

А.И.МАРТЫНОВ, Н.Е.ШАРКОВА, Московский государственный медико-стоматологический университет

Артериальная гипертензия и сахарный диабет

Актуальность проблемы определяется частым сочетанием сахарного диабета (СД) с артериальной гипертензией (АГ). В основе этого сочетания лежит инсулинрезистентность, что обуславливает активацию симпатической нервной системы, развитие эндотелиальной дисфункции, разрежение и запустевание микроциркуляторного русла. Повышение АД способствует поражению органов-мишеней — макрососудистым (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, заболевания периферических сосудов) и микрососудистым (ангиопатия сетчатки, нефропатия) осложнениям.

Примерно в 70% случаев СД 2 типа сочетается с АГ. Это сочетание во много раз увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и увеличивает смертность этой категории больных, о чем свидетельствуют большинство многоцентровых исследований. Так, в исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) у больных с СД и изолированной АГ достоверно чаще наблюдались сердечно-сосудистые осложнения (относительный риск составил 1,71), а также более высокая общая смертность (относительный риск 1,63) по сравнению с больными без сахарного диабета. Сходные данные были получены и в широко-масштабном исследовании Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe trial) [1].

Для обоих заболеваний одним из основных органов-мишеней являются почки. По данным исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment), нарушение функции почек встречалось на 45% чаще у пациентов с СД, чем у больных без него [2].

Усиление выведения белка с мочой является ранним признаком поражения почек у больных с СД. В норме скорость экскреции белка с мочой не превышает 20 мг/сут. Увеличение экскреции альбумина до 30—300 мг/сут. называют микроальбуминурией, а более 300 мг/сут. — протеинурией [3] (табл. 1).

Диабетическая нефропатия проходит пять стадий от нормальной функции почек до терминальной почечной недостаточности (табл. 2). Начальная стадия нефропатии проявляется микроальбуминурией, не сопровождается явной клинической симптоматикой или какими-либо

изменениями. Микроальбуминурия оценивается специальными методами в суточной или ночной порции мочи и/или по соотношению альбумин/креатинин при случайном исследовании. Микроальбуминурию диагностируют, если при скрининговом обследовании индекс альбумин/креатинин оказался более 3, а экскреция альбумина 20—300 мг/сут. [4].

Как уже было отмечено, микроальбуминурия — один из ранних признаков поражения почек. Ее распространенность у больных СД 2 типа достигает 30%. Для больных с микроальбуминурией характерны более высокий уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Кроме того, у больных этой категории снижена концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что микроальбуминурия является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и независимым фактором риска смертности от сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД и АГ. Относительный риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений в 2—4 раза выше у лиц с микроальбуминурией по сравнению с больными с нормоальбуминурией [1]. Это подтверждается результатами исследования, проведенного Bianchi et al., в которое были включены 141 больной, с длительностью наблюдения 7 лет. За этот период у 54 больных с микроальбуминурией было зарегистрировано 12 сердечно-сосудистых осложнений, тогда как в группе больных с нормальной экскрецией альбумина из 87 больных только у 2-х наблюдались осложнения ($p < 0,002$) [5] (рис.).



А.И.Мартынов.

Определение микроальбуминурии стало ориентиром в определении степени прогрессирования нефропатии. По данным исследования IRMA-2 (Irbesartan Renal Microalbuminuria study), у 15% больных СД в сочетании с АГ и микроальбуминурией в последующие 2 года развивается выраженная протеинурия, что свидетельствует о тяжелом поражении почек. Это является неблагоприятным прогностическим фактором развития хронической почечной недостаточности с необходимостью проведения программного гемодиализа и пересадки почки [6].

Как при АГ, так и при СД органы-мишени одни и те же. В частности, даже незначительное повышение АД ведет к прогрессированию макро- и микрососудистых осложнений. Так, в исследовании HOT 1501 больных АГ были рандомизированы на три группы в зависимости от «желасмого» уровня диастолического АД (ДАД): ≤ 90 мм рт.ст., ≤ 85 мм рт.ст., ≤ 80 мм рт.ст. При анализе полученных данных оказалось, что, несмотря на высокий уровень контроля АД (91,5% больных имели ДАД менее 90 мм рт.ст.), частота развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД была достоверно выше, чем у больных АГ без сопутствующего СД. При этом в группе больных, у которых ДАД удалось снизить до 81,1 мм

ТАБЛИЦА 1 Диагностические критерии нормо-, микро- и макроальбуминурии

Уровень протеинурии	Экскреция альбумина за сутки	Уровень экскреции альбумина в ночные часы	Соотношение «альбумин/креатинин»
Макроальбуминурия (явная нефропатия)	> 300 мг/сут.	>200 мкг/мин.	>25 мг/ммоль
Микроальбуминурия	30—300 мг/сут.	20—200 мкг/мин.	2,5—25 мг/ммоль — муж. 3,5—25 мг/ммоль — жен.
Нормоальбуминурия	< 30 мг/сут.	<20 мкг/мин.	<2,5 мг/ммоль — муж. <3,5 мг/ммоль — жен.

ТАБЛИЦА 2 Стадии диабетической нефропатии

	Норма	Начальная	Постоянная	Клиническая	Терминальная
Альбуминурия (мг/день)	<20	20–300 (микроальбуминурия)	≥300 (до 15 г/день)	≥300 (до 15 г/день)	≥300 (может падать)
Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин.)	Высокая нормальная	Нормальная высокая	Нормальная или снижена	Снижена	Значительно снижена
Креатинин плазмы (мкмоль/л)	Нормальный (60—100)	Нормальный (60—120)	Повышенный/Нормальный (80—120)	Высокий (120—400)	Очень высокий (>400)
АД (мм рт. ст.)	Нормальное	Немного повышено	Повышено (145/95)	Повышено (160/100)	Повышено (160/100)
Клинические симптомы	Нет	Нет	Отеки (±) Повышение АД(±)	Отеки (±) Повышение АД(±)	Отеки Повышение АД, симптомы уремии

рт.ст., наблюдали уменьшение частоты развития ИБС на 60%, мозгового инсульта на 43% и общей смертности на 77% по сравнению с группой больных, у которых уровень ДАД составлял в среднем 85,2 мм рт.ст. [2]

Alder et al. выявили связь между риском развития осложнений СД и уровнем систолического АД (САД), проанализировав данные 3642 больных, находившихся под наблюдением около 10 лет. За этот период определялась общая смертность и смертность от осложнений СД (частота развития острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, ампутации нижних конечностей). Исследователями была выявлена линейная зависимость между риском осложнений и повышением САД, при этом не удалось определить порогового уровня АД, при достижении которого риск смерти или осложнений СД не изменяется [7].

Следовательно, для этой группы больных неприемлемы критерии «целевого» уровня АД, применимые для остальной популяции. В связи с этим, в руководстве ВОЗ/МОГ 1999 г. рекомендовано снижение АД у больных СД ниже 130 мм рт.ст.

для систолического и 85 мм рт.ст. для диастолического АД.

Результаты многих широкомасштабных исследований свидетельствуют о том, что контроль АД позволяет предотвратить поражение почек у больных СД. Так, в исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) было показано, что интенсивный контроль АД способствовал достоверному снижению новых случаев альбуминурии (на 29%) у больных СД, ранее не имевших нефропатии [8]. В исследовании Syst-Eur отмечалось достоверное уменьшение риска протеинурии на 71% у больных СД, получавших гипотензивную терапию. При этом положительный эффект тщательного контроля АД был более выражен у больных СД по сравнению с пациентами других категорий [1].

Кроме несомненной необходимости назначения гипотензивных препаратов этой группе больных, для успеха терапии решающую роль играет изменение образа жизни, включающее в себя снижение и контроль массы тела, регулярные физические упражнения, ограничение потребления поваренной соли, алкоголя.

Выбор гипотензивного препарата у этой группы больных определяется не только эффективностью снижения АД, но и наличием нефропротективного действия. Данные об эффективности гипотензивных препаратов разных групп для лечения больных с СД противоречивы. В множестве исследований показано несомненное положительное влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) для профилактики или уменьшения прогрессирования нефропатии и почечной недостаточности. Дополнительный анализ исследования HOPE (MICROHOPE) свидетельствует о достоверном уменьшении на 28% частоты развития выраженной протеинурии у больных СД, получавших ИАПФ [9]. С другой стороны, по данным исследований UKPDS и ABCD (Appropriate Blood pressure Control in Diabetes), у больных, не имевших выраженной нефропатии, частота развития микроальбуминурии или выраженной протеинурии на фоне приема ИАПФ каптоприла (эналаприла), β-блокатора атенолола или антагониста кальция низолдипина примерно одинакова [10,11]. Данные, полученные в исследовании

довании IRMA-2, свидетельствуют об эффективности антагонистов рецепторов ангиотензина II для лечения больных с сахарным диабетом 2 типа и АГ. После 2-х лет лечения ирбесартаном выявлено достоверное снижение частоты микроальбуминурии на 70% ($p=0,004$) по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо [6]. В исследованиях IDNT (Irbesartan Diabetes Nephropathy Trial) и RENAAL (Reduction of Endpoints with the Angiotensin II Antagonist Losartan) у пациентов, получавших ирбесартан и лозартан, отмечалось достоверное замедление прогрессирования нефропатии и развития терминальной почечной недостаточности у больных с СД и АГ с выраженной нефропатией (повышением креатинина в сыворотке крови и протеинурией). Также было выявлено достоверное снижение риска повышения исходного уровня креатинина в сыворотке крови и развития терминальной почечной недостаточности у пациентов, принимавших блокаторы АТ1 рецепторов ангиотензина II, по сравнению с группой плацебо [11]. Кроме того, в исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) лозартан более эффективно, чем ателолол, снижал риск сердечно-сосудистых осложнений и общую смертность у больных СД и АГ [12].

Считается, что положительный эффект ИАПФ при диабетической нефропатии обусловлен подавлением активности ангиотензина 2, который регулирует показатели гемодинамики в почечных клубочках. ИАПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина предотвращают сосудосуживающее действие ангиотензина на эфферентные артериолы почечных клубочков, что сопровождается снижением внутриклубочкового давления, которое в значительной мере определяет прогрессирование диабетической нефропатии [13].

Результаты большинства исследований свидетельствуют о том, что при лечении больных с сочетанием СД и АГ эффективна комбинированная терапия ИАПФ (или



антагонистов рецепторов ангиотензина) с мочегонными. Так, в исследовании LIFE около 90% обеих групп пациентов получали диуретики [12].

Недавно закончилось многоцентровое двойное слепое исследование NESTOR (Natrilix SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensive with microalbuminuria), в котором сравнивали эффективность тиазидоподобного диуретика натриликс SR (индапамид SR) и ИАПФ эналаприла для лечения больных СД 2 типа с микроальбуминурией. Длительность исследования составила 12 месяцев. После 4-х недель получения плацебо больные были рандомизированы на 2 группы. 284 пациента первой группы получали индапамид SR — 1 таблетка в сутки, в то время как пациенты второй группы — эналаприл в суточной дозе 10 мг. Согласно рекомендациям по лечению гипертонии, 10 мг эналаприла в сутки является минимальной эффективной дозой. Если при этом цифры АД не достигают желаемых величин, то дозу либо увеличивают, либо к терапии добавляют еще один препарат. Так как индапамид SR имеет стандартную суточную дозировку, увеличение которой не ведет к изменению гипотензивного эффекта, то исследователями был выбран путь добавления препаратов для достижения целевого уровня АД. Таким образом, если монотерапия не была достаточно эффективной, пациентам дополнительно назначались блокатор кальциевых каналов амлодипин 5–10 мг в сутки или, при необходимости, (β-блокатор ателолол 50–100 мг в сутки. Через 12 месяцев терапии индапамид SR достоверно уменьшил микроальбуминурию. Было выявлено

достоверное уменьшение соотношения альбумин/креатинин на 35% в группе пациентов, получавших индапамид ретард, и на 39% — в группе эналаприла. Уровень среднего АД в обеих группах достоверно не различался. Оба препарата не влияли на метаболический профиль пациентов. Кашель, общая слабость и головная боль отмечались в группе индапамида SR в 2,5, 0,4, 1,1% случаев, в

группе эналаприла в 2,6, 0,3 и 2,1% случаев, соответственно. Таким образом, результаты данного исследования показывают, что индапамид ретард достоверно уменьшает микроальбуминурию, при этом не уступает по эффективности и безопасности эналаприлу в дозе 10 мг в сутки [14].

Таким образом, в подходах к оценке тяжести течения, прогноза и лечению больных АГ и СД сформировались новые позиции.

Альбуминурия является ранним и прогностически важным признаком тяжести течения заболевания и опасности развития сердечно-сосудистых осложнений. Основной целью гипотензивной терапии у пациентов с диабетом 2 типа являются:

- ◆ снижение уровня АД;
- ◆ отсутствие влияния на гликемический профиль;
- ◆ уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений;
- ◆ уменьшение прогрессирования почечной недостаточности.

Снижение АД ниже 130/85 мм рт.ст. является условием уменьшения прогрессирования изменений в почках и других органах-мишенях, а также уменьшения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Препаратами выбора для решения этих проблем являются ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II и индапамид (Natrilix SR).

Список использованной литературы Вы можете запросить в редакции.