

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ С ДОСТИЖЕНИЕМ ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ДОПплЕРОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВНУТРИПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

О.А. Кошельская*, О.А. Журавлёва

Научно-исследовательский институт кардиологии, Сибирское отделение Российской академии медицинских наук. 634012, Томск, ул. Киевская, 111-А

Влияние комбинированной антигипертензивной терапии с достижением целевых значений артериального давления на доплерографические показатели внутривисцерального кровотока у больных сахарным диабетом типа 2

О.А. Кошельская*, О.А. Журавлёва

Научно-исследовательский институт кардиологии, Сибирское отделение Российской академии медицинских наук. 634012, Томск, ул. Киевская, 111-А

Цель. Сравнить динамику внутривисцерального сосудистого сопротивления (ВПС), суточного профиля артериального давления (АД) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у больных артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД) типа 2 при достижении целевого АД (<130/80 мм рт.ст.) в результате длительной комбинированной терапии, включающей или не включающей блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Материал и методы. В открытое рандомизированное исследование включен 61 пациент с АГ и СД без клинически выраженной нефроангиопатии. Исследование завершили 59 пациентов. Больные группы 1 (n=41) получали валсартан (n=20) или периндоприл (n=21) в комбинации с индапамидом ретард и амлодипином, а больные группы 2 (n=18) – амлодипин в комбинации с индапамидом ретард и метопрололом сукцинатом. Исходно и через 30–32 нед терапии проводили ультразвуковое исследование магистральных почечных (ПА) и внутривисцеральных артерий (ВПА), суточное мониторирование АД (СМАД), расчет СКФ по формуле Кокрофта-Гаулта.

Результаты. У всех больных было достигнуто целевое АД. Исходные значения офисного АД и СМАД, СКФ, резистивного индекса (РИ) в магистральной ПА и ВПА и степень снижения офисных значений АД в результате лечения в обеих группах не различались. Однако средние значения систолического АД (САД) и индекса времени САД в ночные часы у пациентов в группе 2 в ходе лечения оставались более высокими, чем в группе 1.

У больных группы 2 средние значения РИ в ПА и дуговых ВПА на фоне терапии увеличились от 0,67±0,06 до 0,69±0,06 (p=0,02) и от 0,62±0,07 до 0,64±0,06 (p=0,02), соответственно. Степень повышения резистивности ВПА у больных группы 2 была ассоциирована с достигнутым САД в ночные часы (r=0,60; p=0,01). В группе 1 в целом статистически значимых изменений показателей резистивности ВПА не наблюдалось. В то же время у 61% больных исходно повышенные значения ВПС снижались.

В группе 2 было выявлено возрастание средних значений СКФ (p=0,01), тогда как у больных в группе 1 изменения СКФ обнаружены не были.

Заключение. Таким образом, в отсутствие блокаторов РААС при достижении целевых значений АД у большинства пациентов имеет место возрастание ВПС, которое ассоциируется с недостаточным снижением САД в ночные часы.

Ключевые слова: внутривисцеральное сосудистое сопротивление, сахарный диабет, артериальная гипертензия, целевое артериальное давление, комбинированная антигипертензивная терапия, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, скорость клубочковой фильтрации.

РФК 2012;8(3):433–440

Effect of the combined antihypertensive therapy with target blood pressure achievement on intrarenal blood flow in patients with type 2 diabetes

O.A. Koshel'skaya*, O.A. Zhuravleva

Research Institute of Cardiology of the Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences. Kievskaya ul. 111-A, Tomsk, 634012, Russia

Aim. To compare the dynamics of intrarenal vascular resistance (IRVR), circadian blood pressure (BP) profile and glomerular filtration rate (GFR) in patients with arterial hypertension (HT) and type 2 diabetes mellitus (DM) who achieved the target BP levels (<130/80 mmHg) due to long-term combined antihypertensive therapy with or without renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors.

Material and methods. Patients (n=61) with HT and DM without clinical symptoms of nephroangiopathy were included into the open randomized study, 59 of these patients completed study. Patients of Group 1 (n=41) received therapy with valsartan (n=20), 80–160 mg/day, or perindopril (n=21), 5–10 mg/day, in combination with indapamide retard, 1.5 mg/day, and amlodipine, 5–10 mg/day. Patients of Group 2 (n=18) received amlodipine (5–10 mg/day) in combination with indapamide retard (1.5 mg/day) and metoprolol succinate (50–100 mg/day). Initially and after 30–32 weeks of therapy the following examinations were performed: duplex ultrasound scanning of the main renal (MRA) and intrarenal arteries (IRA) with resistive index (RI) calculation, ambulatory BP monitoring (ABPM), GFR calculation (by Cockcroft-Gault formula).

Results. The target BP levels were achieved in all patients of both groups. Patient's baseline characteristics including age, sex, duration of disease, office BP, GFR, RI in MRA and IRA did not differ in the groups as well as decrease in office BP due to treatment. However patients of Group 2 had higher levels of systolic BP and systolic BP load at night time than these in patients of Group 1 during all period of the treatment.

In patients of Group 2 RI in MRA and arcuate IRA were increased from 0.67±0.06 to 0.69±0.06 (p=0.02) and from 0.62±0.07 to 0.64±0.06 (p=0.02), respectively. The increase in IRA was positively associated with systolic BP at night time in these patients (r=0.6; p=0.01). There were no significant changes of IRA in Group 1 totally. At the same time, initially high IRVR decreased in 61% of patients.

GFR increased in patients of Group 2 (p=0.01), while dynamics of GFR was not found in patients of Group 1.

Conclusion. Achievement of target BP levels due to antihypertensive therapy not including RAAS inhibitors resulted in increase in IRVR that associated with the lack of systolic BP reduction at night time.

Key words: intrarenal vascular resistance, diabetes mellitus, arterial hypertension, target blood pressure, combined antihypertensive treatment, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, glomerular filtration rate.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(3):433–440

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): koshel@cardio.tsu.ru

Частота артериальной гипертензии (АГ) при сахарном диабете (СД) типа 2 составляет, в зависимости от возраста, от 40–60% до 90% [1]. Этой сочетанной патологией сопутствует раннее развитие атеросклероза,

ишемической болезни сердца, высокая частота сосудистых катастроф и нарушений функции почек, которые развиваются у 30–60% больных [2]. Согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2010) и Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2007), целевой уровень артериального давления (АД) у больных СД был определен как АД<130/80 мм рт.ст. [3,4]. Препаратами первого выбора у пациентов с СД являются блокаторы ренин-

Сведения об авторах:

Кошельская Ольга Анатольевна – д.м.н., профессор,

в.н.с. отдела атеросклероза и хронической ИБС НИИ

кардиологии СО РАМН

Журавлёва Ольга Александровна – н.с. того же отдела

ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в силу их ренопротективного эффекта и положительного влияния на показатели метаболизма. Тем не менее, имеются данные, что нефропротективный эффект в большей степени зависит от достижения целевого уровня АД, чем от особых свойств блокаторов РААС [4]. Вместе с тем повышенное внутрипочечное сосудистое сопротивление (ВПСС) является маркером поражения органов-мишеней и ассоциировано как с развитием атеросклероза, так и нефроангиопатии у данных пациентов [5–7]. До настоящего времени характер влияния различных классов антигипертензивных препаратов и их комбинаций на показатели ренальной гемодинамики у больных с сочетанием АГ и СД типа 2 детально не изучался; отсутствуют также данные о динамике ВПСС при достижении целевых уровней АД у этой категории пациентов.

Целью работы было провести сравнительную оценку динамики резистивности внутрипочечных артерий (ВПА), показателей суточного профиля АД и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у больных с сочетанием АГ и СД типа 2 при достижении целевого АД (<130/80 мм рт.ст.) на фоне длительной комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) с применением блокаторов РААС или без них.

Материалы и методы

В открытое рандомизированное исследование включались больные с АГ 1–3 степени в сочетании с СД 2 типа легкой или средней степени тяжести [2, 8].

Исключались больные с симптоматическими АГ; кризовым или злокачественным течением АГ; острыми сосудистыми осложнениями менее чем за 1 год до включения в исследование; нестабильной стенокардией; нарушениями ритма сердца, требующими специального лечения; хронической сердечной недостаточностью выше 2 ФК (NYHA); выраженным периферическим атеросклерозом; СД типа 1; тяжелым течением СД типа 2; клинически выраженной диабетической нефропатией; тяжелыми сопутствующими заболеваниями; имеющие абсолютные противопоказания к применению исследуемых препаратов. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

После подписания информированного согласия на участие в исследовании больным отменялась предшествующая АГТ, кроме препаратов «скорой помощи» на период 2–3 недели, после чего проводилось клинико-инструментальное обследование. Далее пациенты методом «конвертов» были рандомизированы в 3 группы, в которых АГТ была начата с валсартана, периндоприла или амлодипина, соответственно. При проведении анализа полученных данных мы объединили пациентов, получавших терапию, основанную на периндоприле или валсартане в общую группу, в которой осуществ-

лялась блокада РААС, в отличие от группы, где терапия базировалась на амлодипине, а эффекты РААС не тормозились. Таким образом, были сформированы 2 группы больных. Антигипертензивная терапия усиливалась ступенчато: всем пациентам в начале лечения назначалась фиксированная доза препарата — 5 мг периндоприла (Престариум А, Servier; n=22), 80 мг валсартана (Диован, Novartis Pharma; n=20) или 5 мг амлодипина (Норваск, Pfizer; n=19) однократно в сутки. Через 3 нед регулярного приема препарата, при сохранении офисных значений АД выше 130/80 мм рт.ст., к терапии добавлялся индапамид SR (Арифон ретард) 1,5 мг 1 раз в сутки утром однократно. Через каждые последующие 3 нед при недостижении целевых значений АД терапия усиливалась: увеличение суточной дозы периндоприла до 10 мг, валсартана до 160 мг, амлодипина до 10 мг; добавление к терапии блокаторами РААС амлодипина 5 мг в сутки и далее — увеличение его дозы до 10 мг; присоединение метопролола сукцината (Беталок ЗОК) в дозе 50 мг/сут к приему амлодипина и, при необходимости, увеличение его дозы до 100 мг.

До назначения терапии и через 30–32 недели лечения всем пациентам проводилось:

- ультразвуковое сканирование магистральных почечных артерий (ПА) и ВПА с цветным доплеровским картированием кровотока с измерением максимальной систолической скорости и конечно-диастолической скорости потока и расчетом пульсационного (ПИ) и резистивного индексов (РИ) по общепринятой методике [9];
- суточное мониторирование АД (СМАД);
- расчет СКФ по формуле Кокрофта-Гаулта [10];
- исследование скорости суточной экскреции альбумина (ССЭА) с определением микроальбуминурии (МАУ);
- определение индекса массы тела;
- определение сывороточного уровня липидов и глюкозы.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica, версия 6.0 ("StatSoft." Inc, США). Правильность распределения выборки проверяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — ошибка среднего, или $Me (Q25-Q75)$, где Me — медиана, $Q25$ — 25-й квартиль, $Q75$ — 75-й квартиль, n — объем выборки. Для выявления возможных взаимосвязей проводили корреляционный анализ с использованием непараметрического рангового критерия Спирмена. Достоверность различий в динамике лечения определяли с помощью критерия Манна-Уитни (U-test). Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование больных

Показатель	Группа 1 (n=41)	Группа 2 (n=18)
Пол (мужчины/женщины)	13/28	3/15
Средний возраст, лет	57,9±6,9	55,7±7,3
Продолжительность АГ, годы	12 (6–22)	9 (6–13)
Продолжительность СД, годы	7 (3–10)	3,5 (2–10)
Базальная гликемия, ммоль/л	7,52±2,1	7,96±2,1
HbA1c, %	7,8±1,9	8,0±2,0
Индекс массы тела, кг/м ²	32,7±3,8	33,5±5
Офисное систолическое АД, мм рт.ст.	148,4±10,8	149,3±12,2
Офисное диастолическое АД, мм рт.ст.	89,5±8,2	88,9±9
Офисное пульсовое АД, мм рт.ст.	58,9±11,2	60,4±11,7
По всем показателям p>0,05; АГ – артериальная гипертония; СД – сахарный диабет; АД – артериальное давление		

Результаты

В исследование был включен 61 пациент (16 мужчин, 45 женщин; средний возраст 57,1±6,4 лет). Полный курс терапии закончили 59 больных – их исходная клинико-демографическая характеристика представлена в табл. 1. У одной пациентки АГТ была отменена по причине развития на фоне монотерапии периндоприлом сильного сухого кашля в ночные часы, а у другой пациентки – из-за развития выраженных отеков голеней на фоне монотерапии амлодипином. Сформированные группы не имели значимых различий по половозрастному составу, длительности заболеваний (АГ и СД), СКФ, исходным показателям офисного АД, СМАД и ренального кровотока.

В группе 1 монотерапию получали 3 (7,3%) пациента, комбинацию из двух препаратов – 21 (51,2%) пациент, комбинацию из трех препаратов – 17 (41,5%) больных.

В группе 2 монотерапию получали 2 (11,1%) пациента, комбинацию из двух препаратов – 4 (22,2%), комбинацию из трех препаратов – 12 (67,7%) больных.

У всех больных обеих групп были достигнуты целевые значения АД, при этом степень снижения офисных значений АД на фоне лечения между группами не различалась. Офисное АД в группе 1 снизилось с 148,4±10,8/89,5±8,2 до 124,4±6,9/76,4±4,9 мм рт.ст. (p<0,01), в группе 2 – с 149,3±12,2/88,9±9,0 до 126,3±6,7/75,9±6,1 мм рт.ст. (p<0,01).

Динамика показателей СМАД в сравниваемых группах на фоне терапии представлена в табл. 2.

Как видно, в группе 1 отмечено достоверное равномерное снижение АД на протяжении суток с сохранением его циркадного ритма, тогда как в группе 2 наблюдалось недостаточное снижение систолического АД (САД) за сутки и, особенно, в ночные часы. У пациентов группы 2 по сравнению с группой 1 после лечения имели место более высокие значения среднего САД (122,1±8,6 против 112,8±12,2 мм рт.ст., соответственно; p<0,01), индекса времени САД [43,8% (26,7–78,6) против 18,8% (5,9–50), соответственно; p=0,02] и пульсового АД (ПАД) в ночное время (56,4±8,9 против 50,6±7,2 мм рт.ст., соответственно; p=0,04).

У пациентов группы 2 степень снижения диастолического АД (ДАД) была более значительна в дневные часы, тогда как ночные значения ДАД проявляли лишь

Таблица 2. Динамика показателей СМАД на фоне комбинированной антигипертензивной терапии

Показатель	Группа 1 (n=41)		Группа 2 (n=18)	
	Исход	На терапии	Исход	На терапии
САД 24 ч мм рт. ст.	134,1±10,8	119,7±10,9*	138,2±14,5	125,8±7,2*†
ДАД 24 ч мм рт. ст.	80,1±7,4	71,3±7,1*	81±12,5	74,2±7,6*
ПАД 24 ч мм рт. ст.	54,4±9,4	48,6±7,3*	58,2±10,4	52,4±8,1*
ИВ САД день, %	35,7 (21,5–61)	8,1 (2,2–27,3)*	50,4 (21,7–75)	16,6 (5,9–25)*
ИВ ДАД день, %	32 (7,5–52,5)	6,5 (1,1–18,6)*	17,3 (3,3–57,4)	8,5 (6,3–13,5)*
САД день, мм рт. ст.	137,4±10,6	122,7±11,4*	141,2±14,9	127,6±8,3*
ДАД день, мм рт. ст.	83,4±7,4	74±7,6*	84,1±13,4	76,9±8*
ПАД день, мм рт. ст.	54,6±9,5	49±7,5*	57,9±9,8	51,8±8*
ИВ САД ночь, %	68,8 (37,5–93,8)	18,8 (5,9–50)*	87,5 (62,5–100)	43,8 (26,7–8,6)*†
ИВ ДАД ночь, %	62,5 (25–81,3)	25 (13,3–50)*	56,3 (31,3–2,5)	37,5 (18,8–6,3)
САД ночь, мм рт. ст.	127,2±13,6	112,8±12,3*	132,4±15,4	122,1±8,7*†
ДАД ночь, мм рт. ст.	72,9±9,1	65,2±7,7*	73,9±12,6	68,6±7,9*
ПАД ночь, мм рт. ст.	56,2±9,5	50,6±7,2*	60,5±11,4	56,4±8,9*†
*p<0,05 по сравнению с исходными показателями; †p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИВ – индекс времени нагрузки давлением; ПАД – пульсовое артериальное давление. Данные представлены в виде M±m или Me (Q25–Q75)				

Таблица 3. Динамика показателей почечного кровотока в магистральных ПА и ВПА на фоне комбинированной антигипертензивной терапии

Показатель	Группа 1 (n=41)		Группа 2 (n=18)	
	Исход	На терапии	Исход	На терапии
МСС магистральная ПА левая, см/с	69,6±15,9	72,7±22,1	76,0±22,4	72,5±18,6
КДС магистральная ПА левая, см/с	22,0±5,4	23,5±8,0	25,7±9,3	23,2±5,5
ПИ магистральная ПА левая, у.е.	1,35±0,25	1,41±0,27*	1,22±0,2	1,38±0,22*
РИ магистральная ПА левая, у.е.	0,69±0,06	0,7±0,06	0,67±0,06	0,69±0,06*
МСС сегментарная ВПА левая, см/с	42,9±11,8	43,7±13,1	44,9±12,7	40,5±9,6
КДС сегментарная ВПА левая, см/с	14,7±4,0	15,7±4,9	16,6±4,4	14,9±3,9
ПИ сегментарная ВПА левая, у.е.	1,23±0,21	1,24±0,21	1,16±0,22	1,21±0,22
РИ сегментарная ВПА левая, у.е.	0,67±0,06	0,66±0,05	0,65±0,07	0,66±0,07
МСС дуговая ВПА левая, см/с	24,9±8,5	22,6±7,2	27,9±8,2	24,2±11,1
КДС дуговая ВПА левая, см/с	9,4±3,1	9,1±2,8	10,9±3,3	8,9±2,4*
ПИ дуговая ВПА левая, у.е.	1,13±0,18	1,13±0,2	1,1±0,21	1,16±0,2*
РИ дуговая ВПА левая, у.е.	0,63±0,06	0,63±0,06	0,62±0,07	0,64±0,06*

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями; МСС – максимальная систолическая скорость; КДС – конечно-диастолическая скорость; ПИ – пульсационный индекс; РИ – резистивный индекс; ПА – почечная артерия; ВПА – внутривисочечная артерия

тенденцию к снижению. Вместе с тем, пациентам группы 2 для достижения целевого АД несколько чаще требовалось назначение комбинации трех антигипертензивных препаратов в сравнении с больными группы 1 (67,7% и 41,5%, соответственно; $p=0,07$).

Под влиянием лечения динамика показателей ВПСС в двух группах была разнонаправленной (табл. 3).

В сравнении с пациентами группы 1 у большинства больных группы 2 наблюдался рост ВПСС – увеличение РИ в магистральных ПА, сегментарных и дуговых ВПА. У пациентов группы 1 отмечено увеличение ПИ на уровне ПА, при этом динамики РИ выявлено не было, а средние по группе значения РИ на уровне сегментарных ВПА проявляли тенденцию к снижению. Существенных изменений ВПСС на уровне дуговых ВПА в среднем по группе не происходило.

В зависимости от характера изменений ВПСС пациенты обеих групп были разделены на две подгруппы. Отрицательную динамику ВПСС имели 16 (39%) пациентов группы 1 и 12 (67%) пациентов группы 2. Отсутствие отрицательной динамики ВПСС отмечено у 25 (61%) пациентов группы 1 и у 6 (33%) пациентов группы 2. В ходе индивидуального анализа изменений показателей ВПСС и уровней АД выявлено, что у пациентов группы 1 негативных изменений ВПСС не происходило только в случае полной коррекции АГ в процессе лечения по данным СМАД. Так, в подгруппе с отрицательной динамикой по сравнению с пациентами без таковой, на фоне терапии имели место более высокие значения среднего дневного ДАД (79,7±8,6 против 71,5±2,7 мм рт.ст.; $p=0,02$), индекса времени ночного ДАД [50% (26,7–68,8) против 18,8% (6,3–33,3); $p=0,01$], а также среднего ночного САД (125,0±6,7 против 116,7±9,8 мм рт.ст.; $p=0,08$) и ДАД

в ночное время (71,2±8,2 против 63,8±4,7 мм рт.ст.; $p=0,02$). В отсутствие терапии блокаторами РААС отмечено снижение систолической и диастолической скоростей кровотока в сосудах почек. Отрицательные изменения ВПСС возникали преимущественно при падении диастолической скорости кровотока – у пациентов данной подгруппы дельта снижения систолической и диастолической скоростей составили на уровне магистральных ПА –7% и –13%, соответственно, а на уровне дуговых ВПА эти показатели были –8% и –18%, соответственно.

Среди пациентов, получавших блокаторы РААС, отрицательная динамика ВПСС отсутствовала у больных с наиболее высоким исходным уровнем офисного ДАД (разницы между показателями СМАД не было). При этом достигнутые уровни ВПСС в обеих подгруппах не отличались, следовательно, дельта снижения ДАД на фоне терапии в данной подгруппе была больше. У больных с негативной динамикой показателей ВПСС, по сравнению с пациентами без таковой, были выявлены более низкие значения САД (108,6±10,8 против 115,5±12,6 мм рт.ст.; $p>0,05$), ДАД (63,3±8,4 против 66,4±7,2 мм рт.ст.; $p>0,05$) и среднегемодинамического АД в ночные часы (79,9±7,0 против 85,0±8,6 мм рт.ст., соответственно; $p=0,06$). Отрицательная динамика ВПСС сопровождалась преимущественным ростом систолической скорости кровотока на всех уровнях, тогда как диастолическая скорость кровотока в большей степени возрастала на уровне магистральных ПА и сегментарных ВПА, а систолическая скорость кровотока диспропорционально снижалась на уровне дуговых ВПА.

В ходе линейного корреляционного анализа было установлено, что степень увеличения ВПСС в ходе терапии у больных группы 2 была ассоциирована с бо-

лее высокими значениями достигнутого САД в ночные часы ($r=0,60$; $p=0,01$). Действительно, значения САД в ночное время снизились до $112,8 \pm 12,2$ мм рт.ст. и до $122,1 \pm 8,6$, мм рт.ст. ($p<0,01$), в двух подгруппах, соответственно.

Динамика СКФ в процессе лечения имела межгрупповые различия: если у пациентов группы 2 ее средние значения возрастали от $114,8 \pm 18,9$ мл/мин до $125 \pm 22,9$ мл/мин ($p=0,01$), то у больных группы 1 существенных изменений СКФ в среднем по группе обнаружено не было. В обеих группах исходно доля пациентов с МАУ была низкой: 2,4% и 5,6% в группах 1 и 2, соответственно. При этом на фоне обеих схем терапии ССЭА достоверно не изменялась: с 3,31 (0,89–6,43) до 6,02 (3,53–9,38) мг/сут в группе 1 и с 5,72 (2,83–10,4) до 5,88 (1,29–9,2) мг/сут в группе 2; $p>0,05$). Каких-либо существенных изменений индекса массы тела, гликемии и показателей липидного обмена на фоне терапии в обеих группах больных АГ и СД отмечено не было.

Обсуждение

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению АГ и лечению СД типа 2, целевой уровень АД у больных СД определен как АД $< 130/80$ мм рт.ст., а в качестве препаратов первого выбора рекомендованы блокаторы РААС – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРАII) в силу их ренопротективного эффекта и положительного влияния на показатели метаболизма [2–4]. Патогенетически обоснованными комбинациями антигипертензивных препаратов для пациентов с СД являются сочетание блокатора РААС с диуретиком (тиазиды в малых дозах или индапамид замедленного высвобождения) или дигидропиридиновым антагонистом кальция (АК), а также тройная комбинация данных препаратов. По данным ряда крупных исследований последних лет продемонстрирован наиболее высокий органопротективный потенциал комбинации блокатора РААС и АК [2–4]. В силу необходимости угнетения имеющейся у пациентов с СД гиперактивации симпатической нервной системы, применение у них бета-адреноблокаторов (БАБ) является обоснованным, однако может сопровождаться неблагоприятными сдвигами показателей углеводного и липидного обменов. С этой точки зрения, сочетанный прием БАБ и дигидропиридиновых АК представляется более рациональным. До настоящего времени литературные данные об антигипертензивной и органопротективной эффективности комбинации БАБ и дигидропиридиновых АК, в сравнении с таковой при использовании блокаторов РААС, у пациентов с СД отсутствуют. Следует отметить, что исследований, детально оценивавших изменение внутрипочечного кровотока под

влиянием медикаментозных воздействий, до настоящего времени не проводилось; не изучен характер динамики ВПСС в зависимости от факта достижения целевых уровней АД у больных СД. Немногочисленны также литературные данные о характере динамики СКФ на фоне различных схем комбинированной АГТ.

Нами была проведена оценка клинической эффективности АГТ длительностью 30–32 недели с включением блокаторов РААС ($n=41$) и без них ($n=18$) у больных с сочетанием АГ и СД типа 2. У всех пациентов были достигнуты целевые значения офисного АД. Несмотря на одинаковый уровень достигнутого офисного АД, на фоне терапии, не включавшей блокаторы РААС, значения САД, ПАД и времени нагрузки САД в ночные часы после терапии существенно превышали таковые в случае наличия в схеме лечения блокаторов РААС. Проведение комбинированной АГТ, не включающей блокаторы РААС, несмотря на достижение целевых значений АД, в среднем по группе сопровождалась достоверным ростом периферического сопротивления кровотоку на уровне магистральных ПА и дуговых ВПА, причем степень этого роста была взаимосвязана с достигнутым на фоне лечения САД в ночные часы ($r=0,60$; $p=0,01$). У пациентов, получавших блокаторы РААС, показатели ВПСС на уровне сегментарных ВПА проявляли тенденцию к снижению, тогда как на уровне дуговых ВПА изменений интратенальной резистивности не происходило.

Повышенная активность плазменной и тканевой РААС играет важнейшую роль в формировании АГ и развитии нарушений ренальной гемодинамики у больных СД. По данным N.K.Hollenberg с соавт. активность интратенальной РААС повышена у 80% пациентов с СД [11], и хроническая гипергликемия является одной из главных причин стойкого повышения содержания АТ II в ткани почки. Прежде мы показали, что у пациентов с СД рост ВПСС имеет место еще до развития АГ и формирования самых ранних нарушений структуры и функции артерий крупного калибра, а чувствительность к антигипертензивному эффекту блокаторов РААС и характер их влияния на ВПСС при СД тесно связаны с исходным состоянием внутрипочечной гемодинамики [12]. Хотя в случае отсутствия прямой блокады РААС при комбинированном использовании АК и БАБ эффективного подавления активности локальной внутрипочечной РААС не происходит, у части больных, по-видимому, можно ожидать умеренного снижения регионарного ВПСС за счет устранения ренальной вазоконстрикции при реализации выраженного антигипертензивного эффекта. Литературные данные относительно влияния амлодипина на плазменную РААС неоднозначны: в исследовании Sasaguri M. и соавт., терапия амлодипином в течение 1 нед не сопровождалась изменением активности плазменной РААС у пациентов с АГ, однако период лече-

ния был очень коротким [13]. В публикации Sanjuliani A.F. и соавт. сообщается о росте активности ренина плазмы на фоне приема амлодипина в течение 24 недель у пациентов с АГ и ожирением [14], в качестве одного из механизмов которого обсуждается выраженная артериолярная дилатация и значительное снижение системного АД, следствием чего может быть задержка натрия и воды в организме с последующей дополнительной активацией РААС.

Данные литературы в отношении сравнительной оценки гипотензивного эффекта блокаторов РААС и АК противоречивы. По результатам исследования MOSES, блокаторы РААС и АК обладают равным гипотензивным эффектом [15]; по данным Segura J. с соавт. блокаторы РААС оказывают более выраженный гипотензивный эффект [16], а в исследованиях VALUE и FACET, напротив, степень снижения АД была более значительной на фоне лечения амлодипином [17–18]. Полученные нами данные предполагают, что у пациентов с СД терапия, основанная на блокаторах РААС, обладает более выраженным антигипертензивным эффектом, и в большей мере способствует сохранению или нормализации циркадного ритма АД, чем терапия, основанная на комбинации дигидропиридинового АК и БАБ. Более того, нами впервые было показано, что при проведении терапии АК и БАБ в отсутствие блокаторов РААС имело место достоверное возрастание ВПСС, выраженность которого была тем больше, чем выше оставался после терапии уровень ночной систолической АГ. Этот факт заслуживает особого внимания, поскольку, по-видимому, является отражением активации тканевой внутривисочечной РААС на фоне комбинированного применения АК и БАБ, что требует дальнейшего изучения.

Наши результаты были частично подтверждены данными литературы. В ряде исследований установлено, что терапия блокаторами РААС [19–21] и дигидропиридиновыми АК (исрадипином, амлодипином) [19,22–23] и их комбинацией [24], не влияя на нормальный ритм АД, у больных с нарушенным циркадным ритмом АД может восстанавливать нормальный суточный ритм АД. У пациентов с сочетанием АГ и СД типа 2 показано, что цилазаприл оказывает более выраженное и равномерное влияние на суточный профиль ДАД на протяжении суток в сравнении с исрадипином SR [25]. Кроме того, мы полагаем, что еще одной из причин более высоких значений САД и ПАД в ночные часы на фоне сочетанного приема амлодипина и БАБ, наряду с возможным возрастанием активности внутривисочечной РААС, может быть сравнительно меньшее гипотензивное действие БАБ в ночные часы [26–29]. Объяснить этот факт можно с позиций естественного ослабления адренергического влияния во сне. Еще одним из вероятных механизмов неполной коррекции ночной АГ

в случае комбинации АК и БАБ может быть негативное влияние БАБ на эластические свойства сосудистой стенки и скорость распространения пульсовой волны. Как известно, БАБ без дополнительных вазодилатирующих свойств могут способствовать возрастанию периферического сосудистого сопротивления, и в силу отрицательного хронотропного эффекта — увеличению отраженной пульсовой волны в систолу и центрального АД, что ослабляет эффективность действия амлодипина в отношении ригидности сосудистой стенки и повышенного ПАД [26–29]. В исследованиях показано превосходство амлодипина по снижению ПАД по сравнению с карведилолом [27], а также превосходство карведилола над метопрололом в отношении снижения ПАД [26].

Несмотря на то, что повышенные значения резистивного индекса (по данным разных авторов $RI > 0,7$ у.е. или $RI > 0,8$ у.е.) рассматриваются как один из ранних критериев поражения органов-мишеней при АГ, СД, атеросклерозе и как важный прогностический фактор ухудшения функции почек [6,30], до настоящего времени патофизиологическое и клиническое значение повышения ВПСС нуждается в изучении. По данным пошаговой логистической регрессии показано, что только артериолосклероз, выявленный при проведении гистологического исследования почечной ткани, был ассоциирован с повышенными значениями ВПСС, тогда как для интерстициального фиброза, тубулярной атрофии, гломерулярного склероза и интерстициальной инфильтрации такой связи выявлено не было. Известно, при развитии диабетической нефропатии патологический процесс в почке нарушает строение всех ее структурных компонентов — клубочков, канальцев и артериол. Кунцевич Г.И. с соавт. показали, что повышенные значения RI имеют место у 64% пациентов с СД без клинически выраженной диабетической нефропатии [31], а по данным Platt J. доля больных с повышенными RI увеличивается до 96% при наличии протеинурии [30]. Показано, что значения RI имеют прямые корреляции с уровнем креатинина, скоростью экскреции альбумина, с возрастом, индексом массы тела, толщиной комплекса «интима-медиа» общих сонных артерий, САД, ПАД и обратные — с ДАД и клиренсом креатинина [30,32]. Osuga с соавт. показал, что повышение RI выше 0,7 у.е. является единственным независимым фактором, предсказывающим достоверный рост уровня цистатина С в течение последующих 12 мес у пациентов с АГ [33]. На практике определение индексов ВПСС может быть использовано для стратификации риска и выделения когорты больных СД с прогрессирующим поражением почек, склонных к быстрому ухудшению почечной функции с выраженным снижением СКФ, которым необходима более агрессивная превентивная терапия.

Влияние антигипертензивной терапии на ВПСС оценивалось в весьма ограниченном количестве исследований. В доступной литературе нам не удалось найти работ, посвященных оценке влияния АК, либо их комбинаций на ВПСС, включающих анализ результатов в зависимости от уровня достигнутого АД или степени его снижения на фоне терапии. По данным Leoncini G., у пациентов с эссенциальной АГ лечение нифедипином GITS не приводило к улучшению показателей ВПСС, в отличие от терапии лизиноприлом, при сопоставимом снижении АД [34]. Терапия ИАПФ и АРА II сопровождается существенным уменьшением ВПСС на фоне 2–24 месяцев лечения [5, 12, 34–37]. Снижение индексов периферического сопротивления кровотоку на уровне ПА и ВПА при лечении цилазаприлом имело связь с исходным состоянием сосудистого тонуса [35] и сопровождалось достоверным возрастанием скоростных показателей на всех уровнях ренального кровотока при терапии нолипрелом [36].

В нашей работе на фоне достижения целевого уровня АД с помощью терапии, основанной на комбинации АК, индапамида и БАБ, уменьшение исходно повышенного ВПСС либо отсутствие его дальнейшего возрастания имело место только у тех пациентов, у которых в процессе лечения достигалась наиболее полная коррекция АГ по данным СМАД.

При терапии, основанной на блокаторах РААС, в подгруппе пациентов с отсутствием негативной динамики индексов ВПСС был выявлен преимущественный рост диастолической скорости кровотока на уровне магистральной ПА и сегментарных ВПА, и более выраженное снижение систолической скорости кровотока на уровне дуговых ВПА. Это приводило к уменьшению разницы между скоростями и лежало в основе улучшения показателей ВПСС. Эти данные частично согласуются с результатами другого исследования ИАПФ, в котором показано, что при лечении больных АГ нолипрелом снижение индексов периферического сопротивления кровотоку в магистральных ПА и ВПА происходило за счет прироста его диастолической скорости [36]. Вместе с тем, наблюдавшееся нами повышение ВПСС у меньшей части больных, получавших комбинированную терапию блокаторами РААС и амлодипином (39%), имело место на фоне диспропорционального роста систолической скорости почечного кровотока и, по-видимому, может отражать дополнительную активацию локальных почечных компенсаторных механизмов в ответ на избыточное снижение АД у данных пациентов, что требует дальнейшего изучения.

Нами показано, что в отличие от терапии, основанной на блокаторах РААС, гипотензивный эффект комбинации АК и БАБ сопровождается достоверным ростом СКФ, что, вероятно, связано с дилатацией почеч-

ных артерий. По данным литературы, возрастание СКФ обычно наблюдается в течение первых недель-месяцев лечения амлодипином [38–39], тогда на начальном этапе терапии блокаторами РААС имеет место ее снижение за счет их влияния на эфферентную артериолу, однако, при более длительном лечении данные различия сглаживаются. Аналогичные результаты были получены в крупном исследовании AASK – терапия амлодипином первоначально сопровождалась увеличением СКФ, но в дальнейшем ее уменьшение происходило с более крутым наклоном, чем в случае рамиприла, что приводило к нивелированию абсолютных различий в скорости снижения СКФ между препаратами [40].

Ограничения исследования

Настоящее исследование представляет собой субанализ, проведенный в рамках рандомизированного исследования. Группы пациентов, получавших и не получавших терапию блокаторами РААС, отличались по количеству пациентов, что, однако, не повлияло на реализацию сформулированной нами цели исследования и получение статистически достоверных результатов.

Заключение

Таким образом, наши данные свидетельствуют о том, что длительная комбинированная антигипертензивная терапия с достижением целевых значений АД оказывает различное влияние на резистивность внутрипочечных артерий и СКФ у больных АГ и СД в зависимости от того, применяются ли в схеме лечения блокаторы РААС, или нет. Согласно полученным нами результатам, при одинаковом достигнутом уровне офисного АД присутствие в схеме терапии блокаторов РААС более постоянно, чем комбинация дигидропиридиновых АК и БАБ, способствует снижению исходно высокого уровня ВПСС. В отсутствие блокаторов РААС дальнейшего роста ВПСС не происходит только при условии полной коррекции ночной систолической АГ в процессе лечения. Добавление амлодипина к комбинированной антигипертензивной терапии, не включающей блокаторы РААС, сопровождается приростом СКФ, тогда как существенных изменений этого показателя на фоне лечения, основанного на комбинации блокаторов РААС и амлодипина, не происходит. Возрастание ВПСС у большинства пациентов на фоне комбинированного приема АК, тиазидоподобного диуретика и БАБ может свидетельствовать об активации внутрипочечной РААС и требует дальнейших исследований.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

- Chair H., Sowers J.R. National high blood pressure education program working group report on hypertension in diabetes. *Hypertension* 1994; 23: 145–158.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., editors. Algorithms for specialized medical care to patients with diabetes mellitus. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2006. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В., редакторы. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Москва: Медицинское информационное агентство; 2006).
- National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension (fourth revision). *Sistemnye Gipertenzii* 2010; (3): 5–26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). Системные Гипертензии 2010; (3): 5–26).
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1187.
- Okura T., Watanabe S., Miyoshi K., et al. Intrarenal and carotid hemodynamics in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 240–244.
- Radermacher J.J. Echo–Doppler to predict the outcome for renal artery stenosis. *Nephrologie* 2002; 15 Suppl 6: 69–76.
- Ueda H., Ishimura E., Shoji T. et al. Factors affecting progression of renal failure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1530–1534.
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25 suppl 1: s5–s20.
- Reid M.H., Maskay R.S., Lantz B.M. Noninvasive blood flow measurements by Doppler ultrasound with application to renal artery flow determination. *Invest Radiol* 1980; 15 (4): 323–331.
- Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1): 31–41.
- Hollenberg N.K., Price D.A., Fisher N.D., et al. Glomerular hemodynamics and the renin-angiotensin-system in patients with type 1 diabetes mellitus. *Kidn Inter* 2003; 63: 172–178.
- Koshel'skaya O.A., Zhuravleva O.A., Karpov R.S. Features of intrarenal Doppler indices of blood flow in diabetes mellitus type 2 and its association with hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya* 2009; 15(6): 652–659. Russian (Кошельская О.А., Журавлёва О.А., Карпов Р.С. Особенности доплерографических показателей внутривисочечного кровотока при сахарном диабете типа 2 и его ассоциации с артериальной гипертензией. Артериальная Гипертензия 2009; 15(6): 652–659).
- Sasaguri M., Matsumoto N., Noda K., et al. Amlodipine lowers blood pressure without increasing the renin-angiotensin system in patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 53: 197–201.
- Sanjuliani A.F., de Abreu V.G., Francischetti E.A. Selective imidazoline agonist moxonidine in obese hypertensive patients. *Int J Clin Pract* 2006; 60(5): 621–629.
- Schrader J., Lunders S., Kulschewski A. et al. for MOSES study group. Morbidity and mortality after stroke. Eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218–1226.
- Segura J., Praga M., Campo C. et al. Combination is better than monotherapy with ACE inhibitor or angiotensin receptor antagonist at recommended doses. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2003; 4 (1): 43–47.
- Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M., et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan- or amlodipine-based regimens: VALUE, a randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
- Tatti P., Paahron M., Byington R.P., et al. Outcome results of fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
- Kulikov A.N., Bobrov L.L. The action of certain antihypertensive agents on circadian blood pressure profile in patients with essential hypertension. *TERRA Medica Nova* 2003; (4): 5–10. Russian (Куликов А.Н., Бобров Л.Л. Действие некоторых антигипертензивных средств на суточный профиль артериального давления у больных с гипертонической болезнью. TERRA Medica Nova 2003; (4): 5–10).
- Sidorenko B.A., Preobrazhenskiy D.V., Batyraliev T.A. ACE inhibitors and AT1 – blockers in clinical practice. Part Three. Moscow: ZAO Prezid-Al'yans; 2004. Russian (Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А. Ингибиторы АПФ и AT1 – блокаторы в клинической практике. Часть третья. Москва: ЗАО Презид-Альянс; 2004).
- Neutel J., Weber M., Pool J. et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist: antihypertensive effects over 24 hours. *Clin Ther* 1997; 19: 447–457.
- Belousov Yu.B., Gratsianskaya A.N. Clinical pharmacology of amlodipine (Norvasc). Moscow: Universum Publishing; 1998. Russian (Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н. Клиническая фармакология амлодипина (Норваск). Москва: Универсум Паблишинг; 1998).
- Ol'binskaia I.I., Vartanova O.A., Khapaev B.A. The antihypertensive and antianginal activity of Dilren, long-acting calcium antagonist. *Ter Arkh* 1994; 66(12): 13–6. Russian (Ольбинская Л.И., Вартанова О.А., Хапаев Б.А. Антигипертензивная и антиангинальная активность дилрена – антагониста кальция пролонгированного действия. Терапевтический Архив 1994; (12): 13–16).
- Yakimenko E.A., Severgina I.A., Polivoda S.N. The experience of prolonged use of a fixed combination of lisinopril and amlodipine in the treatment of hypertensive patients in conjunction with coronary artery disease. *Arterial'naya Gipertenziya* 2009; 5(7): 34–40. Russian (Якименко Е.А., Севергина И.А., Поливода С.Н. Опыт длительного применения фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина в лечении больных гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца. Артериальная Гипертензия 2009; 5(7): 34–40).
- Lizogub I. V. Long-term use of amlodipine in patients with essential hypertension. *Ukrainiy kardiologicheskij zhurnal* 2002; 5: 45–50. Russian (Лизогуб И. В. Длительное применение амлодипина в лечении пациентов с гипертонической болезнью. Украинский Кардиологический Журнал 2002; 5: 45–50).
- Ovdienko T.N. Features of the influence of beta-blockers on the circadian blood pressure profile and its response to exercise testing in patients with essential hypertension. *Kardiologiya Ukrainy* 2008; 12: 21–27. Russian (Овдиенко Т.Н. Особенности влияния бета-адреноблокаторов на суточный профиль артериального давления и его реакцию на нагрузочные тесты у больных с гипертонической болезнью. Кардиология Украины 2008; 12: 21–27).
- Dzizinskiy A.A., Protasov K.V., Fedorishina O.V. Dynamics of pulse pressure during treatment with amlodipine and carvedilol in hypertensive patients. *Lechashchiy Vrach* 2008; 6: 43–48. Russian (Дзизинский А.А., Протасов К.В., Федоришина О.В. Динамика пульсового давления на фоне лечения амлодипином и карведилолом у больных артериальной гипертензией. Лечащий Врач 2008; 6: 43–48).
- Bangalore S., Sawhney S., Messerli F.H. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1982–1989.
- Avezedo E.R., Kubo T., Mak S., et al. Nonselective versus selective b-adrenergic receptor blockade on congestive heart failure: differential effects on sympathetic activity. *Circulation* 2001; 104: 1213–1225.
- Platt J., Rubin J., Ellis J. Diabetic nephropathy: evaluation with renal duplex Doppler US. *Radiology* 1994; 190: 343–346.
- Kuntsevich G.I., Barabashkina A.V., Anosov O.L. Features of duplex scanning with color Doppler mapping in the diagnosis of microangiopathy in diabetic patients. *Vizualizatsiya v Klinike* 1995; 7: 17–21. Russian (Кунцевич Г.И., Барабашкина А.В., Аносов О.Л. Возможности дуплексного сканирования с цветным доплеровским картированием в диагностике микроангиопатии у больных сахарным диабетом. Визуализация в Клинике 1995; 7: 17–21).
- Pontremoli R., Viazzi F., Martinoli C., et al. Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrology, dialysis, transplantaton* 1999; 14(2): 360–365.
- Okura T., Totoku M., Irita J., et al. Association between cystatin C and inflammation in patients with essential hypertension. *Clinical and experimental nephrology* 2010; 14: 584–588.
- Leoncini G., Martinoli C., Viazzi F., et al. Changes in renal resistive index and urinary albumin excretion in hypertensive patients under long-term treatment with lisinopril or nifedipine GITS. *Nephron* 2002; 90: 169–173.
- Karpov R.S., Vrublevskiy A.V., Efimova E.V., Koshel'skaya O.A. Doppler evaluation of renal blood flow dynamics under the influence of cilazapril in combination with arterial hypertension and type II diabetes at an early stage of nephropathy. *Kardiologiya* 1999; 4: 16–20. Russian (Карпов Р.С., Врублевский А.В., Ефимова Е.В., Кошельская О.А. Допплерографическая оценка динамики почечного кровотока под влиянием цилазаприла при сочетании артериальной гипертензии и сахарного диабета II типа на ранней стадии нефропатии. Кардиология 1999; 4: 16–20).
- Logacheva I.V., Ivanova I.V., Tsypliyashova I.V., et al. Dynamics of the morphofunctional indices of heart and kidney disease in hypertensive patients in connection with the use of nifedipine. *Arterial'naya Gipertenziya* 2004; 10(4): 57–62. Russian (Логачева И.В., Иванова И.В., Цыпляшова И.В., и соавт. Динамика морфофункциональных показателей сердца и почек у больных артериальной гипертензией в связи с использованием нифедипина. Артериальная Гипертензия 2004; 10(4): 57–62).
- Caruso D., D'Avino M., Acampora C., et al. Effects of losartan and chlorthalidone on blood pressure and renal vascular resistance index in non-diabetic patients with essential hypertension and normal renal function. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: 520–524.
- Bakris G., Hester A., Weber M et al. The diabetes subgroup baseline characteristics of the Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial. *J Cardiometa Syndr* 2008; 3(4): 229–33.
- Weidmann P., et al. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (Suppl 9): 39–45.
- Lea J., Green T., Hebert L. et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 2005; 165 (8): 947–953.

Поступила: 20.03.2012

Принята в печать: 11.05.2012