

ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

А.С. Галявич, М.Р.Тинчурина

Кафедра факультетской терапии (зав.— проф.А.С.Галявич) Казанского государственного медицинского университета

Артериальная гипертензия (АГ) — величайшая в истории человечества неинфекционная пандемия, определяющая структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Ей подвержено 20—30% трудоспособного населения промышленно развитых стран. Особую тревогу вызывает “омоложение” АГ, неизбежно приводящее к ранней инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни. В последние годы проблеме АГ посвящается все больше широкомасштабных эпидемиологических и клинических исследований. Кризис рутинных представлений требует пересмотра многих основных положений. Развитие первичной АГ предопределено несколькими взаимосвязанными факторами — гемодинамическими, нейрогуморальными, метаболическими и многими другими. У большинства людей это состояние, начинающееся как функциональное расстройство, последовательно, различными патогенетическими путями, вызывает специфические органические поражения, трансформируясь из фактора риска в заболевание [16].

В последние годы большое внимание уделяется проблеме взаимосвязи АГ с сахарным диабетом (СД). СД является наиболее распространенным эндокринным заболеванием. Во всем мире сейчас насчитывается 124 млн больных СД. Ожидается, что через 10 лет этим заболеванием будут страдать 200 млн человек [13]. СД занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, поэтому решение многих вопросов, связанных с проблемой этого заболевания поставлено в некоторых странах на уровень государственных задач [6]. Инсулинонезависимый СД (ИНСД) выявляют, по данным различных авторов, у 85—97% пациентов СД [12, 23]. У больных СД АГ развивается в 2 раза чаще, чем у лиц, не страдающих СД, и частота выявления АГ в популяции больных СД составляет 50% [5]. Однако если применить более современные критерии диагностики мягкой АГ, одобренные ВОЗ и Американской ассоциацией диабета, эта цифра приближается к 80% [6]. В возрасте старше 50 лет около 85% больных СД имеют повышенное АД [24]. У половины пациентов АГ развивается до появления ИНСД [1].

Большая распространенность СД и АГ объясняется увеличением среднего возраста популяции развитых стран, так как заболеваемость СД возрастает, в первую очередь, в средних и старших возрастных группах [19]. Согласно результатам Фремингемского исследования, у больных СД в сочетании с АГ серьезные сердечно-сосудистые осложнения выявляют в 5 раз чаще, чем в сопоставимых возрастных группах общей популяции [21]. Сочетание АГ и СД повышает риск развития макро- и микрососудистых нарушений и приводит к ИБС сердечной недостаточности, вплоть до смерти, церебральным осложнениям, заболеваниям периферических сосудов [14]. Макрососудистые осложнения лежат в основе большинства

летальных исходов у больных СД, в то время как при отсутствии АГ продолжительность жизни таких больных увеличивается. Диабетическая нефропатия наблюдается у трети больных инсулинозависимым сахарным диабетом (ИЗСД) и у 20% больных ИНСД, являясь важным патогенетическим фактором в развитии АГ [23]. Однако развитие АГ у пациентов ИНСД не может быть объяснено диабетической нефропатией — основной причиной возникновения АГ при ИЗСД, так как протеинурию обнаруживают менее чем у 10% больных ИНСД [4]. Микроальбуминурия — следствие воздействия тяжелой АГ на функцию почек и часто ассоциирована с гипертрофией левого желудочка (следствие воздействия АГ на сердечный выброс) [23]. АГ, сочетающаяся с диабетической нефропатией, характеризуется задержкой жидкости и натрия, повышением общего периферического сосудистого сопротивления. Для больных СД характерно развитие систолической АГ, а присоединение автономной нейропатии обуславливает нередкую встречаемость у них ортостатической гипотензии [10].

Результаты многочисленных эпидемиологических и патологических исследований свидетельствуют о том, что СД выступает независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [15, 17]. Доказано, что СД обоих типов является независимым фактором риска развития ИБС. У больных СД коронарогенная ишемия миокарда часто протекает бессимптомно. В результате тяжелый атеросклероз с поражением нескольких сосудов можно выявить до появления симптомов ишемии. СД также может привести к так называемой диабетической кардиомиопатии — состоянию, вызванному тяжелым коронарным атеросклерозом, длительной АГ, хронической гипергликемией, микроангиопатией, гликированием миокардиальных белков и автономной нейропатией. АГ усугубляет течение диабетической нефропатии. При сочетании СД и АГ существенно повышается риск и распространенность инсульта, глаукомы и ишемической оптической глаукомы [3]. СД и АГ независимо друг от друга приводят к повышению частоты половой дисфункции как у мужчин, так и у женщин. Основную угрозу для больных ИНСД представляют макрососудистые осложнения (прежде всего инфаркт миокарда и инсульт), доля которых в структуре смертности составляет 65% [15]. В третьем отчете совета эксперта Национальной образовательной программы США по холестерину (NCEP) СД по степени риска был приравнен к ИБС. Очевидно, что проблема СД выходит за рамки эндокринологии.

Полагают, что АГ и нарушение углеводного обмена взаимосвязаны, являются звеньями одной патогенетической цепи и служат следствием инсулинорезистентности — гиперинсулинемии. Известно, что у части больных ИНСД нормальные базальные уровни инсулина не оказывают влияния на содержание глюкозы в крови, а в

некоторых случаях даже повышенные уровни инсулина не могут нормализовать гликемию. Этот феномен называют инсулинорезистентностью (ИР). Почти у 50% больных АГ сочетается с ИР и нарушением толерантности к глюкозе [7, 20]. У каждого пятого пациента с ИР в течение 5 ближайших лет развиваются тяжелые метаболические и сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь, ИБС, ИНСД) [7]. Многие диabetологи считают, что в патогенезе ИНСД главную роль играет резистентность периферических тканей к действию инсулина.

Основными органами-мишенями для действия инсулина выступают печень, мышечная и жировая ткань. Первым этапом действия инсулина на клетку является его связывание с рецепторами. Активированный инсулином рецептор запускает цепь внутриклеточных процессов, типичных для инсулина. Клетка может стать резистентной на уровне рецепторов к инсулину и на уровне пострецепторных путей. Кроме того, ИР может быть обусловлена как продукцией измененной молекулы инсулина, так и феноменом неполной конверсии проинсулина в инсулин в результате генетических нарушений [2]. В развитии ИР могут играть роль антагонисты инсулина – контринсулярные гормоны.

Гипотеза о метаболическом синдроме (синдром Х) впервые была выдвинута в 1988 г. G.Reaven [4]. Данный синдром характеризуется следующими клиническими и лабораторными признаками [1, 13]:

— ИР (нарушение биологического действия инсулина, проявляющееся в снижении инсулин-зависимого транспорта глюкозы в клетки);

— нарушение толерантности к глюкозе (вплоть до явного СД);

— гиперинсулинемия;

— нарушение липидного обмена: повышение уровня триглицеридов липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеинов низкой плотности (ЛНП), снижение содержания липопротеинов высокой плотности (ЛВП), увеличение окисления липопротеинов, снижение активности липазы липопротеинов;

— нарушение свертывающей системы крови: тромбофилия, рост уровней фибриногена и ингибитора активатора плазминогена-1;

— артериальная гипертензия;

— нарушение обмена мочевой кислоты;

— ночное апноэ;

— нарушение чувствительности к соли;

— микроальбуминурия;

— ожирение.

Наиболее часто метаболический синдром (МС) проявляется ожирением. По данным Фремингемского исследования, оно является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Риск развития сердечно-сосудистой патологии и ИНСД определяется типом ожирения [18], которое подразделяется на андроидное (центральное, верхней половины тела) и гиноидное (глютеоформное, нижней половины тела). По данным многих исследователей, МС чаще развивается при андроидном типе ожирения. В настоящее время используют несколько методов определения ИР, большинство которых сложны и дорогостоящи. Выделяют не прямые (оценка дефектов эндогенного инсулина) и прямые (проведение инфузии инсулина и оценка эффектов

на метаболизм глюкозы) методы. Самым простым непрямым методом служит пероральный глюкозотолерантный тест – определение базального и постпрандиального* уровня глюкозы, поскольку инсулин является основным утилизатором и проводником экзогенной и эндогенной глюкозы. При этом нарушение постпрандиального обмена глюкозы служит ранним маркером ИР. В конце 70-х годов разработан эугликемический гиперинсулинемический тест (прямой метод) [1].

Патогенез влияния гиперинсулинемии и ИР на развитие АГ до конца не изучен. Возможно имеет место инсулинобусловленное ремоделирование сосудов. ИР может повлиять на развитие и формирование АГ как напрямую (ускорение реабсорбции катионов, нарушение внутриклеточного транспорта катионов, активация симпатико-адреналовой системы), так и через увеличение концентрации свободных жирных кислот [14]. Причиной ИР служат изменения метаболизма скелетных мышц, однако механизм этих нарушений до конца не исследован [6].

В 90-х годах начался новый этап исследований “синдрома ИР” и “гипотезы быстро растущего организма”. Так, по данным некоторых авторов, низкая масса тела при рождении служит значимым прогностическим фактором, указывающим на высокий риск развития ИР в более поздние периоды жизни. Согласно гипотезе, предложенной Barker, это связано в первую очередь с недостаточным внутриутробным питанием плода, что накладывает негативный отпечаток на периоды пре- и постнатального развития. В развитии ИР могут играть роль и наследственные факторы. Полагают, что возникновение ИНСД провоцируют активация иммунной системы и некоторые факторы воспаления (цитокины). Многие компоненты СД и синдрома ИР напоминают реакции “острой фазы”: повышение в крови уровня триглицеридов, фибриногена, ингибитора активатора плазминогена-1, комплемента и кортизола, снижение концентрации холестерина ЛВП, экспрессия на поверхности эндотелия молекул адгезии, повышение проницаемости капилляров, микроальбуминурия [22]. В настоящее время МС отводят ведущую роль в патогенезе развития ИБС. Существуют различные мнения о том, является ли ИР непосредственной причиной атеросклероза, или же эта связь опосредована через сложные механизмы нарушений углеводного и жирового обмена. Очевидно, что составляющие МС выступают общепризнанными факторами риска ИБС и при отсутствии своевременного вмешательства приводят к развитию атеросклероза и ИБС. Другим крайним проявлением синдрома Х является развитие ИНСД.

Патогенез АГ при СД. Частому сосуществованию АГ и СД способствует взаимодействие общих наследственных и приобретенных факторов [6], наличие которых легко прослеживается в семьях больных СД обоих типов. Наиболее важна генетическая предрасположенность к СД и/или АГ, в частности связь АГ и ИНСД с генами-кандидатами ренин-ангиотензиновой системы. При СД гиперинсулинемия обеспечивает повышение АД посредством следующих механизмов [1, 6, 9]:

— инсулин повышает активность СНС и продукцию катехоламинов, что приводит к увеличению сердечного выброса и вазоспазму с повышением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС);

— усиливая реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах почек, инсулин обеспечивает

* Прим. ред. Постпрандиальный — после приема пищи.

антидиуретический эффект. Содержание обменоспособного натрия в организме больных СД увеличивается на 10%, также возрастает объем внутрисосудистой жидкости;

— инсулин как митогенный фактор усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к сужению просвета сосудов и повышению ОПСС;

— инсулин блокирует активность Na-K-АТФ-азы и Са-Mg-АТФазы, повышая тем самым внутриклеточное содержание натрия и кальция и соответственно их чувствительность к действию сосудосуживающих агентов;

— существенную роль в развитии АГ при СД имеет нарушение гормональной регуляции (дисбаланс прессорных и депрессорных гормонов).

Механизм патогенеза сосудистых нарушений у больных СД в сочетании с АГ может быть представлен следующим образом [12, 14]: 1) увеличение адгезии и агрегации тромбоцитов; 2) аномалии свертывающей системы; 3) патология липопротеидов; 4) эндотелиальная дисфункция; 5) инсулиноподобный фактор роста-1 и сосудистая сократимость; 6) влияние гипергликемии на сосудистые аномалии при СД и АГ.

Клинические особенности АГ при СД. Большинство пациентов СД относятся к категории нондипперов, у которых имеют место снижение на 10% суточного индекса как по систолическому, так и по диастолическому АД и недостаточно уменьшено АД ночью. По всей видимости, эти нарушения обусловлены поражением автономной нервной системы, утратившей способность регулировать сосудистый тонус.

Невозможно переоценить значение раннего распознавания и активного лечения АГ у больных СД, даже у тех, у которых АД находится у верхней границы нормы (130—139/85—89 мм Hg) [3].

Основная цель терапии СД — достижение хорошего метаболического контроля и предупреждение развития осложнений. Результаты проспективных рандомизированных исследований доказали существование связи между уровнем гипергликемии и развитием вторичных осложнений СД. Длительное лечение, направленное на поддержание нормального уровня глюкозы крови, оказывает положительное влияние на прогноз поздних осложнений СД. Интенсивная терапия сахароснижающими препаратами приводит к достоверному снижению риска микрососудистых осложнений, но не влияет на риск макрососудистых осложнений (в частности на риск развития инсульта) [15].

Рекомендуемые значения лабораторных показателей: концентрация глюкозы в плазме натощак — 6,0 ммоль/л; уровень постпрандиальной глюкозы крови — 7,5 ммоль/л; концентрация капиллярной глюкозы натощак — 5,5 ммоль/л; уровень гликированного гемоглобина — 6,5%; содержание общего холестерина — 4,8 ммоль/л; уровень ЛНП < 100 мг/дл, ЛВП > 35 мг/дл, триглицеридов < 200 мг/дл.

Результаты клинических исследований убедительно свидетельствуют о том, что лечение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов СД оказывает благоприятное влияние на качество жизни и выживаемость больных.

Основные рекомендации по вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов СД — прекращение курения, контроль АД (желательно в пределах 135/85 мм Hg), увеличение физической активности, снижение массы тела, контроль гликемии, лечение дислипидемии, диетотерапия. Чрезвычайно важной

задачей является правильный выбор антигипертензивных средств у пациентов при сочетании АГ и СД. Необходимо учитывать антигипертензивную эффективность препаратов, их влияние на метаболизм (в частности на углеводный и липидный обмен), наличие нефропротективных и кардиопротективных свойств, а также стоимость.

Основные группы антигипертензивных препаратов

Диуретики. Результаты широкомасштабных рандомизированных исследований показали способность диуретиков снижать смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Назначение препаратов этой группы пациентам СД вполне оправдано с учетом наблюдаемой задержки натрия и жидкости у больных как ИЗСД, так и ИНСД. Предпочтение отдают петлевым и тиазидоподобным диуретикам, так как они не обладают диабетогенным эффектом, не нарушают метаболизм липидов, благоприятно воздействуют на почечную гемодинамику. Возможно их применение у больных с ХПН. Тиазидные диуретики в высоких дозах (50 мг гидрохлортиазида или эквивалентные дозы других диуретиков) повышают уровни глюкозы натощак и концентрацию гликозилированного гемоглобина, а также нарушают толерантность к пероральной и внутривенной нагрузке глюкозой. Предполагаемые механизмы нарушений толерантности к глюкозе при лечении тиазидными диуретиками включают уменьшение секреции инсулина и ИР. Кроме того, использование тиазидных диуретиков способно увеличить риск возникновения СД у пожилых пациентов. Тиазидные диуретики могут также ускорять развитие диабетической нефропатии. Однако тиазидные диуретики в малых дозах часто и успешно используют при лечении пациентов СД и АГ. Недостатки тиазидных диуретиков — способность изменить метаболизм углеводов, вызвать кратковременную дислипидемию, развитие гипокалиемии, гипомagneмии и гиперурикемии, дозозависимость. Эффективно назначение диуретиков в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Преимущество данной комбинации заключается в достижении лучшего антигипертензивного эффекта при минимальном действии диуретиков на метаболизм [4, 20].

Группа β-блокаторов. Как и тиазидные диуретики, β-блокаторы обладают спектром нежелательных метаболических эффектов: нарушают толерантность к углеводам, повышают инсулинорезистентность, обладают гиперлипидемическим эффектом. В основном все метаболические эффекты β-блокаторов связаны с блокадой β₂-адренорецепторов. Интересно, что β-блокаторы с внутренней симпатомиметической активностью оказывают незначительное влияние на углеводный обмен. Создание селективных β-блокаторов во многом позволило преодолеть нежелательные метаболические эффекты препаратов этой группы. Тем не менее важно помнить, что при увеличении дозы кардиоселективных β-блокаторов эффект кардиоселективности теряется. Не рекомендуется назначать β-блокаторы больным ИЗСД с частыми гипо- и гипергликемиями, а также с нарушенным распознаванием гипогликемических состояний (из-за развития автономной нейропатии). Субъективные ощущения развивающейся гипогликемии связаны с активацией адренергических рецепторов. Блокада этих рецепторов может привести к развитию комы без субъективных предвестников [4, 20]. Антигипертензивная активность каптоприла и атенолола сопоставима. Схо-

ден был и процент больных СД, нуждающихся в присоединении других антигипертензивных средств. Оба препарата в одинаковой степени снижали риск осложнений. Риск развития гипогликемии достоверно не различался. Вывод — значение в предупреждении развития осложнений имеет сам факт снижения АД [13].

Группа α -блокаторов. Рекомендовано назначать α -блокаторы пациентам СД вследствие их эффективности, благоприятного влияния на липидный профиль и отсутствия отрицательного влияния на метаболизм глюкозы и инсулина. Они уменьшают атерогенность сыворотки крови, снижая уровень холестерина ЛНП и триглицеридов и повышая количество холестерина ЛВП и, кроме того, способны снижать тканевую ИР [4] и улучшать почечный кровоток. Существенным побочным эффектом α -блокаторов является развитие постуральной гипотонии, которая часто осложняет течение СД вследствие развития автономной полинейропатии [20].

Препараты центрального действия. Эта группа препаратов оказывает целый ряд побочных эффектов, которые могут быть весьма нежелательны у больных СД (сонливость, сухость во рту выраженный синдром отмены и провокация кризов АГ). Новая группа препаратов — агонисты I_2 -имидазолиновых рецепторов (моксонидин) — лишена этих побочных эффектов и с наилучшей стороны зарекомендовала себя именно у больных СД [20]. Известно, что активация симпатической нервной системы играет важную роль в патогенезе АГ в сочетании с ИНСД, сопровождающегося ИР. Моксонидин вызывает достоверное снижение концентрации в плазме адреналина, норадреналина, альдостерона, активности ренина, не оказывает влияния на углеводный и липидный метаболизм. Возможна нормализация липидного обмена у пациентов с дислипидемией.

Антагонисты кальция. Препараты этой группы метаболически нейтральны, поэтому их можно применять у больных СД без опасений. Считают, что комбинация антагонистов кальция и иАПФ вызывает снижение протеинурии и замедляет прогрессирование диабетической нефропатии. Предпочтение следует отдавать препаратам группы верапамила и дилтиазема, так как у них наиболее выражены кардио- и нефропротективные свойства. Менее выражены эти свойства у препаратов дигидропиридинового ряда.

Ингибиторы АПФ. В последние годы эти препараты стали наиболее популярны в связи с их высокой гипотензивной активностью и небольшим количеством побочных эффектов. Как и антагонисты кальция, иАПФ метаболически нейтральны, устраняют ИР и способны восстанавливать ранний пик секреции инсулина, у них наиболее выражены органопротективные свойства. Ингибиторы АПФ являются препаратами первой линии при лечении АГ в сочетании с СД. Кроме того, иАПФ оказывают нефропротективное действие, не зависящее от антигипертензивного эффекта, не только при диабетическом поражении почек, но и при первичных почечных заболеваниях — гломерулонефритах [4]. Назначение иАПФ приводит к снижению внутривисцерального давления, что значительно замедляет развитие гломерулосклероза. Несмотря на наибольшее кардиопротективное действие, противопоказанием к

применению иАПФ у больных СД является двусторонний стеноз почечных артерий [4, 20].

Представленные данные свидетельствуют о том, что подходы к лечению АГ у больных СД значительно отличаются от таковых к лечению неосложненной гипертонической болезни. Последнее утверждение в значительной мере основывается на знании практически врачом побочных эффектов широкого арсенала применяемых гипотензивных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов В.А., Блажеская Я.В. и др. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. — М., 1999.
2. Аметов А. С., Грановская-Цветкова А.М., Казей Н.С. Инсулиннезависимый сахарный диабет: основы патогенеза и терапии. — м., 1995.
3. Бэкрис Д., Соуэрс Д. и др. //Международ. мед. журн.—2000.—№ 5.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000.
5. Дедов И.И. // Сах. диабет. — 1998. — № 1. — С. 7—8.
6. Зимин Ю.В. //Тер. арх.—1998.—№ 10.— С.15—20.
7. Кательницкая Л.И., Тренева Г.О. и др. // Росс. кардиол. журн.—2001. — № 3.
8. Кобалава Ж.Д. //Клин. фармакол. и тер.—2000.— № 3.— С.35—39.
9. Кононенко И.В., Суркова Е.В., Анциферов М.Б. // Пробл. эндокринол.—1999.—№ 2.— С.36—41.
10. Мамедов М.Н., Олферьев А.М., Бригов А.Н. и др. // Росс. кардиол. журн.—2001.— № 1.
11. Моисеев С.В. //Тер. Арх.—1997.— № 8.— С. 75—77.
12. Моисеев С.В. //Клин. фармакол. и тер.—1999.— № 2.— С.77—81.
13. Моисеев С.В. //Клин. фармакол. и тер.—1999.— № 8 — С. 22—26.
14. Мравян С.Р., Калинин А.П. // Росс. кардиол. журн.—2001.—№ 1.
15. От редакции. Сахарный диабет 2 типа как сердечно-сосудистое заболевание//Клин. фармакол. и тер.—2001.—№ 10.— С.7—13.
16. Первый доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертонии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного Совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ 1) //Клин. фармакол. и тер.—2000.— № 9.— С.1—24.
17. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Научное заключение Американской ассоциации сердца// Клин. фармакол. и тер.—2000.— № 9. — С.67—70.
18. Carey D. //Cur. Opinion in Lipidology.—1998.—Vol 6.— P.35—40.
19. Dowson K.J. //Медикография.—1999.— № 4.— С.42—47.
20. James R Sowers, Murrey Epstein //Hypertension.—1995. — Vol.26. — P.869—879.
21. Kannel W.B.,McJee D.L. //Circulation.—1979.— Vol. 59.— P. 8—13.
22. Keen H., Pick S. //Медикография.—1999.— № 4.— С.3.—6.
23. Marre M. //International Handbook of Hypertension. — 1997. — P.31—37.
24. Reaven M. //Diabetes Care.—1991.— Vol. 4. — P.33—41.
25. The National High Blood Pressure Education Program Working Group report on hypertension in diabetes/Hypertension.—1994.— Vol. 23.— P. 145—158.

Поступила 30.03.02.