

Артериальная гипертензия и сахарный диабет: механизмы развития и тактика лечения

М.В. Шестакова

Эндокринологический научный центр
(дир.-акад. РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ) — два процесса, повреждающие несколько органов-мишеней: сердце, почки, сосуды мозга, сетчатки. Основными причинами инвалидизации и летальности при СД с сопутствующей АГ являются: ИБС, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, терминальная почечная недостаточность. Повышение диастолического АД на каждые 6 мм рт. ст. увеличивает риск развития ИБС на 25%, риск инсульта — на 40%. Скорость наступления терминальной почечной недостаточности при неконтролируемом АД повышается в 3-4 раза.

При СД 1 типа основной причиной АГ является диабетическая нефропатия (ДН). При этом осложнении повышается реабсорбция натрия почечными канальцами, снижается экскреция натрия с мочой, возрастает на 10% концентрация ионообменного Na^+ , увеличиваются внеклеточные и внутриклеточные пространства для жидкости. Развивается гиперволемиа, ведущая к увеличению сердечного выброса.

Почечный генез АГ обусловлен высокой активностью ренин-ангиотензиновой системы (РАС), но при СД активность ренина плазмы снижена. У 5-10% больных СД активность РАС настолько угнетена, что приводит к развитию «гипоренинемического гипоальдостеронизма» с гиперкалиемией. Этот факт способствовал формированию ошибочного мнения, что при СД 1 типа в патогенезе АГ РАС не играет существенной роли. Позже обнаружено, что многие органы и ткани (почки, головной мозг, сердце) имеют свои РАС. Клетки этих тканей способны продуцировать или захватывать ренин и ангиотензиноген, а также содержат ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и рецепторы к ангиотензину II. Следовательно, эти клетки являются и источником образования ангиотензина II, и мишенью для его действия. К таким клеткам с локальной РАС относятся эндотелий сосудов, в том числе почечных. Локальные РАС не зависят от концентрации ренина плазмы и могут проявлять высокую активность даже при

его низком содержании в крови, что имеет место и при СД. Гиперпродукция почечного ангиотензина II при диабете 1 типа приводит к развитию как артериальной гипертензии, так и гипертензии в капиллярах клубочков, что стимулирует склерозирование почечной ткани. Таким образом, основную роль в патогенезе АГ при диабете 1 типа играет высокая активность локальной РАС.

При СД 2 типа развитие АГ в 80% случаев предшествует развитию заболевания. Наиболее часто у этих больных выявляется «эссенциальная» гипертензия. «Тайна эссенциальной гипертензии» при СД частично открыта. В 1988 г. G.Reaven предположил, что в основе симптомокомплекса, включающего нарушенную глюкозотолерантность (или диабет 2 типа), гиперинсулинемию, дислипидемию и АГ лежит единый генез — снижение чувствительности рецепторов тканей к инсулину. Этот симптомомкомплекс получил название «синдрома инсулинрезистентности», «метаболического синдрома» или «синдрома Х». Инсулинрезистентность (ИР) приводит к развитию компенсаторной гиперинсулинемии, которая способствует развитию АГ, при выявлении высокой концентрации инсулина в плазме крови можно прогнозировать развитие в скором времени АГ.

Гиперинсулинемия способствует повышению уровня АД посредством нескольких механизмов.

- Инсулин повышает активность симпатико-адренальной системы (САС), что подтверждено дозозависимым увеличением концентрации норадреналина плазмы. Активация САС проявляется повышением сердечного выброса, спазмом сосудов и повышением периферического сопротивления.

- Инсулин повышает реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах почек, что также приводит к гиперволемии и повышению содержания Na^+ и Ca^{++} в стенках сосудов, к их спазму.

- Инсулин как митогенный фактор усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что сужает их просвет и повышает общее периферическое сопротивление.

● Инсулин блокирует активность Na-K-АТФазы и Са-Mg-АТФазы, тем самым повышая внутриклеточное содержание Na^+ и Ca^{++} , в сосудистой стенке повышается чувствительность ферментов к воздействию сосудосуживающих агентов.

Следовательно, эссенциальная гипертензия при СД 2 типа является проявлением общего патофизиологического синдрома инсулинрезистентности.

Лечение артериальной гипертензии при СД

Необходимость антигипертензивного лечения у больных СД не вызывает сомнений. Стратегия и тактика терапии ставят перед врачами ряд вопросов: при каком уровне АД необходимо начинать лечение; до какого уровня безопасно снижать систолическое и диастолическое АД; какие препараты предпочтительнее назначать при диабете, учитывая системность заболевания; какие комбинации препаратов допустимы при лечении АГ при СД.

При каком уровне АД у больных СД следует начинать лечение?

С 60-х по 90-е годы углубление знаний о повреждающем воздействии высокого АД на жизненно важные органы привело к изменению ориентиров в лечении АГ. Если в 60-е годы желаемым уровнем АД считалось снижение АД до 160/90 мм рт. ст., то в 90-е годы были поставлены более жесткие цели — удерживать АД в пределах 140/90 мм.рт. ст. Именно такой уровень АД до недавнего времени был принят за оптимальный и у больных СД. Однако в 90-х годах большинство исследований в области СД показало, что при стабилизации АД даже на уровне 140/90 мм рт. ст. ежегодный прирост альбуминурии составляет 25% и только при поддержании АД менее 130/85 мм рт. ст. нарастания альбуминурии не происходит. Эти данные заставили вновь пересмотреть критерии оптимального уровня АД при СД. В 1997 г. VI совещание Объединенного национального комитета США по диагностике, профилактике и лечению АГ признало, что для больных СД критическим уровнем АД для всех возрастных групп, выше которого следует начинать лечение, является АД систол. >130 мм рт. ст. и АД диастол >85 мм рт. ст. Даже незначительное превышение этих значений у больных СД увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф на 35%. Стабилизация АД именно на таком уровне и ниже оказывает реальный органопротективный эффект.

До какого уровня безопасно снижать диастолическое АД?

В 1997 г. завершилось крупнейшее исследование HOT (Hypertension Optimal Treatment study), целью

которого было определить, какой же уровень диастолического АД (≤ 90 , ≤ 85 или ≤ 80 мм рт. ст.) необходимо поддерживать для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Из 19 тыс. больных, включенных в исследование, 1501 составляли больные СД с АГ. В этом исследовании было показано, что оптимальный уровень АД диастол., при котором наблюдалось наименьшее число сердечно-сосудистых катастроф, соответствовал 83 мм рт.ст. Снижение АД диастол до этого уровня сопровождалось уменьшением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на 30%, а у больных СД — почти на 50%.

Вопрос об оптимальном уровне АД стоит и при решении вопроса о прогрессировании почечной патологии. Ранее считалось, что на стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), когда большая часть клубочков склерозирована, требуется поддержание более высоких цифр системного АД для обеспечения адекватной перфузии почек и сохранения остаточной фильтрационной функции. Однако анализ результатов последних проспективных исследований показал, что на стадии ХПН для замедления темпов прогрессирования ДН и продления додиализного периода требуется еще более жесткая нормализация АД до уровня, не превышающего 125 и 75 мм рт. ст. У пожилых больных с распространенным атеросклерозом и наличием стенозов сонных и интракраниальных артерий снижение АД до целевого уровня должно быть достаточно постепенным и осторожным во избежание нарушения перфузии головного мозга.

Нефармакологические методы коррекции АД едины как для общей популяции больных с АГ, так и для больных СД и включают в себя: 1) ограничение потребления соли; 2) режим регулярных физических упражнений; 3) снижение избыточной массы тела; 4) умеренность в употреблении алкоголя; 5) отказ от курения.

Нефармакологические методы коррекции АД у больных СД с АД более 130/85 мм рт. ст. не могут применяться в качестве монотерапии, а должны дополнять обязательную лекарственную терапию.

Выбор антигипертензивного препарата при СД.

Выбор антигипертензивной терапии у больных СД не прост, поскольку это заболевание накладывает целый ряд ограничений к применению того или иного лекарственного средства, учитывая спектр его побочных действий и прежде всего воздействие на углеводный и липидный обмен. При выборе оптимального антигипертензивного препарата при СД необходимо учитывать сопутствующие сосудистые осложнения.

Поэтому антигипертензивные препараты при лечении больных СД должны соответствовать повы-

шенным требованиям: обладать высокой антигипертензивной активностью при минимуме побочных эффектов; не нарушать углеводный и липидный обмен; обладать кардиопротективным и нефропротективным действием; не ухудшать течение других (не сосудистых) осложнений СД.

Современные антигипертензивные препараты на отечественном и мировом фармацевтическом рынке представлены 7 основными группами (табл. 1).

Таблица 1

Современные группы антигипертензивных препаратов	
Группа	Подгруппы
Диуретики	Тиазиды (гипотиазид) Петлевые (фуросемид) Тиазидоподобные (арифон, аквафор) Калийсберегающие (верошпирон)
β-блокаторы	Неселективные (анаприлин) Кардиоселективные (атенолол)
α-блокаторы	Доксазозин (кардура)
Центральные	Агонисты α ₂ -адренорецепторов (клофелин, допегит) Агонисты 1,2-имидазолиновых рецепторов (цинт)
Антагонисты кальция	Дигидропиридин (нифедипин) Бензодиазепин (дилтиазем) Фенилалкиламин (верапамил)
АПФ-ингибиторы	Каптоприл (капотен) Эналаприл (ренитек) Рамиприл (тритаце) Периндоприл (престариум)
Антагонисты ангиотензиновых рецепторов	Лосартан (козаар) Валсартан (диован) Ирбесартан (апровель)

Диуретики

Поскольку в генезе АГ при СД 1 и 2 типов существенную роль играет задержка натрия и жидкости и развивающаяся вследствие этого гиперволемиа, то применение диуретиков для нормализации АД вполне оправдано. Однако не все группы диуретиков одинаково безопасны и эффективны у больных СД.

Тиазидные диуретики обладают диабетогенным эффектом, повышая инсулинрезистентность тканей приблизительно на 20%. Обычно нарушение толерантности к углеводам появляется через 2-3 года от начала постоянного лечения этими препаратами. При назначении этих препаратов больным СД возможно потребуется увеличение дозы сахароснижающих средств. Помимо неблагоприятного воздействия на обмен углеводов, тиазиды также провоцируют развитие гиперлипидемии. Эти изменения появляются через 6-12 мес. от начала терапии. Кроме то-

го, тиазидные диуретики ухудшают фильтрационную функцию почек, снижая скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Поэтому эти препараты противопоказаны при снижении СКФ менее 40 мл/мин.

Петлевые диуретики в отличие от тиазидов не обладают диабетогенным эффектом, не нарушают метаболизм липидов, а также благоприятно воздействуют на почечную гемодинамику. В связи с этим петлевые диуретики активно используются для лечения АГ при СД обоих типов.

Тиазидоподобные препараты не влияют на углеводный и липидный обмен, что делает безопасным их прием у больных СД. Препараты не ухудшают фильтрационную функцию почек, в связи с чем могут применяться у больных с ХПН.

β-блокаторы

Как и тиазидные диуретики, β-блокаторы обладают спектром нежелательных метаболических эффектов: нарушают толерантность к углеводам, повышают инсулинрезистентность, обладают гиперлипидемическим эффектом. В основном все метаболические эффекты β-блокаторов связаны с блокадой β₂ адренорецепторов. Поэтому создание β-селективных (или кардиоселективных) адреноблокаторов во многом позволило преодолеть нежелательные метаболические эффекты этой группы препаратов. Именно поэтому кардиоселективным β-блокаторам (атенололу, метопрололу, бетаксололу и др.) отдают предпочтение в лечении АГ при СД. Важно помнить, что увеличение дозы кардиоселективных препаратов приводит к уменьшению их селективности и появлению таких же нежелательных воздействий на метаболические параметры, как и у неселективных β-блокаторов.

Не рекомендуется назначать β-блокаторы больным СД 1 типа с чрезвычайно лабильным течением заболевания — частым чередованием гипо- и гипергликемии, а также больным с нарушенным распознаванием гипогликемических состояний (вследствие развития автономной полинейропатии). Обычные субъективные ощущения развивающейся гипогликемии, как правило, связаны с активацией адренергических рецепторов. Если эти рецепторы заблокировать β-блокаторами, то быстро может развиться гипогликемическая кома без субъективных предвестников.

Альфа-блокаторы (празозин, доксазозин) обладают рядом преимуществ перед другими антигипертензивными препаратами в отношении их метаболических эффектов. Эти препараты не нарушают липидный обмен, но уменьшают атерогенность сывотки крови, снижая уровень холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. Эти данные были получены в крупном многоцентровом рандомизированном исследовании (Hypertension and

Lipid Trial) в 1996 г. α -Блокаторы являются практически единственной группой препаратов, способных повысить чувствительность тканей к действию инсулина. Этот эффект чрезвычайно важен для применения при СД 2 типа.

Однако существенным побочным эффектом α -блокаторов является развитие постуральной (ортостатической) гипотонии. Она часто осложняет течение диабета вследствие развития автономной полинейропатии.

Препараты центрального действия

Препараты центрального действия (клонидин, α -метилдопа) используются в качестве антигипертензивных препаратов еще с 60-х годов. Механизм их действия связан со стимуляцией α_2 -адренорецепторов в ЦНС. Стимуляция α_2 -адренорецепторов ЦНС сопровождается огромным количеством побочных эффектов (сонливостью и седативным эффектом, сухостью во рту, эректильной дисфункцией). Недостатком этих препаратов является и выраженный синдром отмены и провокация кризов АГ. Поэтому эти препараты рекомендуют использовать в основном только для купирования гипертонических кризов.

Новая группа антигипертензивных препаратов центрального действия — агонисты I₂-имидазолиновых рецепторов (моксонидин) — лишены этих побочных эффектов, что существенно расширило возможности их применения при АГ. Эта группа препаратов с наилучшей стороны зарекомендовала себя именно у больных СД. Связано это с несколькими моментами. Во-первых, активация симпатической нервной системы играет немаловажную роль в патогенезе АГ, особенно у больных ИНСД с выраженной инсулинрезистентностью, поскольку гиперинсулинемия сама по себе сопровождается симпатической активацией. Поэтому применение группы препаратов, устраняющих этот фактор, способствует более успешному лечению АГ. Во-вторых, есть данные, что стимуляторы имидазолиновых рецепторов не оказывают отрицательного воздействия на обмен глюкозы и липидов и даже могут положительно влиять на эти виды обмена, поскольку способны стимулировать синтез инсулина.

Таким образом, новые препараты центрального действия представляют перспективную группу антигипертензивных средств для применения у больных СД.

Антагонисты кальция, или блокаторы кальциевых каналов, не оказывают неблагоприятного воздействия на углеводный и липидный обмен, поэтому их без опасений и с большой эффективностью можно применять у больных СД и АГ. Антагонисты кальция различных групп обладают неодинаковой кардио- и нефропротективной активностью. Антагонисты кальция недигидропиридинового ряда (группа верапамила и дилтиазема) оказывают выраженный

защитный эффект на сердце и почки, что проявляется в достоверном уменьшении гипертрофии левого желудочка, снижении протеинурии, стабилизации фильтрационной функции почек. Дигидропиридиновые антагонисты кальция (группа нифедипина пролонгированного действия: амлодипин, фелодипин, исрадипин) обладают менее выраженными, но также достоверными протективными эффектами. Нифедипин короткого действия оказывает неблагоприятное воздействие на сердце (синдром обкрадывания) и аритмогенный эффект) и почки, усиливая протеинурию.

При лечении АГ у больных СД предпочтение отдают антагонистам кальция группы верапамила и дилтиазема и затем дигидропиридинам пролонгированного действия.

Ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл, периндоприл и др.) в последние годы стали наиболее популярной группой антигипертензивных препаратов в связи с их высокой гипотензивной активностью и небольшим количеством побочных эффектов. Как и антагонисты кальция, эти препараты являются метаболически нейтральными, а по некоторым данным, даже устраняют инсулинрезистентность и восстанавливают ранний пик секреции инсулина. Обнаружен их мощный органопротективный эффект, который приобретает особое значение у больных СД, страдающих от поражения сердца, почек, сосудов сетчатки.

- Ингибиторы АПФ оказывают мощный кардиопротективный эффект, существенно уменьшая гипертрофию левого желудочка

- Ингибиторы АПФ оказывают выраженный нефропротективный эффект, снижая протеинурию и стабилизируя фильтрационную функцию почек. Этот эффект носит специфический характер, т.е. связан с непосредственным воздействием препарата на почечный фильтр. Нефропротективный эффект ингибиторов АПФ проявляется не только при наличии АГ, но и при нормальном уровне АД, что подтверждает специфичность этого эффекта.

- Имеются данные о способности ингибиторов АПФ тормозить прогрессирование диабетической ретинопатии, замедляя переход препролиферативной стадии в пролиферативную.

Единственным противопоказанием для применения ингибиторов АПФ у больных СД является двусторонний стеноз почечных артерий. Это осложнение нужно иметь в виду у больных СД 2 типа с генерализованным атеросклерозом.

Антагонисты ангиотензиновых рецепторов 1 типа

Это новая группа антигипертензивных препаратов, вошедшая в клиническую практику не более 3-4 лет назад. Результаты многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований

указывают на высокую антигипертензивную активность этих препаратов, сходную с ингибиторами АПФ, антагонистами кальция и β -блокаторами. Остается открытым вопрос: «Смогут ли антагонисты ангиотензиновых рецепторов превзойти или быть равнозначными по нефропротективному и кардиопротективному эффектам ингибиторам АПФ у больных СД?» Ответ на этот вопрос будет получен после завершения крупного многоцентрового исследования по применению лосартана (исследование RENAAL) у больных диабетом 2 типа с АГ и ДН.

Выбор оптимального антигипертензивного препарата в зависимости от осложнений сахарного диабета представлен в табл. 2.

Таблица 2

Выбор антигипертензивных препаратов при СД в зависимости от осложнений

Осложнение	Показаны	Не желательны
Нефропатия/ХПН	Ингибиторы АПФ Антагонисты кальция «Центральные»	Тиазиды Калийсберегающие диуретики
Стеноз почечных артерий	α -блокаторы β -блокаторы «Центральные»	Ингибиторы АПФ
Нарушения липидного обмена	Ингибиторы АПФ Антагонисты кальция «Центральные»	Тиазиды β -блокаторы
Гипертрофия левого желудочка	Ингибиторы АПФ «Центральные» Антагонисты кальция	Вазодилататоры
Ортостатическая гипотония	Ингибиторы АПФ Антагонисты кальция	α -блокаторы «Центральные»
Эректильная дисфункция	Ингибиторы АПФ Антагонисты кальция	β -блокаторы «Центральные»

Принципы комбинированной антигипертензивной терапии при СД

Течение АГ при СД, осложненном нефропатией, нередко приобретает трудноконтролируемый характер. У 20-60% больных монотерапия даже самыми мощными препаратами не способна стабилизировать АД на необходимом уровне (130/85 мм рт. ст.). В этом случае для достижения поставленной цели показано назначение комбинации нескольких антигипертензивных препаратов различных групп. У больных с выраженной почечной недостаточностью (при уровне креатинина сыворотки >500 мкмоль/л) необходимо назначать комбинацию более 4 антигипертензивных препаратов.

Комбинированная терапия обладает определенными преимуществами перед монотерапией:

- достигается усиление антигипертензивного и органопротективного эффектов;
- нейтрализуются побочные эффекты применяемых средств;
- уменьшается доза применяемых препаратов.

К наиболее эффективным комбинациям препаратов при лечении АГ при СД относят сочетание ингибитора АПФ и диуретика, ингибитора АПФ и антагониста кальция.

Лечение АГ, особенно ее тяжелых стадий, когда необходимо применение комбинированной терапии для достижения оптимального уровня АД, требует огромных финансовых затрат. Однако в данном случае уместно вспомнить убедительные слова американского исследователя Kaplan (1996 г.): «*артериальная гипертензия представляет собой настолько опасное состояние, что явные преимущества от активного воздействия всегда окупают стоимость бездействия*».