Антигипертензивная терапия и риск развития сахарного диабета

Е.И. Баранова, О.О. Большакова

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова

Анализ результатов Фремингемского исследования продемонстрировал, что у 15–18% больных, страдающих артериальной гипертензией (АГ), выявлено нарушение толерантности к глюкозе [1]. У пациентов, не получающих терапию по поводу артериальной гипертензии, отмечается более высокая частота развития сахарного диабета по сравнению с лицами, имеющими нормальный уровень артериального давления [2].

Вместе с тем на фоне лечения некоторыми антигипертензивными препаратами сахарный диабет выявляется чаще. Проспективные исследования продемонстрировали, что лекарственно индуцированная гипергликемия в равной степени со спонтанной гипергликемией увеличивает вероятность развития сахарного диабета [3]. Следовательно, целесообразно проанализировать, влияет ли характер антигипертензивной терапии на риск развития нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета 2 типа.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что сахарный диабет 2 типа существенно ухудшает прогноз, повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца, заболеваний периферических артерий, сердечной недостаточности и инсультов, а также вызывает нефропатию, способствующую развитию и прогрессированию артериальной гипертензии [4]. По мнению Европейского общества кардиологов,

наличие сахарного диабета повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин в 2–3 раза, а у женщин – в 3–5 раз [5].

Известно, что риск развития сахарного диабета 2 типа значительно выше у лиц с избыточной массой тела, особенно у больных с абдоминальным типом ожирения и у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе.

В Рекомендациях по лечению артериальной гипертензии Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов (2007) (ЕОАГ-ЕОК) [6] четко определена цель лечения больных АГ – снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Достижение этой цели подразумевает влияние на все потенциально обратимые факторы риска, в том числе абдоминальное ожирение, адекватное лечение сопутствующих клинических состояний, включая сахарный диабет, равно как и лечение артериальной гипертензии как таковой.

Исходя из этого, лечение АГ у больных с высоким риском развития сахарного диабета – проблема особенного значения. У этих больных необходимо обеспечить не только эффективный контроль артериального давления (АД). Не менее важно, чтобы антигипертензивная терапия не способствовала прогрессированию метаболических расстройств; а в идеале она должна снижать вероятность развития сахарного диабета.

Таблица 1

Частота развития сахарного диабета на фоне антигипертензивной терапии по данным многоцентровых исследований					
Исследование	Препараты	Продолжительность терапии (лет)	Относительный риск	p	
ИАПФ или АРА II против плацебо					
CHARM	АРА II vs плацебо	3,1	0,78	0,02	
HOPE	ИАПФ vs плацебо	4,5	0,66	<0,001	
PEACE	ИАПФ vs плацебо	4,8	0,83	0,01	
SCOPE	АРА II vs плацебо	3,7	0,81	0,09	
SOLVD	ИАПФ vs плацебо	2,9	0,26	<0,0001	
ИАПФ или АРА II против традиционной терапии					
ALLHAT	ИАПФ vs диуретик	4	0,70	<0,001	
ALPINE	АРА II vs диуретик	1	0,13	0,030	
CAPP	ИАПФ vs ББ/диуретик	6,1	0,86	0,039	
LIFE	АРА II vs ББ	4,8	0,75	<0,001	
STOP-2	ИАПФ vs ББ/диуретик	4	0,96	0,77	
БКК против традиционной терапии					
ALLHAT	БКК vs диуретик	4	0,84	0,04	
INSIGHT	БКК vs диуретик	3	0,77	0,02	
INVEST	БКК vs ББ	2,7	0,85	0,004	
NORDIL	БКК vs ББ/диуретик	4,5	0,87	0,14	
STOP-2	БКК vs ББ/диуретик	4	0,97	0,83	
ASCOT	БКК vs ББ/диуретик	5,5	0,70	0,001	
ИАПФ или АРА II против БКК					
STOP-2	ИАПФ vs БКК	4	0,98	0,91	
VALUE	АРА II vs БКК	4,2	0,77	<0,0001	

Примечание. ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ББ – β-адреноблокатор, БКК – блокатор кальциевых каналов, АРАII – антагонист рецепторов ангиотензина II. ALLHAT – Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; ALPINE – Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation; ASCOT – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; CAPP – Captopril Prevention Project; CHARM – Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity; HOPE – Heart Outcomes Prevention Evaluation; INSIGHT – The Intervention as a Goal in Hypertension Treatment; INVEST – International Verapamil SR/Trandolapril Study; LIFE – Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study; NORDIL – Nordic Diltiazem Study; PEACE – Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition; SCOPE – The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly; VALUE – Valsartan Anti-hypertensive Long-term Use Evaluation.

Современные рекомендации по лечению артериальной гипертензии постулируют, что немедикаментозное лечение показано всем больным с повышенным уровнем АД. Однако особенно актуальны мероприятия по изменению образа жизни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, у больных с высоким риском развития диабета, в том числе у пациентов с метаболическим синдромом и абдоминальным ожирением. Доказано, что физическая активность, соблюдение диеты и нормализация массы тела оказывают благоприятное воздействие на большинство факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Эти методы коррекции образа жизни снижают артериальное давление, уменьшают уровень гликемии, способствуют уменьшению массы тела и повышению чувствительности тканей к инсулину [7].

Наличие сахарного диабета, равно как и метаболического синдрома, позволяет отнести пациентов с АГ к категории высокого или очень высокого добавочного риска [6]. Исходя из Рекомендаций ЕОАГ-ЕОК (2007), всем этим больным, наряду с немедикаментозными методами лечения, следует немедленно начать антигипертензивную лекарственную терапию. Целевой уровень АД у таких больных должен быть более низким, чем в общей популяции – менее 130/80 мм рт. ст.

При медикаментозном лечении больных ГБ, которое проводится в течение длительного времени (нередко десятилетиями), необходимо учитывать возможное неблагоприятное влияние антигипертензивных препаратов на метаболические параметры. Особенно актуальной эта проблема становится в настоящее время, когда в распоряжении клиницистов имеется большой арсенал антигипертензивных средств.

В связи с этим представляется целесообразным проанализировать влияние различных классов антигипертензивных препаратов на риск развития сахарного диабета 2 типа. Это стало возможным лишь в последнее время, так как во многих крупных клинических исследованиях в качестве конечной точки выбран впервые возникший сахарный диабет. В данной публикации будет оценен риск развития сахарного диабета на фоне лечения различными классами антигипертензивных препаратов и рассмотрены механизмы, ответственные за развитие этого феномена.

Риск развития сахарного диабета на фоне антигипертензивной терапии колеблется от 0 до 34% (по данным многоцентровых клинических исследований) (табл. 1). Необходимо учитывать, что эти исследования проводились в разное время, и в них использовались различные критерии сахарного диабета. Так, в исследовании CAPPP были использованы критерии ВОЗ 1985 г. [8], в исследовании VALUE – критерии ВОЗ 1999 г. [9], в исследовании LIFE – критерии ВОЗ 1985 и 1999 г. [10, 11], а в исследовании HOPE учитывалось увеличение гликированного гемоглобина [12]. Дизайн приведенных в таблице исследований различался, не все эти исследования были двойными слепыми.

Влияние различных классов антигипертензивных препаратов на метаболизм глюкозы

Различные классы препаратов оказывают неоднозначное влияние на метаболизм глюкозы. В настоящее время остается неясным, обусловлены ли эти различия класс-эффектом или специфичным для данного лекарственного препарата влиянием. Остается также неизвестным, являются ли эти эффекты постоянными или временными. Негативное влияние антигипертензивных препаратов может быть объяснено с позиций ранее существовавшего латентного сахарного диабета, который трансформировался в очевидное заболевание на фоне лечения АГ. И напро-

тив, снижение уровня глюкозы на фоне антигипертензивной терапии может маскировать предиабет.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)

Ингибиторы АПФ улучшают чувствительность к инсулину и гликемический контроль у больных сахарным диабетом и снижают частоту вновь возникшего сахарного диабета (ALLHAT, CAPPP, HOPE, PEACE, DREAM и STOP-2). В Европейских рекомендациях (2007) наличие метаболического синдрома относится к показаниям для назначения ингибиторов АПФ.

Механизм, посредством которого ингибиторы АПФ улучшают чувствительность к инсулину, заключается в увеличении захвата глюкозы скелетными мышцами вследствие повышения активности транспортера глюкозы GLUT-4 [13] и активации одного из основных ферментов транспорта глюкозы – гексокиназы [14]. Другой механизм – это улучшение кровотока и микроциркуляции в жировой ткани и в скелетных мышцах вследствие улучшения функции эндотелия, снижения концентрации тканевого ангиотензина II, активации брадикинином В2-кининовых рецепторов на поверхности клеток [13]. Ингибиторы АПФ могут также восстанавливать толерантность к глюкозе у пациентов с АГ благодаря уменьшению потерь калия и предупреждению гипокалиемии. Это может сохранить секрецию инсулина поджелудочной железой в ответ на повышение уровня глюкозы, так как известно, что секреторный ответ снижается в условиях гипокалиемии [15].

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

Подтверждено протективное действие данной группы препаратов в отношении развития сахарного диабета в исследованиях LIFE, SCOPE и VALUE. На фоне длительной терапии валсартаном риск развития сахарного диабета на 20% ниже, чем на фоне лечения блокатором кальциевых каналов амлодипином (VALUE). В Европейских рекомендациях (2007) наличие метаболического синдрома относится к показаниям для назначения антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Механизм протективного метаболического действия агонистов рецепторов ангиотензина II не вполне ясен. Возможно, он аналогичен таковому ингибиторов АПФ – увеличение кровотока и микроциркуляции в скелетных мышцах, что улучшает транспорт глюкозы через клеточные мембраны скелетных мышц и предупреждение гипокалиемии. Кроме того, эффект антагонистов рецепторов к ангиотензину II может быть обусловлен увеличением секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы. Агонисты рецепторов ангиотензина II, являясь агонистами PPAR γ -рецепторов, способствуют усвоению глюкозы клетками, действуя подобно инсулинсенситайзерам глитазонам [16].

Блокаторы кальциевых каналов

Лечение блокаторами кальциевых каналов ассоциируется со снижением развития новых случаев сахарного диабета в исследованиях ALLHAT, INSIGHT, INVEST и STOP-2. Вазодилатация и улучшение периферического кровообращения могут объяснить улучшение чувствительности к инсулину на фоне терапии этими препаратами. Однако в исследовании VALUE было показано, что число новых случаев развития сахарного диабета на фоне лечения блокаторами рецепторов ангиотензина II меньше, чем на фоне терапии антагонистами кальция. По результатам этого исследования было отмечено 13,1% случаев сахарного диабета на фоне лечения валсартаном и 16,4% – на фоне тера-

пии амлодипином ($p < 0,001$, сравнительный риск меньше на 23%). G.Mancia и соавт. [17] объясняют этот факт возможным симпатoadренергическим действием амлодипина либо иным неизвестным свойством препарата.

Диуретики

Тиазидовые диуретики оказывают неблагоприятное дозозависимое влияние на уровень гликемии, а высокие дозы этих препаратов негативно влияют и на другие показатели метаболизма [18]. Длительная терапия этими препаратами увеличивает риск развития сахарного диабета (ALLHAT, ASCOT). В Европейских рекомендациях (2007) наличие метаболического синдрома и нарушение толерантности к глюкозе приводятся как относительные противопоказания к лечению тиазидовыми диуретиками.

Известны многочисленные механизмы, приводящие к ухудшению углеводного обмена на фоне лечения тиазидовыми диуретиками. Тиазиды, в частности, стимулируют секрецию ренина, и, следовательно, их назначение приводит к повышению концентрации ангиотензина II, что может ухудшать кровоток в поперечно-полосатых мышцах. Кроме того, гипокалиемия, вызванная применением диуретиков, может нарушать секрецию инсулина поджелудочной железой. Впервые о подобном механизме развития сахарного диабета на фоне первичного альдостеронизма высказал предположение Конн [19]. Предупреждение гипокалиемии посредством восполнения потерь калия с помощью заместительной терапии уменьшает степень нарушения толерантности к глюкозе, обусловленное применением тиазидов. Сочетанное применение диуретиков в небольших дозах и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента также может уменьшить риск развития сахарного диабета (20). Вместе с тем тиазидоподобный диуретик индапамид практически не оказывает негативного влияния на метаболизм глюкозы и калия, следовательно, вероятность развития сахарного диабета на фоне использования этого препарата, особенно в комбинации с ингибитором АПФ, минимальна.

Бета-адреноблокаторы

Блокаторы β -адренергических рецепторов могут увеличивать риск развития сахарного диабета (LIFE, INVEST). По данным крупного проспективного исследования, в котором проводилось наблюдение за 12 550 пациентами с артериальной гипертензией, применение β -адреноблокаторов увеличивает риск развития сахарного диабета на 28% по сравнению с теми больными АГ, которые не получали антигипертензивную терапию [21]. В Европейских рекомендациях (2007) наличие метаболического синдрома и нарушение толерантности к глюкозе приводятся как относительные противопоказания к лечению β -адреноблокаторами.

Негативное влияние β -адреноблокаторов на метаболизм можно объяснить следующим: увеличением веса, нарушением клиренса инсулина и уменьшением первой фазы секреции инсулина [22]. Однако наибольшее значение в развитии неблагоприятных метаболических изменений на фоне лечения β -адреноблокаторами имеет ухудшение периферического кровотока в скелетных мышцах, что является следствием снижения сердечного выброса или инактивации β_2 -адренергических рецепторов [22]. Вместе с тем β -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами, такие, как карведилол и небиволол, могут оказывать менее значимое негативное воздействие на метаболизм (или не оказывать такового). В частности, в исследовании GEMINI показано, что, в отличие от метопролола, повышающего уровень гликированного гемоглобина, карведилол (блокирующий β_1 -адренергические

рецепторы) не оказывает негативного влияния на метаболизм глюкозы. При наличии показаний к назначению β -адреноблокаторов (сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, стенокардия) эти препараты следует использовать, несмотря на увеличение риска развития сахарного диабета [23]. В этом случае следует отдавать предпочтение препаратам, оказывающим меньшее негативное влияние на метаболизм.

Агонисты имидазолиновых рецепторов

В «Рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии», разработанных экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), в группу основных антигипертензивных препаратов, наряду с перечисленными выше, включен еще один класс – агонисты имидазолиновых рецепторов первого типа. Эти препараты, обладая сродством к имидазолиновым рецепторам первого типа в вентролатеральной зоне продолговатого мозга, в почках и мозговом слое надпочечников, оказывают симпатолитическое действие. К агонистам I₁-имидазолиновых рецепторов относятся моксонидин и рилменидин, однако моксонидин более избирательно действует на имидазолиновые рецепторы, чем рилменидин.

Моксонидин снижает активность симпатической нервной системы, что проявляется уменьшением уровня адреналина и норадреналина в покое и при физической нагрузке [24], а также уменьшением активности симпатических нервов в почках, что приводит к снижению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Кроме того, антигипертензивное действие моксонидина обусловлено улучшением эндотелиальной функции.

Вторым важным свойством моксонидина, наряду с антигипертензивным эффектом, является снижение инсулинорезистентности. Экспериментальные исследования показали, что моксонидин способствует снижению уровня инсулина в плазме крови, улучшению утилизации глюкозы клетками периферических тканей, а также приводит к уменьшению потребления пищи [25]. Благоприятное действие моксонидина на метаболические параметры у пациентов с избыточной массой тела и ожирением обусловлено снижением интенсивности импульсации симпатических нервов в скелетной мускулатуре [26] и, как следствие этого, повышением чувствительности периферических тканей к инсулину.

Результаты клинических исследований продемонстрировали высокую антигипертензивную эффективность моксонидина и подтвердили его благоприятное влияние на метаболические параметры. Так, в исследовании CAMUS, в которое вошли 4000 пациентов с гипертонической болезнью и ожирением, у 94% больных было отмечено достижение целевого уровня диастолического АД или его снижение более чем на 10 мм рт. ст., а также снижение веса тела в среднем на 1,4 кг, при этом наиболее выраженный эффект был отмечен у больных с ожирением.

Повышение чувствительности к инсулину на фоне лечения моксонидином больных АГ было продемонстрировано в работе В.А. Алмазова и соавт. [27]. На фоне лечения моксонидином достоверно снизилась площадь под кривой инсулина, оцененная при проведении теста толерантности к глюкозе.

Большого внимания заслуживает Российское проспективное исследование ALMAZ, целью которого было сравнение влияния моксонидина и метформина на уровень гликемии у пациентов с умеренной артериальной гипертензией, избыточной массой тела и нарушением толерантности к глюкозе или сахарным диабетом, не требующим медикаментозной коррекции [27]. На фоне лече-

Таблица 2

«Офисное» артериальное давление и показатели суточного мониторинга артериального давления у больных на фоне лечения моксонидином		
Показатели	Исходно	24 недели
САД, мм рт. ст.	150,8±1,7	137,5±1,3*
ДАД, мм рт. ст.	96,9±1,9	82,5±1,8*
САДс, мм рт. ст.	128,1±1,6	122,0±1,3*
ДАДс, мм рт. ст.	82,4±1,2	76,5±1,3*
САДд, мм рт. ст.	131,7±2,2	124,7±1,6*
ДАДд, мм рт. ст.	85,7±1,3	79,1±1,4*
САДн, мм рт. ст.	123,7±1,6	118,5±0,9*
ДАДн, мм рт. ст.	79,1±1,3	73,2±1,0*
ИИ САДс, %	45,1±5,6	26,2±4,8*
ИИ ДАДс, %	35,2±4,2	20,5±3,5*
ИИ САДд, %	41,5±6,0	24,7±4,4*
ИИ ДАДд, %	37,7±5,3	22,4±4,0*
ИИ САДн, %	52,5±7,2	27,5±6,0*
ИИ ДАДн, %	38,5±5,6	19,4±4,0*

* $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными;

САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД; с – сутки; д – день; н – ночь; ИИ – индекс измерений, характеризующий «нагрузку давлением».

Таблица 3

Биохимические показатели липидного спектра на фоне лечения моксонидином		
Показатели	Исходно	24 недели
Глюкоза, ммоль/л	5,14±0,16	4,98±0,14
Креатинин, ммоль/л	0,078±0,002	0,077±0,001
Калий, ммоль/л	4,28±0,09	4,24±0,06
Мочевая кислота, ммоль/л	0,238±0,019	0,219±0,144
Общий холестерин, мг/дл	218,3±9,2	219,4±9,3
Холестерин ЛПВП, мг/дл	47,5±3,1	56,5±2,7*
Холестерин ЛПОНП, мг/дл	32,7±4,6	33,4±5,8
Холестерин ЛПНП, мг/дл	140,5±8,5	135,1±10,1
Триглицериды, мг/дл	151,2±22,1	164,6±28,3
Коэффициент атерогенности	3,91±0,42	3,06±0,25*

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

ния моксонидином у больных с метаболическим синдромом отмечено повышение чувствительности к инсулину при проведении стандартного перорального теста толерантности к глюкозе, что проявлялось снижением уровня инсулина плазмы. Этот эффект был наиболее выраженным у пациентов с исходно повышенной активностью симпатической нервной системы. Авторы полагают, что, увеличивая индекс чувствительности к инсулину, моксонидин может способствовать предупреждению развития сахарного диабета и, следовательно, уменьшать риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Повышение чувствительности к инсулину на фоне терапии агонистами I₁-имидазолиновых рецепторов может быть объяснено снижением тонуса симпатической нервной системы. Повышение активности симпатической нервной системы наблюдается при хроническом стрессе, присущем большинству больных абдоминальным ожирением, в том числе при регулярном приеме высококалорийной пищи. Доказано, что увеличение индекса массы тела сопровождается повышением интенсивности импульсации симпатических нервов в скелетной мускулатуре [26]. Кроме того, у лиц с висцеральным ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела отмечается большая экскреция норадреналина с мочой [28], что также является косвенным подтверждением высокой активности симпатической нервной системы. Характерные признаки метаболического синдрома, нередко предшествующего

развитию сахарного диабета, – резистентность к инсулину и хроническая гиперинсулинемия – могут быть связаны со сниженным кровотоком в скелетных мышцах вследствие вазоконстрикции [29].

Исследование, проведенное с препаратами, оказывающими симпатолитическое действие, – селективным β-адреноблокатором метопрололом и агонистом имидазолиновых рецепторов первого типа моксонидином у больных АГ и сахарным диабетом 2 типа показало, что при сопоставимом антигипертензивном действии эти препараты различались по влиянию на метаболизм. На фоне лечения метопрололом уровень гликемии увеличился [30], что служит еще одним доказательством неблагоприятного влияния β-адреноблокаторов на метаболизм глюкозы. Лечение моксонидином, напротив, привело к снижению уровня глюкозы плазмы крови.

Нами проведено открытое исследование пациенток с гипертонической болезнью I и II стадии, с артериальной гипертензией 1-й степени в сочетании с абдоминальным ожирением 1-й степени (ИМТ 30,0–34,9 кг/м², окружность талии 88 см и более), с дислипидемией (ХС ЛПВП менее 50 мг/дл и/или ТГ 150 мг/дл и более), т. е. с высоким риском развития сахарного диабета 2 типа. В исследование вошла 41 женщина, средний возраст больных составил 54,3±0,6 года, длительность ГБ – 6,1±0,3 года. Уровень систолического АД до начала лечения – 151,4±1,2 мм рт. ст., диастолического АД – 96,2±1,9 мм рт. ст., ИМТ – 31,9±0,7 кг/м², окружность талии составила 97±5 см, отношение ОТ/ОБ 0,93±0,05. Больные принимали моксонидин (физиотенз, «Солвей фарма», Германия) в дозе 0,4 мг в сутки. Терапия проводилась в течение 24 недель, антигипертензивный эффект оценивался через 4 и 24 недели.

Следует отметить хорошую переносимость моксонидина. Лишь у 7 больных возникли негативные реакции, связанные с терапией: 6 пациенток отметили появление сухости во рту, а одну больную беспокоила сонливость в дневное время. Побочные эффекты были выражены умеренно и прекратились через 7–14 дней терапии. Других побочных явлений у обследованных нами больных не было.

Артериальное давление на фоне лечения моксонидином через 4 недели снизилось до 139,1±1,4/84,1±1,7 ($p < 0,001$). Через 24 недели антигипертензивный эффект терапии сохранялся (табл. 1). Вместе с тем, у 4 женщин гипотензивный эффект через 4 недели лечения отсутствовал; этим больным была назначена комбинированная антигипертензивная терапия и из данного исследования пациентки были исключены.

Результаты 24-часового мониторинга артериального давления свидетельствуют о том, что произошло достоверное снижение всех показателей, характеризующих среднесуточные значения АД, АД в дневные и ночные часы, а также индексы измерений, характеризующих «нагрузку давлением».

Показатели липидного профиля крови, уровни глюкозы, креатинина и калия представлены в табл. 3. Параметры липидного спектра на фоне терапии моксонидином изменились: повысилось содержание ХС ЛПВП, а коэффициент атерогенности снизился. Другие биохимические показатели (уровень глюкозы крови натощак, содержание мочевой кислоты, калия, натрия и креатинина) на фоне лечения не изменились. Вместе с тем следует отметить тенденцию к снижению уровня глюкозы плазмы крови.

Гипертоническая болезнь является основным фактором риска возникновения инсультов. В исследовании PROGRESS (2001) было доказано, что более 50% случаев смерти от инсультов возникают на фоне высокого уровня АД. Патогенез инсульта нередко обусловлен тромбозом цереб-

Таблица 4

Показатели внутрисосудистой активации тромбоцитов на фоне применения моксонидина		
Показатели	Исходно	24 недели
Сумма активных форм тромбоцитов, %	18,5±0,9	14,1±1,2**
Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, %	8,11±1,34	7,42±1,00
Число малых агрегатов (на 100 свободных тромбоцитов)	3,43±0,37	1,99±0,40**
Число средних и больших агрегатов (на 100 свободных тромбоцитов)	0,13±0,03	0*

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

ральных артерий. Состояние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у женщин с гипертонической болезнью на фоне антигипертензивной терапии в литературе практически не отражено. Между тем состояние клеточного звена гемостаза отражает наиболее ранние изменения, способные в дальнейшем привести к тромбообразованию. В связи с этим нами изучены некоторые параметры тромбоцитарного гемостаза у женщин, получавших антигипертензивную терапию моксонидином.

Динамика параметров внутрисосудистой активации тромбоцитов в группах женщин, получавших антигипертензивное лечение моксонидином, приведена в табл. 4.

На фоне терапии моксонидином отмечалось улучшение параметров, характеризующих внутрисосудистую активацию тромбоцитов: произошло уменьшение количества активных форм тромбоцитов, а также снижение числа агрегатов. Таким образом, по нашим данным, антигипертензивная терапия моксонидином способствует улучшению показателей внутрисосудистой активации тромбоцитов.

Комбинированная антигипертензивная терапия

Большинству пациентов с АГ для достижения целевого уровня АД требуется комбинированная антигипертензивная терапия. В соответствии с Европейскими рекомендациями (2007) больным высокого и очень высокого риска, пациентам с диагностированным сахарным диабетом и с целевым уровнем АД менее 130/80 мм рт. ст. целесообразно начинать лечение не с монотерапии, а сразу назначать комбинацию лекарственных средств.

Европейские рекомендации по лечению артериальной гипертензии (2007) советуют не использовать β -адреноблокаторы в комбинации с тиазидовыми диуретиками на первом этапе лечения больных АГ с высоким риском развития сахарного диабета или с сахарным диабетом, так как эти препараты способны усугублять инсулинорезистентность и вызывать гипергликемию (INVEST). Существует точка зрения, что у больных АГ с высоким риском развития сахарного диабета лечение целесообразно начинать (или в схему лечения необходимо включать) с препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему – ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II [31].

Низкие дозы тиазидовых диуретиков при необходимости могут быть назначены больным с высоким риском развития сахарного диабета в комбинации с другими антигипертензивными препаратами в качестве лекарственных средств второй или даже третьей линии. В частности, такое мнение высказывают эксперты в Европейских рекомендациях (2007) по лечению АГ у пациентов с метаболическим синдромом или с абдоминальным ожирением, так как эти больные нередко солечувствительны.

Метаанализ 7 крупных исследований, проведенный L. Орие и соавт. [32], включавший 58 010 пациентов с АГ, показал, что «новые» препараты ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и блокаторы медленных кальциевых каналов реже провоцируют развитие сахарного диабета, чем «старые» препараты (диуретики и β -адреноблокаторы).

Европейские рекомендации в качестве оптимальных сочетаний антигипертензивных препаратов предлагают следующие комбинации:

- ингибиторы АПФ + антагонисты кальция;
- антагонисты рецепторов ангиотензина II + антагонисты кальция;
- ингибиторы АПФ + тиазидовые диуретики (в низкой дозе);
- антагонисты рецепторов ангиотензина II + тиазидовые диуретики (в низкой дозе);
- антагонисты кальция + β -адреноблокаторы.

Однако нередко назначение двух или даже трех антигипертензивных препаратов из 5 основных классов, рекомендованных к первоочередному применению, не позволяет достичь целевого уровня АД у больных с высоким риском развития сахарного диабета (у пациентов с ожирением, с метаболическим синдромом). Учитывая хороший антигипертензивный эффект и благоприятное влияние на метаболизм агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов, эти препараты, в соответствии с рекомендациями ВНОК, могут быть лекарственными средствами выбора при лечении больных метаболическим синдромом. Агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов можно успешно сочетать с различными классами антигипертензивных препаратов, в том числе блокирующими систему ренин-ангиотензин-альдостерон, с блокаторами кальциевых каналов и с низкими дозами тиазидовых диуретиков.

Заключение

Антигипертензивные препараты при длительном применении могут оказывать влияние на метаболизм глюкозы, влияя на чувствительность к инсулину и/или на секрецию инсулина, и увеличивать риск развития сахарного диабета, особенно у пациентов высокого риска (больных с метаболическим синдромом, с нарушенной толерантностью к глюкозе и с абдоминальным ожирением).

Препараты, блокирующие систему ренин-ангиотензин-альдостерон, являются средствами выбора при лечении больных артериальной гипертензией с высоким риском развития сахарного диабета. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II могут улучшать чувствительность к инсулину и снижать риск развития сахарного диабета 2 типа. Блокаторы медленных кальциевых каналов оказывают менее выраженное положительное действие на метаболизм глюкозы либо не влияют на уровень гликемии.

Бета-адреноблокаторы и высокие дозы тиазидовых диуретиков, особенно при их сочетанном применении, могут увеличивать риск развития гипергликемии и способствовать развитию сахарного диабета; их не следует применять в качестве начальной терапии у больных с метаболическим синдромом и с нарушением толерантности к глюкозе.

Агонист имидазолиновых рецепторов первого типа (моксонидин) оказывает благоприятное влияние на метаболизм глюкозы, повышает чувствительность к инсулину и может использоваться для лечения АГ у больных с метаболическим синдромом.

Литература

- Kannel W.B., Wilson P.W., Zhang T.J. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension // *Am. Heart J.* – 1991. – Vol.121. – P. 1268-1273.
- Waeber B., Feihl F., Ruilope L. Diabetes and hypertension// *Blood Press.* – 2001. – Vol.10. – P.311-321.
- Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects// *Hypertension.* – 2004. – Vol.43. – P.963-969.
- Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Diabetes Care.* – 1993. – Vol.16. – P.434-444.
- Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease/ The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of European Society of Cardiology and of the European Association for the Study of Diabetes// *Eur. Heart J.* – 2007 (Suppl). – Vol. 9. – P.C3-C74.
- Guidelines for the Management of Arterial Hypertension/ The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)// *J Hypertens* – 2007. – Vol. 25. – P 1105-1187.
- Ryden L., Standl E., Bartnik M. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) European Association for the Study of Diabetes (EASD)// *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol.26. – P.88-136.
- WHO. Diabetes mellitus. Report of a WHO study group. Geneva: World Health Organization Technical Report Series, №. 727. 1985. – P. 1-113.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation// *Diabet. Med.* – 1998. – Vol.15. – P.539-553.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al., for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol// *Lancet.* – 2002. – Vol.359. – P.995-1003.
- Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlof B, et al., for the LIFE study group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; 20:1879-1886.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in highrisk patients The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators// *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol.342. – P.145-153.
- Henriksen EJ, Jacob S. Modulation of metabolic control by angiotensin convert-ing enzyme (ACE) inhibition// *J. Cell Physiol.* – 2003. – Vol.196. – P.171-179.
- Jacob S, Henriksen EJ, Fogt DL, Dietze GJ. Effects of trandolapril and verapamil on glucose transport in insulin-resistant rat skeletal muscle// *Metabolism.* – 1996. – Vol.45. – P.535-541.
- Ferrannini E, Seghieri G, Muscelli E. Insulin and the renin-angiotensinal-dosterone system: influence of ACE inhibition// *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1994. – Vol.24 (Suppl 3). – P.S61-S69.
- Uwaifo GI, Ratner RE. Novel pharmacologic agents for type 2 diabetes// *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2005. – Vol.34. – P.155-197.
- Mancia G., Grassi G., Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs// *J. Hypertens.* – 2006. – Vol.24. – P.3-10.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to an-giotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart At-tack Trial (ALLHAT)// *JAMA.* – 2002. Vol.288. – P.2981-2997.
- Conn J.W. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance// *N. Engl. J. Med.* – 1965. – Vol.273. – P.1135-1143.
- Shamiss A, Carroll J, Peleg E, Grossman E, Rosenthal T. The effect of enalapril with and without hydrochlorothiazide on insulin sensitivity and other metabolic abnormalities of hypertensive patients with NIDDM// *Am. J. Hypertens.* – 1995. – Vol.8. – P.276-281.
- Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000; 342:905-912.
- Bangalore S., Messerli F.H., Kostis J.B., Pepine C.J. Cardiovascular protection using beta-blockers// *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol.50. – P.563-572.
- Koletsky R.J., Velliquette R.A., Ernsberger P. The role of I(1)-imidazoline re-ceptors and alpha(2)-adrenergic receptors in the modulation of glucose and lipid metabolism in the SHROB model of metabolic syndrome X// *Ann. N.Y. Acad Sci.* – 2003. – Vol.1009. – P.251-561.
- Mitrovic V., Patyna W., Huting J. et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of moxonidine in patients with essential hypertension// *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 1991. – Vol.5. – P.967-972.
- Ernsberger P. et al. Mechanisms of antihyperglycemic effects of moxonidine in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rats (SHROB)// *J Pharmacol Exp Ther.* – 1999. – Vol.288. – P.139-147.
- Scherrer U. et al. Body fat and sympathetic nerve activity// *Cardiovasc Drug Ther.* – 1996. – Vol.10 (suppl. 1). – P.215-222.
- Chazova I., Almazov V.A., Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin// *Diabetes Obes. Metab.* – 2006. – Vol.8. – P.456-465.
- Landsberg L. Diabetes, obesity and hypertension: role of insulin and the sympathetic nervous system// *Cardiovasc Risk Factors.* – 1993. – Vol.3. – P.153-158.
- Rocchini AP, Moorhead CP, Deremer S, Bondi D. Pathogenesis of weightrelated pressure changes in blood pressure in dogs// *Hypertension.* – 1989. – Vol.13. – P. 922-928.
- Jacob S., Kimm H.J., Rett K., Helsing K., Haring H.-U., Godicke J. Сравнение эффективности применения моксонидина и метопролола у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа (влияние на артериальное давление и метаболические параметры)// *Обзоры клинической кардиологии.* – 2007. – №10. – С.16-25.
- Ruggenti P., Fassi A., Ilieva A.P. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbumin-uria in type 2 diabetes. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1941-1951.
- Opie L.H., Schall R. Old antihypertensives and new diabetes // *J. Hypertens.* – 2004. – V.22. – P. 1453-1458.