

**ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ У ХВОРИХ
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ**

Харківський національний медичний університет (м. Харків)

shelestb@ua.fm

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом теми НДР кафедри внутрішніх і професійних хвороб Харківського національного медичного університету «Удосконалення оцінки кардіоваскулярного ризику за хронічного обструктивного захворювання легень», № державної реєстрації 0116U004989.

Вступ. Гіпертонічна хвороба (ГХ) являється одним із найпоширеніших захворювань серед хвороб серцево-судинної системи і складає до 30% в загальній популяції. Відомо, що артеріальна гіпертензія (АГ) в віці старше 40 років діагностується у 50-80% пацієнтів з цукрового діабету 2-го типу (ЦД) і при поєднанні цих двох захворювань ризик розвитку серцево-судинної захворюваності і кардіальної смерті подвоюється. Головними факторами ризику розвитку АГ і ЦД 2 типу являються індекс маси тіла (ІМТ) і ожиріння (WHO, 2014). Біля 3,4 млн. дорослих людей в світі щорічно вмирають від хвороб, які обумовлені ІМТ і ожирінням. В США АГ і ЦД 2 типу являються двома важливими проблемами суспільного здоров'я [1]. АГ вносить значний вклад в розвиток таких ускладнень ЦД 2 типу як ниркова недостатність, ретинопатії, і підвищення смертності від хвороб серця [2]. АГ і ЦД 2 типу вважаються незалежними факторами ризику розвитку застійної серцевої недостатності (ЗСН). По цьому покращення контролю АТ дуже важливо для первинної профілактики ЗСН у хворих на ЦД 2 типу [3].

Серед основних патогенетичних механізмів формування АГ при ЦД 2-го типу виділяють активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатoadrenalової систем. У зв'язку з цим інтерес представляють препарати, що діють на основні ланки патогенезу підвищення артеріального тиску у даній категорії пацієнтів, такі як інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину П (БРА), діуретики і антагоністи кальцію.

Як відмічають Anthony H. et al. [4], більшість пацієнтів, незважаючи на наявність ефективних гіпотензивних препаратів і чітких методик лікування не завжди контролюють свій артеріальний тиск (АТ). Тому, безумовно, належний контроль за рівнем артеріального тиску у даної категорії осіб має вирішальне значення для поліпшення прогнозу. Незважаючи на широкий спектр антигіпертензивних препаратів, залишається актуальною проблема оптимізації фармакотерапії АГ у осіб з ЦД 2-го типу.

Метою дослідження була оцінка антигіпертензивної ефективності периндоприлу, телмісартану, індапаміду і амлодипіну при артеріальній гіпертензії у хворих на ЦД 2-го типу і ожиріння.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 48 пацієнтів, що страждали на ЦД 2-го типу, АГ (ессенціальна АГ П стадії II ступеня – (ВООЗ/МОАГ, 1999) і вісцеральним ожирінням, які не отримували попередньої регулярної антигіпертензивної терапії в віці від 40 до 65 років, середня тривалість ЦД – $5,32 \pm 0,63$, АГ – $8,43 \pm 1,12$, ожиріння – $11,37 \pm 1,68$ року. Всі обстежені отримували цукрознижувальну терапію, при цьому у більшості з них був субкомпенсований цукровий діабет 2 типу, про що свідчив середній рівень глікозильованого гемоглобіну ($7,1 \pm 1,4\%$). Хворим проводилась гіполіпідемічна терапія аторвастатином. Медикаментозна терапія проводилась на фоні рекомендацій щодо гіпокалорійної дієти та обмеження прийому вуглеводів, які легко засвоюються, і насичених жирів та пуринів.

Антигіпертензивний ефект проведеного лікування оцінювався за результатами добового моніторингу артеріального тиску, який виконували початково і через 6 місяців терапії за допомогою неінвазивної портативної системи Cardio Tens 01 (Meditech, Угорщина). Установку монітора здійснювали між 9 і 10 годинами, реєстрацію АТ вимірювали з інтервалом 15 хв. вдень і 30 хв. під час сну. Періоди активності і сну встановлювали індивідуально. Тривалість моніторингу становила 24-26 годин. Оцінювали наступні показники: усереднені значення систолічного і діастолічного АТ за 3 тижневих періоди: 24 години, день і ніч, «навантаження тиском» за індексом часу (відсоток величин АТ вище порогових значень – 140/90 для дня і 120/80 мм рт. ст. для ночі). Визначали варіабельність АТ – стандартне відхилення від середньої величини (А). Про вираженість добового ритму АТ судили за ступенем нічного зниження систолічного артеріального тиску (різниця між середніми величинами систолічного артеріального тиску за день і ніч, віднесена до середнього денного систолічного артеріального тиску і виражена у відсотках). Залежно від величини добового індексу виділяли такі групи пацієнтів: при ступені нічного зниження систолічного артеріального тиску від 10 до 20% – *dippers*, менш 10% – *non-dippers* (мали недостатнє зниження нічного систолічного артеріального тиску), більше 20% – *over-dipper*, при від'ємному значенні добового індексу – *night-peakers* (стійке підвищення артеріального тиску в нічні години) [5]. Критерієм ефективності антигіпертензивної терапії за даними добового моніторингу було зниження середньодобового діастолічного АТ на 5 мм рт. ст. і більше від вихідного, а в якості цільового брали рівень 130 і 80 мм рт. ст. для денних і 125 і 75 мм рт. ст. для нічних годин [5].

Структурно-функціональний стан міокарда вимірювали трансторакальною ехокардіографією (апарат «Philips HD11XE», США, по загальноприйнятій методиці ЕХО-імпульсним методом з частотою ультразвуку 7,5 МГц).

Концентрацію глюкози крові натще і постпрандальної досліджували глюкозооксидазним методом, процентний вміст глікованого гемоглобіну визначали з використанням тест-систем фірми «Реагент» (Україна).

Із дослідження були виключені пацієнти із кризовим перебігом АГ, АТ вище 160/100 мм рт. ст. і рівнем фракції викиду < 45%, серцево-судинною і дихальною недостатністю, порушеннями ритму і провідності, гострим порушенням мозкового чи коронарного кровообігу, які перенесені протягом останніх 6 місяців, а також діабетичною нефропатією на стадії протеїнурії зі збереженою азотовидільною функцією, нирковою і печінковою недостатністю, анеміями різного ґенезу, гострими запальними, онкологічними і імунними захворюваннями.

Робота проведена відповідно до положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Статуту Української асоціації з біоетики та нормами GCP (1992 г.), згідно вимог і норм ICH GCP (2002 г.), типових положень з питань етики МОЗ України № 66 від 13.02.2006. Всі пацієнти висловили інформовану згоду на участь в дослідженні і були повністю обізнані про методи і обов'язки дослідження.

Оскільки розподіл кількісних показників у всіх порівнюваних групах було наближено до нормального, нами застосовані параметричні методи. Критичною величиною рівня значущості р обрана 0,05. Під час вибіркового аналізу якісні і кількісні показники оцінювали за допомогою абсолютних і відносних (у відсотках) частот, центральну закономірність і варіабельність кількісних показників обчислювали приведенням середнього арифметичного значення (M) і стандартного відхилення (m), результати представляли у вигляді виразу: $M \pm m$. Статистичну гіпотезу про відсутність відмінностей між двома порівняними групами перевіряли з використанням відповідного варіанту критерію Стьюдента (для залежних або незалежних вибірок). Математичні розрахунки проводилися в Statsoft Statistica 6,0

Результати дослідження та їх обговорення. Вихідний середньодобовий рівень систолічного АТ склав $154,9 \pm 3,43$ мм рт. ст., діастолічного – $92,7 \pm 1,12$ мм рт. ст. Зазначені зміни супроводжувалися підвищенням показників «навантаження тиском». Аналіз результатів рандомізованих досліджень по базах даних PUBMED, EMBASE і CENTRAL показує, що у хворих на АГ з ЦД 2 типу оптимальним систолічний артеріальний тиск (САТ) являється 130-135 мм рт. ст. Зниження АТ до 120 мм рт. ст. і нижче не виявило істотних переваг з подібною групою хворих, які отримували стандартну терапію і САТ був на рівні 140 мм рт. ст. [6]. У досліджуваній групі середній за 24 години індекс часу систолічного артеріального тиску досяг значення $69,21 \pm 1,43\%$, діастолічного АТ – $34,12 \pm 1,64\%$. Звертала на себе увагу недостатня ступінь нічного зниження

систолічного артеріального тиску. Середня по групі величина добового індексу склала $8,17 \pm 0,78\%$. При цьому у 52% обстежених зареєстровано порушення двухазності добового ритму. Так, 38% хворих мали non-dippers тип добової кривої, а 15% – night-peakers. Відомо, що збільшення даного показника у пацієнтів з ЦД 2 типу асоційоване з більш ніж 20-кратним збільшенням серцево-судинної смертності у порівнянні з хворими із збереженим добовим ритмом.

Для подальших етапів дослідження всі пацієнти методом випадкової вибірки були розподілені на групи в залежності від призначеного антигіпертензивного препарату (периндоприл, телмісартан, індапамід, амлодипін). Всі лабораторні та інструментальні методи обстеження проводилися на початку і до кінця 12-го тижня лікування.

До 1-ї групи увійшли 25 осіб (9 чоловіків і 16 жінок), які отримували терапію інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту периндоприл (10 мг на добу), індапамід (1,5 мг на добу) і амлодипін (5 мг на добу). Побічних ефектів, що вимагають відміни препарату, не зафіксовано. У більшості пацієнтів (74,2%) хороший антигіпертензивний ефект був досягнутий при прийомі 10 мг периндоприлу 1 раз на добу, у 25,8% – 5 мг/добу. На тлі 12 тижнів терапії зареєстровано достовірне поліпшення показників добового моніторингу: вихідний середньодобовий систолічний АТ становив $154,6 \pm 3,34$ мм рт. ст., діастолічний – $93,2 \pm 1,67$ мм рт. ст. Через 12 тижнів терапії зареєстровано достовірне поліпшення показників добового моніторингу АТ. Зниження середньодобового систолічного артеріального тиску склало 16,3 мм рт. ст., а діастолічного – 5,6 мм рт. ст., що супроводжувалося регресом «показників навантаження». Початково у більшості пацієнтів (65,6%) визначався порушений добовий ритм АТ, з них у 68% випадків зареєстровано non-dippers, а в 32% – night-peakers тип добової кривої. На тлі терапії периндоприлом зниження артеріального тиску в нічні години стало більш вираженим – число осіб з нормальним добовим індексом АТ збільшилося з 32,4 до 58%. Отримані дані демонструють високу ефективність такої схеми лікування артеріальної гіпертензії серед пацієнтів з ЦД 2-го типу і ожирінням.

У 2-й групі пацієнтів, що приймали блокатор рецепторів ангіотензину II телмісартан, індапамід (1,5 мг на добу) і амлодипін (5 мг на добу), увійшли 23 хворих (10 чоловіків і 13 жінок). Зареєстровано 1 випадок появи скарг на сонливість і сухість у роті, в зв'язку з чим препарат був відмінений. Достовірне зниження артеріального тиску відзначено у 84,5% пацієнтів, які приймали 40 мг телмісартану одноразово, 15,5% хворих отримували даний препарат у добовій дозі 20 мг. Проведена протягом 12 тижнів терапія супроводжувалася достовірним зменшенням показників артеріального тиску в цілому за добу. Відзначено зниження усереднених 24-годинних значень систолічного АТ на 10,2% (від $149,87 \pm 3,73$ до $134,59 \pm 3,24$ мм рт. ст.), діастолічного АТ – на 9,1% (від $89,42 \pm 1,68$ до $81,28 \pm 1,36$ мм рт. ст.). Спостерігалася позитивна динаміка показників «навантаження тиском». Так, середньодобовий індекс часу систолічного артеріального тиску

знизився з $76,14 \pm 4,76$ до $45,3 \pm 2,42\%$. Проведена терапія супроводжувалася достовірним зростанням добового індексу АТ, який до кінця періоду спостереження досяг $9,48\%$. Зміна характеру добового профілю АТ на тлі антигіпертензивної терапії призвела до збільшення числа осіб з нормальним добовим ритмом (dippers) з $36,4\%$ до $65,3\%$. Отримані результати свідчать, що у пацієнтів з ЦД 2-го типу і ожирінням терапія такими препаратами ефективно покращує більшість показників добового профілю АТ.

ГЛШ в середньому діагностується у 72% пацієнтів з АГ і ЦД 2-го типу і тільки у 32% пацієнтів з порівняним ступенем АГ без ЦД [7]. Наявність ознак ГЛШ є безперечним фактором несприятливого прогнозу [8]. У нашому дослідженні ГЛШ мали $93,7\%$ пацієнтів, що свідчить про високий ризик кардіоваскулярних ускладнень.

Незалежно від використовуваного препарату негативної динаміки показників вуглеводного обміну зафіксовано не було.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів Європейського товариства гіпертензії 2013 року, наявність діагностованого ЦД (глюкоза > 7 ммоль/л (126 мг/%) або глюкоза через 2 години після навантаження $> 11,0$ ммоль/л (198 мг/%) або метаболічного синдрому прирівнюється до ураження органів-мішеней. Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень збільшується навіть при невеликому підвищенні артеріального тиску, що вимагає від лікаря негайного призначення антигіпертензивного лікування і жорсткого контролю його прийому. При цьому у одного пацієнта ЦД може бути компенсований ($HbA1c < 7\%$), а в іншого – декомпенсований ($HbA1c > 7\%$), і, відповідно, прогноз у цих пацієнтів буде відрізнятися. Згідно з даними дослідження ADVANCE, збільшення рівня $HbA1c$ на 1% і тривалості існування ЦД на 1 рік супроводжувалося достовірним збільшенням ризику кардіоваскулярних ускладнень відповідно на 11%

і 9% [9]. У нашому дослідженні у більшості пацієнтів ($57,8\%$) ЦД був компенсованим і його тривалість не перевищувала 5 років (у $52,3\%$).

В основному рекомендації по лікуванні АГ і ЦД 2-го типу базуються на рекомендаціях Європейського товариства гіпертензії та Американського товариства гіпертензії. У цих рекомендаціях вказується, що лікування пацієнта з АГ має бути індивідуалізованим, тобто з урахуванням індивідуального ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

Це означає, що у кожного пацієнта з АГ і ЦД 2-го типу лікар повинен оцінити наявність уражень органів-мішеней і супутніх захворювань, розрахувати індивідуальний ризик розвитку серцево-судинних подій і вибрати той препарат або комбінацію, які забезпечать найбільшу ефективність у захисті даного хворого від ускладнень.

Саме розуміння індивідуального ризику кожного конкретного пацієнта може допомогти лікарю визначитися з правильним вибором терапії для зниження ризику ускладнень і пацієнту розуміти мету лікування і усвідомлено дотримуватись рекомендацій лікаря.

Висновки

1. Периндоприл, телмісартан, індапамід і амлодипин надають багатоплановий коригуючий вплив на добовий профіль артеріального тиску у хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом оптимального його зниження протягом доби і нормалізацію порушеного двофазного добового ритму артеріального тиску.

2. Застосовані препарати добре переносяться хворими, ефективні, мають ефективний, зручний і безпечний режим прийому у хворих на артеріальну гіпертензію і цукровий діабет 2 типу, не впливаючи на рівень глікемії.

Перспективами дослідження в подальшому є розробка нових схем гіпотензивної терапії у хворих цукровим діабетом 2 типу з ожирінням.

Література

1. Fryer CD, Hirsch R, Eberhardt MS, Yoon SS, Wright JD. Hypertension, high serum total cholesterol, and diabetes: racial and ethnic prevalence differences in U.S. adults, 1999-2006. NCHS Data Brief. 2010 Apr;(36):1-8.
2. Campbell NR, Gilbert RE, Leiter LA, Larochelle P, Tobe S, Chockalingam A, et al. Hypertension in people with type 2 diabetes: Update on pharmacologic management. Can Fam Physician. 2011 Sep;57(9):997-1002, e347-53.
3. Zhao W, Katzmarzyk PT, Horswell R, Li W, Wang Y, Johnson J, et al. Blood pressure and heart failure risk among diabetic patients. Int J Cardiol. 2014 Sep;176(1):125-32.
4. Anthony H, Valinsky L, Inbar Z, Chodick G, Shalev V. Perceptions of hypertension treatment among patients with and without diabetes. BMC Fam. Pract. 2012 Mar;13:24.
5. Makoveeva EA. Vzaimosvjaz' pokazatelej sutochnogo monitorirovanija arterial'nogo davlenija so strukturno-funkcional'nymi parametrami levogo zheludochka pri gipertonicheskoj bolezni. Arterial'naja gipertenzija. 2016;22(2):177-83. [in Russian].
6. Barzilay JI, Howard AG, Evans GW, Fleg JL, Cohen RM, Booth GL, et al. Intensive blood pressure treatment does not improve cardiovascular outcomes in centrally obese hypertensive individuals with diabetes. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Blood Pressure Trial. Diabetes Care. 2012 Jul;35(7):1401-5.
7. Chokshi NP, Grossman E, Messerli FH. Blood pressure and diabetes: Vicious twins. Heart. 2013 Apr;99(8):577-85.
8. Chamnan P, Simmons RK, Sharp SJ, Griffin SJ, Wareham NJ. Cardiovascular risk assessment scores for people with diabetes: a systematic review. Diabetologia. 2009 Oct;52(10):2001-14.
9. Man'kovskij BN. Sovremennaja model' dlja prognozirovanija serdechno-cosudistogo riska u pacientov s sahnym diabetom 2-go tipa. Liki Ukrainy. 2011;152(6):24-30. [in Russian].

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ У ХВОРИХ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ Шелест Б. О.

Резюме. У роботі проведена оцінка антигіпертензивної ефективності периндоприлу, телмісартан, індапаміду та амлодипіну у гіпертензивних хворих в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Обстежено 48 пацієнтів, які страждають на ЦД 2-го типу, АГ II стадії II ступеня і вісцеральним ожирінням, які не отримували попередньої

регулярної гіпотензивної терапії. Пацієнти отримують терапію периндоприлом, індапамідом і амлодипіном, у більшості пацієнтів (74,2%) хороший антигіпертензивний ефект був досягнутий при прийомі 10 мг периндоприлу 1 раз на добу. У групі пацієнтів, що приймали телмісартан, індапамід і амлодипін достовірно зниження артеріального тиску відзначено в 84,5% пацієнтів, що приймали 40 мг телмісартану одноразово. Трикомпонентна комбінація в обох варіантах надавала багатоплановий коригуючий вплив на добовий профіль артеріального тиску у хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом оптимального його зниження протягом доби і нормалізацію порушеного двухфазного добового ритму артеріального тиску.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, добове монітування артеріального тиску, периндоприл, телмісартан.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НА АРТЕРИАЛЬНУЮ ГИПЕРТЕНЗИЮ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Шелест Б. А.

Резюме. В работе проведена оценка антигипертензивной эффективности периндоприла, телмисартана, индапамида и амлодипина у гипертензивных больных в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Обследовано 48 пациентов, страдающих СД 2-го типа, АГ II стадии II степени и висцеральным ожирением, которые не получили предварительной регулярной гипотензивной терапии. Пациенты получающие терапию периндоприлом, индапамидом и амлодипином, у большинства пациентов (74,2%) хороший антигипертензивный эффект был достигнут при приеме 10 мг периндоприла 1 раз в сутки. В группе пациентов, принимавших телмисартан, индапамид и амлодипин достоверное снижение АД отмечено в 84,5% пациентов, принимавших 40 мг телмисартана однократно. Трехкомпонентная комбинация в обоих вариантах оказывала многоплановое корректирующее влияние на суточный профиль артериального давления у больных сахарным диабетом 2 типа путём оптимального его снижения в течение суток и нормализацию нарушенного двухфазного суточного ритма артериального давления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, суточное мониторирование артериального давления, периндоприл, телмисартан.

INFLUENCE OF COMBINED THERAPY ON ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

Shelest B. O.

Abstract. Proper control of blood pressure level is crucial for improving the prognosis of patients with diabetes mellitus type 2 (DM2T) with arterial hypertension (AH). Despite a wide range of antihypertensive drugs, the current problem of pharmacotherapy of hypertension in patients with diabetes and obesity remains pending.

The aim of the study is to evaluate the antihypertensive efficacy of perindopril, telmisartan, indapamide and amlodipine in hypertensive patients combined with DM2T.

Methods and materials. A total of 48 patients with type 2 diabetes, AH (stage II), and visceral obesity who did not receive pre-existing regular antihypertensive therapy at the age of 40 to 65, mean duration of DM2T – 5.32 ± 0.63 , AG – 8.43 ± 1.12 , obesity – 11.37 ± 1.68 years. The initial mean for the group systolic blood pressure (BP) was 154.9 ± 3.43 , diastolic blood pressure – 92.7 ± 1.12 mm Hg. Clinical diagnosis was established on the basis of patient complaints, anamnesis of the disease, objective examination data. Electrocardiography was used in the experimental methods, transthoracic echocardiography (apparatus «Philips HD11XE», USA), daily monitoring of blood pressure. The fasting blood glucose and postprandial blood glucose concentration was examined by a glucose oxidase method, the percentage of glycosylated hemoglobin was determined using Reagent test systems (Ukraine).

Results and discussion. In the study group, the mean systolic blood pressure (SBP) load reached the value of $69.21 \pm 1.43\%$ in 24 hours, and the diastolic BP – $34.12 \pm 1.64\%$. Attention was drawn to the insufficient degree of nocturnal depression of the SBP. The mean value of the daily index was $8.17 \pm 0.78\%$ in experimental group. At the same time, 52% of the patients had a violation of biphasic diurnal rhythm. Thus, 38% of patients had non-dippers type of daily curve, and 15% had night-pickers. In the first group (25 people) who took perindopril, indapamide and amlodipine therapy, in most patients (74.2%) a good antihypertensive effect was achieved with 10 mg perindopril once a day, and in 25.8% – 5 mg/day.

After 12 weeks of therapy, there was a significant improvement in the daily monitoring of blood pressure: the average daily BP decreased by 16.3 mm Hg. st, and diastolic by 5.6 mm Hg. A significant reduction in blood pressure was noted in the second group. 84.5% patients took 40 mg of telmisartan once a day, 15.5% of patients received this medication at a daily dose of 20 mg. 12 weeks therapy was accompanied by significant decrease in blood pressure in the whole day. The mean 24-hour values of systolic blood pressure decreased by 10.2% (up to 134.59 ± 3.24 mm Hg), diastolic blood pressure decreased by 9.1% (to 81.28 ± 1.36 mm Hg). Regardless of the drug used, the negative dynamics of carbohydrate metabolism was not recorded.

Conclusions. Perindopril, telmisartan, indapamide and amlodipine have a multidimensional corrective effect on the daily profile of arterial pressure in patients with diabetes mellitus type 2. This pharmacological combination reduces BP in optimal way all day long and normalizes the impaired two-phase daily rhythm of blood pressure.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, daily monitoring of arterial pressure, perindopril, telmisartan.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.

Стаття надійшла 25.02.2018 року