

Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в коррекции эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией

Г.Н. Гороховская, М.М. Петина, К.В. Ульянова, Е.Ю. Майчук,
А.И. Мартынов

Адрес для переписки: Галина Николаевна Гороховская, gorohovskaya@list.ru

Сахарный диабет 2 типа является глобальной проблемой мирового здравоохранения. У больных сахарным диабетом 2 типа частота артериальной гипертензии в два раза превышает общепопуляционную, отмечается также быстрое прогрессирование атеросклеротических нарушений. Одним из ранних этапов развития атеросклероза считается дисфункция эндотелия, которая лежит в основе всех макро- и микрососудистых осложнений сахарного диабета. Наиболее эффективными средствами терапии эндотелиальной дисфункции признаны ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Ключевые слова: сахарный диабет, артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, квинаприл

Сахарный диабет (СД) 2 типа является глобальной проблемой здравоохранения. Несмотря на активное развитие диабетологии, появление новых препаратов для коррекции уровня глюкозы в крови, количество больных в мире с каждым годом растет. Согласно данным за 2015 г., 415 млн человек поставлен диагноз СД 2 типа, 318 млн – нарушение толерантности к глюкозе. К 2040 г. прогнозируется увеличение количества пациентов с СД 2 типа до 642 млн. В России доля таковых составляет 11% [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения, восемь из десяти больных СД 2 типа умирают от сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что при сочетании СД 2 типа, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии

(АГ) сердечно-сосудистый риск увеличивается в несколько раз. Поэтому активно изучаются патофизиология АГ, причины более быстрого поражения органов-мишеней у больных СД. Особое внимание уделяется проблеме эндотелиальной дисфункции.

Перспективной группой препаратов, направленных на органопroteкцию и защиту эндотелия, считаются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в частности ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Артериальная гипертензия и инсулинорезистентность

На сегодняшний день установлено, что у больных СД 2 типа АГ отмечается в два раза чаще, чем в популяции. При этом распространенность

заболевания среди пациентов с СД 2 типа составляет 60–80%, среди лиц с нарушением толерантности к глюкозе – 20–40% [2].

Связь гиперинсулинемии и АГ настолько прочная, что при выявлении высокой концентрации инсулина в плазме крови в ближайшем будущем можно прогнозировать развитие АГ [3].

Причиной развития АГ и СД 2 типа является инсулинорезистентность, которая клинически может дебютировать как повышение уровня артериального давления (АД), а впоследствии приводить к нарушению углеводного обмена.

Впервые предположение о едином происхождении СД (нарушение толерантности к глюкозе), АГ и дислипидемии (снижение чувствительности периферических тканей к инсулину) было высказано G.M. Reaven в 1988 г. В дальнейшем это подтвердили результаты многочисленных исследований, а совокупность патологических изменений получила название метаболического синдрома.

При сочетании СД 2 типа и АГ атеросклеротические изменения сосудистой системы морфологически сходны с таковыми у лиц без СД, однако имеются некоторые различия. У пациентов с СД и АГ выявляются быстро прогрессирующая форма атеросклеротических изменений, мультисегментарность и симметричность поражения дистально расположенных артерий среднего и малого калибра.

Выделяют несколько механизмов развития АГ при инсулинорезистентности.

Инсулин способен активировать симпатическую нервную систему (СНС). Это было установлено еще в 1980-х гг. при проведении исследований с участием здоровых добровольцев: длительная инфузия инсулина вызывала дозозависимое повышение уровня норадреналина приблизительно в полтора – два раза [4]. Однако механизм влияния инсулина на СНС до конца не ясен. Предполагают, что он может активировать СНС путем прямого воздействия на центральную нервную систему. Инсулин проникает через гематоэнцефалический барьер в перивентрикулярную область гипоталамуса, связывается со своими рецепторами на поверхности нейронов, блокирует активность парасимпатической нервной системы и активирует СНС [5].

G.M. Reaven, впервые описавший метаболический синдром, предположил, что причиной гиперактивации СНС могут быть инсулинорезистентность и повышенный метаболизм глюкозы в ядрах гипоталамуса, что тормозит передачу блокирующих импульсов на симпатические центры продолговатого мозга.

В то же время существует и обратная гипотеза, что не инсулинорезистентность является причиной гиперактивации СНС, а высокая активность СНС приводит к развитию резистентности к инсулину. В пользу этой гипотезы свидетельствует снижение индекса инсулинорезистентности на фоне применения альфа-адреноблокаторов. Инсулин оказывает прямое воздействие на проксимальные канальцы почечных нефронов, повышая реабсорбцию Na и жидкости [6]. Помимо антинатрийуреза инсулин способствует развитию антикалийуреза и ангиурикозурии [7]. В результате увеличивается объем циркулирующей жидкости. Инсулин блокирует активность Na-K-и Са-Mg-АТФазы клеточных мембран, что приводит к повышению внутриклеточного содержания Na и Са. Вследствие накопления этих электролитов в стенке сосудов по-

вышается чувствительность сосудистых рецепторов к воздействию сосудосуживающих факторов. Инсулин также стимулирует клеточный рост, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, приводит к утолщению стенки сосуда.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система, сахарный диабет и артериальная гипертензия

Принципиальным открытием конца XX в. стало обнаружение локальных (тканевых) РААС непосредственно в тканях и органах-мишенях. В последние годы активно изучается вклад активации тканевой РААС в развитие АГ и сопутствующее поражение органов-мишеней. Установлено, что именно локальная РААС играет ведущую роль в развитии сосудистых осложнений СД: сердечно-сосудистой патологии, диабетической нефропатии и ретинопатии.

Согласно концепции о двухкомпонентности РААС выделяют центральное звено, включающее циркулирующие в крови гормоны, и локальное. Центральное звено РААС, как система быстрого реагирования, обеспечивает относительно кратковременный контроль, включающийся у больных при декомпенсации их состояния. Локальные РААС являются системами исключительно медленного регулирующего действия. Их активность в тканях остается высокой даже в случае нормализации концентрации ренина и ангиотензина II в плазме периферической крови.

У больных СД 2 типа роль активации локальных РААС в повышении АД и поражении органов-мишеней особенно высока. При СД 2 типа отмечается специфический механизм активации локальных РААС. Повышение концентрации глюкозы в крови проводит к увеличению экспрессии гена ангиотензиногена в почечной ткани и активации тканевой почечной ренин-ангиотензиновой системы [8]. В норме инсулин подавляет стимулирующий эффект гипергликемии. В связи с развитием инсулинорезистентности при СД 2 типа подавления

инсулином глюкозостимулируемой экспрессии гена ангиотензиногена не происходит. В результате экспрессия гена растормаживается, секреция ангиотензиногена и образование ангиотензиновых пептидов усиливаются. Этот механизм лежит в основе увеличения продукции ангиотензина II в клубочковых и канальцевых клетках почечной ткани под влиянием гипергликемии. Как следствие, повышается системное АД.

Установлено также, что концентрация ангиотензина II в ткани сердца и эндотелии сосудов во много раз превышает его концентрацию в плазме крови. Поэтому даже в условиях низкой активности ренина плазмы именно аутокринные/паракринные эффекты локально синтезированного ангиотензина II играют главную роль в патофизиологическом ремоделировании тканей и сосудов при СД. Патогенное воздействие ангиотензина II обусловлено не только его мощным вазоконстрикторным эффектом, но и пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью.

При СД отмечается также патологически высокая чувствительность сосудов к вазопрессорному воздействию ангиотензина II. Инсулин после взаимодействия со своими рецепторами на поверхности клетки индуцирует тирозин-фосфорилирование белков, в результате каскада реакций осуществляются передача сигнала и реализация метаболических и сосудорасширяющих эффектов инсулина (транспорт глюкозы в клетки, синтез NO). Ангиотензин II блокирует сигнальный путь инсулина в клетках сосудов и других инсулинзависимых тканях, одновременно стимулируя другую сигнальную систему инсулина, способствующую активации митогенных и пролиферативных процессов [9]. Таким образом, ангиотензин II препятствует основному метаболическому эффекту инсулина – транспорту глюкозы в клетки и усиливает атерогенное действие инсулина.

Следовательно, избыточная активность РААС при АГ, СД приводит к патологическим изменениям органов-мишеней, поэтому блокада РААС при указанных состояниях

открывает новые возможности лечения и профилактики тяжелых органных повреждений.

Эндотелиальная дисфункция у больных сахарным диабетом 2 типа

В последние десятилетия все большее внимание стало уделяться роли эндотелиальных клеток сосудистого русла в поражении органов-мишеней. Эндотелий сосудов выполняет барьерную функцию, а также является гормонально активной тканью, вырабатывающей большое количество биологически активных веществ.

Дисфункция эндотелия – одно из ранних проявлений атеросклероза у больных СД. Она может быть выявлена на начальных стадиях заболевания. Считается, что потеря регуляторной способности эндотелия лежит в основе всех макро- и микрососудистых осложнений СД. В настоящее время установлена четкая связь между степенью гипергликемии и патологией сосудов. На основании проведенных многоцентровых клинических исследований (DCCT, UKPDS) Европейская группа по изучению сахарного диабета установила, что риск развития диабетической ангиопатии низкий при идеальной компенсации СД (уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) < 6,5% (норма до 6,2%)), умеренный – при HbA1c от 6,6 до 7,5% и высокий – при плохой компенсации метаболических нарушений (HbA1c > 7,5 %).

Если ранее патогенез микрососудистых осложнений СД – нефропатии и ретинопатии рассматривался изолированно, в настоящее время представляется более вероятным, что он един и связан с повреждающим влиянием гипергликемии на основную клетку-мишень – эндотелий сосудов. Предполагают, что столь высокая восприимчивость сосудов к воздействию гипергликемии при СД обусловлена тем, что эндотелиальные клетки как крупных, так и мелких сосудов являются инсулиннезависимыми (то есть не требуют присутствия инсулина для транспорта в них глюкозы). Поэтому в условиях гипергликемии глюкоза может бес-

препятственно проникать в них, вызывая дисфункцию.

В физиологических условиях между эндотелийзависимыми вазодилататорами и вазоконстрикторами существует баланс. Его нарушение приводит к локальному спазму и повышению сосудистого тонуса. Ауторегуляцию сосудистого тонуса обеспечивает система механических факторов. Рецепторы, находящиеся в эндотелии, преобразуют механические сигналы, которые индуцируют NO-синтазу. Как следствие, накопление NO и вазодилатация. Под влиянием высокого гидравлического давления (стресс-сдвига) происходит механическое повреждение клеток эндотелия, что приводит к неадекватному синтезу этими клетками различных биологически активных веществ.

В норме при повышении уровня АД сосуды различных органов и тканей спазмируются, чтобы не допустить передачи высокого АД к органу. При СД ауторегуляция тонуса сосудов нарушена, поэтому даже при высоком АД они остаются расширенными. Беспрепятственное повышение гидравлического давления сосудистого русла органов-мишеней нарушает их функции.

Нарушение NO-зависимой дилатации артерий может быть обусловлено снижением продукции NO, ускоренной его деградацией и ремоделированием сосудов. К снижению продукции NO может привести повышение уровня простагландина F_{2a}, тромбоксана, супероксиддисмутазы. Однако эндотелиальная дисфункция может развиваться и при нормальной продукции NO.

Основным антагонистом NO считается эндотелин. Эндотелин – самый мощный вазоконстриктор, синтезируемый в эндотелии. Синтез эндотелина стимулируют тромбин, адреналин, ангиотензин II, интерлейкин, клеточные ростовые факторы и др. Эндотелин вызывает вазоконстрикцию, воздействуя на эндотелиновые рецепторы типа A. Меньшая часть эндотелина, взаимодействуя с эндотелиновыми рецепторами типа B, стимулирует синтез NO и вазодилатацию. Таким образом, один и тот же медиатор регулирует две проти-

воположные сосудистые реакции: сокращение и расслабление.

На современном этапе большое значение в снижении эндотелийзависимой вазодилатации придается внутриклеточному свободнорадикальному окислению.

По данным иммуногистохимии, основная часть АПФ находится непосредственно на мембране эндотелиальных клеток. V. Dzau установил, что 90% всего объема РААС приходится на органы и ткани (10% – на плазму), среди которых сосудистый эндотелий занимает первое место, поэтому гиперактивация РААС – обязательное условие эндотелиальной дисфункции [10].

Регуляция сосудистого тонуса реализуется через синтез ангиотензина II, оказывающего мощное вазоконстрикторное воздействие через стимуляцию рецепторов гладкомышечных клеток. АПФ, известный как кининаза II, катализирует распад брадикинина на неактивные фрагменты. Брадикинин, высвобождаясь из субстрата кининогена посредством калликреина, является вазодилатирующим белком. Отсутствие стимуляции В2-кининовых рецепторов эндотелия способствует снижению синтеза NO и повышению тонуса гладкомышечных клеток.

Точкой приложения терапии эндотелиальной дисфункции при АГ и СД является блокирование ангиотензина II и препятствие разрушению кининов посредством ингибиторов АПФ (иАПФ). Блокада тканевого (эндотелиального) АПФ ингибиторами не только снижает синтез ангиотензина II, но и замедляет распад брадикинина. Высокую эффективность в этом отношении продемонстрировали иАПФ, которые обладают наибольшей аффинностью с тканевой (эндотелиальной) РААС.

Наибольшую аффинность с тканевой РААС среди иАПФ имеет квинаприл (активный метаболит квинаприлата), который по данному показателю в два раза превосходит периндоприл, в три – рамиприл и в 15 раз – эналаприл [11].

Установлено также, что активное использование иАПФ для лечения АГ и сосудистых осложнений СД

в ряде случаев сопровождается эпизодами гипогликемии [12] и снижением инсулинорезистентности [13].

Целевые показатели артериального давления и особенности антигипертензивной терапии

Артериальная гипертензия, дислипидемия у больных диабетом относятся к ведущим факторам риска развития как макрососудистых (инфаркты, инсульты), так и микрососудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии, ангиопатии) и обуславливают очень высокий сердечно-сосудистый риск. Вследствие суммирования неблагоприятных влияний АГ к целевым уровням АД на фоне диабета предъявляются более жесткие требования, чем в общей популяции: систолическое АД – 130 мм рт. ст. (уровень рекомендаций IA), диастолическое – 80 мм рт. ст. (уровень рекомендаций IA), за исключением некоторых клинических ситуаций (например, при поражении почек целевые уровни АД еще ниже).

Особые требования у этой категории пациентов предъявляются и к антигипертензивной терапии. Согласно последним рекомендациям Европейского общества гипертензии/Европейского общества кардиологов (2013) у больных СД 2 типа и АГ легкой и средней степени тяжести возможно назначение монотерапии, однако при более высоком уровне АД или в особых клинических ситуациях, например при поражении почек, рекомендована комбинированная терапия двумя-тремя препаратами. У пациентов с высоким и очень высоким риском следует чаще прибегать к использованию фиксированных комбинаций уже на первом этапе лечения.

Возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

Препаратами выбора у больных СД считаются иАПФ. Они обладают целым рядом преимуществ, позволяющих рассматривать их как наиболее приемлемые для данной категории пациентов.

Показано, что у лиц без метаболических нарушений иАПФ не ока-

зывают негативного воздействия на толерантность к глюкозе и показатели липидного обмена [14, 15].

В эксперименте на животных, а также в клинических исследованиях у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью продемонстрировано, что иАПФ повышают чувствительность периферических тканей к инсулину [16, 17].

Кроме того, результаты многоцентровых рандомизированных исследований (CAPPP с применением каптоприла, HOPE – рамиприла, ALLHAT – лизиноприла, PEACE – трандолаприла) показали, что иАПФ способны снижать риск развития СД 2 типа у пациентов с АГ. Так, в исследовании CAPPP относительный риск развития СД 2 типа снизился на 14%, в HOPE – на 34%, в ALLHAT – на 22%, в PEACE – на 17%. Многократно воспроизводимые результаты при применении различных иАПФ позволяют предположить наличие класс-эффекта у препаратов данной группы в отношении профилактики развития СД 2 типа.

Назначение иАПФ существенно увеличивает сроки до развития хронической почечной недостаточности как при диабетической нефропатии, так и при АГ с протеинурией, но без СД. Именно поэтому иАПФ показаны всем пациентам с АГ и СД, а также пациентам с АГ и микроальбуминурией, но без СД.

Доказано, что уровень микроальбуминурии является предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. По степени снижения микроальбуминурии у пациентов с АГ и СД в процессе лечения можно судить об уменьшении риска развития осложнений. Установлено, что квинаприл как в монотерапии, так и в сочетании с гидрохлортиазидом снижает микроальбуминурию на 37,5% у пожилых пациентов, на 29,8% у пациентов среднего возраста и на 11,8% у молодых, что имеет большое клиническое значение.

Квинаприл – пролекарство. Он проходит биотрансформацию в печени до квинаприлата – основного активного метаболита и двух других неактивных метаболитов. Данный механизм позволяет обеспечить пос-

тепное развитие гипотензивного эффекта, поэтому при приеме квинаприла не отмечено резкого снижения АД. Кроме того, квинаприл имеет короткий период полувыведения (три часа) и быстро элиминируется. Таким образом снижается риск аккумуляции препарата. Благодаря более высокой аффинности с АПФ плазмы и тканей (по сравнению с иАПФ предыдущего поколения) увеличивается продолжительность действия квинаприла – настолько, чтобы обеспечить 24-часовой контроль АД при однократном приеме.

При пероральном применении квинаприл быстро адсорбируется и достигает пика концентрации через час после приема. Примерно 97% квинаприла и его циркулирующих метаболитов связываются с белками плазмы. Выведение препарата и его метаболитов осуществляется с мочой (61–66%), большей частью в виде квинаприлата, и с фекалиями (33%) [18].

Механизм положительного воздействия квинаприла на дисфункцию эндотелия связан не только с модулирующим влиянием на метаболизм брадикинина и улучшением функции В2-рецепторов, но и со способностью восстанавливать нормальную деятельность других рецепторных систем, в частности мускариновых рецепторов. Восстановление вазодилатирующего эффекта ацетилхолина, реализующегося через стимуляцию мускариновых рецепторов эндотелия, на фоне длительного применения квинаприла наблюдалось в исследованиях на кроликах и клинической практике. Важно отметить, что использование иАПФ, не обладающих высокой тканевой активностью, не оказывало такого действия [19].

Как указывалось выше, стимуляция «восстановленных» квинаприлом мускариновых и В2-рецепторов эндотелия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями приводит к опосредованной дилатации артерий за счет рецепторзависимого увеличения синтеза эндотелиального фактора релаксации (ЭФР-NO). Однако существуют доказательства, что квинаприл оказывает и прямое модулирующее влияние на синтез ЭФР-NO. Под-

тверждение было получено в ставшем уже классическим исследовании В. Horing и соавт. [20]. Преимущество иАПФ квинаприла перед препаратами других классов в отношении влияния на дисфункцию эндотелия продемонстрировано в открытом рандомизированном многоцентровом перекрестном исследовании BANFF [21]. Терапия квинаприлом в дозе 20 мг (n = 56), лозартаном в дозе 50 мг (n = 38), эналаприлом в дозе 10 мг (n = 55) и амлодипином в дозе 5 мг (n = 45) проводилась в течение восьми недель с перерывом две недели для «отмывания» перед назначением следующего препарата у пациентов с неосложненной ишемической болезнью сердца. Динамика функции эндотелия оценивалась по изменению потокзависимой дилатации плечевой артерии. На фоне терапии квинаприлом наблюдалось ее достоверное увеличение. Очевидно, что эссенциальная АГ при СД 2 типа является признаком общего патофизиологического синдрома – синдрома инсулинорезистентности. В то же время инсулинорезистентность может быть следствием гиперактивности РААС, поддерживающей высокий уровень АД, или усиливаться при ней. Порочный круг замыкается, однако разорвать его можно, если воздействовать сразу на оба компонента: устранить инсулинорезистентность (бигуаниды, тиазолидиндионы) и блокировать высокую активность РАСС. В исследовании И.Е. Чазовой изучалась антигипертензивная эффективность квинаприла у пациентов с мягкой и умеренной АГ и сопутствующим СД 2 типа [22]. Кроме того, оценивалось влияние препарата на показатели углеводного, липидного обмена и гипертрофию миокарда левого желудочка. На фоне лечения квинаприлом достоверно снизилось АД, как систолическое, так и диастолическое, в дневное и ночное время (по результатам суточного мониторирования). Положительное влияние терапии квинаприлом на показатели суточного мониторирования АД отмечалось уже через три месяца и сохранялось на протяжении 12 месяцев.

При этом частота сердечных сокращений достоверно не изменялась. Кроме того, наблюдалось уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка. Монотерапия квинаприлом способствовала также улучшению показателей углеводного и липидного обмена. Выраженный гипотензивный эффект, метаболическое и кардиопротективное действие квинаприла сопровождалось его хорошей переносимостью. Ни у одного пациента не было зафиксировано побочных реакций. На основании полученных результатов был сделан вывод: указанные эффекты квинаприла позволяют снизить степень сердечно-сосудистого риска у больных СД 2 типа. Высокая аффинность квинаприла с АПФ в тканях, в том числе миокарда, и его способность снижать частоту сердечных сокращений обуславливают регресс гипертрофии миокарда левого желудочка, которая, как известно, относится к наиболее характерным поражениям сердца при АГ. Установлено, что с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов увеличивается риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ишемической болезни сердца, нарушения коронарного кровообращения) в два – шесть раз по сравнению с пациентами с нормальной массой миокарда левого желудочка. Эффективность иАПФ в отношении уменьшения гипертрофии миокарда левого желудочка напрямую зависит от способности препарата подавлять активность локальной миокардиальной РАСС. Поэтому преимущественно обладают те иАПФ, которые характеризуются более высокой аффинностью с АПФ тканей. Указанный эффект квинаприла оценивался в исследовании L.W. Franz и соавт. На фоне лечения квинаприлом уже через семь с половиной месяцев зафиксировано достоверное снижение массы миокарда левого желудочка – на 17,5% (по данным эхокардиографии). К концу наблюдения оно составило 38,6%. Более того, полный регресс гипертрофии миокарда левого желудочка был достигнут у 90,5% пациентов. Выяв-

лено также достоверное увеличение фракции выброса на 14,3%, что свидетельствует о снижении ригидности стенок сердца [23].

Вывод

Впервые о том, что СД 2 типа – сердечно-сосудистое заболевание, заявили эксперты Американской диабетической ассоциации в 2002 г. С тех пор данное утверждение было подтверждено результатами ряда клинических исследований и на сегодняшний день не должно вызывать сомнений.

Благодаря исследованиям, проведенным за последние десятилетия, доказана сложная и тесная взаимосвязь инсулинорезистентности, активации РААС, как следствие, эндотелиальной дисфункции в развитии АГ у больных СД 2 типа. Роль эндотелия как нейроэндокринного органа заключается в обеспечении дилатации сосудистого русла, соответствующей потребности периферической мускулатуры и внутренних органов в адекватном нагрузкам кровоснабжении.

Причины развития эндотелиальной дисфункции разнообразны и связаны главным образом с длительно существующей гемодинамической перегрузкой проводящих артерий (высоким напряжением сдвига), гиперактивацией РААС, симпатико-адреналовой и ряда других нейрогуморальных систем, что проявляется извращением дилатирующей реакции эндотелия на обычные стимулы, нарушением образования или блокадой действия систем брадикинина и ЭФР-NO.

Наиболее эффективными при эндотелиальной дисфункции являются иАПФ, преимущество которых заключается не столько в уменьшении синтеза ангиотензина II, сколько в замедлении деградации брадикинина и восстановлении функции рецепторного аппарата эндотелия. Среди иАПФ наиболее эффективными представляются препараты, обладающие высокой аффинностью с тканевой РААС. Препаратом выбора может стать квинаприл, превосходящий по данному показателю другие иАПФ. ☺

Литература

- Diabetes Atlas. 7th ed. IDF, 2015.
- Hypertension in Diabetes Study (HDS): II. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients // *J. Hypertens.* 1993. Vol. 11. № 3. P. 319–325.
- Niskanen L.K., Uusitupa M.L., Pyorala K. The relationship of hyperinsulinaemia to the development of hypertension in type 2 diabetic patients and in non-diabetic subjects // *J. Hum. Hypertens.* 1991. Vol. 5. № 3. P. 155–159.
- Rowe J.W., Young J.B., Minaker K.L. et al. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man // *Diabetes.* 1981. Vol. 30. № 3. P. 219–225.
- Munzel M., Anderson E., Johnson A., Mark A.L. Mechanisms of insulin action on sympathetic nerve activity // *Clin. Exp. Hypertens.* 1995. Vol. 17. № 1-2. P. 39–50.
- De Fronzo R.A. The effect of insulin on renal sodium metabolism. A review with clinical implications // *Diabetologia.* 1981. Vol. 21. № 3. P. 165–171.
- Muscelli E., Natali A., Bianchi S. et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension // *Am. J. Hypertens.* 1996. Vol. 9. № 8. P. 746–752.
- Zhang S.L., To C., Chen X. et al. Essential role(s) of the intrarenal renin-angiotensin system in transforming growth factor-beta1 gene expression and induction of hypertrophy of rat kidney proximal tubular cells in high glucose // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. № 2. P. 302–312.
- Folli F., Saad M.J.A., Velloso L. et al. Crosstalk between insulin and angiotensin II signalling systems // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 1999. Vol. 107. № 2. P. 133–139.
- Dzau V.J. Tissue rennin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure // *Arch. Intern. Med.* 1993. Vol. 153. № 8. P. 937–942.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // *Кардиология.* 2001. № 5. С. 100–104.
- Herings R.M., de Boer A., Strieker B.H. et al. Hypoglycemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme // *Lancet.* 1995. Vol. 345. № 8959. P. 1195–1198.
- Henriksen E.J., Jakob S., Kinnick T.R. et al. ACE inhibition and glucose transport in insulin resistant muscle: role of bradykinin and nitric oxide // *Am. J. Physiol.* 1999. Vol. 277. № 1. Pt. 2. P. R332–R336.
- Oksa A., Gajdos M., Fedelesova V. et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on glucose and lipid metabolism in essential hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994. Vol. 23. № 1. P. 79–86.
- Kudoh A., Matsuki A. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on glucose uptake // *Hypertension.* 2000. Vol. 36. № 2. P. 239–244.
- Galletti F., Strazzullo P., Capaldo B. et al. Controlled study of the effect of angiotensin converting enzyme inhibition versus calcium-entry blockade on insulin sensitivity in overweight hypertensive patients: Trandolapril Italian Study (TRIS) // *J. Hypertens.* 1999. Vol. 17. № 3. P. 439–445.
- Shiuchi T., Cui T.X., Wu L. et al. ACE inhibitor improves insulin resistance in diabetic mouse via bradykinin and NO // *Hypertension.* 2002. Vol. 40. № 3. P. 329–334.
- Остроумова О.Д., Зыкова А.А., Смирнова М.В. Возможности применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента квинаприла для лечения артериальной гипертензии // *Кардиология.* 2001. № 9. С. 87–92.
- Арутюнов Г.П. Курение как фактор риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Что делать практикующему врачу сегодня и как сформировать стандарт на завтра // *Сердце.* 2005. Т. 4. № 4. С. 176–186.
- Horing B., Arakawa N., Haussmann D., Drexler H. Differential effects of quinaprilat and enalaprilat on endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure // *Circulation.* 1998. Vol. 98. № 25. P. 2842–2848.
- Anderson T.J., Elstein E., Haber H., Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 35. № 1. P. 60–66.
- Чазова И.Е., Мычка В.Б., Стукалова О.В., Синицын В.Е. Роль ингибиторов АПФ в лечении сахарного диабета типа 2: фокус на аккупро // *Артериальная гипертензия.* 2002. № 6. С. 209–211.
- Franz I.W., Tönnemann U., Müller J.F. Time course of complete normalization of left ventricular hypertrophy during long-term antihypertensive therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors // *Am. J. Hypertens.* 1998. Vol. 11. № 6. Pt. 1. P. 631–639.

A Role of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Correction of Endothelial Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Arterial Hypertension

G.N. Gorokhovskaya, M.M. Petina, K.V. Ulyanova, Ye.Yu. Maychuk, A.I. Martynov

Moscow University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Galina Nikolayevna Gorokhovskaya, gorokhovskaya@list.ru

Type 2 diabetes mellitus is a problem for global healthcare. Incidence rate of arterial hypertension is 2-fold higher in patients with type 2 diabetes mellitus than in general human population, with rapid progression of atherosclerotic disorders. Endothelial dysfunction underlying all macro- and microvascular complications during diabetes mellitus represents one of the earliest stages of developing atherosclerosis. Angiotensin converting enzyme inhibitors are recognized as the most efficient drugs for therapy of endothelial dysfunction.

Key words: diabetes mellitus, arterial hypertension, angiotensin converting enzyme inhibitors, quinapril