

**УДК: 616.379–008.64–06: 616.12–008.331.1**

**ОСОБЛИВОСТІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2 ТИПУ**

**Блецкан М.М., Рішко О.А., Фатула М.І.**

*Ужгородський національний університет, кафедра факультетської терапії, м. Ужгород*

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, антигіпертензивна терапія

**Вступ.** Цукровий діабет є однією з найбільш актуальних проблем сучасної клінічної медицини, що зумовлено його широкою поширеністю, клінічним поліморфізмом та важкістю ускладнень. З

кожним роком його частота неухильно зростає. Кількість хворих на цукровий діабет у світі налічує більше 110 млн. чоловік, з них основну частину (85–90%) складають хворі з 2 типом захворювання. В Україні нараховується біля 1 млн. хворих цукровим діабетом, приблизно у такого ж числа осіб має місце недиагностований цукровий діабет (за рахунок цукрового діабету 2 типу), тобто реальна кількість хворих у нашій країні складає приблизно 2–2,5 млн. чоловік.

Частота артеріальної гіпертензії серед хворих цукровим діабетом коливається від 20 до 80%. Артеріальна гіпертензія здійснює суттєвий вплив на долю хворих цукровим діабетом, значно підвищуючи ризик розвитку серцево-судинних та ниркових ускладнень. Основними причинами високої інвалідизації та смертності хворих цукровим діабетом з супутньою артеріальною гіпертензією є ішемічна хвороба серця (інфаркт міокарда), ураження судин головного мозку (інсульт), термінальна ниркова недостатність (уремія), прогресування діабетичної ретинопатії (втрата зору).

Артеріальна гіпертензія при цукровому діабеті 2 типу є лише проявом загального патофізіологічного синдрому – синдрому інсулінорезистентності, що лежить в основі розвитку як самого цукрового діабету 2 типу, так і артеріальної гіпертензії, дисліпідемії та атеросклерозу.

Щодо гіпертензивних ефектів інсулінорезистентності/гіперінсулінемії то вважається, що гіперінсулінемія підвищує реабсорбцію натрію в дистальних канальцях нирок, що супроводжується затримкою води та зростанням об'єму циркулюючої крові та серцевого викиду, накопиченням натрію в гладеньких м'язах судинної стінки та її набряком і зростанням реактивності до пресорних факторів, які також зростають, так як гіперінсулінемія стимулює симпатичну нервову систему, тобто зростає і периферичний опір судин. Весь цей каскад зумовлює підвищення як систолічного, так і діастолічного тиску. У зв'язку з цим, важливу роль відіграє підвищення обізнаності практичних лікарів з принципами та особливостями антигіпертензивної терапії у хворих цукровим діабетом 2 типу, виходячи з патогенетичних механізмів розвитку артеріальної гіпертензії при даній нозології.

**Метою роботи** є висвітлення особливостей медикаментозної антигіпертензивної терапії у хворих цукровим діабетом другого типу.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз лікування 25 хворих цукровим діабетом 2 типу з артеріальною гіпертензією щодо призначеної їм антигіпертензивної терапії в амбулаторних умовах. Вік хворих коливався від 48 до 65 років. Аналіз призначень 25 хворим, які лікувались амбулаторно з приводу артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу виявив, що жоден хворий не отримувал метформін чи акарбозу, в той же час 14 хворих (56%) отримували β-адреноблокатор, в тому числі 5 (20%) – неселективні, а 13 хворих (52%) отримували

вали гіпотіазид, в тому числі 8 (36%) – разом з β-адреноблокатором. Тільки 6 хворих (24%) отримували інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту. Вказані дані свідчать про необхідність більш широкого висвітлення особливостей антигіпертензивної терапії у хворих цукровим діабетом 2 типу.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Наведемо декілька випадків з нашої клінічної практики.

Хвора К., 57 років, надійшла до терапевтичного відділення Ужгородської міської центральної клінічної лікарні (УМЦКЛ) в лютому 2000 року в зв'язку з декомпенсацією цукрового діабету 2 типу. Цукор крові при поступленні – 11,2 ммоль/л, загальний холестерин – 6,2 ммоль/л, креатинін – 87 мкмоль/л. У хворой має місце також артеріальна гіпертензія. Артеріальний тиск при поступленні – 180/100 мм рт. ст. Необхідно відмітити, що антигіпертензивні препарати хвора приймала нерегулярно, при необхідності – адельфан (комбінований препарат, що містить в своєму складі гіпотіазид). З пероральних цукрознижуючих препаратів отримувала глібенкламід в дозі 10 мг на добу, дієти не дотримувалася. Хворій було відкориговано дієту, в зв'язку з високим рівнем цукру в крові переведено на простий інсулін в добовій дозі 34 ОД. З антигіпертензивних препаратів відмінено адельфан і призначено еналаприл (інгібітор АПФ) в добовій дозі 10 мг. Протягом тижня цукровий діабет компенсований (цукор крові 5,6–6,1 ммоль/л), хвору було переведено на манініл в добовій дозі 10 мг на добу. На фоні еналаприлу рівень артеріального тиску становив 130/85–140/85 мм рт. ст., загальний холестерин – 5,9 ммоль/л, креатинін – 86 мкмоль/л.

Хвора Г., 62 роки, надійшла у терапевтичне відділення УМЦКЛ у січні 2000 року в зв'язку з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу в стані декомпенсації (цукор крові при поступленні 16 ммоль/л). Підвищений артеріальний тиск відмічає біля 10 років, з гіпотензивною метою приймала гіпотіазид в дозі 25 мг/добу та раунатін. Артеріальний тиск при надходженні 175/100 мм рт. ст. Хворій призначено манініл у дозі 10 мг на добу та еналаприл в дозі 10 мг на добу в комбінації з верапамілом у дозі 120 мг на добу, відкориговано дієту. Через 14 днів рівень цукру в крові – 5,7 ммоль/л, артеріальний тиск – 130/80–140/80 мм рт. ст.

Наведені приклади свідчать про необхідність більш широкого висвітлення ролі та особливостей антигіпертензивної терапії при цукровому діабеті 2 типу.

На даний час до сучасних антигіпертензивних препаратів першого ряду відносять препарати, які не тільки знижують артеріальний тиск, а й достовірно підвищують тривалість та якість життя хворих, бо поряд з гіпотензивним ефектом мають органно-протекторну дію. На сьогодні сюди відносять 6 груп препаратів: діуретики, β-

адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II, антагоністи кальцію, постсинаптичні  $\alpha 1$ -адреноблокатори. До антигіпертензивних засобів другого ряду відносяться препарати центральної дії (агоністи  $\alpha 2$ -адренорецепторів ЦНС та II-імідазолінових рецепторів) [2].

Антигіпертензивні препарати, що застосовуються для лікування артеріальної гіпертонії у хворих цукровим діабетом, повинні відповідати певним вимогам. У першу чергу, вони не повинні порушувати вуглеводний та ліпідний обміни (тобто бути метаболічно нейтральними) і не усугубляти інсулінорезистентність у хворих цукровим діабетом 2 типу. Крім того, гіпотензивні препарати, що застосовуються у хворих цукровим діабетом, повинні мати нефро- та кардіопротекторну дію [1].

На нашу думку, антигіпертензивні препарати можна розділити на три основні групи в залежності від їх впливу на вуглеводний обмін:

Препарати, що мають несприятливий вплив на вуглеводний обмін (тіазидові діуретики, неселективні  $\beta$ -адреноблокатори та кардіоселективні  $\beta 1$ -адреноблокатори в високих дозах).

Препарати, що не мають суттєвого впливу на вуглеводний обмін (діуретик з групи тіазидоподібних – індапамід, кардіоселективні  $\beta 1$ -адреноблокатори без внутрішньої симпатоміметичної активності в невисоких дозах та  $\beta$ -адреноблокатори з вазодилатуючими властивостями, антагоністи кальцію пролонгованої дії, блокатори рецепторів ангіотензину II).

Препарати, що мають певний сприятливий вплив на вуглеводний обмін (інгібітори АПФ, постсинаптичні  $\alpha 1$ -адреноблокатори та агоністи II-імідазолінових рецепторів).

Ми вважаємо, що найбільш оптимальними антигіпертензивними препаратами для хворих цукровим діабетом є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту та антагоністи кальцію. Дані препарати можуть використовуватися як у вигляді монотерапії, так і в комбінації.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) є метаболічно нейтральними (не порушують вуглеводний та ліпідний обміни, а за деякими даними – навіть покращують вуглеводний обмін, зменшуючи інсулінорезистентність). Інгібітори АПФ мають могутній кардіопротекторний та нефропротекторний (знижують протеїнурію та стабілізують фільтраційну функцію нирок) ефекти. Єдиним абсолютним протипоказом до застосування інгібіторів АПФ у хворих з цукровим діабетом є двосторонній стеноз ниркових артерій [5].

Препарати, що відносяться до групи антагоністів кальцію є метаболічно нейтральними, тобто не здійснюють несприятливого впливу на вуглеводний та ліпідний обміни та мають виражені кардіо- та нефропротекторні ефекти, що дозволяє застосовувати їх у хворих цукровим діабетом з артеріальною гіпертензією в якості препаратів першого вибору. При лікуванні хворих цукровим діабетом з артеріальною гіпертензією перевага віддається

недигідропіридиновим антагоністам кальцію (групи верапамілу чи дилтіазему) чи дигідропіридиновим похідним II та III покоління. У випадку необхідності призначення дигідропіридинових похідних I покоління застосовувати препарати пролонгованої дії (ретардні форми).

На нашу думку, при необхідності призначення хворим цукровим діабетом діуретиків (а така виникає часто) перевагу необхідно надавати новим тіазидоподібним діуретикам (індапамід), при наявності ХНН – петльовим діуретикам. Індапамід є метаболічно нейтральним препаратом, тобто не впливає на вуглеводний та ліпідний обміни, що робить його прийом безпечним у хворих цукровим діабетом. Препарат також не погіршує фільтраційну функцію нирок, у зв'язку з чим може застосовуватися у хворих з хронічною нирковою недостатністю (ХНН). У ряді досліджень показано, що індапамід має здатність знижувати мікроальбумінурію у хворих цукровим діабетом [1, 3]. Тіазидові діуретики, оскільки вони мають діабетогенний ефект та підвищують інсулінорезистентність тканин, повинні призначатися тільки в низьких дозах (наприклад, гіпотіазид в дозі 12,5 мг на добу та менше).

Як і тіазидові діуретики,  $\beta$ -адреноблокатори (особливо неселективні) мають цілий спектр небажаних метаболічних ефектів: порушують толерантність до вуглеводів, підвищують інсулінорезистентність тканин, негативно впливають на ліпідний обмін. Найбільш несприятливий вплив на метаболізм глюкози здійснюють неселективні  $\beta$ -адреноблокатори (пропранолол) та кардіоселективні  $\beta 1$ -адреноблокатори (атенолол) у високих дозах (внаслідок втрати при високих дозах кардіоселективності). Препаратами вибору у хворих цукровим діабетом є кардіоселективні  $\beta 1$ -адреноблокатори без внутрішньої симпатоміметичної активності у невисоких дозах чи  $\beta$ -адреноблокатори з вазодилатуючими властивостями (небіволол). Вважається, що небіволол (небілет) не здійснює негативного метаболічного впливу на вуглеводний та ліпідний обміни. Крім високої кардіоселективності даний препарат володіє властивістю стимулювати вироблення оксиду азоту ендотелієм судин, що є могутнім вазодилататором [4].

Постсинаптичні  $\alpha 1$ -адреноблокатори (доксазозин) хоч мають цілий ряд позитивних метаболічних ефектів (сприятливо впливають на ліпідний обмін, здатні знижувати інсулінорезистентність тканин) на сьогоднішній день застосовуються з обережністю внаслідок виявлення в них здатності збільшувати частоту розвитку застійної серцевої недостатності.

На сьогоднішній день традиційні препарати центральної дії (клофелін, допегід) не використовуються для постійного лікування артеріальної гіпертензії у хворих цукровим діабетом внаслідок наявності у них великої кількості побічних ефектів. Ми рекомендуємо застосовувати їх тільки для

купірування гіпертонічних кризів. Нова група препаратів центральної дії – агоністи ІІ-імідазолінових рецепторів (моксонідин), на відміну від клофеліну, не мають виражених побічних ефектів (синдрому відміни, седативного ефекту). Крім того, дана група препаратів зменшує інсулінорезистентність тканин, а також здатна стимулювати секрецію інсуліну β-клітинами підшлункової залози [7]. Можна чекати, що з часом агоністи ІІ-імідазолінових рецепторів будуть включені в перелік антигіпертензивних препаратів першого ряду.

Проте, за допомогою монотерапії рідко вдається досягнути цільового рівня артеріального тиску у хворих цукровим діабетом. У таких випадках для досягнення поставленої мети показано призначення комбінації декількох антигіпертензивних препаратів різних груп. З нашого погляду до найбільш ефективних комбінацій при лікуванні артеріальної гіпертензії при цукровому діабеті відноситься поєднання інгібітора АПФ та діуретика (індапаміду); інгібітора АПФ та антагоніста кальцію (з групи верапамілу, дилтіазему чи дигідропіридинів тривалої дії); діуретика (індапаміду) та антагоніста кальцію; β-адреноблокаторів (кардіоселективних в невисоких дозах чи небіволол) та дигідропіридинів похідних [6, 7]. При необхідності комбінації трьох антигіпертензивних препаратів раціональним є поєднання інгібітора АПФ, антагоніста кальцію та діуретика.

**Висновки.** Одним із реальних чинників продовження тривалості та покращення якості життя хворих на цукровий діабет шляхом профілактики, сповільнення прогресування та попередження сер-

цево-судинних ускладнень є корекція рівня артеріального тиску за допомогою постійної антигіпертензивної терапії до досягнення та утримання індивідуально-цільового рівня артеріального тиску (АТ):

цукровий діабет без протеїнурії – рівень АТ менше 130/85 мм рт. ст.;

цукровий діабет з протеїнурією – рівень АТ менше 125/75 мм рт. ст.;

цукровий діабет з хронічною нирковою недостатністю – рівень АТ менше 125/75 мм рт. ст.;

З цієї метою, на нашу думку, при виборі антигіпертензивних препаратів перевагу слід віддавати інгібіторам ангіотензинперетворюючого ферменту та антагоністам кальцію. В свою чергу, не призначати тіазидові діуретики та β-адреноблокатори (неселективні чи кардіоселективні у високих дозах). При необхідності призначення діуретиків перевагу віддавати тіазидоподібним (індапамід), а при необхідності призначення β-адреноблокаторів – кардіоселективним з вазодилатуючими властивостями за рахунок синтезу оксиду азоту в ендотелії судин (небіволол).

Успішний контроль рівня артеріального тиску у даного контингенту хворих дозволить запобігти швидкому прогресуванню судинних ускладнень цукрового діабету, продовжити тривалість життя та покращити його якість.

Ми вважаємо, що з особливостями антигіпертензивної терапії при цукровому діабеті 2 типу повинні бути обізнані дільничні терапевти (сімейні лікарі), кардіологи, ендокринологи.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Моисеев В.С., Ивлева А.Я., Кобалава Ж.Д. Гипертония, сахарный диабет, атеросклероз – клинические проявления метаболического синдрома X. Перспективы фармакологической коррекции // Вестник Рос. Академии мед. наук. – 1995. – №5. – С.15–18.
2. Нетяженко В.З., Пленова О.М. Сучасні підходи до класифікації артеріальної гіпертензії // Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія. – 1997. – №2. – С.101–108.
3. Нетяженко В.З. Діуретики // Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія. – 1997. – №2. – С.124–127.
4. Нетяженко В.З., Батушкін В.В. Бета-адреноблокатори // Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія. – 1997. – №2. – С.128–137.
5. Нетяженко В.З., Мальчевська Т.Й. Інгібітори АПФ // Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія. – 1997. – №2. – С.137–140.
6. Нетяженко В.З., Лапшин О.В. Комбінована терапія артеріальної гіпертензії // Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія. – 1997. – №2. – С.160–170.
7. Шестакова М.В. Проблема артериальной гипертонии при сахарном диабете // Кардиология. – 1999. – №6. – С.59–65.

## SUMMARY

### PECULIARITIES OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS OF THE SECOND TYPE

**Bletska M.M., Rishko O.A., Fatula M.I.**

The problems of pathogenesis and modern principles of treatment of arterial hypertension in patients with diabetes are elucidated by the authors of article. At the necessity of taking medicine without negative influence on carbohydrate and lipid metabolism with the cardio- and nephro-protective action and positive influence on a function of endotelium of the bloodvessels by the patients with diabetes has been pointed out.

**Key words:** arterial hypertension, diabetes mellitus, antihypertensive therapy