

## ДИАБЕТИЧЕСКАЯ АВТОНОМНАЯ НЕЙРОПАТИЯ.

### 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ВЫБОР ГИПОТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТА

Профессор А.А. ВЕРТКИН, профессор О.Н. ТКАЧЕВА,  
И.М. НОВИКОВА, С.Б. КОРСУНСКИЙ, к. мед. н. Е.В. ГАЛЬПЕРИН

*Московский государственный медико-стоматологический университет,  
Российская Федерация*

**Представлены результаты сравнительного исследования влияния ингибитора АПФ рениприла (эналаприла) и амлодипина на вегетативный статус, вариабельность АД, функцию эндотелия, параметры интервала QT у больных артериальной гипертензией на фоне диабетической автономной нейропатии. Показано, что по большинству исследованных параметров рениприл превосходит амлодипин.**

Сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ) входят в число наиболее распространенных и опасных заболеваний. Известно, что у 60–80% больных СД 2-го типа имеется АГ, а около 50% пациентов с повышенным артериальным давлением (АД) страдают выраженными нарушениями углеводного обмена. Сочетание СД и АГ повышает риск развития микро- и макрососудистых нарушений и соответственно предопределяет высокую частоту ранней инвалидности и смертности, в первую очередь от сердечно-сосудистых заболеваний, что дало основание Американской кардиологической ассоциации причислить СД к сердечно-сосудистым болезням [1].

Среди осложнений СД кардиоваскулярной форме диабетической автономной нейропатии (ДАН) принадлежит особое место. Это осложнение встречается, по нашим данным, у 47% больных СД [2]. В основе патогенеза кардиоваскулярных нарушений при ДАН лежит сначала парасимпатическая, а затем симпатическая денервация сердца и сосудов [3]. Ее проявлениями могут быть тахикардия покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм (синдром денервации сердца), аритмии, ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, АГ, сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам, снижение толерантности к физической нагрузке, изменения ЭКГ (дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца T, псевдокоронарный подъем сегмента ST), кардиореспираторная остановка, дисфункция левого желудочка, отечный синдром, внезапная смерть. Ewing et al. впервые установили 56% смертность в течение 5 лет у больных СД с клинической стадией кардиоваскулярной ДАН по сравнению с 15% уровнем смертности среди пациентов без ДАН [по 4]. По данным А.М. Вейна, больные СД, осложненным ДАН, погибают в течение 5–7 лет [5].

#### **Взаимосвязь АГ и ДАН, особенности терапии.**

Многие исследования показали наличие очевидной связи между ДАН и АГ, что, вероятно, обусловлено значительной ролью в патогенезе гипертензии повышенной активности симпатического отдела нервной системы при депарасимпатизации миокарда и сосудов. Данные суточного мониторирования АД под-

твердили наличие АГ у значительной части больных с ДАН, причем степень тяжести последней коррелирует с уровнем повышения систолического и диастолического АД [6].

Взаимосвязь гипертензивных нарушений при СД и ДАН сложна. Вероятно, оба эти процесса влияют друг на друга. С одной стороны, ДАН вносит свой вклад в формирование АГ, с другой — АГ утяжеляет ДАН.

В основе патогенеза АГ при СД 2-го типа лежит инсулинорезистентность (ИР) [7]. P.C. Perin, S. Nakano et al. считают, что ИР связана с развитием ДАН, при которой снижение тонуса блуждающего нерва приводит к относительному преобладанию симпатических влияний [8, 9]. ИР приводит к развитию компенсаторной гиперинсулинемии, которая долгое время может поддерживать нормальный углеводный обмен, но запускает целый каскад патологических механизмов [7]. Основными механизмами развития АГ при гиперинсулинемии являются: повышение активности симпатико-адреналовой системы, возрастание реабсорбции натрия и жидкости в проксимальных канальцах почек, усиление пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, блокада активности Na/K-АТФазы и Ca/Mg-АТФазы, что увеличивает внутриклеточное содержание  $Na^+$  и  $Ca^{++}$ , повышая чувствительность сосудов к воздействию вазоконстрикторов.

При СД 1-го типа развитие АГ на 90% непосредственно связано с прогрессированием диабетической нефропатии [2]. Повышение АД отмечается, как правило, через 10–15 лет после дебюта СД и совпадает по времени с появлением микроальбуминурии или протеинурии. По данным V. Spallone et al., ДАН вносит свой вклад в формирование диабетической нефропатии [10]. В частности, высказывается гипотеза об отрицательном влиянии на внутривисцеральный кровоток высокого ночного АД. Почечный генез АГ при СД 1-го типа также обусловлен высокой активностью тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Локально почечная концентрация ангиотензина II (АТII) в тысячи раз превышает его содержание в плазме.

Таким образом, ДАН вносит свой вклад в формирование ИР и симпатической гиперактивности при

СД 2-го типа и нефропатии при СД 1-го типа, что приводит к развитию АГ.

Клиническое течение АГ при ДАН имеет ряд особенностей. Характерным является снижение вариабельности суточного профиля АД. При длительном пребывании в положении лежа днем или ночью отмечаются подъемы АД до 180–220/100–120 мм рт. ст. Это обусловлено постденервационной гиперчувствительностью адренорецепторов гладких мышц сосудов, которая формируется при хронических денервационных процессах (закон постденервационной гиперчувствительности). Характерна также ортостатическая гипотония, что существенно затрудняет диагностику и лечение АГ у этих больных. АГ при ДАН сопровождается фиксированной тахикардией, что является далеко не безобидным симптомом и отрицательно влияет на прогноз.

В крупных международных исследованиях SHEP, HOPE, HOT, UKPDS, ABCD было показано, что интенсивный контроль АД у больных СД позволяет снизить частоту неблагоприятных исходов [11–13].

При АГ на фоне СД рекомендуется использовать препараты, не оказывающие негативного влияния на углеводный, липидный, пуриновый обмен и обладающие органопротективными свойствами. При наличии у пациента тяжелой ДАН критерии подбора гипотензивного препарата должны быть более жесткими: учитывается отсутствие отрицательного влияния на интервал QT; препараты не должны усиливать тахикардию и ортостатическую гипотензию. В этой ситуации, вероятно, предпочтительнее использовать препараты средней продолжительности действия (важен гипотензивный эффект ночью, так как может развиться гипертензия в положении лежа, а днем, ввиду склонности к ортостатическим реакциям, требуется меньшая доза препарата). Кроме того, есть данные, что подбор препарата зависит от того, какой отдел вегетативной нервной системы поражен (симпатический или парасимпатический). Например, при десимпатизации миокарда снижается эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов [4].

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что ингибиторы АПФ и антагонисты кальция являются эффективными гипотензивными препаратами при сочетании АГ и СД.

Ингибиторы АПФ метаболически нейтральны, оказывают кардиопротективное действие, существенно уменьшая гипертрофию миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), нефропротективный эффект, снижая протеинурию и стабилизируя фильтрационную функцию почек, тормозят прогрессирование диабетической ретинопатии, замедляя переход препролиферативной стадии в пролиферативную. Как было отмечено выше, при сочетании СД 2-го типа и АГ имеется высокая активность симпатической нервной системы (СНС). РААС и СНС тесно взаимосвязаны. Обе системы вызывают идентичные физиологические реакции с помощью разных механизмов. СНС через почечные  $\beta$ -адренорецепторы вызывает выброс ренина почками. Ренин приводит к образованию ангиотензина из ангиотензиногена. Ангиотензин повышает активность симпатических центров головного мозга, а на перифе-

рии усиливает ответ сердечно-сосудистой системы на симпатическую стимуляцию [13]. Учитывая, что ингибиторы АПФ уменьшают образование АТII и тем самым блокируют симпатическую активность нервной системы, следует ожидать пользы от применения этой группы препаратов при ДАН на фоне АГ. Они также улучшают функциональное состояние эндотелия и структурно-морфологические характеристики сосудов.

В эксперименте было продемонстрировано, что изменения в нервах могут быть скорректированы применением ингибиторов АПФ [4, 14]. Результаты исследования влияния ингибиторов АПФ на автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы противоречивы. По некоторым данным, квинаприл значительно увеличивает парасимпатическую активность после 3 месяцев приема [15]. При изучении влияния эналаприла и антагонистов рецепторов АТII на вариабельность сердечного ритма (ВСР) и суточный профиль АД показано достоверное увеличение суточного индекса АД (показателя, отражающего степень снижения ночного АД по отношению к дневному), уменьшение симпатикотонии и повышение тонуса парасимпатической нервной системы. В то же время, по данным R.A. Malik et al., сердечно-сосудистая автономная функция не претерпевает значительных изменений после 12 месяцев лечения трандолаприлом [14]. При использовании ингибиторов АПФ отмечено учащение ортостатических реакций и эпизодов бессимптомной гипогликемии [16]. Применение гипотиазидов при ДАН ограничено возможным усугублением ортостатических реакций. Однако, если при монотерапии ингибиторами АПФ не удастся достичь целевых уровней АД, возможно добавление небольших доз гипотиазидов (до 25 мг/сут) методом титрования.

Антагонисты кальция (АК) — метаболически нейтральные препараты. Прием амлодипина приводит к ряду благоприятных метаболических эффектов — снижению уровней мочевой кислоты, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, креатинина в плазме крови. АК оказывают органопротективное действие. Дигидропиридиновый АК длительного действия III поколения — амлодипин — полностью сравним с ингибиторами АПФ по своему влиянию на регресс ГМЛЖ [8, 17, 18]. АК замедляют прогрессирование атеросклероза, уменьшают толщину интимы-медии сонных артерий, улучшают функцию эндотелия. В исследовании PREVENT впервые было показано, что амлодипин достоверно снижает частоту инфаркта миокарда, инсультов, нестабильной стенокардии, уменьшает потребность в реваскуляризации и госпитализации [11]. Самые последние доказательства отдаленной эффективности и безопасности АК были получены в недавно завершившемся крупнейшем многоцентровом исследовании ALLHAT [19].

Вопросам терапии АГ у больных ДАН до настоящего времени уделялось недостаточно внимания. Практически не изучено влияние гипотензивных препаратов на проявления кардиоваскулярной нейропатии у больных АГ и СД, а имеющиеся в литературе данные противоречивы.

Все вышеизложенное определило цель нашего исследования, которой является оценка клинического течения АГ и сравнение влияния рениприла (эналаприла) и амлодипина на вегетативный статус, вариабельность АД, функцию эндотелия, параметры интервала QT у пациентов с АГ на фоне ДАН.

Под наблюдением были мужчины и женщины в возрасте от 40 до 65 лет включительно с АД > 130/80 мм рт. ст., страдающие СД 2-го типа и ДАН в стадии несомненных и грубых нарушений по Ewing. Критерием включения в исследование было также наличие подписанного информированного согласия пациента на исследование, для группы амлодипина — непереносимость ингибиторов АПФ.

Критериями исключения из исследования были: почечная недостаточность с уровнем креатинина более 280 мкмоль/л; печеночная недостаточность средней и тяжелой степени; сердечная недостаточность III–IV ст. по NYHA; стенокардия напряжения 3–4 функционального класса; инфаркт миокарда в анамнезе; наличие стенозов при коронарографии; нарушения ритма сердца и проводимости; гемодинамически значимые врожденные и приобретенные пороки сердца; миокардиодистрофии и миокардиты различной этиологии; перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения; прогрессирующая лейкоэнцефалопатия; злоупотребление алкоголем; полинейропатии другой этиологии; психические заболевания; беременность; период лактации; наличие детородного потенциала у женщин, получающих адекватную контрацепцию; онкологические заболевания; хроническая обструктивная болезнь легких с дыхательной недостаточностью; острые воспалительные заболевания; тиреотоксикоз; ожирение 3 ст. (ИМТ > 28); гликированный гемоглобин HbA1c > 7,5%; постоянный прием ингибиторов АПФ или АК из группы дигидропиридинов; постоянный прием других гипотензивных препаратов, которые нельзя отменить; для группы пациентов, которым планируется назначение ингибиторов АПФ, — двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; ангионевротический отек в анамнезе; гиперкалиемия; для группы пациентов, которым планируется назначение амлодипина, — тахикардия.

Скрининг больных включал: получение информированного согласия, для женщин детородного возраста — проведение теста на беременность; измерение АД, ЭКГ, проведение кардиоваскулярных тестов (КВТ): ЧСС-тесты — KRR-дыхательный, К 30:15, К Вальсальвы, АД-тесты — тест Шелтона (ортостатическая проба), проба с изометрическим сокращением; общеклинический анализ крови; оценку липидного спектра, уровня креатинина, альбуминов, HbA1c, калия сыворотки крови, протеинурии, а при ее отсутствии — микроальбуминурии.

Пациенты с несомненными и грубыми проявлениями ДАН были рандомизированы в две группы. Первая группа получила лечение ингибитором АПФ — рениприлом (эналаприл, «Фармстандарт»), вторая АК — амлодипином («Макиз-Фарма»). Максимальные дозы гипотензивных препаратов составляли: рениприла — 40 мг/сут, амлодипина —

10 мг/сут. При недостаточном снижении АД к терапии амлодипином добавлялся гидрохлоротиазид в дозе 12,5–25 мг/сут, в группе рениприла использовался рениприл ГТ (эналаприла малеат 10 мг и гидрохлоротиазид 12,5 мг, «Фармстандарт»). Доза лекарственного препарата титровалась в зависимости от уровня АД. Целевой уровень АД составлял < 130/80 мм рт. ст. и < 125/75 мм рт. ст. у больных с протеинурией > 1 г/сут.

Все пациенты, включенные в исследование, соблюдали диету по типу стола №9 и получали сахароснижающие препараты. Оценка эффективности и безопасности гипотензивного препарата проводилась каждые 15 дней. Она включала измерение АД, определение калия и креатинина в сыворотке крови, заполнение карты-опросника субъективных жалоб.

Исходно и через три месяца от начала лечения проводились суточное мониторирование АД (СМАД), оценка ВСР, КВТ, оценка параметров интервала QT (длина, вариабельность и дисперсия), исследование эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией.

СМАД осуществляли с помощью портативных регистраторов АД фирмы SHILLER. Интервал между измерениями составлял в дневное и ночное время 30 мин. Перед установкой и снятием монитора проводилось трехкратное сравнение показаний аппарата с синхронными показаниями ртутного сфигмоманометра в положении больного сидя при расположении манжеты на уровне области сердца. Во всех случаях расхождение между уровнем систолического и диастолического АД не превышало 5 мм рт.ст.

В дни проведения мониторирования АД использовался стандартный дневник физической активности: больным предписывалось во время измерений спокойно держать руку вытянутой вдоль туловища. Из анализа исключались измерения, представлявшие явные артефакты (с пульсовым АД ниже 15 мм рт. ст. и диастолическим АД выше 130 мм рт. ст.), а также измерения, которые сам прибор признал ошибочными и не выдавал в виде числовых данных (это наблюдалось преимущественно ночью).

Установка режима регистрации и расшифровка данных производились с помощью специальной IBM совместимой компьютерной программы.

Для оценки вариабельности АД рассчитывали СИ (суточный индекс).

Определение ВСР проводилось с помощью временного и спектрального анализа ЭКГ при 24-часовом мониторировании.

ЭЗВД исследовали методом дуплексного сканирования плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, вызванной компрессией плечевой артерии в течение 4,5 мин. Ультрасонографию осуществляли при помощи электронного линейного датчика 7 МГц с фазированной решеткой (аппарат «Acuson 128xp/10с»).

Длину QT-интервала оценивали как среднее значение в трех последовательных кардиоциклах и сопоставляли с должным QT-интервалом, вычисленным по формуле Базетта. QT-дисперсию рассчитывали как разницу между самым длинным и самым коротким

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры	Группа рениприла, n = 26		Группа амлодипина, n = 12	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Мужчины	8	30,7	6	50
Женщины	18	69,3	6	50
<b>Возраст, лет:</b>				
40–50	6	23,1	3	25
51–60	18	69,2	7	58,3
более 60	2	7,7	2	15,7
<b>Длительность АГ, лет:</b>				
до 5	10	38,5	4	33,3
5–10	8	30,7	5	41,6
более 10	8	30,7	3	25
<b>АГ, мм рт. ст.:</b>				
I ст. 140–159/90–99	12	46,2	6	50
II ст. ≥ 160/100	14	53,9	6	50
<b>Длительность СД, лет:</b>				
до 5	8	30,7	3	25
от 5 до 10	12	46,2	5	41,6
более 10	6	23,1	4	33,3
<b>Терапия СД:</b>				
ПССП*	20	76,9	9	75
инсулин	6	23,1	3	25
Несомненная ДАН	16	61,5	8	66,6
Грубая ДАН	10	38,5	4	33,3

\* Пероральные сахароснижающие препараты.

QT-интервалами в одном кардиоцикле, измеряемыми при проведении 12-канальной ЭКГ. Вариабельность QT оценивали как разницу между максимальным и минимальным интервалами QT на 24-часовой записи ЭКГ.

В исследование были включены 60 человек (30 – в группу рениприла и 30 – в группу амлодипина). В настоящей работе оцениваются результаты исследования у 38 человек (26 – из группы рениприла, 12 – из группы амлодипина), у которых на данный момент был завершен трехмесячный период терапии.

**Результаты скрининга.** В ходе скрининга из 95 больных СД 2-го типа в исследование было включено 38 человек с несомненными и грубыми проявлениями ДАН (классификация Ewing, 1985).

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

**Сравнительная оценка динамики КВТ.** Динамика КВТ позволила оценить влияние гипотензивной терапии на состояние сегментарного (периферического) отдела вегетативной нервной системы. После 3 месяцев гипотензивной терапии в обеих группах отмечалась положительная динамика КВТ. В группе пациентов, получающих рениприл, динамика была более выраженной. Количество пациентов с несомненной ДАН увеличилось с 61,5 до 76,9%, а с грубой ДАН уменьшилось с 38,5 до 23,1%. В группе амлодипина число пациентов с несомненной ДАН увеличилось с 66,6 до 75%, а с грубой ДАН уменьшилось с 33,3 до 25% (табл. 2).

Вероятно, улучшение состояния периферических вегетативных волокон при гипотензивной терапии обусловлено улучшением микроциркуляции и дилатацией *vasa nervorum* (периферические нервы). Подтверждением этого предположения может служить одна из ранних теорий развития нейропатии – сосудистая гипотеза, в соответствии с которой основной причиной нарушений является микроангиопатия сосудов, снабжающих кровью *vasa nervorum*. Микроангиопатия наряду с метаболическими нарушениями считается важным патогенетическим фактором развития полинейропатии.

Многочисленные работы показали, что при СД отмечается утолщение стенки интраневральных сосудов. Исследованиями R.A. Malik et al. установлено, что эпинеуральные и перинеуральные сосуды достоверно менее изменены, чем эндоневральные [14]. В эксперименте четко продемонстрировано, что изменения в нервах могут быть скорректированы применением вазодилататоров и ингибиторов АПФ. Кроме того, характерной особенностью сосудов, кро-

воснабжающих периферические нервы, при СД является наличие артериовенозных шунтов. Нарушение микроциркуляции становится причиной гипоксии нервов, которая участвует в патогенезе диабетической нейропатии. С помощью современных методов исследования было определено, что у больных с нейропатией насыщение крови кислородом в сосудах нерва достоверно ниже, чем в контрольной группе, наряду с этим в сосудах нерва отмечалось достоверное снижение скорости кровотока [4]. Эти данные свидетельствуют о важности сосудистых факторов в патогенезе нейропатии. Большое значение придается также увеличению коагулирующей активности крови и усилению адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов, играющих важную роль в прогрессировании диабетической микроангиопатии. Расстройство микроциркуляции ведет к дисфункции эндотелия и тромбоцитов,

Таблица 2

Динамика показателей КВТ

ДАН	Группа рениприла				Группа амлодипина			
	до лечения		через 3 мес		до лечения		через 3 мес	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Несомненная	16	61,5	20	76,9*	8	66,6	9	75
Грубая	10	38,5	6	23,1	4	33,3	3	25

\* p < 0,05.



что, в свою очередь, приводит к снижению продукции NO, неблагоприятно влияющему на кровообращение нерва.

**Сравнительная оценка динамики ЭЗВД.** Показатели ЭЗВД (рис. 1) после лечения в обеих группах достоверно увеличились с  $7,1 \pm 1,9$  до  $13,0 \pm 2,6\%$  ( $p < 0,05$ ) в группе рениприла и с  $6,3 \pm 1,7$  до  $10,4 \pm 2,8\%$  ( $p < 0,05$ ) в группе амлодипина.

Известно, что ингибиторы АПФ, блокируя распад брадикинина, улучшают функциональное состояние эндотелия и структурно-морфологические характеристики сосудов. Брадикинин является мощным вазодилататором, вызывает образование простаглицлина, NO и эндотелиального гиперполяризующего фактора. АПФ определяется в эндотелии крупных и мелких коронарных артерий и артериол, в меньшем количестве — в периферических [19, 20]. Исследования TREND и BANFF показали, что использование ингибиторов АПФ вызывает статистически значимое улучшение эндотелиальной функции по сравнению с исходной [12]. В отношении амлодипина были получены экспериментальные и клинические данные об улучшении ЭЗВД за счет увеличения NO. Считается, что основным механизмом увеличения NO на фоне применения АК является их антиоксидантное действие, увеличение активности супероксиддисмутазы, уменьшение разрушения NO. Наша работа лишь подтверждает данные об увеличении ЭЗВД при использовании ингибиторов АПФ и амлодипина.

**Оценка клинического течения АГ и анализ динамики АД.** Согласно результатам, полученным V.C. Spallone et al., дневное снижение симпатической и ночное снижение парасимпатической активности оказались тесно связанными с суточными колебаниями систолического и диастолического АД [10]. Именно дисбаланс симпатической и парасимпатической активности, состоящий в относительном преобладании ночью симпатического тонуса, считается причиной утраты ночной гипотензии. Повышение систолического АД ночью на 10 мм рт. ст. ассоциируется с возрастанием кардиоваскулярного риска на 31%. Наше исследование подтвердило нарушение суточного профиля АД у пациентов с ДАН главным образом в виде недостаточного снижения АД в ночное время (non-dipper) или выраженного подъема АД в ночные часы по

сравнению с дневными (night-peaker). Было показано, что высокий риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и СД 2-го типа обусловлен несколькими механизмами — дислипидемией, нарушениями коагуляции, эндотелиальной дисфункцией и высоким симпатическим тонусом, а клиника автономной кардиопатии тяжелее, что также обусловлено хронической симпатической гиперактивностью [16].

Полученные нами данные о взаимосвязи вариабельности АД и степени выраженности ДАН (табл. 3) соответствуют выводам G. Jermendi et al. о том, что снижение суточной вариабельности АД у больных диабетом и АГ пропорционально тяжести ДАН [21].

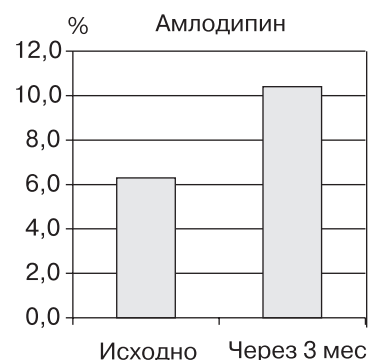
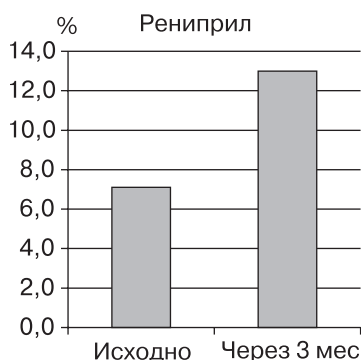
**Таблица 3**

*Оценка суточной вариабельности АД и степени тяжести ДАН*

Вариабельность АД	Несомненная ДАН, n = 24		Грубая ДАН, n = 14	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Dipper (СИ = 10–22%)	8	33	1	7
Non-dipper (СИ = 0–10%)	16	67	6	43
Night-peaker (СИ менее 0%)	–	–	7	50

Пациенты с несомненной ДАН характеризуются как dipper — 33% и non-dipper — 67%. Пациенты с грубой ДАН чаще относятся к night-peaker — 50%, 43% пациентов характеризуются как non-dipper. Таким образом, чем тяжелее ДАН, тем более выражено снижение суточной вариабельности АД.

По данным P.T. Monteagudo et al., при длительном пребывании в положении лежа днем или ночью отмечаются подъемы АД до 180–220/100–120 мм рт. ст., что обусловлено постденервационной гиперчувствительностью адренорецепторов гладких мышц сосудов к медиаторам вегетативной нервной системы [22]. Известно, что тонус сосудов, а следовательно и уровень АД, определяется балансом вазоконстрикторных и вазодилаторных влияний на гладкомышечные волокна сосудистой стенки. A. Calver et al. установили, что подъем АД может быть следствием не только выброса сосудосуживающих веществ, но и результатом потери



*Рис. 1. Динамика ЭЗВД после лечения рениприлом и амлодипином*

базального тонуса сосудов, поддерживаемого NO [20]. NO выполняет в организме также функцию нейротрансмиттера и широко представлен в центральной и периферической нервной системе. Эндоневральная гипоксия в сочетании с расстройством углеводного обмена тормозит процессы биологического окисления, при этом активируются оксидативные процессы, снижаются антиоксидантная защита и образование NO [3].

В нашем исследовании феномен гипертензии в лежачем положении наблюдался у двух пациентов с длительностью СД более 10 лет и АГ более 15 лет, грубой ДАН и нарушенной ЭЗВД, что подтверждает роль сосудистого фактора в формировании ДАН. У 62% больных АГ сочеталась с фиксированным сердечным ритмом, что также связано с повышением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы при депарасимпатизации миокарда и сосудов.

Целевые уровни АД были достигнуты при монотерапии рениприлом в 21% случаев, при монотерапии амлодипином — в 18%. Через 3 месяца лечения отмечено достоверное увеличение вариабельности АД, более выраженное у пациентов, получавших гипотензивную терапию рениприлом. Увеличилась доля пациентов non-dipper — с 62 до 69% в группе рениприла и с 50 до 58% в группе амлодипина (рис. 2, 3) за счет перехода в эту категорию больных night-peaker. В течение 3 месяцев лечения рениприлом мы не зарегистрировали усиления ортостатических реакций, что не подтвердило данных о том, что ингибиторы АПФ способствуют развитию недостаточности вегетативного обеспечения у больных с АГ на фоне СД. При

лечении амлодипином также не выявлено побочного действия в виде ортостатических реакций.

**Оценка параметров интервала QT.** В нашем исследовании удлинение интервала QT наблюдалось исходно у 69,2%, увеличение дисперсии QT — у 53,3%, возрастание вариабельности QT — у 61,5% пациентов, получавших рениприл. В группе амлодипина удлинение QT отмечено у 60,2%, увеличение дисперсии и вариабельности — у 55% пациентов.

Через 3 месяца отмечено достоверное положительное влияние терапии рениприлом на длительность интервала QT: число пациентов с удлинением QT уменьшилось до 38,4%, с повышенной дисперсией QT — до 45,6%, увеличенной вариабельностью QT — до 52,4%. В группе амлодипина через 3 месяца число пациентов с удлинением интервала QT уменьшилось до 51,4%, увеличенной дисперсией QT — до 39,8%, повышенной вариабельностью QT — до 40% (рис. 4).

Наше исследование подтвердило данные литературы об ассоциации изменения параметров интервала QT и ДАН. В 1987 г. J.K. Kahn et al. продемонстрировали существование нейропатического удлинения интервала QT [23]. Основная угроза удлинения QT состоит в повышении частоты возникновения вентрикулярной аритмии. Вагг в 1997 г. показал, что увеличение дисперсии интервала QT также ассоциируется с частотой внезапной смерти. Vlay в 1984 г. описал случай, когда появление удлиненного интервала QT у больного СД привело к желудочковой экстрасистолии, переходящей в вентрикулярную тахикардию. Kempfer показал сильную положительную корреляцию между удлинением интервала QT и тяжестью автономной дисфункции при всех типах нейропатии,

Таблица 4

Динамика показателей ВСП на фоне лечения рениприлом и амлодипином

Показатель	Норма	Амлодипин (p > 0,05)		Рениприл (p < 0,05)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
RRNN, мс	823±959	564 ± 13,82	599 ± 12,85	667 ± 14,9	986 ± 8,45
SDNN, мс	34,3±61,5	28 ± 1,10	27 ± 1,12	29 ± 0,91	49 ± 0,77
RMSSD, мс	26,5±53,5	9,1 ± 0,21	8,9 ± 0,22	8,4 ± 0,32	14,4 ± 0,24
pNN50, %	6,5±35,0	3,2 ± 0,09	3,7 ± 0,08	4,2 ± 0,09	8,3 ± 0,09
CV, %	4,1±6,5	3,1 ± 0,21	3,9 ± 0,21	3,4 ± 0,15	3,9 ± 0,23
TP, мс <sup>2</sup>	3466±1018	609 ± 9,24	656 ± 8,67	599 ± 10,22	1036 ± 7,07
LF, мс <sup>2</sup>	1170 ± 416	509 ± 13,06	599 ± 9,33	608 ± 8,93	507 ± 9,36
HF, мс <sup>2</sup>	975 ± 410	71 ± 22,18	73 ± 12,42	71 ± 4,05	135 ± 8,17
VLF, мс <sup>2</sup>	975 ± 410	682 ± 18,2	659 ± 17,83	711 ± 16,07	569 ± 15,33
LF/HF	1,5±1,0	7,9 ± 0,11	8,1 ± 0,09	8,1 ± 0,12	3,8 ± 0,08

**Временной анализ**

RRNN — средняя длительность интервалов R-R

SDNN — стандартное отклонение (SD) величин нормальных интервалов R-R

RMSSD — квадратный корень из среднего квадрата разностей величин последовательных пар интервалов R-R для оценки высокочастотных компонентов вариабельности

pNN50 — процент последовательных интервалов R-R, различие между которыми превышает 50 мс

CV — коэффициент вариации

**Спектральный анализ**

TP — общая мощность спектра

LF — низкочастотные колебания

HF — высокочастотные колебания

VLF — очень низкочастотные колебания

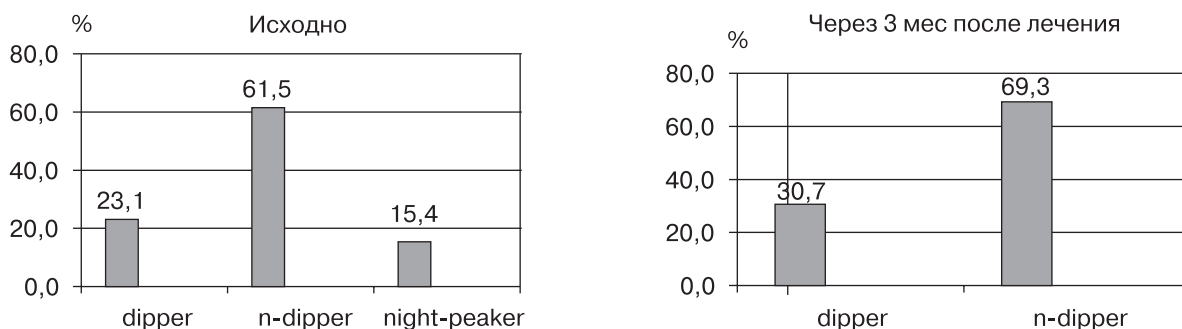


Рис. 2. Динамика варибельности АД при лечении рениприлом

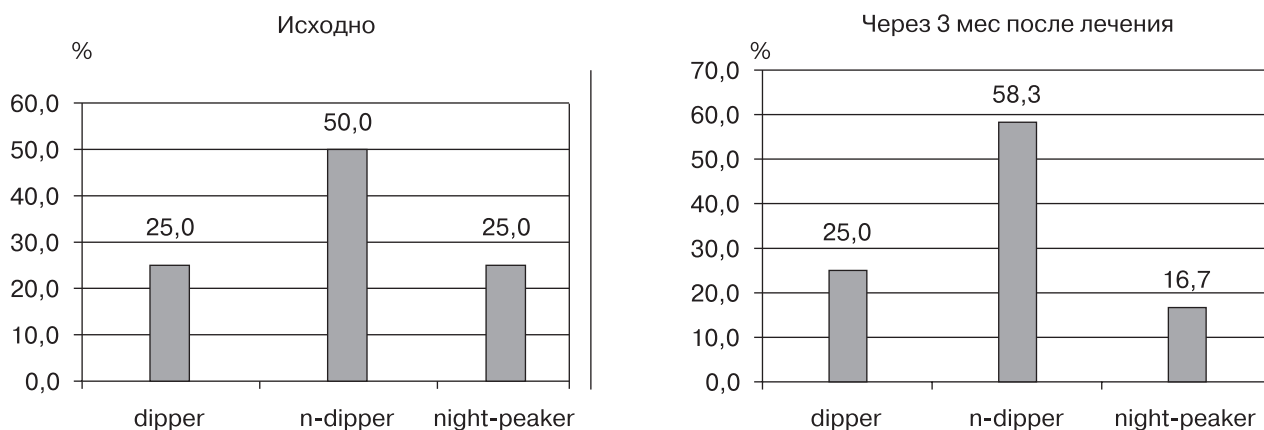


Рис. 3. Динамика варибельности АД при лечении амлодипином

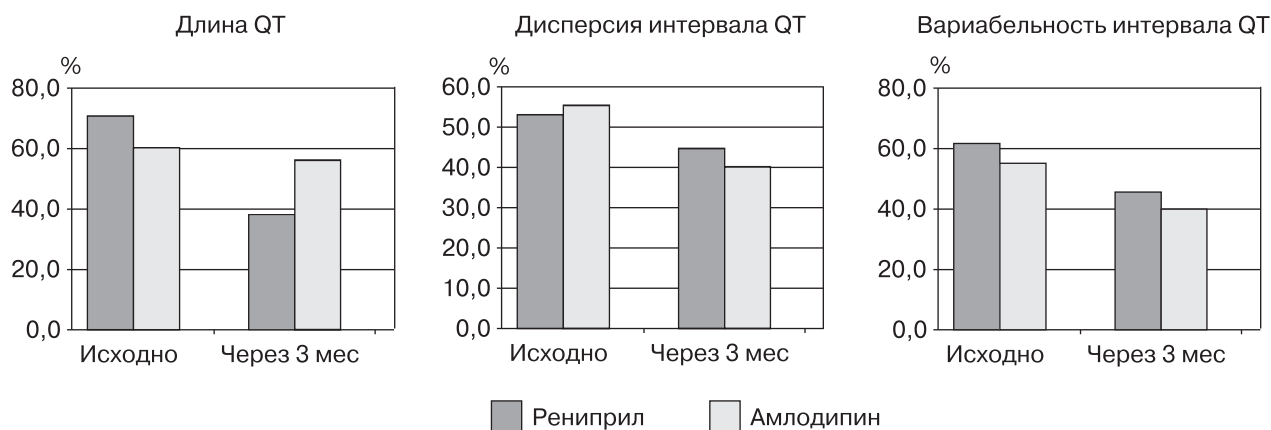


Рис. 4. Динамика параметров интервала QT после лечения рениприлом и амлодипином

включая диабетическую форму [4]. Удлинение QT-интервала коррелирует с изменениями результатов КВТ, оценивающих симпатические и парасимпатические функции. В последние годы измерение длины QT-интервала все чаще замещается оценкой QT-дисперсии. Несколько исследований продемонстрировали возрастание значения QT-дисперсии при кардиоваскулярной автономной нейропатии. Таким образом, можно предположить, что гипотензивная терапия, положительно влияя на параметры интервала QT,

улучшает прогноз у пациентов с ДАН. Более выражено влияние на параметры интервала QT оказывал рениприл.

**Анализ ВСП.** Данные о влиянии проводившегося лечения на ВСП представлены в табл. 4.

Положительные эффекты рениприла при АГ у пациентов с ДАН иллюстрирует следующий клинический пример.

Больной В., 60 лет, СД 2-го типа тяжелого течения в стадии декомпенсации, осложненный ретинопатией I ст.,

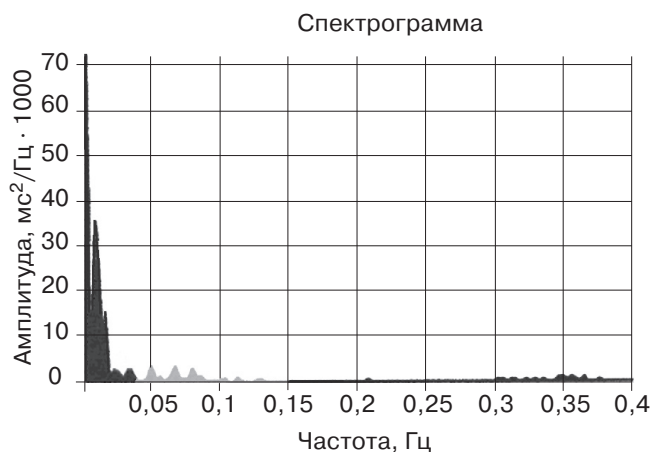


Рис. 5. Оценка ВСП

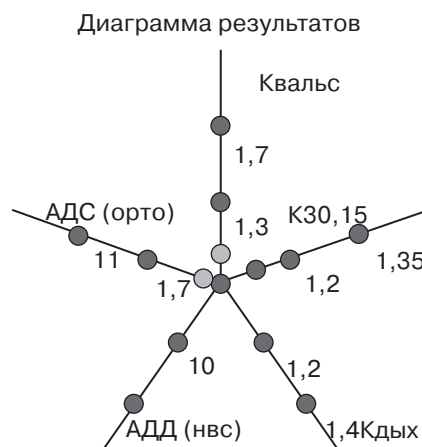


Рис. 6. Результаты КВТ

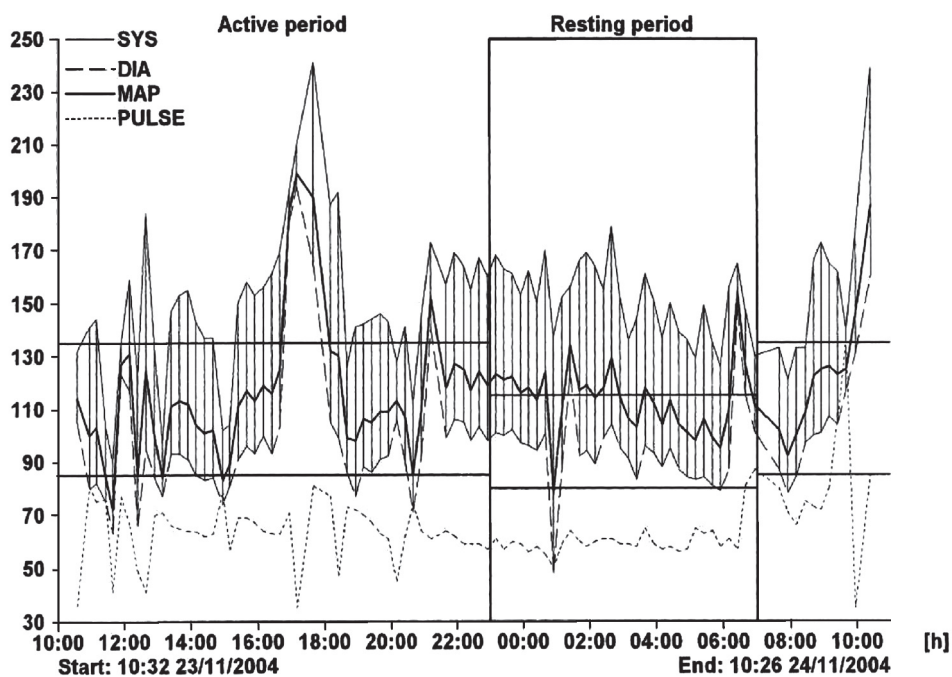


Рис. 7. Вариабельность АД. Показатели вегетативного статуса и суточной динамики АД через 3 месяца после лечения

нефроангиопатией в стадии микроальбуминурии, сенсорной дистальной полинейропатией, ДАН в стадии грубых нарушений. АГ II ст. Длительность СД 6 лет, длительность АГ 10 лет. Регулярной гипотензивной терапии не получал. При тестировании состояния автономной регуляции выявлена грубая ДАН — результаты всех КВТ патологические. Спектрограмма ВСП характеризуется снижением высоко- и низкочастотных компонентов, что свидетельствует о денервации миокарда (см. рис. 4). При АД-мониторировании — высокое среднесуточное АД и извращение суточ-

ного ритма АД (отсутствие ночного снижения АД). Уровень НвА1с — 6,5 %.

Назначена ступенчатая терапия рениприлом до суточной дозы 20 мг на фоне лечения глибенкламидом — 3,5 мг 2 раза в сутки. Через 3 месяца от начала терапии (рис. 5–10) проведено повторное тестирование автономной функции — отмечено повышение общей мощности спектра за счет высоко- и низкочастотного компонентов, увеличение вариабельности АД. Исследование КВТ выявило положительную динамику (несомненная ДАН). Уровень НвА1с — 6,8 %.



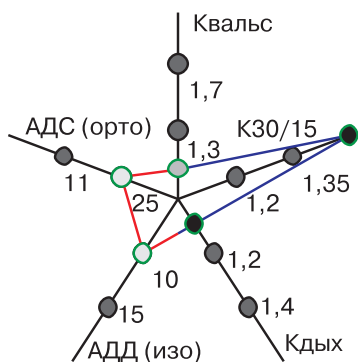


Рис. 8. Результаты КВТ через 3 месяца после лечения

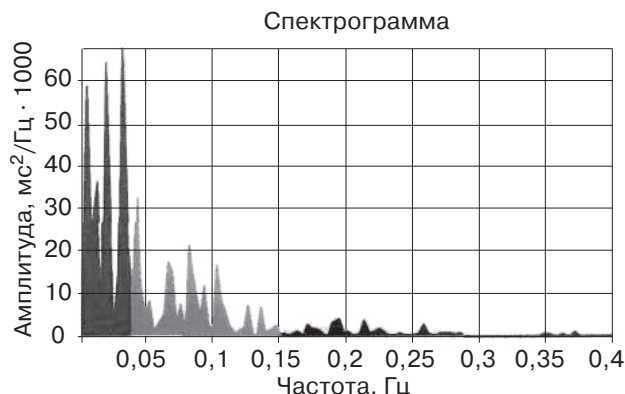


Рис. 9. Оценка ВСР через 3 месяца после лечения

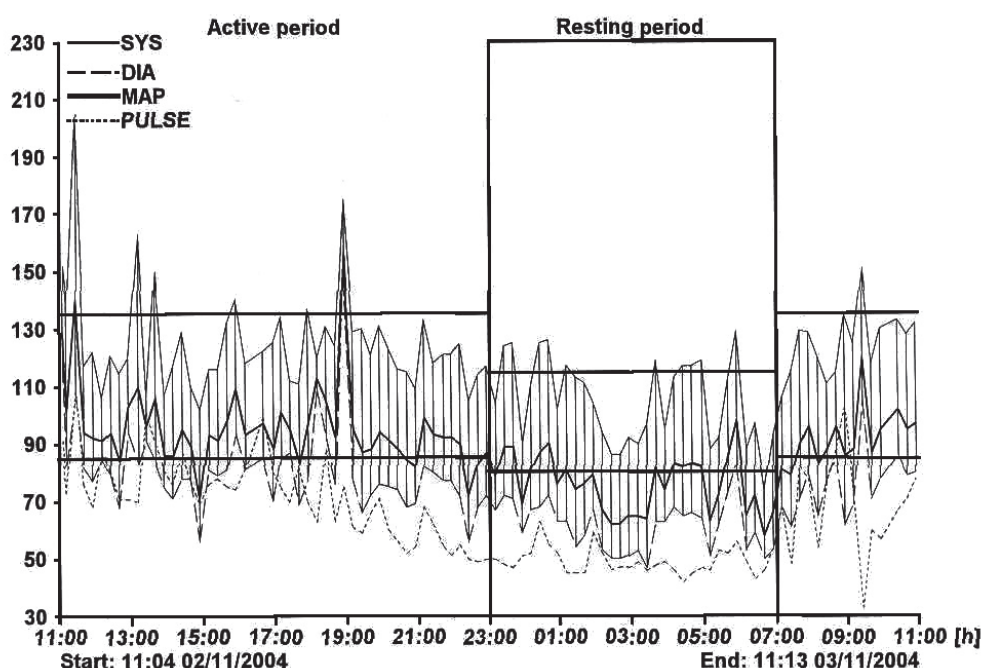


Рис. 10. Вариабельность АД через 3 месяца после лечения

Показатели вегетативного статуса и суточной динамики АД до лечения превышают 50 мс.

В целом результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы.

Клиническое течение АГ на фоне ДАН характеризуется отсутствием достаточного снижения АД или выраженным подъемом АД в ночное время, сочетанием АД с фиксированным сердечным ритмом, подъемом АД при длительном пребывании в положении лежа. Снижение суточной вариабельности АД у больных СД 2-го типа и АГ пропорционально степени тяжести ДАН.

Гипотензивная терапия амлодипином и рениприлом улучшает состояние периферического отдела вегетативной нервной системы у пациентов с ДАН. При оценке динамики КВТ после 3 месяцев лечения

в группе пациентов, получающих рениприл, отмечалась более выраженная положительная динамика, чем у получавших амлодипин.

Отмечено положительное влияние терапии рениприлом и амлодипином на функцию эндотелия у пациентов с АГ на фоне ДАН.

У больных с АГ на фоне ДАН рениприл и амлодипин оказывают эффективное гипотензивное действие, увеличивают суточную вариабельность АД. Через 3 месяца лечения достигается достоверное увеличение вариабельности АД, более выраженное у пациентов, получавших гипотензивную терапию рениприлом.

Гипотензивная терапия рениприлом и амлодипином положительно влияет на параметры интервала QT, более выраженно — при лечении рениприлом.

Рениприл увеличивает ВСР за счет относительно уменьшения симпатических и увеличения парасимпатических влияний. Амлодипин достоверно не изменял ВСР у обследованных нами пациентов с ДАН.

#### Литература

1. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Европейское общество по АГ, Европейское общество кардиологов. 2003 // Арт. гипертензия.— 2004.— Т. 10, № 2.— С. 65–97.
2. Кардиоваскулярная форма диабетической автономной нейропатии / А.Л. Верткин, О.Н. Ткачева, Х.М. Торшхова и др. // Сах. диабет.— 2004.— № 1.— С. 2–8.
3. Диабетическая нейропатия: патогенез, диагностика, классификация, прогностическое значение, лечение: Учеб.-метод. пособие / М.И. Балаболкин, Т.Е. Чернышова, В.В. Трусов и др.— М., 2003.— С. 3–105.
4. *Kempler P.* Neuropathies: Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy / Ed. by P. Kempler.— Springer, 2002.— 208 p.
5. Вегетативные расстройства / Под ред. А.М. Вейна.— М.: Мед. информ. агентство, 2000.— 390 с.
6. *Cabrera C., Bohr D.* The role of nitric oxide in the central control of blood pressure // *Bioch. Biophys. Res. Commun.*— 1995; 206 (1): 77–81.
7. *Julius S.* Hemodynamic and neurohumoral evidence of multifaceted pathophysiology in human hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 1990; 15 (5): S. 53–58.
8. *Perin P.C., Maule S., Quadri R.* Sympathetic nervous system, diabetes, and hypertension // *Clin. Exp. Hypertens.*— 2001; 23, 1–2: 45–55.
9. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators / B. Pitt, R.P. Byington, C.D. Fuberg et al. // *Circulation.*— 2000; 102: 1503.
10. Relationship between the circadian rhythms of blood pressure and sympathovagal balance in diabetic autonomic neuropathy / V. Spallone, L. Bernardi, L. Ricordi et al. // *Diabet.*— 1993; 42, 12: 1745–1752.
11. *Чазова И.Е., Бойцов С.А., Остроумова О.Д.* Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией: Метод. письмо МЗ РФ.— М., 2004.— 47 с.
12. *Чазова И.Е., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В.* Основные положения второго пересмотра рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // *Кардиоваск. терап. и профил.*— 2004.— № 4.— С. 90–99.
13. HOPE Study Investigators. Effects of ACE, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction and stroke in high-risk patients // *New Engl. J. Med.*— 1999; 10.
14. Effect of angiotensin - converting - enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomized double - blind controlled trial / R.A. Malik, S. Williamson, A.L. Carrington, A.J.M. Boulton // *Lancet.*— 1998; 352: 1978–1981.
15. And the DARTS/MEMO Collaboration. ACE inhibitor use associated with hospitalisation for severe hypoglycemia in patients with diabetes / A.D. Morris, D.I. Boyle, A.D. McMahon et al. // *Diabet. Care.*— 1997; 20:1363–1367.
16. Relationship between autonomic neuropathy and hypertension in patients with impaired glucose tolerance / K. Keresztes, Gy. Tamds, I. Barna et al. // *Diabet. Res. Clin. Pract.*— 2000; 50 (1): 83.
17. Absence of a deleterious effect of calcium channel blockers in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: The SAVE Study Experience. SAVE Investigators. Survival and Ventricular Enlargement / W.D. Hager, B.R. Davis, A. Riba et al. // *Am. Heart. J.*— 1998; 135: 406–413.
18. Insulin resistant state in type 2 diabetes is related to advanced autonomic neuropathy / S. Nakano, M. Kitazawa, T. Ito et al. // *Clin. Exp. Hypertens.*— 2003; 25, 3: 155–167.
19. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA.*— 2002; 288: 2981–2997.
20. *Calver A., Collier J., Vallance P.* Nitric oxide and cardiovascular control // *Exp. Physiol.*— 1993; 78(3): 303.
21. Day-night blood pressure variation in normotensive and hypertensive NIDDM patients with asymptomatic autonomic neuropathy / G. Jermendy, J. Ferenczy, E. Hernandez et al. // *Diabet. Res. Clin. Pract.*— 1996; 34, 2: 107–114.
22. Altered blood pressure profile, autonomic neuropathy and nephropathy in insulin-dependent diabetic patients / P.T. Monteagudo, J.C. Nobrega, P.R. Cezarini et al. // *Eur. J. Endocrin.*— 1996; 135: 683–816.
23. *Kahn J.K., Sisson J.C., Vinik A.T.* QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy // *J. Clin. Endocrin. Metab.*— 1987; 64: 751–754.

Поступила 29.08.2005

### DIABETIC AUTONOMIC NEUROPATHY. 3. THE PECULIARITIES OF THE CLINICAL COURSE OF ARTERIAL HYPERTENSION AND CHOICE OF A HYPOTENSIVE DRUG

A.L. Vertkin, O.N. Tkacheva, I.M. Novikova, S.B. Korsunsky, E.V. Galperin

#### Summary

The findings of comparative investigation of ACE inhibitor Renipril (enalapril) and amlodipine influence on the vegetative state, AD variability, endothelium function, QT interval parameters in patients with arterial hypertension against a background of diabetic autonomic neuropathy are presented. In the majority of the investigated parameters Renipril was shown to excel amlodipine.