

Статья поступила в редакцию 17.10.2024 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2024-4-97-106 EDN: KVAXPH

Информация для цитирования:

Каширина Е.П., Маклакова Т.П., Каширина Е.Ж., Рыженкова Е.М. СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ УПРАВЛЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА // Медицина в Кузбассе. 2024. №4. С. 97-106.

Каширина Е.П., Маклакова Т.П., Каширина Е.Ж., Рыженкова Е.М.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия



СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ УПРАВЛЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Пандемия сахарного диабета (СД) 2 типа – это пандемия кардио-ренальных осложнений, являющихся основной причиной преждевременной смерти пациентов. Высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний при диабете обусловлена сочетанием специфических и общепопуляционных факторов риска, из которых наиболее значимыми являются артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, низкая физическая активность. Артериальная гипертензия выявляется у 60-80 % больных с СД 2 типа, при их сочетании риск сердечно-сосудистых заболеваний повышается на 75 %, что увеличивает общую заболеваемость и смертность.

Цель публикации – привлечь внимание врачей первичного звена на наиболее значимые контролируемые факторы сердечно-сосудистого риска, современные стратегии диагностики и лечения артериальной гипертензии при сахарном диабете 2 типа. Представлена характеристика основных классов антигипертензивных препаратов, их обоснованность применения у пациентов с сахарным диабетом, поэтапная интенсификация терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; артериальная гипертензия; сердечно-сосудистые риски; классы антигипертензивных препаратов; стратегия лечения

Kashirina E.P., Maklakova T.P., Kashirina E.Zh., Ryzhenkova E.M.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia

MODERN STRATEGIES FOR MANAGING ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

The Type 2 Diabetes is a pandemic of cardio-renal complications causing premature death in patients. The high incidence of cardiovascular diseases in diabetes is due to a combination of specific and general population risk factors, the most significant of which are arterial hypertension, dyslipidemia, obesity, low physical activity. Arterial hypertension is detected in 60-80 % of patients with type 2 diabetes; when combined, the risk of cardiovascular diseases increases by 75 %, which increases overall morbidity and mortality

The purpose of the publication is to attract the attention of primary care physicians to the most significant controllable cardiovascular risk factors, modern strategies for the diagnosis and treatment of arterial hypertension in type 2 diabetes mellitus. The characteristics of the main classes of antihypertensive drugs, their rationale for use in patients with diabetes mellitus, and step-by-step intensification of therapy are presented.

Key words: diabetes mellitus type 2; arterial hypertension; cardiovascular risks; classes of antihypertensive drugs; treatment strategy

Распространенность сахарного диабета (СД) в настоящее время носит характер пандемии, в том числе и в России. До 90 % случаев приходится на СД 2 типа [1, 2]. Медико-социальная значимость СД в значительной степени обусловлена потенциально опасными для жизни микро- и макрососудистыми осложнениями, а также сопутствующими заболеваниями, такими как гипертензия и дислипидемия [2]. У пациентов с СД 2 типа сердечно-сосудистый риск в два-четыре раза выше, а сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) возникают на 15 лет раньше, чем у лиц без диабета, и являются главной причиной летальных исходов [3].

Только наличие СД сокращает продолжительность жизни на 6 лет. Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе также сокращает продолжительность жизни

на 6 лет, а сочетание СД 2 типа с ИМ в анамнезе снижает ожидаемую продолжительность жизни на 13 лет – это существенная потеря лет жизни для каждого человека. Несмотря на достижения современной медицины, большинство пациентов с СД 2 типа умирают от ССЗ. По статистике каждую минуту в мире погибают 34 больных от ИМ и инсульта (ИН) ишемического генеза, за год в мире по указанным причинам умирают 18 млн. человек.

В 2030 году прогнозируют увеличение смертности до 24 млн. человек в год [4], в которые войдут и наши пациенты, не получающие адекватную терапию. Причиной высокой частоты ССЗ у пациентов с СД является сочетание общепопуляционных факторов риска (ФР) и специфических для СД. Из общих для популяции контролируемых ФР значимы

ми являются: артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ожирение, низкая физическая активность, табакокурение, гиперурикемия (с 2021 г. ESC). Общепопуляционные факторы риска ССЗ при СД 2 типа встречаются с высокой частотой: АГ у 60 %; ишемическая болезнь сердца (ИБС) у 50 %; ожирение/избыточный вес у 80 %; дислипидемия у 70 %; гиперурикемия у 40 %; хроническая болезнь почек (ХБП) у 60 % пациентов. Неконтролируемые общепопуляционные ФР (возраст, семейный анамнез по ИБС, ранняя менопауза (с 2021 г. ESC)) вносят свой вклад в развитие ССЗ. Специфическими для СД кардиоваскулярными ФР являются гипергликемия, высокий уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), гиперинсулинемия, инсулинорезистентность (ИР), микрососудистые осложнения в виде ангиоретинопатии, нефропатии, длительность СД 2 типа, возраст на момент дебюта, и они, к сожалению, имеют место у большинства пациентов. Так, по данным Федерального регистра СД только 42 % пациентов с СД 2 типа достигают и удерживают целевой уровень HbA1c менее 7 %, ИР имеется у 72-80 % больных, диабетические микроангиопатии диагностированы у 40-45 %. [6].

Управление факторами риска ССЗ начинается со стратификации риска. В общей популяции для оценки риска смерти человека от сердечно-сосудистых заболеваний в течение последних 10 лет до 2021 года применялась шкала SCORE. В 2021 г. Европейское общество кардиологов (ESC) для стратификации риска практически здоровых людей рекомендует обновить шкалу SCORE введением шкал SCORE 2 (для пациентов 40-69 лет) и SCORE-OP (для пациентов 70 лет и старше). Отличие шкал SCOR-2 и SCOR-OP от шкалы SCOR: новые шкалы учитывают десятилетний риск и риск фатальных и нефатальных событий (SCOR – только фатальных); вместо общего холестерина введен ХС-нЛПВП; расширены возрастные границы. Шкалы SCORE-2 и SCORE-OP не были предназначены для оценки риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД.

В 2023 г. эксперты ESC разработали и утвердили прогностическую шкалу SCORE-2-Diabetes для оценки 10-летнего риска сердечно-сосудистых заболеваний у людей с сахарным диабетом 2 типа. В шкалу SCORE-2-Diabetes введена дополнительная информация, включающая специфические для СД показатели: уровень HbA1c, возраст на момент постановки диагноза СД2 и рСКФ. Российские эндокринологи согласны с разработкой шкалы SCORE-2-Diabetes, внедрение ее в стандарты планируется (поскольку внедрение – это доступность).

В РФ до утверждения прогностической шкалы SCORE-2-Diabetes категорию сердечно-сосудистого риска (ССР) устанавливаем по ранее принятым критериям. С учетом наличия у пациентов с СД 2 типа множественных факторов (ССР, включающих общепопуляционные и специфические, абсолютное большинство имеет высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск. Наличие СД 2 типа автома-

тически относит пациента к категории высокого или очень высокого риска. Категория высокого ССР для пациентов с СД 2 типа означает, что 10-тилетняя заболеваемость фатальным сердечно-сосудистым заболеванием составляет от 15 % до 30 % для мужчин и от 25 % до 50 % для женщин, а категория очень высокого риска – более 30 % для мужчин и более 50 % для женщин.

При этом заболеваемость фатальными ССЗ у больных с СД 2 типа в 3-5 раз выше [5]. Стратификация ССР для пациентов СД 2 типа имеет большое практическое значение: определяет раннее применение комбинированной антигипертензивной терапии, стратегию гиполипидемической терапии с оценкой целевого уровня ХС ЛПНП; раннее выявление, следовательно, и лечение мультифокального атеросклероза (ИБС, заболевания артерий нижних конечностей, цереброваскулярную болезнь); своевременное проведение реконструктивной сосудистой хирургии; обоснование агрессивности вторичной профилактики.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И СД 2 ТИПА

СД и АГ – две взаимосвязанные патологии, которые обладают мощным взаимоусиливающим повреждающим действием, направленным сразу на несколько органов-мишеней: сердце, почки, сосуды мозга, сосуды сетчатки. При сочетании АГ и СД риск сердечно-сосудистых заболеваний повышается на 75 %, при этом повышаются общая заболеваемость и смертность. Основными причинами инвалидизации и летальности при СД 2 типа с сопутствующей АГ являются: ИБС, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, терминальная почечная недостаточность.

Повышение диастолического АД на каждые 6 мм рт. ст. увеличивает риск развития ИБС на 25 %, риск инсульта – на 40 %, скорость наступления терминальной почечной недостаточности при неконтролируемом АД повышается в 3-4 раза. [6]. Наиболее частые причины АГ при СД 2 типа: диабетическая нефропатия – 15-20 %; гипертоническая болезнь – 70-80 %; реноваскулярная – 5-10 %; эндокринного генеза – 1-3 % [2].

Диагностика и определение степени АГ у больных с СД проводится по тем же принципам, что и в общей популяции.

Определение стадий гипертонической болезни (ГБ), 2018 г.

Стадия I (неосложненная) – могут быть ФР; отсутствуют ПОМ.

Стадия II (бессимптомная) – присутствует ПОМ (одного или нескольких), или СД без поражения органов мишеней.

Стадия III (осложненная) – симптомы поражения ССЗ, ХБП 4 стадии и выше, СД 2 типа с поражением органов-мишеней.

Таким образом, у пациента с СД не устанавливается I стадия ГБ, поскольку наличие СД является основанием для определения II стадии ГБ.

Таблица 1
Классификация артериальной гипертензии по уровню АД (EHS/ESC 2018)
Table 1
Classification of arterial hypertension by blood pressure level (EHS/ESC 2018)

Категории АД	САД (мм рт. ст.)	и	ДАД (мм рт. ст.)
Оптимальное	< 120	и	< 80
Нормальное	120-129	и/или	80-84
Высокое нормальное	130-139	и/или	85-89
АГ 1-й степени	140-159	и/или	90-99
АГ 2-й степени	160-179	и/или	100-109
АГ 3-й степени	≥ 180	и/или	≥ 110
Изолированная систолическая АГ	≥ 140	и	< 90

Примечание: Если уровни САД и ДАД пациента попадают в разные категории, то диагностируется более высокая степень АГ; изолированная систолическая АГ также может подразделяться на степени в соответствии с уровнем повышения САД.

Note: If a patient's SBP and DBP levels fall into different categories, then a higher degree of hypertension is diagnosed; isolated systolic hypertension can also be subdivided into degrees according to the level of increase in SBP.

Клинические особенности АГ при СД:

- высокая соль-чувствительность и объемозависимый характер;
- раннее поражение органов-мишеней (ГЛЖ, снижение СКФ, повышение жесткости артерий);
- гипертония положения с ортостатической гипотонией (часто);
- частое формирование рефрактерной гипертонии;
- отсутствие ночного снижения уровня АД.

Для здорового человека характерно снижение ночного давления. Степень снижения ночного АД характеризует суточный индекс:

$$\text{Суточный индекс} = \frac{(\text{дневное АД} - \text{ночное АД}) * 100 \%}{\text{дневное АД}}$$

Типы суточных кривых в зависимости от величины суточных индексов:

- «Диппер» — 10-20 %,
- «Нон-диппер» — < 10 %,
- « Найт-пикер» — < 0 % — прогноз неблагоприятный (высокий риск ССО),
- «Овер-диппер» — >20 %.

Большинство диабетиков относятся к категории «нон-дипперам».

Диагностика АГ при СД

1. Клиническое измерение АД по методу Короткова офисное и домашнее. Правила измерения АД:

- после 5 минут отдыха и не ранее, чем через 1 час после употребления кофе, крепкого чая и 30 минут после курения;
- в положении сидя с опорой спины, манжетка на уровне сердца, нижний край на 2 см выше локтевого сгиба;
- нагнетание воздуха в манжетку быстро до уровня, превышающего исчезновение тонов Короткова примерно на 20 мм рт. ст.;
- скорость снижения давления в манжетке — не более 2 мм рт. ст. в сек.;
- измерения не менее 2 раз с интервалом не менее 1 мин на каждой руке; при разнице САД на двух руках более 10 мм рт. ст. следует ориентиро-

ваться на результаты измерения на руке с более высокими значениями АД; оценивают среднее значение всех измерений;

- при окружности плеча > 32 см следует пользоваться широкой манжетой;
- с целью диагностики ортостатической гипотензии у пациентов с СД рекомендовано измерять АД через 2 минуты пребывания в вертикальном положении. Снижение САД более 20 мм рт. ст. или ДАД более 10 мм рт. ст. через 2 минуты после пребывания в положении стоя свидетельствует о наличии ортостатической гипотензии.

2. Суточное мониторирование АД. Целесообразно назначать при:

- высоком нормальном АД по данным неоднократных клинических измерений с целью диагностики скрытой АГ;
- существенной разнице офисного и домашнего АД;
- подозрении на АГ «белого халата»;
- значительных колебаниях офисного АД в ходе одного или разных посещений врача;
- резистентной к терапии АГ;
- эпизодах гипотензии;
- для оценки степени снижения ночного АД;
- для оценки вариабельности АД, утреннего пика АД.

Мероприятия по изменению образа жизни

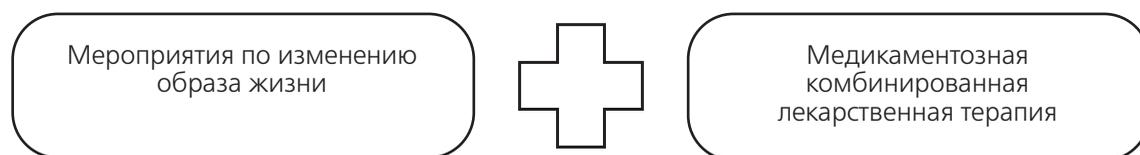
- ограничение употребления поваренной соли до 5 г в сутки;
- увеличение потребления овощей до 300 г в сутки, орехов, ненасыщенных жирных кислот (оливкового масла); низкое потребление красного мяса; потребление молочных продуктов с низким содержанием жира; употребление рыбы не реже 2 раз в неделю;
- контроль массы тела (поддерживать ИМТ 20-25 кг/м², окружность талии менее 102 см у мужчин и менее 88 см у женщин);
- употребление алкоголя не более 14 единиц в неделю для мужчин и 7 единиц в неделю для женщин (1 единица = 125 мл вина или 250 мл пива);
- отказ от курения;

Таблица 2
Определение АГ по офисным и внеофисным значениям АД (EHS/ESC 2018)
 Table 2
Definition of hypertension based on office and out-of-office BP values (EHS/ESC 2018)

Категории	САД (мм рт. ст.)		ДАД (мм рт. ст.)
Офисное АД	≥ 140	и	≥ 90
Амбулаторное АД			
Дневное (бодрствование)	≥ 135	и/или	≥ 85
Ночное (сон)	≥ 120	и/или	≥ 70
Суточное	≥ 130	и/или	≥ 80
Домашнее АД	≥ 130	и/или	≥ 85

Артериальная гипертензия и СД 2 типа Рисунок
Стратегия лечения АГ при СД
 Figure

Treatment strategy for hypertension in diabetes mellitus



- регулярные аэробные физические нагрузки по 30-40 минут 5-7 дней в неделю.

Мероприятия по изменению образа жизни у больных СД необходимо применять при любой лекарственной терапии, в отличие от пациентов с АГ без СД, которым указанные методы коррекции проводятся в качестве самостоятельной терапии у лиц с пограничным уровнем АД сроком на 3 месяца.

Идеальное АД для пациентов СД и АГ – 130/80 мм рт. ст. [1, 6, 7].

Таблица 4
Целевые значения АД (мм рт. ст.) на фоне терапии АГ у пациентов с СД при условии хорошей переносимости
 Table 4
Target BP values (mmHg) during hypertension therapy in patients with diabetes, provided that they are well tolerated

Возраст	Систолическое АД	Диастолическое АД
18-65 лет	> 120 < 130	> 70 и < 80
> 65 лет	> 130 и < 140	> 70 и < 80

У пациентов с СД только при уровне АД 130-140/80 снижается смертность от всех причин. При снижении АД менее 120/ и выше 140/ – эти преимущества не регистрировались. (Мета-анализ 18 исследований с участием 53 425 больных, достигнутая разница АД 10/5 мм рт. ст., 2017 г. Влияние различной интенсивности снижения АД на СС исходы в зависимости от наличия СД.)

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ (ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ)

1. Пошаговая интенсификация лечения.

2. Старт терапии с назначения рациональной комбинации двух лекарственных средств, преимущественно в одной таблетке.

3. Применение антигипертензивных лекарственных препаратов, обладающих прежде всего ангио- и нефропротекцией, доказанной способностью снижать риск СС осложнений; это препараты из группы блокаторов РААС.

4. Препараты должны эффективно снижать АД на протяжении суток.

5. Пациентам с АГ и СД целесообразно назначение метаболически нейтральных лекарственных средств.

6. Выбор антигипертензивной терапии и режим дозирования проводят в соответствии с показателями функции почек.

7. Медикаментозная терапия на фоне мероприятий по изменению образа жизни [1, 7].

ТРЕБОВАНИЯ К ИДЕАЛЬНОМУ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОМУ ПРЕПАРАТУ

- должен обеспечивать выраженное снижение АД;
- поддерживать АД в течение суток при однократном (максимум при двукратном) приеме;
- снижать вариабельность АД;
- устранять чрезмерный утренний подъем АД;
- иметь наименьшее число нежелательных явлений;
- обеспечивать высокую приверженность к лечению;
- обладать органопротективными свойствами;
- снижать неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы [1, 7].

ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Тремя основными классами антигипертензивных препаратов являются:

Таблица 3
Влияние рекомендаций по изменению образа жизни на САД
Table 3
Effect of lifestyle recommendations on SBP

Рекомендация		Примерное снижение САД
Снижение веса	Нормализация ИМТ (18,5-24,5)	3-20 мм рт. ст.
Приверженность к диете	Снижение насыщенных жиров, увеличение овощей, фруктов, кисломолочных продуктов низкожировых	8-14 мм рт. ст.
Снижение потребления соли	2-4 гр/день	2-8 мм рт. ст.
Увеличение физической активности	Аэробные нагрузки более 30 мин./день, не менее 5 раз в неделю	4-8 мм рт. ст.
Употребление алкоголя	М – 2АЕ Ж – 1АЕ	2-4 мм рт. ст.
В сумме это снижение		на 19-50 мм рт. ст.

1. Блокаторы РААС:

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ),
- блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА),
- сакубитрил-валсартан.

2. Диуретики;

3. Антагонисты кальция (АК).

Бета-блокаторы (ББ) назначаются при наличии других показаний, помимо лечения АГ.

Дополнительные препараты в лечении АГ: препараты центрального действия из группы агонистов II-имидазолиновых рецепторов; альфа-блокаторы (АБ).

1. Блокаторы РААС:

- не оказывают негативного воздействия на углеводный и липидный обмен;
- снижают инсулинорезистентность периферических тканей;
- обладают нефропротективным действием, которое не зависит от их антигипертензивного эффекта;
- больным СД 1 и 2 типов их назначают с целью нефропротекции при выявлении микроальбуминурии и протеинурии даже при нормальном уровне АД;
- терапию следует проводить под контролем уровня креатинина и калия сыворотки (особенно при наличии ХБП С3-5);
- при гиперкалиемии > 6 ммоль/л или повышении креатинина сыворотки $> 30\%$ от исходных значений через 2 недели после инициации терапии этими препаратами следует отменить;
- противопоказаны при беременности и лактации.

Для коррекции АД у больных СД препараты иАПФ и БРА являются конкурентами в качестве терапии первого выбора. Оба класса доказали высокие нефро- и кардиопротективные свойства, в равной мере эффективны в отношении СС осложнений и смертности. Выбор зависит от предпочтений и опыта врача и пациента, побочных эффектов. Не назначаются вместе [1, 7].

Ингибиторы АПФ

Класс ингибиторов представлен 9 молекулами и насчитывает более 20 торговых наименований, делятся на активные и пролекарства. Активными яв-

ляются Каптоприл и Лизиноприл, все остальные пролекарства, т.е. они должны пройти активацию в печени, прежде чем начать действовать. Ингибиторы АПФ не обладают гепатотоксичностью, что очень важно, т.к. до 70 % больных с АГ и СД2 имеют патологию печени, чаще стеатогепатоз. Пациентам с жировой болезнью печени предпочтительны Каптоприл и Лизиноприл, но они имеют неудобство для режима приема – Лизиноприл (Диротон) назначается 1-2 р/день, каптоприл – 3 р/день. Из класса иАПФ самую большую доказательную базу (30 исследований) имеет Периндоприл. У Периндоприла более выгодные фармакокинетические свойства по сравнению с другими иАПФ: быстрое развитие эффекта (максимальный эффект наступает через 4-6 часов после приема); 24-часовой контроль АД, прием один раз в сутки, что повышает приверженность к терапии. В исследовании ADVANCE в группе Периндоприла наблюдалось снижение почечных событий на 21 %, сердечно-сосудистой смертности на 18 %, общей смертности на 14 %. Периндоприл реже вызывает кашель по сравнению с другими иАПФ. Применение иАПФ требует особенностей питания:

- соблюдение низкосолевой диеты – не более 5 г поваренной соли в сутки – активность этих препаратов сильно зависит от содержания натрия в организме, чем меньше больной употребляет поваренной соли, тем меньшую дозу этих препаратов ему нужно для контроля АД, и тем более эффективно они действуют;

- не рекомендуется дополнять диету калием, особенно его препаратами, поскольку иАПФ способствуют накоплению калия в организме и нежелательному повышению уровня калия в крови.

При назначении иАПФ важно учитывать их взаимодействие с другими лекарственными средствами. Так, НПВП и парацетамол блокируют действие иАПФ и ведут к повышению АД.

При длительном приеме иАПФ (~у 40 % больных) через некоторое время отмечается снижение гипотензивного эффекта – феномен «ускользания эффекта». Объяснение этому – активация альтернативного неренинового пути образования ангиотензина II в почках, сосудистой стенке, миокарде и

других органах (с участием тканевых ферментов тонина, химаза, катепсина). Выход — перевод на БРА.

Побочные эффекты иАПФ: гипотония, сухой кашель, опп (у пациентов со стенозом почечных артерий), высыпания/ангиоотек, нейтропения, гепатотоксичность, снижение либидо.

Механизм появления кашля связывают с торможением распада брадикинина и накоплением кининов, что, с одной стороны, приводит к сосудистому отеку гортани, а с другой — к бронхоконстрикции. Торможение распада брадикинина вызывает увеличение синтеза простагландинов, особенно ПГЕ₂, что в свою очередь может приводить к стимуляции афферентных С-волокон и возникновению мучительного сухого кашля.

Противопоказания: беременность, лактация; двусторонний стеноз почечных артерий; гиперК⁺; первичный гиперальдостеронизм; лейкопения (число нейтрофилов меньше 1000 в 1 мм³); тяжелая анемия (гемоглобин менее 70 г/л).

Блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА, Сартаны)

Как блокаторы Т1-рецепторов ангиотензина-II защищают внутренние органы больных гипертонией, обладают более выраженными органопротективными эффектами: уменьшают гипертрофию массы левого желудочка сердца; улучшают диастолическую функцию; уменьшают желудочковые аритмии; снижают выделение белка с мочой (включая микроальбуминурию); увеличивают почечный кровоток, при этом существенно не снижают скорость клубочковой фильтрации.

Кроме того, БРА, активируя PPAR-γ рецепторы, обладают дополнительными свойствами: уменьшают инсулинорезистентность; оказывают положительное влияние на углеводный, липидный обмен; улучшают функцию эндотелия.

Класс БРА представлен 8 молекулами. Выраженность и длительность антигипертензивного действия зависят от силы связывания с AT-1 рецептором. Наибольшую силу связывания с AT-1 рецептором имеют Лозартан, Валсартан, Телмисартан, Азилсартан, Кандесартан, что и обуславливает длительность их действия от 24 часов и более.

Лозартан — один из самых часто применяемых и хорошо изученных препаратов данного класса. Доказана его способность выводить из организма мочевую кислоту, поэтому хорошо подходит для людей, у которых имеет место повышение уровня мочевой кислоты в крови или подагра. Обладает способностью сохранять функцию почек у пациентов с сахарным диабетом. Улучшает память. Оказывает положительное влияние на потенцию у мужчин.

Валсартан — самый изученный Сартан, имеет более 150 клинических исследований с оценкой эффективности более 45 параметров. Валсартан работает от факторов риска ССЗ до ХСН. Это единственный сартан, в инструкции которого в показаниях прописаны АГ, ИМ, ХСН. Повышает эректильную функцию, следовательно, приверженность

у мужчин. Имеет доказательную базу в отношении снижения альбуминурии!

Телмисартан имеет самую низкую (1 %) экскрецию почками, в то время как у других БРА через почки выводится до 50 % введенной дозы. Почечная недостаточность не влияет на фармакокинетику телмисартана. Телмисартан метаболизируется печенью и должен с осторожностью применяться у больных с легкой и умеренной печеночной недостаточностью.

Азилсартан, имея длительный период полувыведения, обеспечивает длительный антигипертензивный эффект.

Кандесартан характеризуется более высоким процентом заблокированных рецепторов даже после 48-часового отсутствия приема препарата. Кандесартан высоко эффективен у пациентов с контролируемой утренней гипертензией («нон-дипперы»).

Сакубитрил-валсартан (АРНИ)

Это комбинация антагониста рецепторов ангиотензина II с ингибитором неприлизина. Неприлизин — мембранный фермент, вырабатываемый эндотелием сосудов и участвующий в деградации натрийуретических пептидов (НУП), а также брадикинина. НУП имеют ряд положительных эффектов, в том числе снижают активность симпатoadренальной и РААС, усиливают натрийурез и диурез, оказывают вазодилатирующий и антипролиферативный эффекты. Но эти пептиды являются нестабильными соединениями и разрушаются под действием неприлизина. А нейтрализация неприлизина способна продлить время действия НУП, способствовать реализации их благоприятных эффектов, что может замедлить темпы прогрессирования ХСН и поражение органов-мишеней. Согласно результатам ретроспективного анализа пациентов с СД 2 типа, которые участвовали в исследовании PARADIGM-HF, у пациентов с СД в анамнезе и впервые выявленным СД в течение 3-х лет было достигнуто более выраженное снижение НВА1с, отсрочивание назначения инсулинотерапии и улучшение показателей функции почек. Согласно результатам двух перспективных исследований (CGPS и CCHS Дания, 2020 г.), комбинация сакубитрил/валсартан оказывает положительное влияние на сердечное ремоделирование и ведет к улучшению исходов у пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса как с СД 2 типа, так и без диабета. Известно, что пациенты с ХСН и сопутствующим СД 2 типа имеют худший прогноз, чем пациенты без СД. Поэтому данная комбинация является перспективной и предпочтительной больным СД 2 типа и ХСН.

Выбор между классами иАПФ или БРА и выбор препарата внутри класса не прост (не назначаются вместе), всегда индивидуализирован в зависимости от наличия коморбидных заболеваний, осложнений, категории СС риска, особенностей действия каждого препарата, предпочтений и опыта врача,

побочных эффектов, настроя и возможностей пациента.

Результаты крупномасштабного когортного исследования прямого сравнения иАПФ и БРА реальной клинической практики показали равную эффективность иАПФ и БРА в отношении СС исходов, включая риск развития ИМ и ХСН, при этом БРА имели значимо лучший профиль безопасности, меньший риск развития ангионевротического отека, кашля, панкреатита и желудочно-кишечных кровотечений, отсутствие «феномена ускользания эффекта». Сделан вывод: «Несмотря на равные позиции иАПФ и БРА в клинических рекомендациях, в качестве первой линии терапии АГ предпочтительнее начинать лечение АГ с БРА» (журнал Hypertension, 2021).

2. Диуретики

- Тиазидные диуретики (ТД) в дозах 12,5-25 мг/сутки не вызывают значимых метаболических нарушений (гипергликемии, дислипидемии, гипокалиемии);

- ТД и тиазидоподобные диуретики противопоказаны больным с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² и пациентам с подагрой;

- Пациентам с АГ при СД петлевые диуретики назначают при наличии ХСН, а также пациентам с АГ при рСКФ < 30 мл/мин /1,73 м²;

- Назначение калийсберегающих диуретиков можно рассмотреть при резистентной АГ в схеме с использованием более 3-х антигипертензивных препаратов, если рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м². При рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² назначение спиронолактона и эплеренона сопряжено с высоким риском ухудшения функции почек и развития гиперкалиемии;

- Назначение калийсберегающих диуретиков целесообразно при ХСН для коррекции АД у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом;

- Осмотические диуретики не применяются для лечения АГ при СД.

Какому диуретику отдавать предпочтение? Если проанализировать особенности действия, то тиазидоподобным диуретикам. Индапамид обладает менее выраженным диуретическим эффектом, но обеспечивает 24-часовой контроль АД, метаболически нейтрален, доказал положительное влияние на СС прогноз (ХСН, инсульт, снижение общей смертности), нефропротекцию, меньше других снижает сывороточный К⁺. Противопоказан при подагре, допустим при гиперурикемии.

Хлорталидон оказывает выраженный диуретический эффект, высокую антигипертензивную эффективность на протяжении суток, не имеет законченных клинических исследований по применению у пациентов с СД.

Гидрохлортиазид обладает умеренной диуретической и антигипертензивной активностью, в рекомендуемых дозах существенно не влияет на сывороточный К⁺.

Хлорталидон и гидрохлортиазид противопоказаны при подагре и при гиперурикемии. Кроме того,

оба препарата обладают способностью задерживать Са⁺⁺ в крови, поэтому предпочтительны при остеопорозе/остеопении с обязательным контролем приема других кальциевых препаратов.

3. Антагонисты кальция (АК)

Метаболически нейтральны, не влияют на углеводный, липидный и пуриновый обмен; улучшают функцию эндотелия; снижают риск СС осложнений; повышают чувствительность к инсулину.

Дигидропиридиновые АК – Амлодипин, по снижению риска развития инсульта, «переиграл» все группы препаратов (БРА, иАПФ, мочегонные). Добавление Амлодипина больным с терминальной ХПН, находящимся на гемодиализе, снизило риск общей смертности и СС исходы на 44 %. Дигидропиридиновые АК длительного действия – препараты выбора для лечения изолированной систолической АГ.

АК являются препаратами 1-й линии для лечения АГ при беременности. Их предпочтительно назначать женщинам репродуктивного возраста с АГ, планирующим беременность.

Следует информировать пациентов о том, что не рекомендуется применять амлодипин с грейфрутом/соком, поскольку биодоступность может увеличиться, что приведет к усилению гипотензивного эффекта.

Недигидропиридиновые АК обладают нефропротективным эффектом, снижают выраженность микроальбуминурии, замедляют прогрессирование диабетической нефропатии, но их не следует назначать больным СД и ИБС, т.к. они повышают сердечно-сосудистую и общую смертность; рекомендуют использовать для купирования гипертонического криза.

Бета-блокаторы (ББ) (используют только при наличии других показаний, помимо лечения АГ) назначают пациентам с АГ и СД в следующих клинических ситуациях: пациентам с ИБС (перенесенный ИМ, стенокардия), ХСН, нарушениями ритма сердца. Пациентам с АГ и СД рекомендовано назначение кардиоселективных ББ (Бисопролол, Метопролол) и ББ с вазодилатирующим эффектом (Карведилол, Небиволол). Последние не оказывают отрицательного влияния на углеводный и липидный обмен, повышают чувствительность тканей к инсулину.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ АГ

Препараты центрального действия из группы агонистов II-имидазолиновых рецепторов (**Моксонидин**) обладают благоприятным метаболическим профилем: снижают инсулинорезистентность, гипергликемию, нейтральны по отношению к липидному обмену. Их рекомендуется назначать в составе комбинированной терапии у пациентов с отсутствием контроля АД и ожирением. У данных пациентов возможно рассмотреть комбинированную терапию блокатором РААС (иАПФ или БРА), Моксонидином и АК или диуретиком.

Альфа-блокаторы (АБ) следует применять в составе комбинированной терапии АГ у больных СД с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. АБ следует с осторожностью назначать больным СД с выраженной автономной нейропатией, проявляющейся ортостатической гипотензией, которую может провоцировать их прием.

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ – ПОШАГОВАЯ ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ

1-й шаг медикаментозного лечения АГ при СД

Комбинированная терапия со старта должна быть подобрана индивидуально, исходя из конкретной клинической ситуации. Возможны 2 варианта комбинаций антигипертензивной терапии на старте.

1 вариант. Комбинация иАПФ/БРА с диуретиком. Наиболее эффективна у пациентов при наличии избыточного веса/ожирения (80 %), при выявлении противопоказаний к АК, при изолированной систолической АГ, гипертрофии левого желудочка, ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и периферических отеков, диабетической нефропатии с гиперкалиемией, остеопорозе/остеопении с высоким риском переломов.

2 вариант. Комбинация иАПФ/БРА с АК показана пациентам с ХИМ, ОНМК в анамнезе, с изолированной систолической АГ (особенно у больных СД 2), при наличии противопоказаний к применению диуретиков, при бессимптомной гиперурикемии, подагре, при атеросклерозе сонных артерий, при наличии ХОБЛ, бронхиальной астмы, при выявлении атеросклероза сосудов нижних конечностей, при онкологическом заболевании (терапия ингибиторами фактора роста эндотелия), курильщикам.

АК должны обязательно присутствовать в антигипертензивной терапии курильщиков с учетом их антиишемического эффекта, поскольку никотин вызывает склонность к спазму сосудов мышечного типа (артерий, артериол) с высокой частотой поражения сосудов нижних конечностей.

2-й шаг медикаментозного лечения АГ при СД

При недостижении целевого АД стартовой комбинацией назначается тройная комбинация: иАПФ или сартан + АК + диуретик. Комбинация трех антигипертензивных компонентов, механизм действия которых дополняет друг друга, желателен в одной таблетке, имеет ряд преимуществ: повышение приверженности к терапии, удобство для работающих пациентов, забывчивых, фиксированные комбинации не входят в списки жизненно важных лекарственных средств, фиксированные комбинации не всегда могут сохранить идентичный эффект по нормализации АД.

Кроме того, не всем пациентам приемлемо назначение 3-х компонентного препарата в одной таблетке. Этот режим подходит для «дипперов», совершенно не подходит «нон-дипперам» (СД 2) и «найт-пикерам», поскольку для «нон-дипперов» и

«найт-пикеров» требуется усиление терапии в ночные часы [8].

На 2-м этапе подбора терапии третий компонент (АК) титруется по дозе и времени приема. После подбора дозы каждого компонента решается вопрос о переводе на 3-х компонентный комбинированный препарат. Так, если при утреннем приеме комбинированного препарата антигипертензивный эффект сохраняется сутки и утром следующего дня АД в целевом диапазоне, пациент продолжает получать утром фиксированный 3-х компонентный препарат (при возможности самостоятельного приобретения). Если в утренние часы регистрируется повышение АД – АК назначается вечером, а двойная фиксированная комбинация утром.

3-й шаг медикаментозного лечения АГ при СД

При недостижении целевого АД тройной комбинацией подключается спиронолактон (25-50 мг/сутки) или другой диуретик, или альфа-блокатор, или бета-блокатор. Гипертония расценивается как резистентная, что требует проведения дополнительного диагностического поиска, в первую очередь, исключения альдостеромы или другой симптоматической гипертензии. Каждый шаг терапии – 2-4 недели, достижения целевого АД за 2, максимум за 3 месяца.

Обоснование комбинированной терапии со старта

Комбинированная терапия воздействует на разные звенья патогенеза АГ и поэтому более эффективна: позволяет использовать меньшие дозы препаратов для достижения целевого АД; снижает побочные эффекты некоторых препаратов, повышает приверженность к терапии, уменьшает стоимость лечения. Старт с комбинированной терапии ассоциируется с более низкой частотой развития сердечно-сосудистых осложнений.

Преобладающее число больных АГ с СД 2 относится к группе лиц с высоким и очень высоким риском развития СС осложнений – показана комбинированная антигипертензивная терапия на старте заболевания.

В РФ зарегистрирована единственная фиксированная комбинация иАПФ с Индапамидом и нет комбинированного препарата, содержащего БРА и Индапамид. Доступны комбинации БРА с диуретиками: Азилсартан + Хлорталидон; Лизиноприл + ГХТ; Лозартан + ГХТ; Валсартан + ГХТ; Телмисартан + ГХТ; Кандесартан + ГХТ.

Наиболее эффективные комбинации иАПФ/БРА и АК в лечении АГ при СД 2: Периндоприл + Амлодипин; Лизиноприл + Амлодипин; Валсартан + Амлодипин; Телмисартан + Амлодипин; Лозартан + Амлодипин; Кандесартан + Амлодипин. Комбинация иАПФ и АК достаточно выгодна. Побочные эффекты АК в виде отека лодыжек (Амлодипин расширяет артерии, вены остаются прежними – нарушение оттока – отеки) нивелируют иАПФ; а сухой брадикининовый кашель от иАПФ уменьшают АК.

Наиболее часто назначаемые режимы приема антигипертензивных препаратов:

1. Фиксированные комбинации или 2-3 препарата отдельно принимаются утром.

2. Утром иАПФ/Сартан + диуретик и вечером только иАПФ/Сартан – при 2-х компонентной терапии и назначении иАПФ/Сартана средней продолжительности действия. Например, Лозартан + ГХТ утром и Лозартан вечером.

3. Назначение иАПФ/Сартана/диуретика утром + АК вечером (при 3-х компонентной терапии).

ХРОНОТЕРАПИЯ АГ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Хронотерапия АГ остается предметом споров на протяжении последнего десятилетия. Ряд проведенных до 2019 г. исследований позволяет предположить, что назначение препаратов в вечернее время обладает преимуществами по сравнению с утренним, как в отношении нормализации АД, так и в отношении СС риска. Часть этих исследований не была спланирована для такого анализа. Опубликованные в последние 2 года результаты исследований HARMONY и TIME не подтвердили никаких преимуществ вечернего приема препаратов по сравнению с утренним, но показали его безопасность [5].

При выборе стратегии антигипертензивной терапии необходимо руководствоваться антигипертензивной эффективностью, стабильностью, продолжительностью эффекта и приверженностью, в связи с чем оптимален однократный режим приема двойной или тройной фиксированной комбинации препаратов длительного действия в часы, удобные для пациента. Хронотерапия антигипертензивными препаратами индивидуальна!

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение современных стратегий управления артериальной гипертензией у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в практическую работу врачей терапевтического профиля позволит снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений, повысить качество и продолжительность их жизни.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Standards of specialized diabetes care /Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu. 11th Edition. *Diabetes mellitus*. 2023; 26(2S): 1-157. Russian (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом /под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск //Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 2S. С. 1-157.) doi: 10.14341/DM13042
- Dedov II. Sakharnyy diabet v Rossiyskoy Federatsii: problemy i puti resheniya. *Diabetes mellitus*. 1998; 1(1): 7-18. Russian (Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения //Сахарный диабет. 1998. Т. 1, № 1. С. 7-18.)
- Canto E, Ceriello A, Ryden L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26(2 Suppl.): 25-32. doi: 10.1177/2047487319878371
- IDF Diabetes Atlas 10-th Edition, 2021.
- AACE/ACE Guidelines ENDOCRINE PRACTICE, 2017.
- Shestakova MV. Arterial'naya gipertoniya i sakharnyy diabet: mekhanizmy razvitiya i taktika lecheniya. *Diabetes mellitus*. 1999; 2(2): 19-24. Russian (Шестакова М.В. Артериальная гипертензия и сахарный диабет: механизмы развития и тактика лечения //Сахарный диабет. 1999. Т. 2, № 2. С. 19-24.) doi: 10.14341/2072-0351-5559
- Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines of the Russian Society of Cardiologists, 2020-2022. Russian (Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации РКО, 2020-2022 г.)
- Kabalava ZhD, Troitskaya EA. Chronotherapy of hypertension: current state of the problem and prospects. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28(3): 94-106. Russian (Кабалава Ж.Д., Троицкая Е.А. Хронотерапия артериальной гипертензии: современное состояние проблемы и перспективы //Российский кардиологический журнал. 2023. Т. 28, № 3. С. 94-106.) doi: 10.15829/1560-4071-2023-5395

Сведения об авторах:

КАШИРИНА Евгения Петровна, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: kashirina_granda@mail.ru

МАКЛАКОВА Татьяна Петровна, доктор мед. наук, доцент, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: maklakovatat@yandex.ru

КАШИРИНА Елена Жоржевна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: lenageorge@mail.ru

Information about authors:

KASHIRINA Evgenia Petrovna, candidate of medical sciences, docent of the department of endocrinology and diabetology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: kashirina_granda@mail.ru

MAKLAKOVA Tatyana Petrovna, doctor of medical sciences, docent, head of the department of endocrinology and diabetology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: maklakovatat@yandex.ru

KASHIRINA Elena Zhorzhevna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of endocrinology and diabetology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: lenageorge@mail.ru

Сведения об авторах:

РЫЖЕНКОВА Евгения Михайловна, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: shem-9@mail.ru

Information about authors:

RYZHENKOVA Evgeniya Mikhailovna, candidate of medical sciences, docent of the department of endocrinology and diabetology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: shem-9@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: КАШИРИНА Елена Жоржевна, 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

E-mail: lenageorge@mail.ru