией. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа. Под ред. И.И. Дедова. М., 2000. С. 19-23. / Savelieva L.V. The specific treatment approach for patients with obesity and hypertension. Obesity. Metabolic syndrome. Diabetes mellitus type 2. Ed. by I.I. Dedov. M., 2000. P. 19-23.
2. WHO-ISH Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organisation – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens*, 1999, 17: 151-83.
3. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*, 2000, 355: 253-9.
4. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomised Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*, 1998, 21: 597-603.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J*, 1998, 317: 703–713.
6. Беленков Ю.Н., Мареев Ю.В. Сердечно-сосудистый континуум. Сердечная недостаточность, 2002, 1: 7-11. / Belenkov Y.N., Mareyev V.Y. Cardiovascular continuum. *Serdechnaya Nedostatochnost*, 2002, 1: 7-11.
7. Vetter W. Treatment of senile hypertension: the Fosinopril in Old Patients Study (FOPS). *Am J Hypertens*, 1997, 10(10 Pt 2): 255S-261S.
8. Карпов Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертензии (ФЛАП): российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления. ПМЖ, 2001, 10: 3-7. / Karpov YA. Fosinopril in the treatment of hypertension (FLAG): Russian program for the evaluation of practical achievability of target blood pressure levels. *RMZ*, 2001, 10: 3-7.
9. Holdaway IM, Gamble GD, Sanders GA et al. Effect of fosinopril on cardiac and metabolic parameters in patients with NIDDM. *Diabetes Care*, 1994, 17(12): 1476-9.
10. Chang NC, Shih CM, Bi WF et al. Fosinopril improves left ventricular diastolic function in young mildly hypertensive patients without hypertrophy. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2002, 16(2): 141-7.
11. Alli C, Lombardo M, Zanni D et al. Albuminuria and transferrinuria in essential hypertension. Effects of antihypertensive therapy. *Am J Hypertens*, 1996, 9(11): 1068-76.
12. Fogari R, Preti P, Zoppi A. Effects of amlodipine fosinopril combination on microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens*, 2002, 15(12): 1042-9.
13. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*, 1998, 21(4): 597-603.
14. Carella MJ, Gossain VY, Jones J. The effects of a low-dose regimen of fosinopril on elevated urinary albumin excretion in normotensive type 1 diabetic patients. *J Med*, 1999, 30(5-6): 305-20.
15. Marin R, Ruilope LM, Aljama P, et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens*, 2001;19(10):1871–6.
16. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation*, 2004;110(18):2809–16.
17. Chang NC, Shih CM, Bi WF et al. Fosinopril improves left ventricular diastolic function in young mildly hypertensive patients without hypertrophy. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2002, 16(2): 141-7.
18. Shigihara T, Sato A, Hayashi K, Saruta T. Effect of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor plus calcium channel blocker on urinary albumin excretion in hypertensive microalbuminuric patients with type II diabetes. *Hypert Res*, 2000, 23: 219-26.
19. Ramsay LE, Williams B, Johnston GD, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the working party of the British Hypertension Society. *J Hum Hypert*, 1999, 13: 569-92.
20. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2000, 342: 905-12.
21. Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, Al AH et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia*, 2007; 50: 2164–70.
22. Hellmann H, Mooney S. Review Vitamin B6: a molecule for human health? *Molecules*, 2010; 15 (1): 442–59.
23. O'Leary F, Samman S. Review Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients*, 2010, 2(3): 299-316.
24. Molina M, Gonzalez R, Folgado J et al. Correlation between plasma concentrations of homocysteine and diabetic polyneuropathy evaluated with the Semmes-Weinstein monofilament test in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)*, 2013, 141(9): 382-6.
25. Токмакова А.Ю., Анциферов М.Б. Возможности использования Нейромультивита в комплексной терапии полинейропатии у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*, 2001, 2(7): 33–35. / Tokmakova A.Y., Antsiferov M.B. Prospects for the use of Neuromultivit in the treatment of neuropathy in diabetic patients. *Sakharniy Diabet*, 2001, 2(7): 33-35.