

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

А. Шилов, доктор медицинских наук, профессор¹, **М. Мельник**, доктор медицинских наук, профессор¹, **А. Авшалумов**, кандидат технических наук², **А. Осия**, кандидат медицинских наук¹, **В. Марковский**²,

¹ММА им. И.М. Сеченова, ²Клиника Института кибернетической медицины

E-mail: melnik.m.v@gmail.com

Отмечены сложности выбора гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД), что обусловлено необходимостью исключения препаратов, оказывающих неблагоприятные воздействия на процессы метаболизма глюкозы и липидов. β -Адреноблокатор Бисогамма при лечении АГ у 98 пациентов с СД типа 2 доказал свою метаболическую нейтральность и способность улучшать реологические свойства крови.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет типа 2, инсулинорезистентность, Бисогамма.

По данным ежегодных отчетов ВОЗ о распространенности в мире хронических заболеваний, сахарный диабет (СД) стабильно занимает 3-е место после сердечно-сосудистой и онкологической патологий. По прогнозам ВОЗ, численность больных СД к 2025 г. во всем мире превысит 300 млн человек, причем на долю СД типа 2 (СД2) будет приходиться от 92 до 97% всех случаев заболевания, что придаст ему характер пандемии [5]. По данным И.И. Дедова и соавт., в России СД страдают 8 млн человек (5% населения страны), и у 90% из них – СД2 [2].

Общезвестно, что СД нередко сочетается с артериальной гипертензией (АГ), которая встречается у больных СД2 по крайней мере в 2 раза чаще, чем у пациентов без СД. Наличие у больного АГ СД сразу переводит его в группу высокого и очень высокого риска по сердечно-сосудистым осложнениям (ССО) [6], характерным как для АГ, так и для СД, поскольку органы-мишени при них – одни и те же: сердце, центральная нервная система, почки, сосуды.

АГ у больных СД типа 1 (СД1) развивается вторично вследствие диабетического поражения почек. У больных СД2 АГ, являясь эссенциальной, в 80% случаев предшествует развитию СД. Однако в обоих случаях она становится наиболее мощным фактором прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, превосходя по значимости метаболические факторы.

По мнению большинства исследователей, в основе патогенеза АГ при СД2 лежит инсулинорезистентность (ИР) и вызванная ею компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ) [6].

ГИ приводит к развитию АГ посредством следующих механизмов:

1. Инсулин повышает активность симпатической нервной системы (СНС). ГИ увеличивает поглощение и обмен глюкозы в инсулинчувствительных клетках вентромедиального гипоталамуса, что приводит к расторма-

живанию симпатических центров ствола головного мозга и повышает центральную активность СНС [10, 11]. К усилению активности центральных ядер СНС ведет и уменьшение тормозящих воздействий, исходящих из барорецепторов крупных сосудов шеи, эластичность которых изменяется под воздействием ГИ. При активации СНС изменяется обмен норадреналина в периферических окончаниях, что вызывает выраженную тканевую гиперсимпатикотонию. Симпатическая стимуляция сердца, сосудов, почек ведет к повышению АД. Повышение симпатической активности в скелетной мускулатуре, являющейся главным потребителем глюкозы в организме, способствует уменьшению капиллярной сети мышц и количества медленно сокращающихся мышечных волокон, определяющих ИР и чувствительность организма к инсулину [12, 14]. Увеличение выделения норадреналина в симпатических окончаниях жировой ткани стимулирует процессы липолиза в адипоцитах, вызывая повышение концентрации жирных кислот в плазме, что, в свою очередь, приводит к повышению синтеза триглицеридов (ТТГ) в печени и их концентрации в крови. Кроме того, повышение концентрации свободных жирных кислот в крови препятствует поглощению глюкозы мышечными клетками, способствуя еще большему нарастанию ИР и ГИ [13].

2. В условиях ГИ происходит блокирование трансмембранных ионообменных механизмов (снижается активность трансмембранного фермента Na^+ -, K^+ - и Ca^{++} -зависимой АТФазы), что повышает содержание Na^+ и Ca^{++} и уменьшает содержание K^+ , Mg^{++} и рН внутри клеток, в том числе и в клетках гладкомышечных сосудов. В результате увеличивается чувствительность сосудистой стенки к прессорным воздействиям катехоламинов, ангиотензина и как следствие – к повышению АД. Кроме того, при СД отмечено нарушение реакции канальцев на действие предсердного натрийуретического фактора [3]. Инсулин повышает реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах почек, что приводит к гиперволемии и повышению содержания натрия и кальция в сосудистой стенке, вызывая их спазм и повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС).

3. Инсулин как митогенный фактор усиливает пролиферацию фибробластов и гладкомышечных клеток сосудов вследствие стимуляции тканевых факторов роста и синтеза коллагена в атеросклеротических бляшках, сужая их просвет и еще более повышая ОПСС [1].

4. В норме инсулин подавляет стимулирующее действие гипергликемии на экспрессию гена ангиотензиногена (АТ) в клетках проксимальных канальцев почек и препятствует увеличению секреции АТ (рис. 1).

При СД2 в связи с наличием ИР не происходит подавления инсулином глюкозостимулируемой экспрессии гена АТ в клетках проксимальных канальцев почек, экспрессия гена растормаживается и секреция АТ усиливается [17]. По-видимому, именно этот механизм лежит в основе обнаруженного увеличения продукции ангиотензина II в клубочковых и канальцевых клетках почечной ткани под влиянием гипергликемии. Внутрпочечный АТII связывается с многочисленными AT_1 -рецепторами клубочков и канальцев почек, с рецепторами ее сосудистой сети и клеток интерстиция [7]. Воздействие АТII на AT_1 -рецепторы, контролирующее выделение норадреналина в синапсах СНС почек, ведет к нарастанию ренальной гиперсимпатико-

тонии (рис. 2). Таким образом, ренальная гиперсимпатикотония, являясь характерной особенностью инсулинизированной артериальной, возникает, во-первых, как следствие гиперинсулиновой стимуляции центральных механизмов СНС и, во-вторых, как результат увеличения выделения норадреналина в симпатических синапсах почек вследствие активизации почечной тканевой ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в условиях ИР. Гиперсимпатикотония усиливает секрецию ренина в почках. Повышение уровня ренина активизирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Увеличение концентрации АП II воздействует на рецепторы резистивных сосудов и на AT_1 -рецепторы в нейромышечных синапсах скелетной мускулатуры [4]. В результате возникает подъем АД, что приводит к ухудшению кровоснабжения скелетных мышц, понижению транспорта глюкозы в мышцах, дальней-

котония усиливает секрецию ренина в почках. Повышение уровня ренина активизирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Увеличение концентрации АП II воздействует на рецепторы резистивных сосудов и на AT_1 -рецепторы в нейромышечных синапсах скелетной мускулатуры [4]. В результате возникает подъем АД, что приводит к ухудшению кровоснабжения скелетных мышц, понижению транспорта глюкозы в мышцах, дальней-

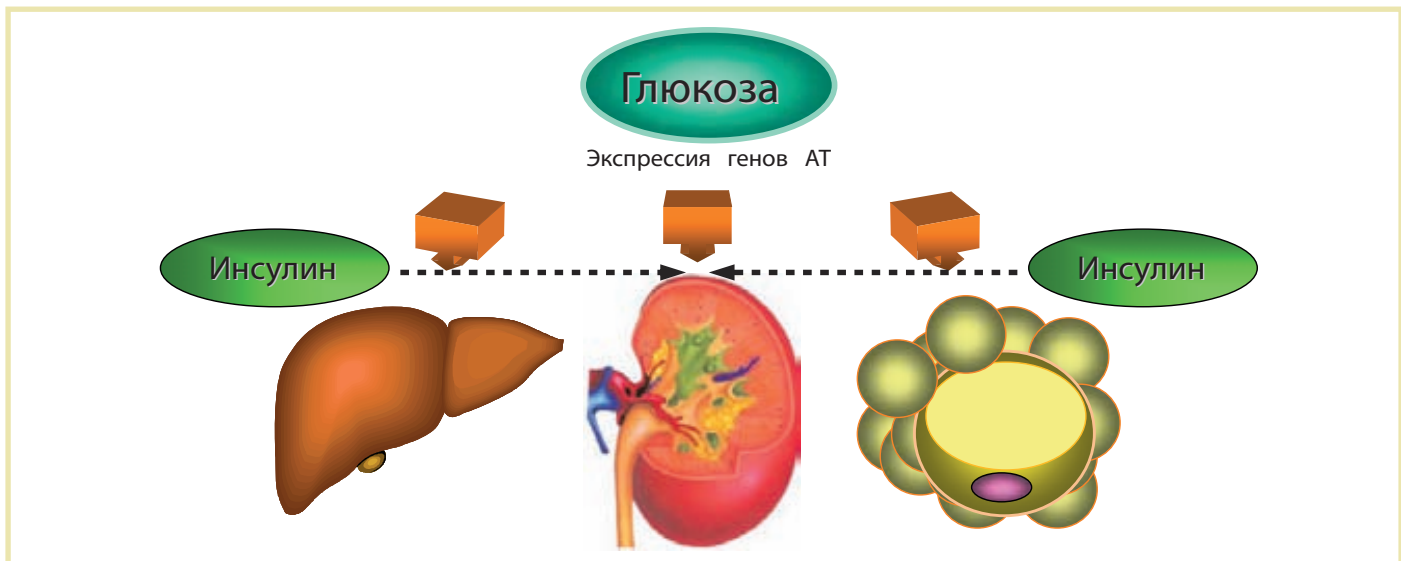


Рис. 1. Блокада инсулином экспрессии генов AT

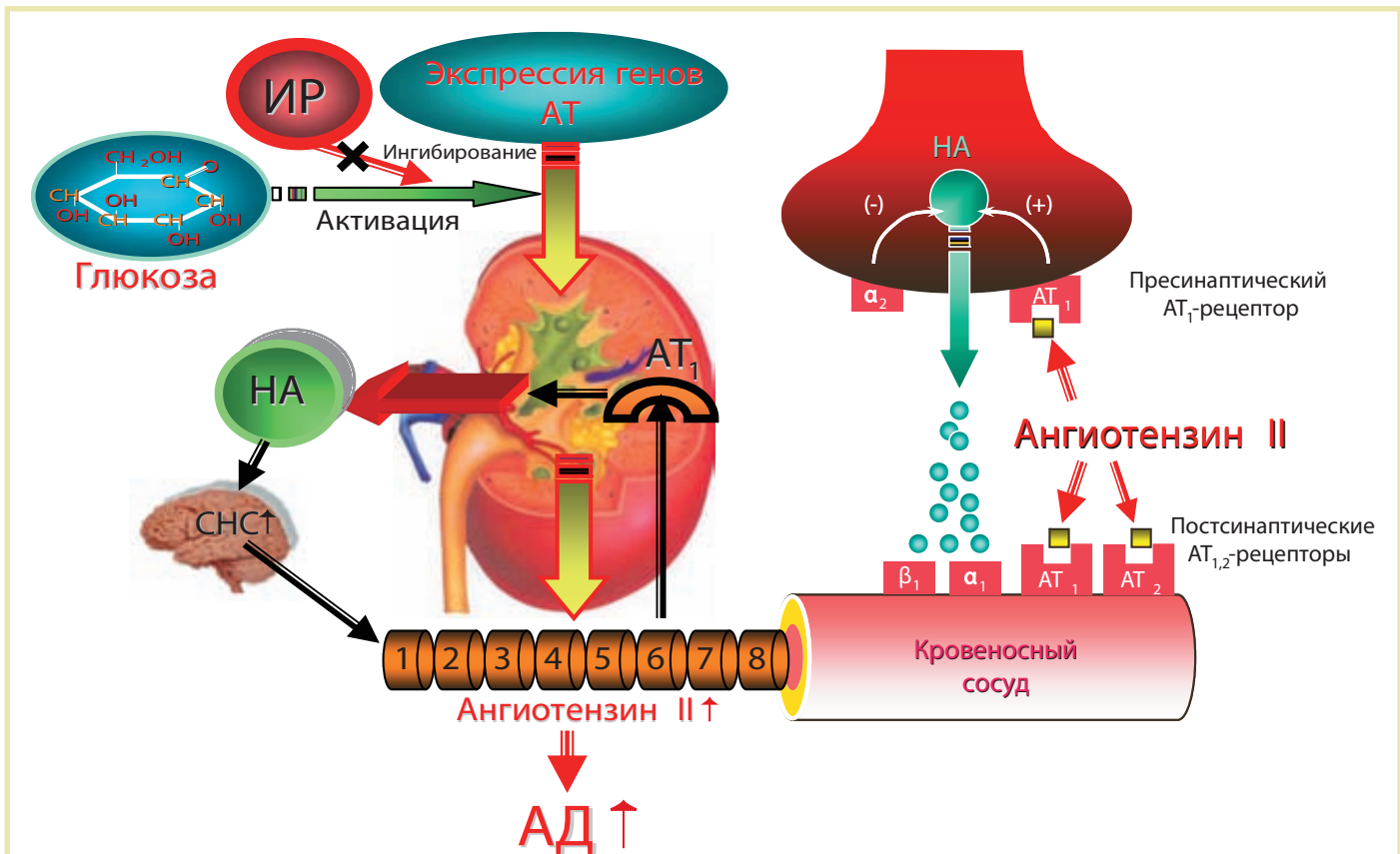


Рис. 2. Схема активации РААС при СД2

шему нарастанию показателей ИР и компенсаторной ГИ (рис. 2).

У больных с СД2 генетическая предрасположенность к АГ подтверждается наличием АГ у родителей, что сочетается с нарушениями Na^+/Li^+ -противотранспорта (определяемого в эритроцитах), не только затрудняющего компенсацию углеводного обмена как фактора риска развития диабетической нефропатии, но и способствующего развитию АГ как таковой. И, наоборот, при отсутствии семейного анамнеза АГ у больных СД2 нефропатия и гипертензия развиваются реже [16].

Как средство прогнозирования ССО у больных СД2 контроль АД в настоящее время эффективнее других мер. По данным Международной федерации по диабету (1999), он позволяет снизить риск развития ССО у больных СД2 на 51% [2].

Исходя из данных о том, что у больных с повышенной активностью СНС предпочтительно применение лекарственных средств, снижающих ее, следует признать патогенетически обоснованным назначение больным СД2 высококардиоселективных β -адреноблокаторов (БАБ).

Нельзя не вспомнить, что на протяжении длительного периода БАБ у пациентов с СД и метаболическим синдромом (МС) применялись весьма ограниченно, а в некоторых случаях они были противопоказаны вследствие неблагоприятного влияния неселективных БАБ на углеводный и липидный обмен. Кроме того, описывались неблагоприятные эффекты кардиоселективных БАБ при применении их в больших дозах, в частности повышение уровня глюкозы и пролонгирование гипогликемических состояний.

В последние годы в клинической практике широкое применение находят высокоселективные β_1 -адреноблокаторы, оказывающие доказанное метаболически нейтральное действие, а в ряде случаев положительно влияющие на обмен углеводов и липидов, вызывая, в частности, снижение ИР у больных с МС. К таким препаратам относят метопролол, бисопролол (Бисогамма), небиволол и целипролол.

Бисопролол (Бисогамма) может быть без опасения рекомендован для лечения АГ у больных СД2, так как не оказывает негативного влияния на углеводный и липидный обмен, что продемонстрировано в ряде крупномасштабных исследований [8, 15].

Бисопролол (Бисогамма) – высокоселективный β_1 -адреноблокатор с соотношением β_2/β_1 -блокирующей способности 1/75. В терапевтических дозах от 2,5 до 10 мг препарат почти не проявляет блокирующей активности в отношении β_2 -адренорецепторов, поэтому не вызывает таких метаболических эффектов, как гипергликемия, дислипидемия или гипокалиемия; он не оказывает ангиоспастического действия на артерии и не вызывает клинических проявлений блокады β_2 -адренорецепторов бронхов даже на фоне наибольшей концентрации препарата в плазме крови при максимальной терапевтической дозе 20 мг.

Фармакокинетические особенности препарата – его высокая биодоступность (>90%), способность растворяться как в липидах, так и в воде, что обуславливает двойной путь его элиминации – через печень и почки. Поэтому у больных с заболеваниями этих органов не требуется коррекции дозы Бисогаммы. Важное ее свойство – пролонгированное действие, с чем связана возможность ее приема

(бисопролол гемифумарат) Бисогамма®

Кардиоселективный бета-адреноблокатор



С подходом к каждому сердцу!

WÖRWAG
PHARMA
www.woerwagpharma.ru

Результаты обследования 98 больных с СД2 и АГ

Показатель	До лечения (n=98)	Через 6 мес после лечения (n=93)
ИМТ, кг/м ²	35,4±2,1	34,1±1,9
САД, мм рт. ст.	163,4±9,83*	132,7±12,2*
ДАД, мм рт. ст.	98,6±3,5*	85,2±2,7*
ААТр, %	68,3±4,9**	48,4±3,3**
ЭФПЭ, мкм/см/с ⁻¹ /В ⁻¹	0,811±0,011***	1,122±0,015***
Уровень фибриногена, г/л	4,18±0,21*	3,28±0,14*
Глюкоза, моль/л	10,12±1,42**	6,46±0,9**
НbАс1, %	14,4±2,1***	8,2±1,1***
ИА	5,19±0,5*	3,94±0,29*

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

1 раз в сутки. Кроме того, препарат отличается хорошей переносимостью и улучшает сексуальную функцию.

С целью изучения гипотензивного эффекта Бисогаммы и ее влияния на липидный и углеводный обмен у больных СД2, сочетающимся с АГ, нами обследованы 98 пациентов (34 женщины и 64 мужчины) с НbАс1 >8% и индексом массы тела >30 кг/м²; возраст пациентов составил в среднем 54,6±6,5 лет.

Нормативные показатели реологических свойств крови были определены у 20 пациентов, проходящих очередное диспансерное обследование.

Электрореологическую подвижность эритроцитов (ЭФПЭ) определяли на цитофотометре Opton в режиме: I=5мА, V=100 В, t=25 град. Передвижение эритроцитов регистрировали в фазово-контрастном микроскопе при увеличении в 800 раз. ЭФПЭ вычисляли по формуле: $V=I/t \cdot E$, где I – путь эритроцитов в сетке окуляра микроскопа в одну сторону (в см); t – время прохождения (в с); E – напряженность электрического поля (в В/см). В каждом случае рассчитывалась скорость миграции 20–30 эритроцитов: норма ЭФПЭ=1,128±0,018 мкм/см/с⁻¹/В⁻¹.

Тромбоцитарный гемостаз – агрегационную активность тромбоцитов (ААТр) – оценивали на лазерном агрегометре Aggregation Analyser – Biola Ltd (Юнимед, Москва) методом Born в модификации O'Brien. В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат (Serva, Франция) в конечной концентрации 0,1 мкм (норма ААТр=44,2±3,6%).

Уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности и ТГ определяли энзиматическим методом на автоанализаторе FM-901 (Labsystems, Финляндия) с использованием реактивов фирмы Randox (Франция). Концентрацию фибриногена в плазме крови регистрировали фотометрически турбодиметрическим методом (Германия) с помощью коммерческих наборов Multifibrin Test-Kit (Behring AG).

В 2005 г. Международная диабетическая федерация (IDF) установила некоторые более жесткие критерии нормального уровня гликемии натощак: <5,6 ммоль/л [9].

Основной целью фармакотерапии пациентов с СД2 (Метфогама – 1 г 1–2 раза в сутки, фенофибрат – 145 мг 1 раз в сутки, Бисогамма – 5–10 мг/сут) были: норма-

лизация гликемического и липидемического профилей крови, достижение целевого уровня АД – 130/85 мм рт. ст.

Результаты обследования пациентов до и после лечения представлены в таблице. Как видно из таблицы, к концу лечения отмечено статистически достоверное снижение систолического и диастолического АД (САД и ДАД) соответственно на 18,8% (с 163,4±9,83 до 132,7±12,2 мм рт. ст.) и 13,6% (с 98,6±3,5 до 85,2±2,7 мм рт. ст.; p<0,05). В целом по группе на фоне статистически достоверного снижения концентрации глюкозы в крови на 36,7% (с 10,12±1,42 до 6,46±0,9 ммоль/л; p<0,01) получено значительное снижение уровня НbАс1 – на 43% (с 14,4±2,1 до 8,2±1,1%; p<0,001); при этом одновременно документирована выраженная статистически достоверная положительная динамика функционального состояния форменных элементов крови: ЭФПЭ увеличилась на 38,3% (с 0,811±0,011 до 1,122 ± 0,015 мкм/см/с⁻¹/В⁻¹; p<0,001), ААТр уменьшилась на 29,1% (с 68,3±4,9 до 48,4 ± 3,3%; p<0,01). В целом по группе к концу лечения получена статистически достоверная динамика биохимических показателей крови: ИА (интегральный показатель атерогенной дислипидемии) уменьшился на 24,1% (с 5,19±0,5 до 3,94±0,29), концентрация фибриногена снизилась на 21,5% (p<0,05).

При многофакторном анализе результатов выявлена тесная статистически достоверная обратная корреляционная связь между динамикой ЭФПЭ и НbАс1: гЭФПЭ–НbАс1=–0,76, т.е. снижение гликирования гемоглобина на 43% сопровождалось увеличением ЭФПЭ на 38,3%; обнаружена аналогичная взаимосвязь между функциональным состоянием эритроцитов, уровнями АД и ИА: гЭФПЭ–САД=–0,56; гЭФПЭ–ДАД=–0,78; гЭФПЭ–ИА=–0,74 (p<0,01). Функциональное состояние тромбоцитов (ААТр) находится в прямой корреляционной связи с уровнями АД: гААТр–САД=0,67 и гААТр–ДАД=0,72, т.е. повышенная активность тромбоцитов (выброс тромбоксана А₂) коррелирует с высоким уровнем АД (p <0,01).

В наших наблюдениях снижение уровня активности ААТр на 29,1% под действием Бисогаммы способствовало достижению целевого уровня АД (130/85 мм рт. ст.) у 87 (88,8%) пациентов с СД2.

АГ при СД2 детерминирована множеством взаимодействующих метаболических, нейрогуморальных, гемодинамических факторов и функциональным состоянием форменных элементов крови. Нормализация уровня АД обусловлена суммарными положительными сдвигами биохимических и реологических параметров крови.

Гемодинамическую основу АГ при СД2 составляет нарушение соотношения между сердечным выбросом и ОПСС. Сначала возникают функциональные изменения сосудов, связанные с изменениями реологических параметров крови, трансмурального давления и вазоконстрикторными реакциями в ответ на нейрогуморальную стимуляцию. Затем формируются морфологические изменения сосудов микроциркуляторного русла, лежащие в основе их ремоделирования. При повышении АД снижается дилатационный резерв артериол, поэтому при увеличении вязкости крови ОПСС изменяется в большей степени, чем в физиологических условиях. Если резерв дилатации сосудистого русла исчерпан, реологические параметры приобретают особое значение, поскольку высокая вязкость крови и сниженная деформируемость эритроцитов способствуют

росту ОПСС, препятствуя оптимальной доставке кислорода к тканям.

При СД2 в результате гликирования белков (в частности, эритроцитов), документируемого высоким содержанием HbA_{1c}, нарушаются реологические параметры крови: снижаются эластичность и подвижность эритроцитов, повышаются агрегационная активность тромбоцитов и вязкость крови вследствие гипергликемии и дислипидемии. Измененные реологические свойства крови способствуют росту ОПСС на уровне микроциркуляции и в сочетании с симпатикотонией, имеющей место при СД2, лежат в основе генеза АГ.

Таким образом, применение кардиоселективного БАБ (в частности, Бисогаммы) в качестве гипотензивного препарата у больных СД2, ассоциированным с АГ, дает плеiotропные эффекты: блокада β_1 -адренорецепторов, снижение активности симпатико-адреналовой системы нормализуют агрегационную активность тромбоцитов, увеличивают подвижность эритроцитов, что суммарно обеспечивает более эффективное достижение целевого уровня АД.

Фармакологическая коррекция (кардиоселективный БАБ Бисогамма, бигуаниды, фибраты, статины) гликемического и липидного профилей крови способствует нормализации АД. Объективный критерий эффективности терапии при СД2 – динамика HbA_{1c}, снижение которого на 1% сопровождается статистически достоверным уменьшением риска развития сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, мозговой инсульт) на 20% и более.

Литература

1. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома // Проф. и лечение. – 2002: 39–47.
2. Дедов И.И., Александров А.А. Факторы риска ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом типа 2: роль гиперсимпатикотонии и возможности ее коррекции. Качество жизни. – М.: Медицина, 2003. С. 16–22.
3. Зимин Ю.В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор) // Тер. арх. – 1998; 10: 15–20.
4. Оганов Р.Г., Александров А.А. Гиперинсулинемия и артериальная гипертензия: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study // Рус. мед. журн. – 2002; 10 (11): 486–491.
5. Смирнова О.М. Новые возможности эффективного и безопасного лечения сахарного диабета 2 типа. Диабетон МВ: от физиологического механизма действия к сердечно-сосудистой защите // Рус. мед. журн. – 2003; 11 (6): 346–349.

6. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия // Сердце. – 2003; 3 (9): 103–104.

7. Burns K. Angiotensin II and its receptors in the diabetic kidney // Am. J. Kidney Dis. – 2000; 36; 3; 446–467.

8. Frishman W. Alpha- and beta-adrenergic blocking drugs. In: Frishman W.H., Sonnenblick E.H., Sica D.A. eds. Cardiovascular Pharmacotherapeutics. 2nd ed. – New York: McGraw Hill, 2003. – P. 67–97.

9. Global Guideline for type 2 diabetes. International Diabetes Federation, 2005.

10. Gotto A. Jr // Am. J. Cardiol. – 1998; 88: 1Q–2Q.

11. Pan W., Cedres L., Lui K. et al. Relationship of clinical diabetes and asymptomatic hyperglycaemia to risk of coronary heart disease mortality in men and women // Am. J. Epidemiol. – 1986; 123: 504–516.

12. Pollare T., Lithell H., Selinus I. et al. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomized, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients // B.M.J. – 1989; 298: 1152–1157.

13. Sacks F., Pfeffer M., Moye L. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // N. Engl. J. Med. – 1996; 335: 1001–1009.

14. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J., et al. For the Multirisik Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors and 12 – yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // Diabetes Care. – 1993; 16: 434–444.

15. Weber M., Bakris G., Giles T. et al. Beta-blockers in the treatment of hypertension: new data, new directions // J. Clin. Hypertens. – 2008; 10: 234–238.

16. Weidmann P., Ferrari P. // Diabet Care. – 1991; 14: 220–232.

17. Zang S., Chen X., Hsieh T. et al. Hyperglycemia induces insulin resistance on angiotensinogen gene expression in diabetic rat kidney proximal tubular cells // J. Endocrinol. – 2002; 172 (2); 333–334.

TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS

Professor **A. Shilov**, MD¹; Professor **M. Melnik**, MD¹; **A. Avshalumov**, Candidate of Engineering Sciences²; **A. Osiya**, Candidate of Medical Sciences¹; **V. Markovsky**²

¹I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; ²Clinic, Institute of Cybernetic Medicine

There are difficulties in choosing antihypertensive therapy for patients with arterial hypertension (AH) and diabetes mellitus (DM), which is due to the fact that drugs having an adverse effect on glucose and lipid metabolic processes should be excluded. The β -adrenoblocker Bisogamma used to treat AH in patients with type 2 DM has demonstrated its metabolic neutrality and ability to improve blood rheological properties.

Key words: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, Bisogamma.



Журнал «Экспериментальная и клиническая дерматокосметология»

предоставляет широкому кругу специалистов — дерматологов, косметологов, врачей смежных специальностей и научных работников современную достоверную информацию о новых методах диагностики, профилактики и лечения в области пластической хирургии, аппаратной косметологии и лазерной технологии

Подписаться можно с любого месяца

Подписной индекс
по каталогу «Роспечать» – **82021**
по каталогу «Пресса России» – **12148**
по каталогу «Почта России» – **73187**

**ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«РУССКИЙ ВРАЧ»**