

ВЫБОР КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

В статье рассматриваются вопросы оптимального выбора комбинированной антигипертензивной терапии у больных с сахарным диабетом 2. Обсуждается эффективность использования у диабетических пациентов с АГ комбинированной терапии, основанной на двух вариантах блокады РААС (ингибитор ангиотензин-превращающего фермента или антагонист рецепторов ангиотензина II) в сочетании с индапамидом ретард и амлодипином, и схемой лечения, не включающей в себя блокаторы РААС и базирующейся на комбинации дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов, индапамида ретард и кардиоселективного бета-блокатора. Приводится опыт клинического применения трех вышеперечисленных схем антигипертензивной терапии, обосновывается преимущество использования комбинации периндоприла и амлодипина перед назначением валсартана и амлодипина или амлодипина и метопролола сукцината.

Ключевые слова:

артериальная гипертония
сахарный диабет
комбинированная антигипертензивная терапия
ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
антагонисты рецепторов ангиотензина II
блокаторы кальциевых каналов

АКТУАЛЬНОСТЬ И ЦЕЛЬ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Распространенность сахарного диабета типа 2 (СД-2) в мире постоянно растет: по данным Международной диабетической федерации, в настоящее время насчитывается 371 млн больных СД, что составляет 8,3% от населения Земли [1]. Прогнозируется увеличение числа больных СД до 552 млн человек к 2030 г., вследствие чего СД-2 признан неинфекционной эпидемией начала двадцать первого века [1]. В силу общности факторов риска и механизмов развития СД-2 и артериальная гипертония (АГ) (табл. 1) чрезвычайно часто сочетаются друг с другом [2, 3], а их ассоциация существенно ухудшает клинический прогноз, поскольку АГ и СД оказывают мощное взаимосоусиливающее повреждающее действие в отношении сердечно-сосудистой системы и почек. Наличие АГ у пациентов с СД приблизительно в 2 раза повышает риск кардиоваскулярной смертности, нефатального инсульта и более чем в 1,5 раза – частоту микрососудистых осложнений. Общая смертность у пациентов с сочетанием АГ и СД в 4–7 раз выше, чем у пациентов с нормальным уровнем артериального давления (АД) и без СД [1–6]. В этой связи особую значимость приобретает проблема рациональной антигипертензивной и органопротективной терапии у этого контингента больных.

Согласно современным рекомендациям целевой уровень артериального давления у пациентов СД определен как АД < 140/85 мм рт. ст. [4, 6], однако его опти-

мальные значения пока остаются неизвестными. Согласно крупному метаанализу S. Bangalore et al. (2011) для большинства диабетических пациентов оптимальный уровень систолического АД (САД) составляет 130–135 мм рт. ст. [7]. С помощью монотерапии достичь даже рекомендованного в настоящее время менее строгого контроля АД возможно только у очень ограниченной части диабетических пациентов в связи со сложным, мультикомпонентным патогенезом АГ. По результатам метаанализа, включающего данные 42 крупных рандомизированных исследований, показано, что дополнительное снижение АД при назначении комбинации двух антигипертензивных препаратов из различных классов приблизительно в 5 раз больше, чем при удвоении дозы одного препарата [8]. По этим причинам назначение комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) рекомендовано большинству пациентов с СД уже со старта лечения. Хотя согласно современным руководствам по управлению АГ у больных СД возможно использование всех классов антигипертензивных препаратов, большинство международных рекомендаций рассматривают блокаторы ренин-ангиотензин-альдо-

Таблица 1. Основные патофизиологические механизмы коморбидности артериальной гипертонии и сахарного диабета типа 2 [2, 3]

- Висцеральное ожирение, гиперпродукция адипокинов
- Оксидативный стресс
- Хроническое воспаление
- Избыточная активность РААС и симпатико-адреналовой системы
- Инсулинорезистентность
- Нарушение инсулинозависимой вазодилатации
- Нарушение реабсорбции натрия в почках
- Активация минералокортикоидных рецепторов
- Наследственное или приобретенное нарушение иммунновоспалительных и пролиферативных реакций
- Дисфункция внутриклеточных окислительно-восстановительных реакций и сигнальных путей

стероидной системы (РААС) как наиболее предпочтительные для всех диабетических пациентов.

Как известно, комбинированная АГТ у больных СД может считаться оптимальной, если она хорошо переносится, обеспечивает достижение целевого АД, обладает высоким вазопротективным потенциалом, оказывает положительное влияние на состояние метаболизма и инсулиночувствительность тканей, предупреждает развитие и прогрессирование атеросклероза, нарушений функции и кровообращения почек. Комбинации, основанные на блокаторах РААС, обладают обширной доказательной базой наличия у них органопротективных свойств, реализующихся вне связи с гипотензивным действием, и способности улучшать кардиоваскулярный прогноз как в общей популяции пациентов с АГ, так и у больных СД [9–18]. Хотя согласно действующим рекомендациям позиции ингибиторов ангиотензинпревращающего фактора (ИАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРАII) уравнены [4,6], существующие данные об их эквивалентном влиянии на контроль АД, состояние органов-мишеней, нейрогуморальной регуляции и показатели метаболизма у пациентов СД весьма противоречивы. Так, по результатам метаанализа 2014 года, в котором было проведено сравнение влияния на прогноз заболевания терапии ИАПФ либо АРА II в популяции диабетических пациентов, делается заключение о том, что только ИАПФ достоверно снижают у этой категории больных риск общей, сердечно-сосудистой смертности и сердечно-сосудистых осложнений, тогда как сартаны таким эффектом не обладают [19].

Одной из наиболее эффективных является комбинация блокатора РААС и дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов (БКК), обладающая выраженным антигипертензивным действием, высоким органопротективным потенциалом и благоприятными метаболическими эффектами [12–18], что может положительно сказываться на прогнозе пациентов с АГ. Вместе с тем в недавнем китайском метаанализе, в котором сравнивалась эффективность различных режимов длительной АГТ по данным 63 рандомизированных контролируемых исследований у 36 917 пациентов с СД, продемонстрировано, что максимально выраженное снижение риска общей смертности (на 49%) достигалось на фоне приема комбинации ИАПФ с БКК, тогда как комбинация АРАII с БКК не оказывала положительного влияния на прогноз [20]. Причины таких различий не ясны и требуют проведения дополнительных исследований.

Мультифакториальный патогенез АГ у пациентов с СД-2 включает в себя облигатную гиперактивацию симпатико-адреналовой системы (САС), что, наряду с гиперинсулинемией, обуславливает прямое активирующее влияние на бета-1-адренорецепторы и уменьшение плотности инсулиновых рецепторов адипоцитов, индуцирующее дополнительную активацию САС. В силу этих причин использование у пациентов с АГ и СД-2 в схеме лечения бета-адреноблокаторов (БАБ) является вполне обоснованным. Вместе с тем неполный гемодинамический эффект БАБ без вазодилатирующих свойств и потенци-

альные неблагоприятные сдвиги метаболических показателей [21] ограничивают их применение в виде монотерапии. Добавление дигидропиридиновых БКК к БАБ в лечении пациентов с АГ с метаболическими нарушениями представляется более обоснованным, однако органопротекторная эффективность этой комбинации у диабетических пациентов изучена явно недостаточно [20]. Остается также неясным, всегда ли или только в определенных клинических ситуациях применение терапии, базированной на блокаторах РААС, имеет реальные преимущества перед лечением, основанным на БКК и их комбинации с БАБ. Эти вопросы побудили нас к проведению собственного исследования, целью которого являлась сравнительная оценка эффективности у пациентов с АГ и СД-2 трех схем длительной комбинированной АГТ, две из которых были основаны на применении разных вариантов блокады РААС (ИАПФ или АРАII) в комбинации с индапамидом ретард и амлодипином, а третья – не включала блокаторы РААС и базировалась на комбинации дигидропиридиновых БКК, индапамида ретард и кардиоселективного БАБ [22].

Хотя современные руководства по управлению АГ у больных СД допускают использование всех классов антигипертензивных препаратов, большинство международных рекомендаций рассматривают блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероидной системы (РААС) как наиболее предпочтительные для всех диабетических пациентов

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И СХЕМА ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытое рандомизированное параллельное сравнительное исследование был включен 71 пациент (56,8 ± 6,5 лет) с АГ и СД-2. Целевое АД было определено как <130/80 мм рт. ст. в соответствии с существовавшими на момент начала исследования рекомендациями. Пациенты были рандомизированы на три группы, целевое АД достигалось с помощью ступенчатого усиления АГТ (рис. 1). В гр. ИАПФ + БКК (n = 23) пациенты получали периндоприла аргинин (5–10 мг/день) в комбинации с индапамидом ретард (1,5 мг/день) и амлодипином (5–10 мг/день); в гр. АРАII + БКК (n = 25) – валсартан (80–160 мг/день), индапамид ретард и амлодипин (5–10 мг/день); в гр. БКК + БАБ (n = 23) – амлодипин (5–10 мг/сут), индапамид ретард и метопролола сукцинат (50–100 мг/день). Поскольку во всех трех схемах лечения на втором шаге в равной степени использовался индапамид ретард, в дальнейшем упоминание о нем будет опускаться.

Полный курс терапии (30–32 нед.) завершили 69 больных: по одному пациенту были выведены из исследования в гр. ИАПФ + БКК и гр. БКК + БАБ по причине развития сухого кашля на прием периндоприла и периферических отеков на прием амлодипина соответствен-

но. Основные клинические характеристики, исходные значения офисного АД и показателей углеводного обмена у пациентов трех рандомизированных групп, закончивших полный курс лечения, существенно не различались (табл. 2). Не было и существенных межгрупповых различий характера фоновой сахароснижающей терапии и доли пациентов, принимающих статины. Для оценки эффективности разных схем АГ мы применяли тонометрию, суточное мониторирование АД, ультразвуковое исследование почечных и внутрисосудистых артерий, определение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через 30–32 нед. лечения офисные значения АД достоверно снизились во всех трех группах: до 124,5 ± 6,5/76,5 ± 4,9, 125,0 ± 9,2/77,0 ± 4,8 и 126,5 ± 6,2/76,2 ± 5,7 мм рт. ст. в группах ИАПФ + БКК, АРАII + БКК и БКК + БАБ соответственно. Хотя доля пациентов, достигших целевого уровня АД на фоне разных схем терапии, существенно не различалась и составила: в гр. ИАПФ + БКК, гр. АРАII + БКК и гр. БКК + БАБ – 95,5, 80 и 86,4% соответственно, в гр. ИАПФ + БКК частота назначения «двойной» антигипертензивной терапии оказалась выше (59,1% против 27,3%, $p < 0,05$), а «тройной» – ниже (39,1% против 63,6%, $p = 0,07$) в сравнении с гр. БКК + БАБ (рис. 2).

Хотя среднесуточные значения АД на фоне терапии во всех трех группах понизились достоверно, при отсутствии

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов, завершивших полный курс терапии (n = 69)

Показатель	гр. ИАПФ + БКК (n = 22)	гр. АРАII + БКК (n = 25)	гр. БКК + БАБ (n = 22)
Пол (мужчины/женщины)	5 (22,7%)/17 (77,3%)	11 (44%)/14 (66%)	6 (27,3%)/16 (72,7%)
Средний возраст, (лет)	57,1 ± 6,1	58,04 ± 6,9	56,1 ± 6,8
Продолжительность АГ, годы	10 (5–15)	16 (9–30) [#]	9 (5–15)
Продолжительность СД-2, годы	4 (3–8)	9 (3–12)	4 (2–10)
Индекс массы тела, кг/м ²	33,3 ± 4,3	32,4 ± 4,4	33,4 ± 4,6
HbA _{1c} , %	7,8 ± 2,0	8,3 ± 1,8	8,2 ± 1,8
Офисное САД, мм рт. ст.	148,3 ± 8,4	150,3 ± 14,3	149,6 ± 12,3
Офисное ДАД, мм рт. ст.	90,5 ± 7,1	89,0 ± 8,6	89,9 ± 8,9

[#] – $p < 0,05$: – при сравнении групп ИАПФ + БКК и АРАII + БКК;

Примечание: АГ – артериальная гипертония, СД-2 – сахарный диабет типа 2, ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фактора, БКК – блокатор кальциевых каналов, АРА II – антагонист рецепторов ангиотензина II, БАБ – бета-адреноблокатор, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

в схеме лечения блокаторов РААС (гр. БКК + БАБ) степень его снижения в течение суток оказалась существенно менее выраженной, чем в двух других группах, что обуславливало сохранение более высоких, чем при приеме

Рисунок 1. Схема исследования

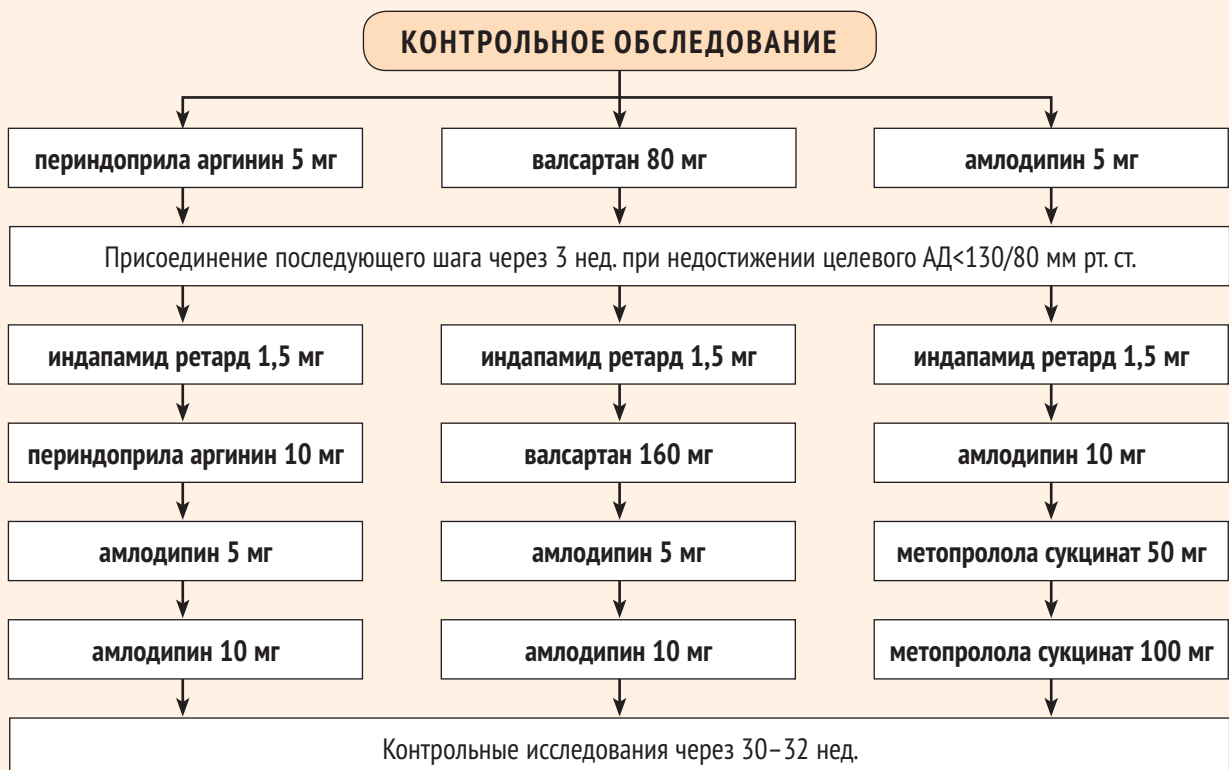
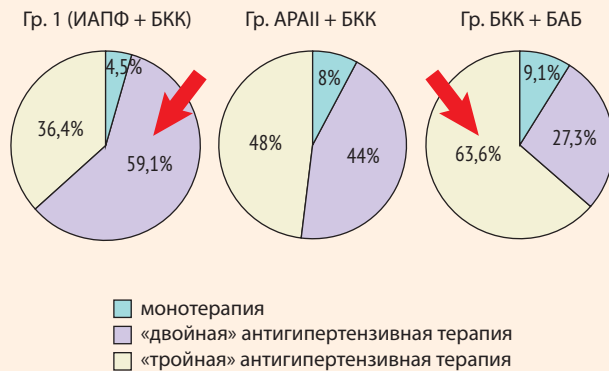


Рисунок 2. Количество антигипертензивных препаратов, потребовавшихся для достижения целевого уровня АД на разных схемах терапии

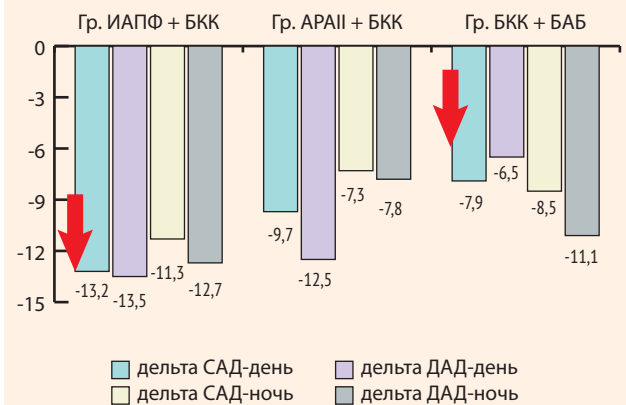


Примечание. ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фактора, БКК – блокатор кальциевых каналов, АРА II – антагонист рецепторов ангиотензина II, БАБ – бета-адреноблокатор

блокаторов РААС, значений САД-ночь и продолжительности систолической АГ в ночное время ($p < 0,05$ для всех различий) (табл. 3).

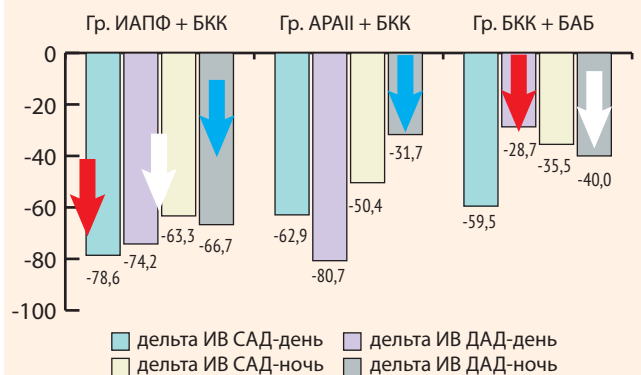
Как представлено на рисунках 3 и 4, при отсутствии блокаторов РААС в существенно меньшей степени, чем в гр. ИАПФ + БКК, уменьшался также уровень диастолического АД в дневные часы (ДАД-день) и продолжительность диастолической АГ в течение дня и ночи ($p < 0,05$ во всех случаях). Среди возможных причин недостаточной коррекции систолической и диастолической АГ в гр. БКК + БАБ следует обсуждать потенциальную активацию РААС в процессе лечения [24, 25] и естественное ослабление адренергического влияния БАБ в ночное время [26]. Вместе с тем режим терапии, основанной на комбинации периндоприла и амлодипина, имел преимущества перед таковым, основанным на комбинации валсартана и амлодипина, в виде более полной коррекции ночной диастолической АГ: степень уменьшения продолжительности диастолической АГ в ночное время была существенно больше в гр. ИАПФ + БКК в сравнении с гр. АРАII + БКК ($p = 0,02$).

Рисунок 3. Сравнение степени снижения АД (%) на фоне разных схем комбинированной терапии у пациентов с АГ и СД-2



Примечание. Стрелками указаны различия между степенью снижения дальта ДАД-день в группах ИАПФ+БКК и БКК+БАБ ($p < 0,05$)

Рисунок 4. Сравнение степени уменьшения продолжительности АГ (%) на фоне разных схем комбинированной терапии у больных с АГ и СД-2



Примечание. Красными и белыми стрелками указаны различия между степенью уменьшения продолжительности диастолической АГ днем и ночью в группах ИАПФ + БКК и БКК + БАБ ($p < 0,05$); голубыми стрелками указаны различия между степенью уменьшения продолжительности ночной диастолической АГ в группах ИАПФ + БКК и АРАII + БКК ($p < 0,05$). ИВ САД, ИВ ДАД – индекс времени систолической и диастолической АГ

Таблица 3. Показатели суточного мониторингирования АД на фоне разных схем комбинированной антигипертензивной терапии у больных с сочетанием АГ и СД

Показатель	гр. ИАПФ + БКК (n = 22)		гр. АРАII + БКК (n = 25)		гр. БКК + БАБ (n = 22)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИВ САД-день, %	48,8 (24,6; 70,5)	10,1 (2,3; 25,9)*	26,9 (21,2; 56,6)	7,8 (1,6; 41,8)*	50,4 (21,7; 76,2)	20,6 (9,1; 25,0)*
ИВ ДАД-день, %	36,7 (23,2; 61,4)	7,7 (2,3; 20,4)*	15,6 (5,4; 43,3)	3,4 (0; 9,8)*	22,9 (3,6; 63,3)	11,4 (6,8; 21,4)*
САД-день, мм рт. ст.	140,1 ± 9,7	122,5 ± 10,3*	136,0 ± 11,2	123,4 ± 14,6*	141,4 ± 14,8	127,6 ± 7,8*
ДАД-день, мм рт. ст.	85,6 ± 7,8	74,1 ± 10,1*	81,5 ± 7,1	72,4 ± 7,1*	85,0 ± 12,6	77,1 ± 7,6*
ИВ САД-ночь, %	78,2 (43,8; 100)	25,0 (12,5; 56,3)*	58,8 (25; 87,5)	18,8 (0; 50,0)*	87,5 (46,2; 100)	40,7 (25; 75,0)*
ИВ ДАД-ночь, %	65,7 (38,5; 87,5)	18,2 (6,7; 50,0)*	37,5 (18,8; 75,0)	25,0 (18,8; 43,8)*	56,3 (12,5; 75,0)	33,3 (18,8; 50)*
САД-ночь, мм рт. ст.	130,3 ± 13,2	113,9 ± 8,9*	124,4 ± 12,1	112,8 ± 13,8*	131,4 ± 16,6	120,2 ± 10,9*
ДАД-ночь, мм рт. ст.	75,6 ± 9,0	65,9 ± 7,2*	70,2 ± 8,0	64,2 ± 7,1*	74,1 ± 12,4	67,5 ± 8,5*

Примечание: * - $p < 0,05$ достоверность различий по отношению к исходным показателям; ИВ САД, ИВ ДАД – индекс времени АД (данные представлены в медианах), АГ – артериальная гипертония, СД-2 – сахарный диабет типа 2, ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фактора, БКК – блокатор кальциевых каналов, АРА II – антагонист рецепторов ангиотензина II, БАБ – бета-адреноблокатор, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Важно отметить, что на фоне лечения в гр. ИАПФ + БКК мы обнаружили достоверное снижение массы тела пациентов и уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в сыворотке крови от $7,8 \pm 2,0\%$ до $7,2 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$) при отсутствии каких-либо дополнительных изменений режима питания и сахароснижающей терапии, тогда как в двух других лечебных группах статистически значимой динамики этих показателей не определялось (рис. 5). Известно, что возникающие под воздействием блокады РААС гемодинамические, нейрогуморальные и метаболические сдвиги способствуют возрастанию инсулиночувствительности тканей и улучшению утилизации глюкозы, что было подтверждено в нашем исследовании. Снижение уровня HbA1c и массы тела на фоне приема ИАПФ при отсутствии подобного в группе АРАII, по-видимому, может объясняться брадикинин-опосредованными эффектами периндоприла, приводящими к возрастанию трансмембранного транспорта глюкозы в клетки.

Для оценки потенциальных вазопротективных эффектов разных схем АГТ всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование магистральных почечных артерий (МПА) и внутрпочечных артерий (ВПА) с расчетом индекса резистивности, отражающего величину внутрпочечного сосудистого сопротивления (ВПСС). Возрастание ВПСС с закономерным обеднением почечного кровотока рассматривается в настоящее время не только как ранний критерий поражения органов-мишеней при АГ, СД, атеросклерозе, но и как важный прогностический фактор дальнейшего ухудшения функции почек [27–29].

По результатам нашего исследования только в группе ИАПФ + БКК имела место нормализация исходно повышенных значений индекса резистивности на уровне сег-

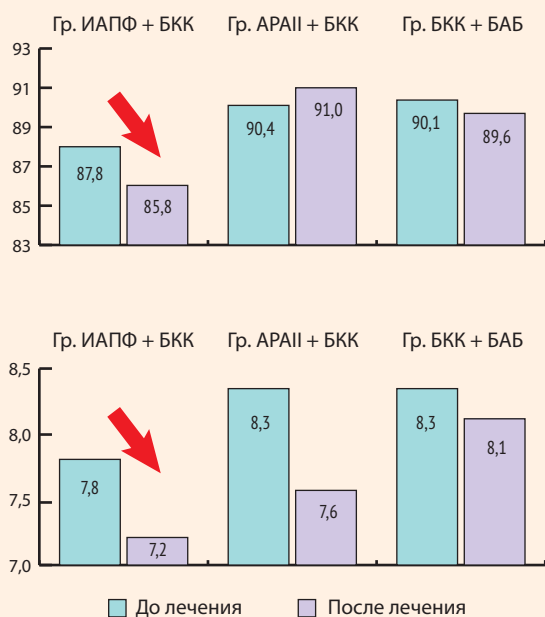
ментарных ВПА – они снизились от $0,67 \pm 0,05$ до $0,65 \pm 0,05$ ($p < 0,05$), тогда как в отсутствие блокаторов РААС лечение сопровождалось негативными изменениями ренальной гемодинамики с обеднением кровотока на периферии почек – возрастание индекса резистивности на уровне дуговых ВПА составило от $0,63 \pm 0,06$ до $0,64 \pm$

Мы полагаем, что под влиянием терапии, основанной на комбинации ИАПФ и БКК, на фоне нормализации нейрогуморальной регуляции и коррекции АГ происходит восстановление внутрпочечного кровотока по кортикальному пути, что приводит к уменьшению ишемии коры, устранению спазма эфферентной и афферентной артериол клубочков почек

0,06 ($p < 0,05$). На фоне терапии, основанной на валсартане, статистически значимых изменений кровоснабжения почек выявлено не было, что, по крайней мере, частично может быть обусловлено отсутствием воздействия АРАII на калликреин-кининовую систему, в отличие от ИАПФ, оказывающих более выраженное и стабильное в течение суток нормализующее влияние на уровень АД. Во всяком случае, как уже указывалось выше, нами было установлено более значительное урежение эпизодов ночной диастолической АГ в гр. ИАПФ + БКК в сравнении с гр. АРАII + БКК. Мы полагаем, что под влиянием терапии, основанной на комбинации ИАПФ и БКК, на фоне нормализации нарушений нейрогуморальной регуляции и коррекции АГ происходит восстановление внутрпочечного кровотока по кортикальному пути, что приводит к уменьшению ишемии коры, устранению спазма эфферентной и афферентной артериол клубочков почек. Нельзя исключить, что именно достижение ренальной вазопротекции и улучшение кровоснабжения почек под влиянием комбинации периндоприла, индапамида ретард и амлодипина может лежать в основе наиболее полной коррекции ночной АГ, наблюдаемой на фоне этой терапии.

Для выяснения причин отсутствия достижения ренальной вазопротекции в гр. БКК + БАБ мы провели индивидуальный анализ показателей кровоснабжения почек и суточного профиля АД после терапии в этой группе. Как оказалось, рост интратренальной резистивности у пациентов, получавших комбинацию амлодипина и метопролола сукцината в отсутствие блокаторов РААС, наблюдался у пациентов с недостаточным гипотензивным эффектом терапии, у которых сохранялась АГ в ночные часы, а достигнутые значения продолжительности систолической АГ и уровня САД в ночные часы превышали 38% и 120 мм рт. ст. соответственно. Этот факт заслуживает особого внимания, поскольку может отражать компенсаторную активацию системной и, возможно, внутрпочечной РААС при использовании этой схемы терапии [22, 24, 25]. Другим механизмом неполного вазопротективного эффекта лечения, основанного на комбинации БКК и БАБ, может являться негативное влияние БАБ без дополнительных

Рисунок 5. Влияние разных схем антигипертензивной терапии на массу тела и содержание гликированного гемоглобина (HbA1c) у пациентов с АГ и СД-2



вазодилатирующих свойств на эластические свойства стенки центральных и магистральных артерий, скорость пульсовой волны и периферическое сосудистое сопротивление, вследствие чего благоприятные сосудистые эффекты амлодипина могли реализоваться не в полной мере [30]. Согласно нашим данным, при комбинированном использовании БКК и БАБ умеренное снижение регионарного ВПСС определялось лишь у части пациентов с достижением выраженного антигипертензивного эффекта, что реализовалось только в случае невысокой и непродолжительной АГ, когда исходные значения «нагрузки» ночной систолической АГ не превышали 50%, а уровни пульсового АД в дневное и ночное время составляли не более 52 и 56 мм рт. ст. [22].

Таким образом, наше исследование показало, что антигипертензивная эффективность, вазопротективные и метаболические эффекты использованных нами у пациентов с АГ и СД-2 схем антигипертензивной тера-

пии не являются эквивалентными. При отсутствии блокаторов РААС у большей части этих пациентов целевой уровень АД достигается лишь при использовании «тройной» терапии (амлодипин, индапамид ретард и метопролол сукцинат), при этом имеют место недостаточная коррекция ночной систолической АГ, диастолической АГ в течение суток и рост интраартериальной резистивности с обеднением кровотока на периферии почек. Терапия, основанная на комбинации периндоприла с индапамидом ретард и амлодипином, у подавляющего большинства пациентов АГ и СД-2 позволяет достичь целевого уровня АД и нормализации его суточного ритма, а также имеет существенные преимущества перед терапией, основанной на комбинации валсартана с диуретиками и БКК, способствуя снижению массы тела, улучшению гликемического контроля, более эффективной коррекции ночной диастолической АГ и нарушенного кровоснабжения почек.



ЛИТЕРАТУРА

- IDF Diabetes Atlas. 5th edition. 2011/2012. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
- Sowers JR, Whaley-Connell A, Hayden M. The role of overweight and obesity in the cardiorenal syndrome. *Cardiorenal Med*, 2011, 1:5-12.
- Sowers JR. Diabetes mellitus and vascular disease. *Hypertension*, 2013, 61(5): 943-947.
- Dedov II, Shestakova MV. Standarts of specialized diabetes care, 7th Edition. *Diabetes mellitus J.*, 2015, 18(1): 1-112. Russian. (Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 7-й выпуск. *Сахарный диабет*, 2015, (1): 1-112).
- Dedov II, Shestakova MV. Standarts of specialized diabetes care, 6th Edition. *Diabetes mellitus J.*, 2013, 18(1): 1-120. Russian. (Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 6-й выпуск. *Сахарный диабет*, 2013, (1): 1-120).
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2013, 31(7): 1281-1357.
- Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose. Observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*, 2011, 123: 2799-2810.
- Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reduction blood pressure: meta-analysis on 11000 participants from 42 trials. *Am J Med*, 2009, 122: 290-300.
- Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*, 2004, 351: 1941-1951.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Reductions of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL). *JRAAS*, 2000, 1: 328-335.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med*, 2001, 345: 870-878.
- 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: 597-603.
- Terpstra WF, May JF, Smit AJ et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *Hypertension*, 2001, 19: 303-309.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NP et al. ASCOT Investigators Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, 336: 895-906.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *New Engl J Med*, 2008, 359: 2417-2428.
- Elliott HL, Meredith PA. Preferential benefits of nifedipine GITS in systolic hypertension and in combination with RAS blockade: further analysis of the 'ACTION' database in patients with angina. *J Human Hypertension*, 2011, 25: 63-70.
- Mochizuki S, Dahlof B, Shimizu M et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet*, 2007, 369: 1431-1439.
- Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ et al. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am Heart J*, 2010, 159: 795-802.
- Cheng J, Zhang W, Zhang X et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. *JAMA*, 2014, 174: 773-785.
- Wu H-Y, Huang J-W, Lin H-J et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *BMJ*, 2013, 347: f6008 (Published 24 October 2013).
- Gress TW, Nieto J, Shahar E et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *New Engl J Med*, 2000, 13: 905-912.
- Koshelskaya OA, Zhuravleva OA, Karpov RS. Effect of target blood pressure achieved during combined antihypertensive therapy on intrarenal vascular resistance in hypertensive diabetic patients. *System Hypertension J.*, 2013, 10(3): 60-65. Russian. (О.А. Кошельская, О.А. Журавлева, Р.С. Карпов. Влияние разных схем антигипертензивной терапии с достижением целевых значений артериального давления на состояние функции почек и внутривисцеральное сосудистое сопротивление у больных сахарным диабетом типа 2. *Системные гипертензии*, 2013, 10(03): 60-65).
- Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2000, 23(2): 54-64.
- Mackie FE, Meyer TW, Campbell DJ. Effects of antihypertensive therapy on intrarenal angiotensin and bradykinin levels in experimental renal insufficiency. *Kidney Int*, 2002, 61: 555-563.
- Wagner C, Kramer BK, Hinder M et al. T-type and L-type calcium channel blockers exert opposite effects on renin secretion and renin gene expression in conscious rat. *Br J Pharmacol*, 1998, 124: 579-585.
- Munakata M, Imai Y, Hashimoto J et al. The influence of antihypertensive agents on circadian rhythms of blood pressure and heart rate in patients with essential hypertension. *Tohoku J Exp Med*, 1992, 166: 217-227.
- Platt J, Rubin J, Ellis J. Diabetic nephropathy: evaluation with renal duplex Doppler US. *Radiology*, 1994, 190: 343-346.
- Radermacher JJ. Echo-doppler to predict the outcome for renal artery stenosis. *Nephrologie*, 2002, 15(6): 69-76.
- Karpov RS, Koshelskaya OA. A circadian profile of arterial pressure in hypertensive patients with diabetes mellitus: relation with affected renal circulation. *Ther arch*, 2007, 79(12): 12-18. Russian (Р.С. Карпов, О.А. Кошельская. Суточный профиль артериального давления у больных с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета: связь с нарушением кровоснабжения почек. *Терапевтический архив*, 2007, 79(12): 12-18).
- Asmar R, London GM, O'Rourke ME, Safar ME. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patients. A comparison with atenolol. *Hypertension*, 2001, 38: 922-926.