

Какво е най-ефективното повлияване на хипертонията при диабет?

Проф. Лайънел Опи, ДМ
Университет на Кейптаун, ЮАР

Повече от половината от пациентите, страдащи от диабет тип 2, особено жени, около 50-годишна възраст вероятно страдат и от хипертония, надвишаваща приетите днес гранични стойности 130/85 mmHg. Етиологията му е многофакторна, включваща и инсулиновата резистентност, която е тясно свързана с развитието на затлъстяване, само по себе си рисков фактор за хипертония. В първичното лечение се включва промяна в начина на живот (назначаване на физически упражнения, понижаване на телесното тегло, отказване от тютюнопушене). В повечето случаи се добавя и медикаментозна терапия. Предпочитани медикаменти са инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим с дългосрочно действие поради благоприятния им ефект по отношение на тежките сърдечно-съдови инциденти, ренопротективните им ефекти и повишаване на качеството на живота. Често те се комбинират с диуретици в ниски дози или калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип. Протеинурията изисква дори по-стриктен контрол на кръвното налягане (125/75 mmHg). Приложението на статини също може да има благоприятни ефекти дори при средни начални нива на холестерола.

Според новите данни от три обширни проучвания енергичното лечение на хипертонията при диабетици може значимо да понижи честотата на фаталните инциденти. Това означава, че все повече кардиолози и лекари, занимаващи се с проблемите на хипертонията, ще се срещат с диабетици. Наличието на диабет силно повишава сърдечно-съдовия риск, особено при комбинацията с хипертония. Препоръчаните терапевтични схеми на British Joint Committees и други организации, като European Societies of Cardiology, Hypertension and Atherosclerosis, са диференцирани по отношение на пациентите с и без диабет.

Но какво представлява диабетът и какво представлява хипертонията? От значение ли е типът на диабета? Тъй като при диабетиците с хипертония преобладава диабет тип 2 (диабет на възрастните, инсулин-независим), той е предмет на разглеждане на настоящата статия.

Захарен диабет и хипертония: определения

ЗАХАРНИЯТ ДИАБЕТ И АБНОРМНИТЕ ГЛЮКОЗНИ НИВА НА ГЛАДНО

Понастоящем диагностицирането на диабета е опростено. В САЩ, според новите насоки, за нару-

шен глюкозен толеранс се приема постоянно повишеното глюкозно ниво на гладно от 110 до 125 mg/dL (6.1 до 6.9 mmol/L), а по-високите стойности се приемат за диабет. Според новото предложение на Световната здравна организация, което вероятно ще бъде прието, диабет се диагностицира при глюкозно ниво на гладно 7 mmol/L, а при стойности между 6.1 и 7.0 mmol/L се говори за гликемия, свързана с нарушен глюкозен толеранс. Ако глюкозното ниво е абнормно на втория час след проведен толерансен тест, надвишаващо 11.1 mmol/L, налице е нарушен глюкозен толеранс. Основна цел е опростяването на диагностичните критерии, които днес се базират върху нивото на глюкозата на гладно, а не толкова върху кривата на глюкозната толерантност, както преди.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗА ХИПЕРТОНИЯ

Повишение на стойностите на кръвното налягане над 140/90 mmHg се приема за хипертония от американските и международните организации. Всички организации препоръчват понижаване на стойностите на кръвното налягане под 130/85 mmHg при диабетици*. Това означава, че стойности, надвишаващи посочените, са твърде високи, и по определение указват наличието на хипертония. Данните от проучванията доказват, че при диастолно налягане 82 mmHg е понижена честотата на тежките инциденти, но все още няма данни, потвърждаващи ефекта на понижението на систолното налягане.

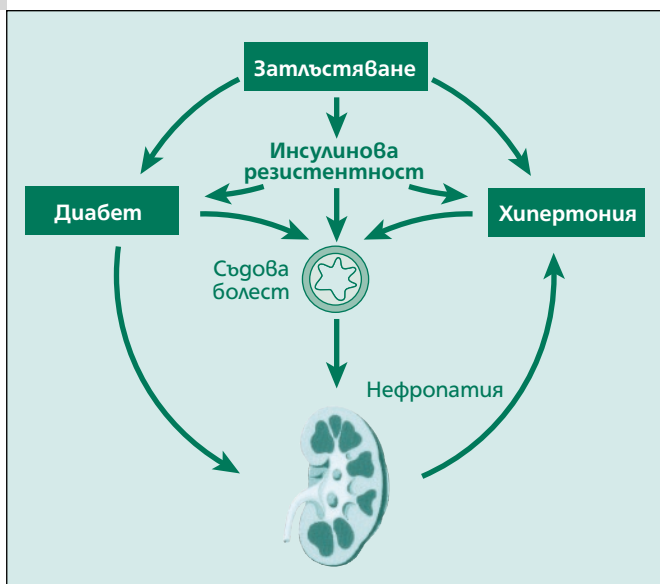
ЧЕСТОТА НА ХИПЕРТОНИЯТА ПРИ ДИАБЕТИЦИ

Според приетите критерии за наличие на хипертония, т.е. кръвно налягане, равно или надвишаващо 160/90 mmHg, сред страдащите от диабет тип 2 на средна възраст 52 години хипертония се установява при 35% от мъжете и 46% от жените. Очаква се тази честота да се повиши при новите критерии за пониски стойности, вероятно с повече от 50%. По-голямата честота при жените, дори и свързана с по-голямата честота на затлъстяване, персистира дори и след корекция за теглото. Както и при недиабетици, хипертонията е рисков фактор за развитие на коронарно артериално заболяване.

Механизми на хипертонията при диабет

Етиологията на хипертонията при диабетици често е многофакторна. При по-често срещания диабет тип 2 причини за развитието на хипертония могат да бъдат затлъстяването, инсулиновата резистентност, натриевата задръжка, неустановени бъбречни

*Според Насоките на Американската диабетна асоциация от 2002 година се препоръчва поддържане на артериалното налягане под 130/80 mmHg (бел. ред.)



Фиг. 1

увреждания, повишена периферна съдова резистентност и ендотелна дисфункция (фиг. 1). Ендотелната дисфункция хипотетично може да бъде част от механизма на порочен кръг. Инсулиновата резистентност може да предшества с повече от десет години развитието на изявен диабет тип 2. Вероятно в повечето или във всички случаи инсулиновата резистентност е тясно свързана със затлъстяването, само по себе си рисков фактор за развитие на хипертония. Механизмите на свързаната със затлъстяване хипертония включват повишен сърдечен дебит и адренергична активност. Метаболитният сърдечно-съдов синдром описва асоциацията на централно затлъстяване, хипертония, диабет тип 2 и атеросклеротично сърдеч-

но-съдово заболяване, в която ключова роля играе инсулиновата резистентност (фиг. 2).

ИНСУЛИНОВА РЕЗИСТЕНТНОСТ

Основните патофизиологични механизми на двата типа диабет са различни: диабет тип 1 е свързан с инсулинов дефицит, докато диабет тип 2 е асоцииран с хиперинсулинемия и инсулинова резистентност.

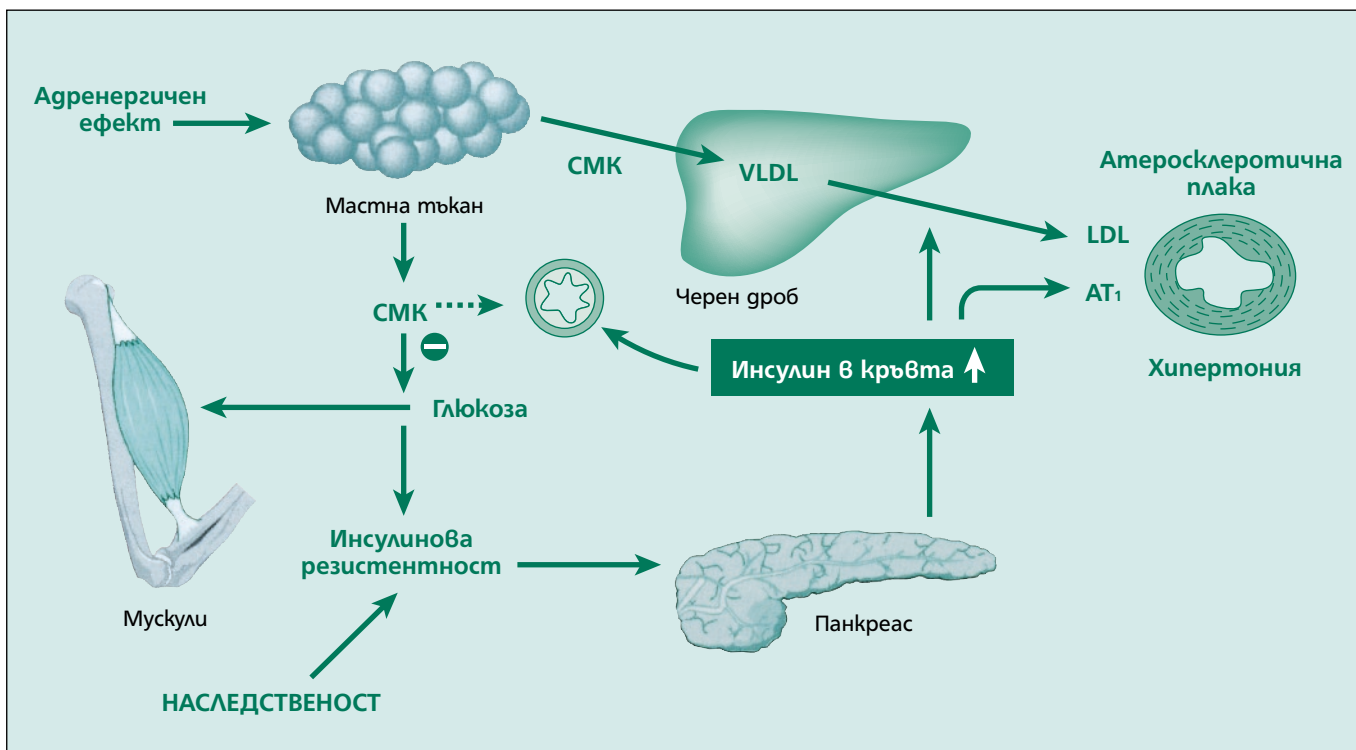
Инсулиновата резистентност има множество механизми на действие, включително недостатъчност по отношение понижението на нивата на циркуращите свободни мастни киселини до нормални нива. От своя страна свободните мастни киселини могат да провокират α_1 -адренергичен вазоконстрикторен ефект, поне при здрави доброволци. Освен това, инсулиновата резистентност редуцира кръвотока на скелетните мускули.

АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ МЕДИКАМЕНТИ

Антихипертензивните медикаменти допълнително задълбочават инсулиновата резистентност. Комбинацията от β -блокери, диуретик и хидралазин, във вариращи дози и след 9-годишен период, ускорява развитието на диабет при някои индивиди с начална инсулинова резистентност. Обратно, замяната на β -блокери с АСЕ-инхибитор може да повлияе благоприятно хипертонията, съпроводена със значима инсулинова резистентност.

ДИАБЕТНА НЕФРОПАТИЯ

Диабетната нефропатия е най-честата причина за развитие на хипертония при по-рядко срещания инсулин-дефицитен диабет тип 1. Тя допринася по различен начин за развитие на хипертония и при диабет тип 2.



Фиг. 2. СМК - свободни мастни киселини; VLDL - много-нископлътни липопротеини; LDL - нископлътни липопротеини; AT₁ - рецептор за ангиотензин II.

Немедикаментозно лечение за всички

ПРОМЯНА В НАЧИНА НА ЖИВОТ

Често е необходима пълна промяна на начина на живот при диабет тип 2, свързан със затлъстяване. Концепцията за инсулиновата резистентност определя лечението на хипертонията, тъй като немедикаментозното лечение потенциално подобрява инсулиновата чувствителност.

Физически упражнения

Физическите упражнения подобряват инсулиновата чувствителност. Мускулната активност повишава транспорта на глюкоза към чернодробните клетки. Известно е, че физическите упражнения понижават кръвното налягане при хора, не страдащи от диабет. Понижената физическа активност днес се смята за рисков фактор за развитие на коронарна болест на сърцето, която, както е известно, е сериозно усложнение на диабета. Липсата на физическа активност може да бъде рисков фактор за преждевременна смърт при диабетици. По такъв начин редовните аеробни физически упражнения имат двойно по-важна значимост. Препоръчва се 15-минутно тичане или бързо ходене в продължение на 30 минути дневно. В програмите за комплексно повлияване се предвиждат леки до средно тежки физически упражнения с минимална продължителност 30 минути, 3 до 5 пъти седмично.

Тютюнопушене

24-часовите стойности на кръвното налягане при тютюнопушачи, страдащи от диабет тип 1, са по-високи спрямо стойностите при непушачи. Няма данни за пациентите, страдащи от диабет тип 2. Асоциацията на диабет с тютюнопушене е причина за възникване на ендотелна дисфункция, така че не са необходими специфични експериментални данни, за да бъде прекратено тютюнопушенето.

Диета

При диабетици контролът на кръвната захар може да бъде подпомогнат с приема на храни, богати на комплексни въглехидрати – плодове, зеленчуци, и фибри.

Ограничаване на натриевия прием

Тази стъпка изглежда логична. При диабетици е повишена натриевата задръжка. При възрастни пациенти с хипертония съществува тенденция за задръжане на течности, дори при отсъствие на диабет. По такъв начин ограничаването на натриевия прием може да има специфични благоприятни ефекти при възрастни диабетици (тази препоръка не е подкрепена от налични данни).

Отслабване

Важно при пациентите, не страдащи от диабет, отслабването е с двойно по-голяма значимост при диабетици, където то е механизъм на контрол върху диабета. Затлъстяването и физическата неактив-

ност са част от картината на диабет тип 2. Дори малката загуба на тегло при диабетици може да подобри нивото на кръвното налягане и контролът върху кръвната захар. Свърхамбициозните цели на някои лекари могат да окажат обратен ефект в това отношение.

Многофакторно повлияване

В идеалния случай по-горе посочените препоръки трябва да бъдат изпълнявани комплексно заедно със строг контрол върху диабетното състояние чрез мониториране на кръвното ниво на глюкозата на гладно или нивото на хемоглобин A_{1c}.

Медикаментозно понижаване на кръвното налягане

ИМА ЛИ ЗНАЧЕНИЕ КАК ЩЕ БЪДЕ ПОСТИГНАТО Понижението на кръвното налягане?

Основна цел е понижението на кръвното налягане, особено на диастолното – под 85 mmHg, в идеалния случай до 82 mmHg. Тази стойност е изведена от експериментални данни и трябва да се счита за сигурна, но не е изключена възможността за по-благоприятни ефекти при по-ниски стойности на кръвното налягане. По отношение на стойностите на систолното налягане според множество ръководства желаната стойност варира между 130 и 135 mmHg. Според United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) желаната стойност е 144 mmHg. **За постигането на строг контрол почти винаги е необходимо назначаването на повече от един медикамент при повечето диабетици с хипертония – до три в проучването UKPDS и повече от три препарата в проучването Hypertension Optimal Treatment (HOT). Но коя е оптималната стартова терапия?**

АРГУМЕНТИ ЗА НАЗНАЧАВАНЕТО НА АСЕ-ИНХИБИТОР КАТО МЕДИКАМЕНТ НА ПЪРВИ ИЗБОР

Съществуват няколко аргумента в полза на назначаването на АСЕ-инхибитор като началната терапия на хипертония при диабетици: 1) мощно протективно действие при пациенти с висок риск за развитие на сърдечно-съдов инцидент, включително пациенти с диабет и хипертония, което е потвърдено от проучването Heart Outcomes Prevention Study (HOPE) – понижаване на риска от развитие на сърдечно-съдова смърт, миокарден инфаркт или инсулт с 25% при диабетици с хипертония; 2) множество данни за ренпротективните ефекти на АСЕ-инхибиторите при диабетици с макропротеинурия и с микропротеинурия, както и при микроалбуминурия, а така също и при недиабетна нефропатия; 3) повишение на качеството на живот, по-значимо при АСЕ-инхибиторите спрямо другите медикаменти – намаляване на еректилната дисфункция (не съществуват специфични данни за диабетици); 4) възможна протекция по отношение възникването на диабетна нефропатия или напредваща ретинопатия.

Обратно, при пациентите, при които за 9-годишен период е прилагана "старата" терапия от β-блокери, тиазиди или хидралазин, или комбинация от тях, се на-

блюдава повишена заболяемост от диабет.

Поради посочените причини авторът предлага АСЕ-инхибиторите като медикамент на първи избор за лечение на диабетната хипертония. АСЕ-инхибиторите се препоръчват като медикаменти на първи избор при диабетна хипертония и от работната група към American National High Blood Pressure Education Program. Дори при липсата на изявена хипертония (начална хипертония със стойности около 145/150/85-86 mmHg), стриктното мултифакторно повлияване, включващо медикация с АСЕ-инхибитор, подпомага профилактиката на усложненията на диабета – нефропатия, ретинопатия, вегетативна невропатия, а така също и сърдечно-съдови инциденти, което бе доказано от екипа на Parving.

Още веднъж трябва да се подчертае, че приемането на новите стандарти за ниски стойности на кръвното налягане, предлагани от международните организации и експерименталните данни, често ще налага назначаването на комбинирана терапия. АСЕ-инхибиторът трябва да бъде част от началната комплексна терапия. Според автора **идеалната комбинация включва АСЕ-инхибитор и нискодозов диуретик или калциев антагонист**. Въпреки че и двете комбинации бяха използвани в проучванията UKPDS и HOT, предстои да бъде потвърдено тяхното предимство в сравнение с групи медикаментозни комбинации.

β-БЛОКЕРИТЕ: ИЗЕНАДВАЩ РЕЗУЛТАТ

Тези медикаменти се смятат за по-малко желани в терапията на диабетната хипертония поради риска от повишение на глицеролизния интолеранс и задръбочаване на хипогликемията. В дългосрочно проследяване на проучването UKPDS върху пациенти с диабет тип 2, приемащи сарторил или atenolol, бяха установени подобни по мощност антихипертензивен ефект и редуция на честотата на тежките инциденти. Трябва да припомним, че β-блокери са мощни супресори на ренин-ангиотензиновата система, подобно на АСЕ-инхибиторите. Обаче: 1) бе установен понижен контрол върху кръвнозахарното ниво в групата с atenolol, демонстрирано чрез необходимост от по-високи дози на оралните антидиабетни медикаменти; 2) беше установена по-висока честота на отпадане от лечението в групата на приемащите atenolol пациенти ($p < 0.0001$) и вероятно по-голяма честота на импотенция и 3) бе установена по-ниска загуба на тегло в групата на atenolol.

В проучването UKPDS бе използван АСЕ-инхибиторът сарторил, който притежава краткотрайно действие с риск за възникване на rebound-активация на ренин-ангиотензиновата система между приема на отделните дози, без добри характеристики в повлияването на недиабетната хипертония при еднократен или двукратен дневен прием. Авторът предлага АСЕ-инхибиторите, особено тези с дълготраен ефект, като медикаменти на първи избор в терапията на диабетната хипертония, въпреки че тази препоръка е подкрепена само от косвени данни.

ДИУРЕТИЦИ

При пациентите с хипертония без диабет само нискодозовите диуретици (но не и вискодозовите) подобряват коронарната болест на сърцето и регу-

лират общата смъртност. При пациенти от бялата раса, страдащи от хипертония, лекувани с диуретици или комбинация от диуретици и β-блокери, бяха установени по-високи нива на глюкозата и инсулина след глюкозно обременяване, особено при комбинирана терапия. Тези данни могат да обяснят асоциацията на комбинираното лечение с тези медикаменти и повишената честота на възникване на захарен диабет. Трябва да бъде отбелязан фактът, че дозите на диуретиците са били високи или много високи и именно тези ексцесивни дози са свързани с повишената смъртност в едно обсервационно проучване. Терапията с нискодозови диуретици би могла да бъде базата на антихипертензивното лечение при диабетици със систолна хипертония, което бе потвърдено в проучването Systolic Hypertension in the Elderly Program (SH-EP); в това проучване бе назначена начална терапия с нискодозов диуретик, при необходимост в комбинация с atenolol или reserpine.

КАЛЦИЕВИ АНТАГОНИСТИ

При лека хипертония при диабетици АСЕ-инхибиторите се предпочитат пред калциевите антагонисти от дихидропиридинов тип. При тежка хипертония често е трудно постигането на адекватен контрол върху кръвното налягане без калциев антагонист. Обикновено е необходимо назначаването на комбинирана терапия с най-малко два, а най-често три или четири препарата. Две проучвания потвърждават високата ефективност на началната терапия с калциев антагонисти от дихидропиридинов тип при диабетна хипертония. Забележителни резултати бяха установени в диабетното проучване към SYStolic hypertension in elderly in EUROpe trial (SYST-EUR) – общата смъртност при възрастни пациенти със систолна хипертония бе редуцирана при лечение с препарата nitrendipine. Тези резултати се приемат с уговорката, че отразяват коригирания относителен риск при малка група пациенти.

Диабетна нефропатия

АНТИХИПЕРТЕНЗИВНА ТЕРАПИЯ С АСЕ-ИНХИБИТОР ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДИАБЕТ ТИП 1, СЪПРОВОДЕН С НЕФРОПАТИЯ

Хипертонията обикновено отразява диабетната нефропатия – “почти всички пациенти, страдащи от диабет тип 1 и изявена нефропатия... са хипертоници” (British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Association, British Diabetic Association). Нефропатията се дефинира от British Joint Committees чрез показателя протеинурия или загуба на протеини с урината >200 mg за 24 часа. Кръвното налягане се повишава с повишената загуба на белтък с урината.

Има ли АСЕ-инхибицията специфични предимства? Три проучвания убедително доказват, че АСЕ-инхибицията може принципно да промени протичането на бъбречното заболяване при диабет тип 1. При наличие на протеинурия е необходим стриктен контрол на стойностите на кръвното налягане под 130/80 mmHg или дори под 125/75 mmHg. В повечето случаи за постигането на такива ниски стойности е необходима полимедикаментозна терапия, включваща АСЕ-инхибитор, титриран до максимални дози.

Проучването Steno 2 доказва, че понижението на кръвното налягане при диабет тип 2 (при терапия с АСЕ-инхибитор като част от многофакторното повлияване) може да забави развитието на нефропатия. АСЕ-инхибиторът lisinopril може да редуцира албуминурията при хипертоници с диабет тип 2 в по-голяма степен спрямо β -блокера atenolol в дози със съответната мощност и хипотензивен ефект.

РЕНОПРОТЕКТИВЕН ЕФЕКТ ПРИ ЛИПСАТА НА ХИПЕРТОНИЯ

АСЕ-инхибицията специфично понижава гломерулния пермеабилитет за протеини чрез понижаване размера на селективните пори. Интересни са данните от EURODIAB Controlled trial of Lisinopril in Insulin-dependent Diabetes (EUCLID). Lisinopril бе назначен за 24-месечен период на пациенти с диабет тип 1 и микроалбуминурия, определена като уринната екскреция на албумин, надвишаваща 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ (около 30 mg дневно). В края на лечението бе установена протеинна загуба с 38.5 $\mu\text{g}/\text{min}$ по-ниска в групата на lisinopril спрямо плацебо. Понижение на протеинната загуба се наблюдава дори при начални нормални стойности на албумина в урината.

Други състояния, повлияващи лечението

ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО

Диабетиците са предразположени към коронарна болест на сърцето, както и хипертония. Хиперинсулинемията сама по себе си е независим рисков фактор за развитие на исхемична болест на сърцето. Дори повишеното кръвно ниво на глюкозата на гладно, без клинично изявен диабет, предразполага към рекурентни исхемични инциденти при пациентите, преживели миокарден инфаркт. При наличие на предшестващ миокарден инфаркт медикамент на първи избор са β -блокери поради доказаните им ефекти по отношение понижението на постинфарктната смъртност, което е потвърдено и при диабетци.

ИЗОЛИРАНА СИСТОЛНА ХИПЕРТОНИЯ ПРИ ДИАБЕТ

При диабетци с изолирана систолна хипертония (систолично кръвно налягане >60 mmHg, диастолично кръвно налягане <90 mmHg) е успешна медикаментозната терапия с диуретици и калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип (nitrendipine). Проучванията доказват редукция на честотата на възникване на инсулти, но само калциевите антагонисти от дихидропиридинов тип понижават общата смъртност. Трябва обаче да се подчертае, че не съществува директна съпоставка между ефектите на диуретиците и калциевите антагонисти при възрастни диабетци със систолна хипертония, така че не могат да бъдат дадени догматични препоръки.

ЛИПИДЕМИИ: СТАТИНИ

Агресивната употреба на статини днес се препоръчва при диабетна хиперхолестеролемия. Има осно-

вания за такова лечение на хипертонията в два аспекта. На първо място, хиперхолестеролемията предразполага към ендотелна дисфункция, която от своя страна задълбочава хипертонията. На второ място, хипертонията предразполага към развитие на коронарна болест на сърцето. Много по-често се установява наличието на хипертония при пациенти с диабет, преживели миокарден инфаркт, спрямо пациенти без диабет. Употребата на статин, напр. pravastatin, редуцира честотата на сърдечно-съдовите инциденти, дори при първоначални стойности на холестерола около средните.

ЗАСТОЙНА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Комбинацията от АСЕ-инхибитор, β -блокер и диуретик често ще бъде използвана, въпреки че ефективността ѝ не е изведена конкретно при диабетци.

ИМПОТЕНТНОСТ

Счита се, че АСЕ-инхибиторите не предизвикват еректилна дисфункция, докато β -блокери са суспектни в това отношение. В кръстосано проучване бяха сравнени ефектите на lisinopril (20 mg дневно) и atenolol (100 mg дневно) по отношение на честотата на успешни сексуални връзки. В началото на терапията и двата препарата оказаха инхибиторен ефект. При по-продължителен прием близка до нормалната функция бе възстановена в групата на пациентите, приемащи lisinopril. Следователно, сексуалната дисфункция е хронична при прием на atenolol и временна при прием на lisinopril. Тези данни са от значимост предвид известната висока честота на импотенция в диабетната популация.

Заклучение

При наличие на диабет съществуват множество предразполагащи причини за повишената честота на възникване и усложняване на хипертонията. Съвременни проучвания доказват, че активното лечение на хипертонията е в състояние да редуцира честотата на тежките инциденти при диабет тип 2. Лечението трябва да бъде базирано на промяна в начина на живот, почти винаги допълнено от медикаментозна терапия. В контролирани проучвания като начална терапия на диабетната хипертония с успех са били използвани медикаменти от всички основни антихипертензивни групи. **В зависимост от статуса на конкретния пациент, лечението може да бъде започнато с:** 1) АСЕ-инхибитор; 2) кардиоселективен β -блокер; 3) нискодозов диуретик или 4) калциев антагонист. АСЕ-инхибиторите се препоръчват като медикаменти на първи избор. С цел поддържането на ниски стойности на кръвното налягане при диабетна хипертония, достатъчно ниски, за да редуцират честотата на тежките инциденти, често е необходима комбинирана терапия, включваща два, три или дори четири препарата, единият от които АСЕ-инхибитор.

Превод: Мая Живкова