

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

О.Д. Кучеренко*, *д-р мед. наук, доц.*; **И.Д. Рачинский****, *д-р мед. наук, проф.*

**Харьковский государственный медицинский университет*

***Сумский государственный университет*

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время значительно изменились требования к проведению антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом (СД). В рекомендациях Европейского отделения Всемирной федерации сахарного диабета по лечению больных СД II-го типа [1-3], в рекомендациях Украинского общества по лечению артериальной гипертензии [4-7] отмечается, что противогипертензивная терапия у больных СД II-го типа должна проводиться при показателях артериального давления (АД) 140/90 мм рт. ст. и выше. Следует стремиться к тому, чтобы поддерживать АД на уровне, не превышающем 130/80 мм рт. ст. Если АД на фоне проводимого лечения равно 140/80 мм рт. ст., оно должно рассматриваться как субоптимальное. При развитии диабетической нефропатии следует стремиться к АД, не превышающему 125/75 мм рт. ст. [8,9].

Столь жесткие рекомендации по контролю за АД у больных СД основаны на результатах крупных исследований, показавших высокую эффективность антигипертензивной терапии у больных СД, позволяющей замедлить прогрессирование сердечно-сосудистой патологии и снизить риск смерти от кардиоваскулярных причин.

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Задачей данной статьи является представление современных данных о лекарственных средствах, применяемых для лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом II-го типа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди наиболее крупных и важных по полученным результатам необходимо отметить исследование HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) [10].

Было обследовано 9500 больных в возрасте 55 лет и старше со значительным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний; у 3577 обследованных был обнаружен сахарный диабет. Больные были разбиты на группы, в которых одни получали ингибитор АПФ рамиприл в дозе 10 мг в сутки или плацебо, α -токоферол (витамин Е) либо плацебо. Больные наблюдались в течение 4-5 лет. Было показано, что прием ингибитора АПФ приводил к уменьшению случаев кардиальных и сосудистых заболеваний у пациентов, страдающих СД, на 25%. Препарат замедлял развитие клинически выраженной нефропатии, число больных с протеинурией на 24% в сравнении с группой больных, получавших плацебо.

В исследовании по изучению ирбесартана у больных с СД II-го типа и микроальбуминурией было показано, что назначение препарата в дозе 300 мг в сутки вызывало не только значимое снижение артериального давления, но и приводило к снижению экскреции альбумина с мочой на 38% и, кроме того, при наблюдении в течение трехлетнего периода снижало риск прогрессирования макроальбуминурии - важного фактора риска заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин на 70% в сравнении с плацебо.

В исследовании Syst Eur (The Systolic Hypertension in Europe study - Исследования по изучению систолической гипертензии в Европе) было показано, что назначение нитрендипина, блокатора кальциевых каналов дигидропиридинового ряда у больных СД, страдающих артериальной гипертензией, обеспечивало не только достаточный антигипертензивный эффект, но и снижало частоту развития всех сердечно-сосудистых заболеваний на 69%, смертность от кардиоваскулярных причин - на 79%, общую смертность - на 55% [11].

В исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment Study - Оптимальное лечение гипертензии) главной целью было определение наиболее оптимальной величины АД, позволяющей предотвращать или замедлять развитие сердечно-сосудистых

заболеваний [2]. Базовым антигипертензивным препаратом при лечении 19 тысяч больных из 26 стран был блокатор кальциевых каналов фелодипин, к которому, при необходимости, добавляли препараты других групп. Целевыми значениями диастолического АД были 90, 85, 80 мм рт. ст. или ниже. Исследование проводили в течение 4 лет. В группе больных СД (1501 человек) противогипертензивная терапия оказалась высокоэффективной в плане снижения кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. Так, при снижении диастолического артериального давления с 90 до 80 мм рт. ст. риск развития сердечно-сосудистой патологии снижался в 2 раза [2]. Однако, если диастолическое АД было менее чем 70 мм рт. ст., частота сердечно-сосудистых событий увеличивалась на 11% на каждое дополнительное снижение АД на 5% с сопутствующим увеличением смертности [2].

В исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1998, 2000) была изучена эффективность антигипертензивной терапии у 3648 больных СД II-го типа при наблюдении за больными в среднем в течение 8,4 лет [7]. Жесткий контроль за АД с помощью ингибиторов АПФ или β -адреноблокаторов приводил к снижению систолического АД в среднем на 10 мм и диастолического – на 5 мм рт. ст.

Эффективность терапии оказалась выше, чем ожидалось (см. табл.1). В этом исследовании установлена связь между величиной артериального давления (систолического) и риском развития осложнений СД (за исключением катаракты). Было отмечено, что наименьший риск развития всех осложнений наблюдался у больных, у которых систолическое АД было ниже 120 мм рт. ст. В этом же исследовании было указано на снижение числа случаев развития диабетических микроангиопатий под влиянием лечения антигипертензивными препаратами.

Таблица 1- Фактическая и прогнозируемая эффективность противогипертензивной терапии у больных СД по данным исследования UKPDS [7]

Показатель	Снижение, %	
	ожидаемое	фактическое
Смертность, обусловленная осложнениями СД	17	32
Общая смертность	12	18
Инсульт	19	44
Сердечная недостаточность	15	56
Инфаркт миокарда	12	21
Все осложнения СД	12	24
Микрососудистые осложнения	13	37

При лечении артериальной гипертензии у больных СД важное значение имеет нормализация углеводного обмена. Следует стремиться к компенсации заболевания. Сохраняют свою роль при лечении артериальной гипертензии у этой категории больных следующие принципы [1,6]:

- снижение и по возможности нормализация веса;
- ограничение употребления поваренной соли;
- полный отказ или резкое сокращение употребления этанола;
- регулярные аэробные упражнения;
- достаточное употребление калия, кальция и магния;
- отказ от курения и снижение потребления жиров и холестерина.

Соблюдение пациентами вышеизложенных рекомендаций повышает эффективность медикаментозной терапии антигипертензивными препаратами.

Требования к антигипертензивным препаратам, которые используются для лечения больных сахарным диабетом [12,13]:

- отсутствие влияния на уровень гликемии;
- положительное или нейтральное влияние на чувствительность тканей к инсулину;
- отсутствие влияния на содержание липидов в плазме крови;
- отсутствие влияния на клинические проявления гипогликемии.

В настоящее время для лечения артериальной гипертензии у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом предложено использовать следующие антигипертензивные препараты: ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы β -адренорецепторов (преимущественно кардиоселективные), диуретики, альфа- и бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, блокаторы α -адренорецепторов (табл. 2). Не все препараты в полной мере удовлетворяют перечисленным выше требованиям.

Таблица 2 - Препараты, рекомендуемые для лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом II-го типа (по G. Remuzzi, A. Schieppati, P. Ruggenti [9] с дополнениями)

Препарат	Рекомендуемая доза	Побочный эффект	Комментарий
1	2	3	4
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента			
Каптоприл	25-150 мг/сутки в 2-3 приёма	Кашель, гиперкалиемия, нарушения вкуса, редкие побочные эффекты (<1% больных), ангиоэдема, лейкопения	Препараты обладают кардиопротекторным свойством у больных ИБС, недостаточностью кровообращения; доза корректируется с учётом функции почек
Эналаприл	5-40 мг/сутки в 1-2 приёма		
Лизиноприл	5-40 мг/сутки в 1-2 приёма		
Рамиприл	1,25-5 мг/сутки		
Трандолап-рил	1-4 мг / сутки		
Спираприл	3-6 мг 1 раз в сутки		
Антагонисты рецепторов ангиотензина II			
Лозартан	25-100 мг/сутки в 1 - 2 приёма	Гиперкалиемия; редкие побочные эффекты (<1% больных) ангиоэдема	Обладают нефропротекторным действием при нефропатии при СД II-го типа
Валсартан	80-320 мг/сутки		
Ирбесартан	150-300 мг/сутки		

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4
Бета-блокаторы			
Атенолол	25-100 мг/сутки	Бронхоспазм, брадикардия, нарушения аV-проводимости, сердечная недостаточность; маскировка симптомов гликемии; менее серьезные побочные эффекты: ухудшение периферического	Отмечается кардиопротекторный эффект у больных ИБС при недостаточности кровообращения
Метопролол	50-300 мг/сутки		
Пропранолол	40-180 мг/сутки в 2 приёма		
Ацебутолол	200-800 мг/сутки		
Диуретики			
Тиазиды: хлорталидон, гидрохлор- тиазид	12,5-50 мг/сутки	Увеличение уровня холестерина и мочевой кислоты; светочувствительность, панкреатиты, гипонатриемия, гипокалиемия, увеличение уровня глюкозы, гипокалиемия, гипергликемия	Увеличивают антигипертензивный и антипротеинурический эффекты ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II, других антигипертензивных средств. Назначают больным с нормальной функцией почек
Тиазидо- подобные: индапамид, индапамид- ретард	2,5-5 мг/сутки 1,5 мг/сутки	Гипокалиемия	Не вызывает отрицательных метаболических эффектов. Ретардная форма не приводит к резким колебаниям концентрации препарата в крови
Петлевые: фуросемид	40-500 мг/сутки, в 2-3 приёма	Гипокалиемия	Можно назначать больным с почечной недостаточностью
Калийсбере- гающие: спиронолактон	25 мг/сутки	Гипокалиемия у больных с почечной недостаточностью, леченных ИАПФ, блокаторами рецепторов ангиотензин II; гинекомастия	Кардиопротекторный эффект у больных с недостаточностью кровообращения
Альфа – и бета-блокаторы			
Карведилол	12,5-50 мг/сутки, в 2 приёма	Постуральная гипотензия, бронхоспазм	Отмечается кардиопротекторный эффект у больных ИБС при недостаточности кровообращения
Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов			
Дилтиазем	120-360 мг/сутки в 1 - 2 приёма	Брадикардия, нарушения а-V-проводимости, гиперплазия дёсен, запоры	Нельзя комбинировать с бета-блокаторами
Верапамил	90-480 мг/сутки в 1 - 2 приёма		
Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов			
Нифедипин- ретард	20-100 мг/сутки	Головная боль, периферические отеки, тахикардия, приливы, покраснение кожи, слабость, диспептические расстройства	Могут усиливать макроглобулинурию
Амлодипин	2,5-10 мг 1 раз в сутки		
Лацидипин	4-8 мг 1 раз в сутки		
Нитрендипин	10-40 мг 1 раз в сутки		
Альфа-адреноблокаторы			
Доксазозин	1-16 мг 1 раз в сутки	Гипотензия, ортостатические реакции, головокружения, слабость, отеки, головная боль, заложенность носа	Увеличивают риск развития недостаточности кровообращения
Празозин	2-30 мг 3-4 раза в сутки		
Теразозин	1-20 мг 1 раз в сутки		

Ингибиторы АПФ – наиболее часто назначаемые антигипертензивные препараты. Эти средства являются наиболее изученными и в последнее время рекомендуются для лечения больных как препараты первой линии [6, 14-16]. Эффективность ИАПФ у больных СД подтверждена в ряде крупных исследований: UKPDS, HOPE, CAPPP, FACET [7, 10, 16, 17]. Особенно показано назначение ИАПФ больным, у которых течение АГ осложнилось развитием недостаточности кровообращения.

Эти препараты улучшают выживаемость этой группы больных (исследования SAVE, SOLVD). Назначение ИАПФ замедляет прогрессирование диабетической нефропатии [6, 18-20], их широко назначают больным с микроальбуминурией, протеинурией независимо от выраженности артериальной гипертензии (исследования HOPE,

BRILLIANT), в том числе и больным СД I типа (исследование EUCLID). Ингибиторы АПФ обладают выраженными органопротекторными свойствами, снижают концентрацию ангиотензина II и увеличивают концентрацию брадикинина [6], что способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых расстройств [20]. Согласно полученным данным препараты оказывают благоприятное влияние на функциональное состояние эндотелия. Препараты не влияют на состояние углеводного обмена и чувствительность тканей к инсулину [10,21].

Высокую эффективность у больных АГ и СД II типа продемонстрировали и блокаторы рецепторов ангиотензина II (исследование RENAAL, IRMA) - лозартан, ирбесартан, валсартан [22]. Препараты снижают выраженность микроальбуминурии, улучшают выживаемость больных, снижая риск смертности от кардиоваскулярной патологии (исследования Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) [23].

В настоящее время не вызывает сомнения важность назначения блокаторов β -адренорецепторов больным СД, страдающим АГ и перенесшим инфаркт миокарда. Предпочтение следует отдавать кардиоселективным β -адреноблокаторам (атенолол, метопролол, бисопролол), т.к. они в меньшей степени влияют на развитие синдрома атипичных липогликемий, лучше переносятся больными [24]. У больных СД, перенесших инфаркт миокарда, препараты снижают риск внезапной смерти, увеличивают выживаемость у пациентов с сердечной недостаточностью [4,24].

Среди мочегонных средств лучшим является индапамид, т.к. он не оказывает отрицательного влияния на углеводный и липидный обмены [12,15]. Фуросемид назначают в обычной дозировке. Гипотиазид рекомендуется использовать в дозах не более 12,5-25 мг в сутки.

При назначении спиронолактона следует учитывать риск развития гиперкалиемии у больных с почечной недостаточностью и при одновременном назначении ИАПФ или блокаторов рецепторов АТII [21].

Карведилол, α - и β -блокатор, только начинает широко внедряться в клиническую практику. При его назначении больным СД II-го типа следует учитывать высокий риск развития постуральной гипотензии. Дозировку препарата следует корректировать с учётом функции почек. Опыт его применения у больных СД и АГ ограничен.

Постсинаптические α -блокаторы положительно влияют на показатели липидного обмена и чувствительность тканей к инсулину. Они достаточно эффективно снижают АД, в том числе у больных СД II-го типа. Они часто вызывают ортостатическую гипотензию, что является нежелательным у больных СД. В последнее время появились сообщения о более частом развитии недостаточности кровообращения у больных, получавших блокаторы α_1 – адренорецепторов, что может ограничить их использование [12,13,15].

Блокаторы кальциевых каналов широко используются для лечения больных СД и АГ. Предпочтение следует отдавать длительно действующим препаратам. Они не оказывают отрицательного влияния на углеводный и липидный обмены. При наличии микроальбуминурии предпочтительнее использовать антагонисты кальция, не относящиеся к группе дигидропиридина (верапамил, дилтиазем), т.к. дигидропиридиновые препараты ухудшают прогноз у больных с диабетической нефропатией [25].

Одновременно с лечением АГ у больных с СД II-го типа целесообразно использование гиполипидемических препаратов, т.к. дислипидемия встречается постоянно у большинства пациентов. Снижение уровня холестерина с помощью статинов способствует уменьшению выраженности протеинурии у больных с диабетической нефропатией [4,5].

ВЫВОД

Таким образом, лечение АГ у больных СД II-го типа требует дифференцированного подхода. Препаратами I-го рода являются ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II. Эти средства обладают наиболее выраженным кардиопротекторным и нефропротекторным действием. Остальные средства самостоятельно или в комбинации с ИАПФ назначают с учётом конкретной клинической ситуации.

SUMMARY

In this article the modern data about pharmaceuticals drugs that used for treatment of patients with arterial hypertension and diabetes mellitus are submitted. The angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor and angiotensin II-receptor antagonists are the drugs of first line treatment of arterial hypertension in the patients with diabetes mellitus.

Inhibition of the renin-angiotensin system with an ACE inhibitor or angiotensin II-receptor antagonist is warranted to decrease both blood pressure and albuminuria. A calcium-channel blockers, a beta-blockers, diuretics or others drugs should be added if ACE inhibitors or angiotensin II-receptor antagonists are insufficient to maintain blood pressure in the desired range.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 1999 WHO – ISH Guidelines for the management of hypertension // J. Hypertension. – 1999.-Vol.11. – P. 905-916.
2. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial // Lancet. – 1998. – Vol.351. – P. 1755-1763.
3. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes // Diabetes. – 1999.– Vol. 48. – P.937-942.
4. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. – К.: Здоров'я, 1998. – 320с.
5. Козлов С.Г., Лякишев А.А. Дислипотеинемии и их лечение у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом // Кардиология. – 1999. - №8. – С. 59-67.
6. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. - Київ, 1999.-51 с.
7. Turner R.C., Milns H., Neil H.A.W. et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23) // BMJ. – 1998. – Vol. 316, № 7134. – P.823-828.
8. Remuzzi G., Ruggenti P. Prognosis of diabetic nephropathy: how to improve the outcome // Diabetes Res. Clin. Pract. – 1998. – 39, Suppl. – P.S49-S53.
9. Remuzzi G., Schieppati A., Ruggenti P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346, №15. – P. 1145-1151.
10. HOPE Study Investigators. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study // Lancet. – 2000. – Vol. 355, №9200. – P.253-259.
11. Staessen J.A., Thijs L., Fagard R.H. et al. For the Systolic Hypertension in Europe (Syst – Eur) trial investigators. Calcium channel blockade and cardiovascular prognosis in the European trial on isolated systolic hypertension // Hypertension. – 1998. - Vol. 32. – P. 410-416.
12. Маньковский Б.М. Лечение артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом. – К.: МОПІОН, 2001. – 72 с.
13. Метелица В.И. Новое в лечении хронической ишемической болезни сердца. – М.: Инсайт, 1999. – 210 с.
14. Карпов Ю.А. Лечение артериальной гипертензии: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т.8, №4(105). – С. 10-14.
15. Сиренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія. – К.: МОПІОН, 2001. – 176 с.
16. Hansson L., Lindholm L., Niskanen L., Lanke J., Hedner T. et al. for CAPP study Group. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compare with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomized trial // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 611-616.
17. Tatti P., Pahor M., Byington R.P. et al. Autcomes results of the fosinopril versus fmlodipine cardiovascular events trial (FACET) in patient with hypertension and NIDDM // Diabetes Care. – 1998. – Vol. 21. – P. 597-603.
18. Воронцова А.В., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: патогенез и лечение // Проблемы эндокринологии. – 1996. - №4. - С.37-42.
19. Кучеренко О.Д. Диабетическая нефропатия: механизм развития, клиника, диагностика и лечение // Врачебная практика. - 2001. - №2. - С. 80-85.
20. Courreges J. J., Vacha J., Abound E. Prévalence et profil d'une atteinte rénovaclulqire cher le diabétique de type II hypertendu sévere // Arch. Mal. Cour. Vaiss. – 1997. – Vol. 90. – P. 1059-1063.
21. Аругионов Г.П., Черновская Т.К., Лукичева Т.И., Коршунская М.И., Баланина Н.О. Изучение безопасности длительной полной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных сахарным диабетом II-го типа с микроальбуминурией и артериальной гипертензией // Клиническая фармакология и терапия. – 2000. - Т. 9, №3. - С. 47-52.
22. Brenner B.M., Cooper M.E. de Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy// N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. - P. 861-869.
23. Parving H.H., Novind P., Rossing K., Andersen S., Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med.– 2001. – Vol. 345. – P. 870-878.
24. Глезер М.Г. Лечение артериальной гипертензии: блокаторы β-адренорецепторов // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8, №4(105). – С. 19-24.
25. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy // N. Engl. J. Med. – 1993. - Vol. 329. – P. 1456-1462.

Поступила в редакцию 26 ноября 2003 г.