

Артериальная гипертензия и сахарный диабет: фокус на бета-блокаторы

О.Д. Остроумова*, А.М. Батутина, А.А. Зыкова*

*Московский государственный медико-стоматологический университет; Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

Arterial hypertension and diabetes mellitus: focus on β -blockers

O.D. Ostroumova, A.M. Batutina, A.A. Zyкова

*Moscow State Medical Stomatological University, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

В настоящее время наблюдается увеличение заболеваемости сахарным диабетом (СД), вызванное, в основном, увеличением СД 2 типа (СД-2), что связано со старением населения, высокой распространенностью ожирения и малоподвижным образом жизни. Известно, большинство пациентов с СД умирают от сердечно-сосудистых осложнений, частота которых резко увеличивается при СД. Эти больные в 4 раза чаще страдают ишемической болезнью сердца (ИБС), чем пациенты без СД того же возраста, и в 2-3 раза больше подвержены мозговым инсультам (МИ).

У больных СД-2 в два раза чаще, чем в остальной популяции, диагностируют артериальную гипертензию (АГ). Установлено, что для мужчин и женщин риск развития АГ тесно связан с исходным уровнем гликемии. Вероятность развития АГ в течение последующих 3-8 лет повышена на 25-40% у пациентов с уровнем гликемии 10-13 ммоль/л на 90-й минуте теста на толерантность к глюкозе (ТТГ) в сравнении с теми, у кого этот показатель составлял 5,8 ммоль/л (рисунок 1). АГ при СД-2 увеличивает риск не только макрососудистых – ИБС, сердечная недостаточность (СН), МИ, но и микрососудистых – диабетическая ретинопатия, нефропатия, осложнений. АГ значительно увеличивает и без того повышенный риск заболеваемости и смертности у больных СД-2. У пациентов с АГ и СД-2 общая смертность в 4-7 раз

выше, чем у пациентов с нормальным артериальным давлением (АД) и без СД.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что уровень АД более строго коррелирует с частотой макрососудистых осложнений, чем повышенный уровень глюкозы в крови. Полезные эффекты антигипертензивной терапии у пациентов без СД распространяются и на больных СД-2. До опубликования результатов многоцентрового исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) это было подтверждено не данными проспективного, рандомизированного исследования, а лишь ретроспективным анализом подгрупп больных СД-2 в крупных, рандомизированных исследованиях.

В исследовании UKPDS изучено влияние строгого контроля за уровнем глюкозы крови на частоту осложнений СД. Контроль за уровнем глюкозы с применением препаратов сульфонилмочевины или инсулина уменьшают риск микрососудистых, но не макрососудистых осложнений. Другой, не менее важной, целью

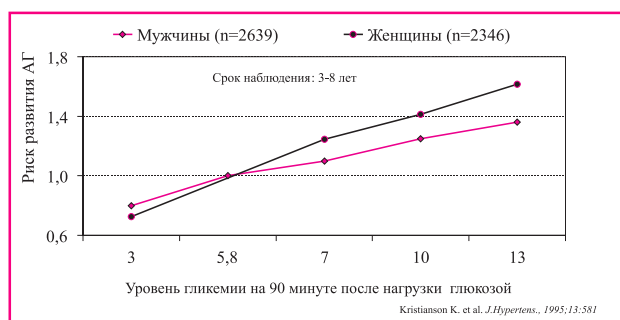


Рис. 1 Повышенный уровень глюкозы - фактор риска развития артериальной гипертензии

© Коллектив авторов, 2003

сл. тел.: 303-93-07

UKPDS было изучение влияния на риск развития осложнений контроля за уровнем АД.

Для изучения влияния контроля АД на осложнения СД в исследование были включены 1148 пациентов с СД-2. Средние цифры АД в начале исследования — 160/94 мм рт. ст. При рандомизации у 758 пациентов необходимо было достичь АД <150/85 мм рт. ст. (“строгий контроль АД”, первая группа). Из них, 358 в качестве основного препарата получали бета-блокатор атенолол (50-100 мг/сут.), 400 — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) каптоприл (50-100 мг/сут.). Остальные 390 пациентов составили вторую группу, где необходимо было поддерживать АД на уровне <180/105 мм рт. ст., не применяя иАПФ и бета-блокаторы. При необходимости (в случае, когда целевые уровни АД не были достигнуты даже при назначении максимальных доз атенолола и каптоприла) пациентам первой группы назначали дополнительные препараты. В группе с менее строгим контролем АД эти дополнительные препараты назначали в качестве начальной антигипертензивной терапии: фуросемид 20 мг/сут. (максимально 40 мг 2 раза в день), пролонгированный нифедипин 10 мг 2 раза в день (максимально 40 мг), метилдопа 250 мг дважды в день (максимально 500 мг) и празозин 1 мг 3 раза в день (максимально 5 мг).

Первичными конечными точками исследования являлись любые клинические исходы, связанные с СД (внезапная смерть, смерть от гипо- или гипергликемии, инфаркты миокарда (ИМ), стенокардия, СН, МИ, почечная недостаточность, ампутация, кровоизлияние в хрусталик, отслойка сетчатки, слепота, экстракция глаза или катаракты); смерть, связанная с СД (ИМ, МИ, внезапная смерть, сердечно-сосудистые заболевания, почечные заболевания, гипо- или гипергликемия); смерть от всех причин.

Вторичные конечные точки включали ИМ, МИ, ампутацию или смерть от заболевания периферических сосудов и микроваскулярные осложнения (ретинопатия, требующая фотокоагуляции, кровоизлияние в хрусталик или почечная недостаточность).

В UKPDS были достигнуты намеченные в начале исследования уровни АД. Через 9 лет среднее АД составляло 144/82 мм рт. ст. в группе тщательного контроля и 154/87 мм рт. ст. — в группе менее строгого контроля АД. В течение этих 9 лет примерно каждому третьему пациенту из первой группы потребовалось назначение трех или более

антигипертензивных препаратов по сравнению с 11% пациентов из другой группы. Только каждый третий пациент из группы тщательного контроля за АД находился на монотерапии.

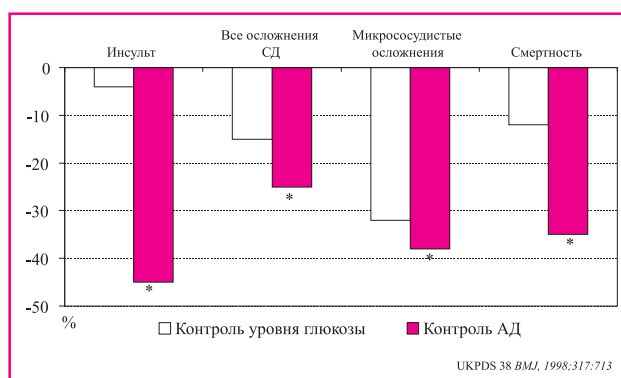
Анализ результатов исследования показал, что по сравнению со второй группой в группе тщательного контроля АД: значительно и достоверно снизился риск любых клинических осложнений, связанных с СД на 24%; смерти, связанной с СД — на 32%; МИ — на 44%; микрососудистых осложнений — на 37%; отслойки сетчатки — на 34%; снижения остроты зрения — на 47%.

Одним из наиболее важных открытий этого исследования является то, что тщательный контроль за АД у больных СД-2 и АГ столь же важен, как и контроль за уровнем глюкозы. Количество макрососудистых осложнений возрастало на 15% при повышении АД на 10 мм рт. ст. по сравнению с повышением на 11% при увеличении уровня гликозилированного гемоглобина на 1%.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что тщательный контроль за АД с использованием бета-блокаторов или иАПФ у больных АГ и СД-2 ощутимо снижает риск смерти и осложнений, связанных с СД (рисунок 2).

В исследовании UKPDS также было обнаружено, что тщательный контроль за АД выгоден экономически. Несмотря на то, что стоимость антигипертензивных препаратов для группы строгого контроля за АД была в два раза выше, чем для группы контроля, она полностью нивелировалась экономией денежных средств, затраченных на лечение осложнений СД-2.

Таким образом, учитывая результаты ряда крупных, многоцентровых исследований, со-



Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем за уровнем глюкозы.

Рис. 2 Снижение частоты сердечно-сосудистых событий в зависимости от контроля за гликемией и уровнем АД: исследование UKPDS

временные рекомендации указывают, что у больных СД-2 лечение АГ должно быть приоритетным. Кроме того, исследователи считают, что целевым для этих больных уровнем АД является 130/85 мм рт. ст.

Важной находкой исследования UKPDS стало то, что селективный бета1-блокатор атенолол и иАПФ каптоприл были одинаково эффективными для достижения антигипертензивного эффекта и снижения риска диабетических осложнений. Атенлол снижал АД в среднем до уровня 143/81 мм рт. ст., а каптоприл — до 144/83 мм рт. ст. При этом оба препарата были одинаково эффективными в уменьшении риска фатальных и нефатальных осложнений СД: смерти, связанной с СД, СН и прогрессирования ретинопатии.

Другими словами, отсутствовали значимые различия в степени снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии иАПФ или бета-блокаторами. В настоящее время иАПФ считают препаратами первого ряда выбора для лечения пациентов с СД-2 и АГ, поскольку они метаболически нейтральны и обладают ренопротективным эффектом. Напротив, ранее полагали, что бета-блокаторы с учетом их некоторых потенциально неблагоприятных метаболических влияний противопоказаны при СД. Результаты исследования UKPDS поставили эту точку зрения под большое сомнение.

Исходя из результатов ряда исследований, назначение бета-блокаторов больным СД-2 и АГ имеет патогенетическое обоснование. Существует прямая, тесная и сильная корреляционная взаимосвязь между инсулинорезистентностью (ИР) и симпатической активностью.

Долгое время считалось, что бета-блокаторы противопоказаны больным СД. Основными аргументами для резкого ограничения использования этой группы медикаментов считали, что бета-блокаторы оказывают негативное влияние на гликемический контроль, увеличивают риск гипогликемии и маскируют ее проявления, замедляют восстановление уровня глюкозы после гипогликемии, а также негативно влияют на липидный профиль крови. Указанные нежелательные эффекты характерны для неселективных бета-блокаторов (пропранолол, обзидан). Селективные бета-блокаторы лишены этих побочных эффектов. Селективность бета-блокаторов в от-

ношении бета1-адренорецепторов определяет низкую частоту побочных действий. К селективным бета-блокаторам относятся: бисопролол, бетаксолол, атенолол и метопролол (рисунок 3). Выраженной кардиоселективностью обладает бисопролол (Конкор®, Мерк, Германия). Конкор®, благодаря липофильным свойствам, быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Из-за длительного периода полувыведения (10-12 часов) Конкор® применяют один раз в сутки.

Селективные бета-блокаторы, такие как бисопролол и атенолол, эффективны и безопасны при СД. На фоне приема бета-блокаторов получено высокодостоверное снижение летальности пациентов с СД-2 — на 36% по сравнению с больными СД-2, не получавшими бета-блокаторы.

Существовало мнение, что бета-блокаторы увеличивают ИР, путем снижения секреции инсулина, опосредуемого через бета-2 рецепторы и уменьшают периферический инсулин-зависимый захват глюкозы. Однако селективные бета1-блокаторы не оказывают клинически значимого влияния на обмен глюкозы.

В выборке из 2723 пациентов с СД-2 и ИБС в исследовании VIP (Bezafibrate Infarction Prevention), пациенты, получавшие бета-блокаторы, имели меньшую концентрацию глюкозы натощак при одинаковой гипогликемической терапии и меньшую смертность, чем пациенты, не принимавшие бета-блокаторов. В исследовании UKPDS через 9 лет не было обнаружено разницы в уровне гликозилированного гемоглобина среди пациентов, принимавших каптоприл и атенолол. Селективный бета1-блокатор бисопролол не оказывал негативных эффектов ни на чувствительность к инсулину, ни на метаболизм глюкозы.

Ранее полагали, что бета-блокаторы увеличивают риск гипогликемии. Исследование с участием более чем 13000 пожилых пациентов с АГ

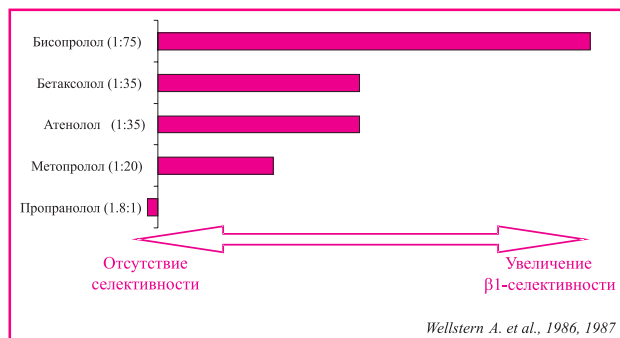


Рис. 3 Селективность некоторых β-блокаторов



Рис. 4 Конкор безопасен у больных СД

не обнаружило статистически значимого изменения риска гипогликемии при применении инсулина или сульфонилмочевин с любым классом антигипертензивных препаратов по сравнению с пациентами, не получавшими антигипертензивной терапии. Риск серьезной гипогликемии среди пациентов, принимавших бета-блокаторы, был ниже, чем при использовании других классов антигипертензивных препаратов. Через 9 лет в исследовании UKPDS не обнаружено различий в числе или степени выраженности эпизодов гипогликемии между группами, получавшими атенолол и каптоприл. Влияние высокоселективного бета-блокатора бисопролола на уровень глюкозы крови у больных с сопутствующим СД-2 изучено Janka HU, et al., 1986. После 2-х недель терапии бисопрололом оценивали концентрацию глюкозы крови спустя 2 часа после приема препарата или плацебо. Достоверных различий в изменении уровня глюкозы в группе бисопролола и плацебо не обнаружено (рисунок 4). Полученные данные позволили авторам сделать вывод о том, что на фоне лечения бисопрололом у больных СД не наблюдается гипогликемии и не требуется коррекции дозы пероральных антидиабетических средств.

Распространенной причиной отказа от назначения бета-блокаторов пациентам с СД служит мнение, что они могут маскировать симптомы гипогликемии. В самом деле, существуют некоторые клинические подтверждения этого факта. Однако, в ряде исследований с участием пациентов с СД не обнаружено уменьшения степени выраженности симптомов гипогликемии при применении бисопролола, метопролола, пропранолола и атенолола.

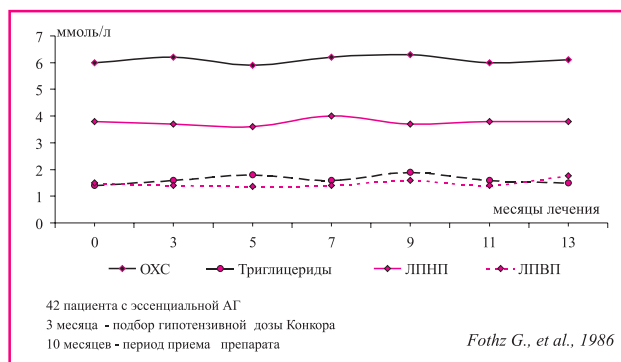


Рис. 5 Конкор не оказывает отрицательного воздействия на липидный обмен при длительном лечении

Неселективные бета-блокаторы могут замедлить возврат вызванного инсулином понижения уровня глюкозы крови к норме и повысить АД в этот период. В отличие от них, низкие дозы селективных бета1-блокаторов не влияют на время возврата уровня глюкозы крови к норме у больных СД, получающих инсулин или пероральные гипогликемические препараты.

При СД-2 часто диагностируется дислипидемия, и есть мнение, что она может усиливаться при назначении бета-блокаторов. Неселективные бета-блокаторы действительно повышают уровень липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и уменьшают концентрацию липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Однако эти изменения выражены незначительно или полностью отсутствуют при применении селективных бета-блокаторов. Литературные данные свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния на липидный спектр высокоселективного бета-блокатора бисопролола у пациентов, принимающих этот препарат в течение длительного времени (рисунок 5).

Таким образом, мнение о том, что СД-2 является абсолютным противопоказанием для назначения с антигипертензивной целью любых препаратов класса бета-блокаторов не нашло подтверждения с позиций доказательной медицины. Применение селективных бета1-блокаторов позволяет снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений и смертность у больных АГ и СД-2. При этом практически отсутствуют нежелательные эффекты этих препаратов на углеводный и липидный обмены.

С литературой можно ознакомиться в редакции журнала

Поступила март-апрель 2003г.