Клинико-инструментальное обоснование выбора терапии артериальной гипертензии при сахарном диабете

Проф. И.П. ТАТАРЧЕНКО[1], д.м.н. Н.В. ПОЗДНЯКОВА[1,2]*, к.м.н. А.Г. МОРДОВИНА [1,2]

The clinical and instrumental rationale for the choice of therapy of arterial hypertension in the patients presenting with diabetes mellitus

I.P. TATARCHENKO,N.V. POZDNYAKOVA, A.G. MORDOVINA

[1]ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» МЗ РФ;[2] ФГБУЗ «Медико-санитарная часть №59» ФМБА России, Пенза

У больных сахарным диабетом основной причиной высокой инвалидизации и смертности являются кардиоваскулярные нарушения. Цель — оценка клинических и гемодинамических показателей при лечении артериальной гипертензии антагонистом рецепторов ангиотензина II (АРА) олмесартаном у больных сахарным диабетом 2-го типа при диастолической сердечной недостаточности. В исследование включены 56 больных (26 мужчин и 30 женщин), средний возраст — 58,2±5,3 года. Курсовая терапия олмесартаном (кардосал) через 40 нед обеспечивала положительную динамику структурно-геометрических показателей левого желудочка и показателей его диастолической функции, равно как и улучшение вазомоторной функции эндотелия артерий.

Ключевые слова: сахарный диабет, антагонисты рецепторов ангиотензина.

Cardiovascular disorders are the main cause of high disability and mortality rates among the patients with diabetes mellitus. The objective of the present work was to estimate the clinical and hemodynamic characteristics during the treatment of arterial hypertension with the use of *olmesartan* (hypertension/angiotensin II receptor *antagonist, ARA*) in the patients with type 2 diabetes mellitus suffering diastolic heart failure. The study included 56 patients (26 men and 30 women) of the mean age 58.2±5.3 years. They were given a course of olmesartan (cardosal) therapy 40 weeks in duration. This treatment was shown to result in positive dynamics of structural and geometric characteristics of the left ventricle and its diastolic function in conjunction with the improvement of the vasomotor function of arterial endothelium.

Key words: diabetes mellitus, angiotensin II receptor antagonists.

До 80% больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) страдают артериальной гипертензией (АГ), что связывают с инсулинорезистентностью, которая клинически может дебютировать повышением уровня артериального давления (АД) [1]. Сочетание гипергликемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности является пусковым механизмом активации окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции, ускоряет развитие и прогрессирование заболеваний, связанных с атеросклерозом и занимающих ведущее место среди причин смертности населения в индустриально развитых странах [2]. К ранним маркерам поражения миокарда при АГ относится диастолическая дисфункция левого желудочка (ДД ЛЖ). Именно диастолическая функция миокарда определяет функциональный резерв сердца и толерантность к нагрузкам [3], и ее снижение повышает риск сердечно-сосудистых осложнений; прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) возможно при наличии нормальной фракции выброса ЛЖ. Сочетание АГ и СД диктует необходимость выяснения процессов, влияющих на ремоделирование миокарда и обмен веществ.

Мы оценивали клинические и гемодинамические показатели при лечении АГ антагонистом рецепторов ангиотензина II (АРА) олмесартаном у больных СД2 с диастолической сердечной недостаточностью.

Материал и методы

В открытом контролируемом исследовании наблюдали 56 больных (26 мужчин и 30 женщин) с признаками ХСН I—II функционального класса (ФК) по классификации NYHA и нарушением диастолической функции ЛЖ по типу аномальной релаксации при фракции выброса ЛЖ более 50%. Средний возраст больных — 58,2±5,3 года. Обязательным условием включения было наличие СД2 длительностью не более 15 лет с момента установления диагноза на фоне приема пероральных сахароснижающих препаратов. Критерии исключения: АГ 3-й степени (АД выше 180/110 мм рт.ст.); наличие клапанных пороков сердца, наличие хронической печеночной и почечной недостаточности, наличие инфаркта миокарда или мозгового инсульта давно-

© Коллектив авторов, 2012

*e-mail: pozdnyakova-n-v@rambler.ru

стью менее 2 лет. От каждого пациента было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, утвержденным решением локального этического комитета. Клиническая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

Лекарственная терапия включала антиагреганты и статины в целевых дозах, пероральные сахароснижающие препараты. После 2-недельного периода «вымывания препаратов» (если больные постоянно принимали ингибиторы АПФ или АРА), в комплекс лечения включали олмесартана медоксомил (кардосал). Начальная доза составляла 20 мг однократно в сутки, контроль дозы проводили каждые 2 нед с коррекцией на 4-й и 8-й нед лечения. С 10-й по 40-ю неделю курсовой терапии у 7 пациентов суточная доза препарата составила 10 мг, у 25 — 20 мг, 24 больным дополнительно добавляли тиазидный диуретик (гидрохлортиазид) в дозе 12,5 мг (использовали кардосал плюс). Эффективность лечения контролировали по динамике клинических и гемодинамических показателей, морфофункциональных параметров левых камер сердца, показателей вазомоторной функции эндотелия артерий. Клинико-инструментальные исследования проводили исходно, на 10-й неделе и в конце 40-недельного периода лечения.

Таблица 1. **Клиническая характеристика пациентов**

Показатель	Больные СД2 (n=56)
Мужчины/женщины	26/30
Возраст, годы	58,2±5,3
Курение (n)	32
ИМТ, кг/м^2	33,1±1,2
Артериальная гипертензия, степень (n/%):	
I	35/62,5
II	21/37,5
Стабильная стенокардия напряжения (n):	
I ФК	10
II ФК	30
III ФК	16
Отягощенный наследственный анамнез:	
по СД (n/%)	48/85,7
по ССЗ (n/%)	50/89,3
Длительность заболеваний, годы:	
АГ	12,5±3,4
СД	7,6±3,2
ИБС	5,4±2,5
Гипердислипидемия[1] (n/%)	53/94,6
Признаки ХСН (n):	
I ФК	20/35,7
II ФК	36/64,3

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, [1] — общий холестерин более 5,0 ммоль/л и/или холестерин липопротеинов низкой плотности более 3 ммоль/л при холестерине липопротеинов высокой плотности менее 1 ммоль/л; n — абсолютное число лиц, имеющих данный показатель; % — число лиц, имеющих данный показатель, от общего числа лиц, включенных в исследование.

Эхокардиографию выполняли на аппарате SonoAce X8 («Medison») с использованием режимов цветного допплеровского картирования, тканевого допплера, импульсного и непрерывноволнового допплеров. Изучали структурно-геометрические показатели левого желудочка (ЛЖ). Типы ремоделирования ЛЖ классифицировали на основе показателей относительной толщины стенки (ОТС ЛЖ) и индекса массы миокарда (ИММ ЛЖ) [4]. Диастолическую функцию левого желудочка (ДФ ЛЖ) оценивали по показателям трансмитрального диастолического потока (ТМДП). При тканевой допплерографии оценивали максимальные скорости движения фиброзного кольца митрального клапана: S' (см/с) — пиковую систолическую скорость; E' (см/с) — пиковую скорость раннего диастолического расслабления; A' (см/с) — пиковую скорость в фазу систолы предсердий, отношение E'/A'.

Для оценки вазомоторной функции (ВФ) эндотелия артерий использовали пробу с реактивной гиперемией — определение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) по методу D. Celermjaer, K. Sorensen [5]; прирост диаметра ПА менее 10% расценивали как нарушение ВФ.

При суточном мониторировании АД (СМАД) с использованием аппарата ТМ-2425/ТМ-2025 (AND) учитывали усредненные значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) за три временных периода: суточный ($САД_{сут}$, $ДАД_{сут}$), дневной ($САД_д$, $ДАД_д$) и ночной ($САД_н$, $ДАД_н$); «нагрузку давлением» по индексу времени (ИВ); вариабельность АД (ВАР); скорость утреннего подъема САД и ДАД. При анализе суточного ритма определяли степень ночного снижения (СНС) АД.

При оценке углеводного обмена определялись уровень гликемии натощак в капиллярной крови с использованием глюкозооксидазного метода, а также постпрандиальной (через 2 ч после еды) гликемии на каждом визите, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}, %) — исходно и через 12 и 40 нед наблюдения. Уровень гликированного гемоглобина определяли методом жидкостной катионообменной хроматографии под низким давлением в автоматическом анализаторе Diastat («Bio-Rad»). Липидный спектр крови исследовали анализатором Metrolab-2300 («Metrolab»). Оценивали уровни общего холестерина (ОХС, ммоль/л), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП, ммоль/л), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП, ммоль/л), триглицеридов (ТГ, ммоль/л).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы Microsoft Office Excel 7.0; данные представлены в виде $M\pm m$. Сравнение переменных проводилось с применением

критерия χ^2, коэффициента парной корреляции Пирсона (r), использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (R). Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

В **табл. 2.** и **3** представлены результаты функциональных исследований — исходные и полученные через 40 нед лечения.

При оценке суточного ритма АД патологический профиль выявлен у 89,3% больных, из них физиологическое снижение уровня АД в ночное время («нон-диппер») отсутствовало у 75% пациентов. Случаи извращенного суточного ритма АД с преимущественно ночной гипертензией отмечены в 8 (14,3%) наблюдениях. Исходно у больных выявлены повышенные значения среднесуточных САД и ДАД и скорости утреннего подъема АД при выраженных колебаниях гипертензии за сутки.

Анализ ОТС ЛЖ и ИММЛЖ позволил определить наличие эксцентрического ремоделирования ЛЖ у 14 (25%) больных, концентрического ремоделирования ЛЖ — у 21 (37,5%) больного, концентрической гипертрофии ЛЖ — у 19 (33,9%), нормальная геометрия ЛЖ отмечена лишь у 2 (3,6%). Установлена корреляционная связь между недостаточной степенью ночного снижения АД и ИММЛЖ (R=0,64, $p<0,03$) и ОТС ЛЖ (R=0,59, $p<0,02$), что указывает на значение нарушений суточного профиля АД при формировании гипертрофии ЛЖ у больных СД2. Подтверждением этого может служить связь между индексом времени гипертензии (по $ДАД_{сут}$) и соотношением E/A (R=0,63, $p<0,02$), IVRT (R=0,58, $p<0,02$).

При анализе основных показателей диастолической функции и отдельных параметров, отражающих процесс ремоделирования ЛЖ, установлены обратные связи: между соотношением E/A и ИММЛЖ (R=–0,57; $p<0,04$), E/A ОТС ЛЖ (R=–0,62; $p<0,02$); E'/A' и ИММ ЛЖ (R=–0,65; $p<0,03$), E/A ОТС ЛЖ (R=–0,69; $p<0,03$).

Заслуживают внимания результаты определения ЭЗВД ПА. У всех пациентов диагностирована вазомоторная дисфункция эндотелия, индуцированная напряжением сдвига. Диаметр ПА после снятия манжеты в целом по группе увеличивался лишь на 3,7±1,1% от исходного. При этом у 30 (53,6%) больных выявлено нарушение вазомоторной функции эндотелия в виде недостаточного вазодилатирующего эффекта, т.е. менее 10% от исходного, у 15 (26,8%) — в виде отсутствия прироста диаметра пле-

Таблица 2. **Динамика показателей суточного мониторирования артериального давления на фоне терапии**

Показатель	Исходно	Через 40 нед терапии
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	151,4±8,3*	129,1±3,3
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	89,3±6,7*	78,2±4,1
Суточная вариабельность САД, мм рт.ст.	20,8±2,8*	14,5±1,9
Суточная вариабельность ДАД, мм рт.ст.	15,4±2,3*	9,9±1,1
Индекс времени гипертензии САД за 24 ч, %	79,6±4,8*	27,3±4,5
Индекс времени гипертензии ДАД за 24 ч, %	66,7±3,4*	23,8±3,6
Скорость утреннего подъема САД, мм рт.ст./ч	29,5±3,8	11,9±1,7
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт.ст./ч	17,9±4,1	7,6±2,6

Примечание. * — $p<0,05$ — между значениями данных до и после лечения.

Таблица 3. **Динамика показателей эхокардиографии у больных на фоне терапии**

Показатель	Исходно	Через 40 нед терапии	*p*
КДО, мл	168,8±6,2	149,7±4,1	0,041
КСО, мл	68,1±3,1	61,4±2,9	0,043
ФВ, %	55,6±2,5	60,3±1,6	0,027
ΔS, %	31,7±0,9	35,4±0,8	0,036
ОТС ЛЖ	0,46±0,08	0,42±0,05	0,039
ИММ ЛЖ, г/м^2	126,4±5,7	117,8±4,5	0,026
E/A	0,76±0,1	1,18±0,09	0,042
IVRT, мс	98,9±8,7	79,2±2,9	0,02
DT, мс	227±12,6	179±7,2	0,03
E'/A'	0,83±0,09	0,97±0,1	0,048

Примечание. КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ФВ — фракция выброса, ΔS — фракция систолического укорочения переднезаднего размера левого желудочка, ОТС ЛЖ — относительная толщина стенок левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, IVRT — время изоволюметрического расслабления левого желудочка, DT — время замедления раннего диастолического наполнения.

чевой артерии и у 11 (19,6%) — в виде патологической вазоконстрикции.

На фоне лечения олмесартаном у больных отмечено значимое снижение офисного САД и ДАД, причем целевой уровень САД достигнут у 94,6% больных, а ДАД — у 93% (p<0,05). Через 40 нед терапии выявлено снижение среднесуточных САД и ДАД при уменьшении их вариабельности в течение суток (p<0,05). Утренний подъем САД уменьшился на 49%, ДАД — на 51,4% при снижении скорости утреннего подъема САД на 69% и ДАД на 62,9% (p<0,03).

Улучшение показателей АД сопровождалось изменением суточного профиля АД. Нормальная величина суточного индекса отмечена у 29 (51,8%) пациентов, уменьшилось число «нон-дипперов» до 27 (48,2%) пациентов, не было зафиксировано ни одного случая с преимущественно ночным повышением АД.

Пробы с реактивной гиперемией свидетельствовали об улучшении сосудодвигательной функции, индуцированной напряжением сдвига, с приростом ЭЗВД с 3,7±1,1 до 7,2±1,1%. Уменьшилось количество больных с нарушением ВФ эндотелия до 46,4%; количество лиц с патологической вазоконстрикцией/отсутствием вазодилатации при выполнении пробы с реактивной гиперемией уменьшилось до 21,4%.

Отмечена положительная динамика показателей, характеризующих процесс ремоделирования ЛЖ с увеличением ФВ на 5,4% и ΔS — на 6,2% (p<0,05). Отмечено снижение IVRT на 25% и DT — на 13,9% с приростом соотношения E/A на 23% и E'/A' — на 14%.

Терапия олмесартаном не изменяла уровень глюкозы крови натощак (исходно и через 30 нед, 7,6±0,7 и 7,3±0,6 ммоль/л; p>0,05); постпрандиальный уровень гликемии также снизился незначительно (8,83±0,5 и 8,5±0,61 ммоль/л; p<0,05) при отсутствии динамики гликированного гемоглобина (7,7±0,4 и 7,2±0,35%; p>0,05). Исходно у 94,6% больных СД2 регистрировалась дислипидемия. На фоне курсовой терапии олмесартаном через 30 нед отмечалась слабо положительная динамика показателей липидного обмена со снижением общего ХС на 21%, ТГ на 17%, ХС ЛПНП на 19%, увеличением ХС ЛПВП на 22% (p<0,05).

Макрососудистые осложнения, обусловленные метаболическими сдвигами, приводя к прогрессированию атеросклероза и сердечно-сосудистым катастрофам, представляют серьезную медико-социальную проблему [7]. Известно, что гиперинсулинемия у больных СД2 активирует ряд механизмов, способствующих повышению тонического напряжения сосудистой стенки. При инсулинорезистентности активируется симпатическая нервная система, что сопровождается повышением контрактильности гладкомышечных клеток сосудов. При этом повышена чувствительность к ангиотензину II и норадреналину, оказывающим сосудосуживающее действие. Эти механизмы объясняют выявленные в данном исследовании у больных СД2 нарушения вазомоторной функции эндотелия, особенности суточного профиля АД в виде недостаточного снижения показателей АД в ночные часы, повышение степени и скорости утреннего подъема АД.

При СД2 обнаружен специфический механизм активизации тканевой ренин-ангиотензиновой системы (РАС): в условиях инсулинорезистентности не происходит подавление инсулином глюкозо-стимулируемой экспрессии гена ангиотензиногена, что приводит к усилению секреции ангиотензиногена и формированию ангиотензиновых пептидов [8]. Повышение уровня тканевого миокардиального ангиотензина II через воздействие на AT_1-рецепторы приводит к пролиферации фибробластов, усилению продукции коллагена, нарастанию жесткости ЛЖ и уменьшению его способности к расслаблению, что способствует формированию диастолической дисфункции ЛЖ [9]. Поэтому при оценке процесса ремоделирования ЛЖ должны учитываться не только его структурно-геометрические показатели, но и степень нарушения диастолической функции. Исключить ремоделирование ЛЖ в судьбе больного СД2 невозможно, однако определенные усилия в терапии АГ должны быть направлены, в том числе и на замедление развития гипертрофии ЛЖ и диастолической дисфункции.

Улучшение ДФ ЛЖ мы связываем со сложными механизмами регуляции циркадной вариабельности АД, снижением АД и уменьшением постнагрузки. Активность локальных ренин-ангиотензиновых систем и альтернативных путей превращения ангиотензина-II вносит решающий вклад в поддержание высокого уровня АД и поражение органов-мишеней у больных с АГ. Специфическая блокада AT_1-рецепторов обеспечивает не только желаемый антигипертензивный эффект, но и органопротективный за счет стимуляции AT_2-рецепторов, что способствует вазодилатации и ослаблению пролиферативного действия ангиотензина II в отношении клеток сосудов и сердца, обеспечивает снижение пред- и постнагрузки, уменьшается диастолический стресс миокарда ЛЖ, увеличивается податливость миокарда [10].

Назначая АРА, мы рассчитывали не только на гипотензивный эффект, который достигается при блокаде плазменной РАС, но и на органопротекторные свойства препарата, проявляющиеся при его длительном применении. Особенности действия антагонистов AT_1–рецепторов у лиц с нарушениями углеводного обмена позволяют считать эти препараты средством выбора. Длительное применение антагониста AT_1-рецепторов олмесартана не ухудшает

показателей углеводного обмена и положительно влияет на липидный профиль.

Заключение

При СД2 основные патогенетические механизмы формирования диастолической дисфункции ЛЖ и нарушения вазомоторной функции сосудистого эндотелия связаны с развитием центральной гиперсимпатикотонии и активизацией тканевой РАС под воздействием инсулинорезистентности, компенсаторной гиперинсулинемии и гипергликемии. При профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных СД главная задача — снижение центральной гиперсимпатикотонии и уменьшение активации тканевой РАС. Курсовая терапия олмесартаном (кардосал) за 30 нед обеспечивает положительную динамику структурно-геометрических параметров ЛЖ, показателей диастолической функции (не угнетая сократительную способность миокарда) и вазомоторной функции эндотелия артерий, снижая тем самым ишемии миокарда.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова

Сбор и обработка материала — А.Г. Мордовина, Н.В. Позднякова

Статистическая обработка данных — А.Г. Мордовина, Н.В. Позднякова

Написание текста — Н.В. Позднякова, А.Г. Мордовина

Редактирование — И.П. Татарченко

Конфликт интересов и финансовая заинтересованность авторов отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М: МИА 2006.
2. *Basta G., Del Turco S., De Caterina R.* Advanced glycation endproducts: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. Recenti Prog Med 2004; 95: 67—80.
3. *Grewal J., McCully R.B., Kane G.C., Ommen S.R.* Left ventricular function and exercise capacity. JAMA 2009; 301: 286—294.
4. *Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. Koren M.I, Mensah G.A.* Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 1550—1558.
5. *Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I. Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111—1115.
6. *Velliquette R.A., Ernsberger P.* Contrasting metabolic effects of antihypertensive agents. J Pharmacol Exp Ther 2003; 307: 1104—1111.
7. *Дедов И.И., Александров А.А.* Сахарный диабет и антагонисты АТ1-рецепторов: в поисках золотого ключика. Рус мед журн 2005; 11: 11—16.
8. *Ohara T., Little W.*C. Evolving focus on diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease. Curr Opin Cardiol 2010; 25: 6: 613—621.
9. *Paulus W.J.* Novel strategies in diastolic heart failure. Heart 2010; 96: 14: 1147—1153.
10. *Scheen A.J.* Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomized clinical trials. Diabet Metab 2004; 30: 487—496.