

Оригінальні дослідження

УДК 612.143:[616.12-008.331.1+616.379-008.64]

О.І. Афанасюк

ДОСЯГНЕННЯ ЦІЛЬОВОГО РІВНЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З КОМОРБІДНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ПІСЛЯ СТАНДАРТНОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Резюме. Артеріальною гіпертензією страждають понад 80 % хворих на цукровий діабет. Поєднання цих двох захворювань збільшує ризик передчасної інвалідизації і смерті хворих. Обстежено 24 пацієнти на гіпертонічну хворобу II стадії, II і III ступеня в поєднанні із цукровим діабетом II типу, середнього ступеня тяжкості в стані субкомпенсації. Проведено комбіновану терапію раміприлом і небівололом. Відмічено досягнення цільового рівня тиску через один місяць лікування,

також достовірне зменшення міокардіального стресу на 27,28 % ($p < 0,001$), який є чутливим показником щодо змін у серці. Проведене лікування значно покращувало діастолічну функцію серця і мало позитивний вплив на ліпідний і вуглеводний обмін, а також є безпечним варіантом лікування.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, антигіпертензивні препарати.

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається однією з найбільш значущих медико-соціальних проблем, що зумовлено не лише широким розповсюдженням даної патології, а і тим, що підвищення артеріального тиску (АТ) є важливим фактором ризику основних серцево-судинних захворювань, таких, як інфаркт міокарда, інсульт, які визначають високу смертність [2]. Протягом останніх років цукровий діабет (ЦД) прийняв масштаби всесвітньої неінфекційної епідемії [4]. За даними ВООЗ, численність хворих на ЦД в усьому світі в 1990 р. складала 80 млн осіб, у 2000 р. – 160 млн, а до 2025 р. припускається, що це число перевищить 300 млн людей. Хворі на ЦД типу 2 становлять до 90% від усієї популяції пацієнтів із ЦД. Понад 80 % хворих на ЦД типу 2 страждають артеріальною гіпертензією [2]. Поєднання цих двох взаємопов'язаних патологій несе в собі загрозу передчасної інвалідизації і смерті осіб від серцево-судинних ускладнень. Дані про контроль АТ показують, що існуючі стратегії діагностики і лікування АГ ще далекі від оптимальних. Проведені у 2006 р. епідеміологічні дослідження показали, що в Україні обізнані щодо наявності АГ 81 % міських мешканців і 68 % сільських жителів із підвищеним АТ. Приймають будь-які антигіпертензивні препарати відповідно 48 і 38 % пацієнтів, а ефективність лікування становить лише 19 % у міській і 8 % у сільській популяціях. За останні п'ять років спостерігається погіршення цих показників, і, за даними 2011 р., ефективність контролю АТ у міській популяції становила менше 15 % [10]. Повідомляється, що від 35 % до 75% серцево-судинних і ниркових ускладнень при цукровому діабеті можуть бути пов'язані з підвищеним АТ [8]. Таким чином, корекція АТ становить одне з першочергових завдань у лікуванні ЦД.

Незаперечні докази, що підтверджують цей напрямок, отримані в декількох клінічних дослідженнях [12, 13]. Особливо продемонстрована важливість більш ретельного контролю за рівнем АТ у хворих на ЦД і АГ [11]. Таким чином, ризик серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД виявився мінімальним при цільовому АТ.

Тактика ведення хворого на ЦД і АГ має ряд особливостей. При вперше виявленій АГ у хворого на ЦД, незалежно від ступеня підвищення АТ, негайно починається лікування антигіпертензивними препаратами поряд із здійсненням усього комплексу немедикаментозних заходів. Це пов'язано з тим, що при наявності ЦД хворий на АГ відразу стратифікується до групи високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень [2, 5]. У пацієнтів із високим і дуже високим ризиком розвитку ускладнень, відповідно до рекомендацій ВООЗ, зниження АТ проводиться негайно [2]. Крім того, при визначенні цільового рівня зниження АТ при лікуванні АГ у хворого на ЦД слід орієнтуватися на досягнення нормального АТ 130/85 мм рт. ст. [2, 3]. Наступною особливістю лікування АГ у хворих на ЦД є необхідність більш частого застосування комбінацій антигіпертензивних препаратів [7, 8]. Це пов'язано, з одного боку, з необхідністю досягнення більш низького рівня АТ, що, можливо, у більшості випадків виникає при використанні тільки декількох препаратів, а з іншого боку – зумовлено особливостями формування АГ у хворих на ЦД. Велика резистентність до зниження підвищеного АТ у хворих на ЦД, можливо, пояснюється більш частим органічним ураженням (особливо нирок) у цієї категорії осіб [1, 5]. У таких випадках також повинні використовуватися препарати пролонгованої дії з метою досягнення 24-годинного ефекту одноразовим прийомом, що забезпечить м'я-

кий і стабільний антигіпертензивний ефект, і сприятиме органопroteкції, збільшить кількість осіб, які реально лікуються. Перевага в лікуванні АГ надається інгібіторам АПФ, що зумовлено здатністю цих препаратів не лише регулювати АТ упродовж доби при їхньому одноразовому використанні, але й захищати органи-мішені. Виходячи з даних про те, що у хворих на ЦД 2-го типу з підвищеною активністю симпатичної нервової системи надається перевага використання високоселективних β -адреноблокаторів [6]. Крім того, необхідно пам'ятати і про можливість впливу на порушені метаболічні процеси в цих осіб, багато в чому визначають вибір антигіпертензивного препарату.

Мета дослідження. Вивчити вплив комбінованого лікування на досягнення цільового рівня АТ у хворих на АГ з коморбідним ЦД типу 2.

Матеріал і методи. У дослідження були включені 24 пацієнти на гіпертонічну хворобу II стадії, II і III ступеня в поєднанні із ЦД II типу, середнього ступеня тяжкості у фазі субкомпенсації. Середній вік пацієнтів складав $54,50 \pm 3,40$ року. У всіх пацієнтів фракція викиду була понад 50 %, відмічалось підвищення частоти серцевих скорочень $94,34 \pm 2,64$. Критеріями виключення із дослідження вважали гіпертонічну хворобу III стадії (в анамнезі перенесений інфаркт міокарда, інсульт), наявність застійної серцевої недостатності, клапанних вад серця, хронічної печінкової і ниркової недостатності. Всім пацієнтам проводили стандартні клінічно-лабораторні та інструментальні дослідження, які дозволяли підтвердити діагноз гіпертонічної хвороби і цукрового діабету. Ехокардіографічне дослідження проводили в В- і М-режимах за загальноприйнятою методикою. Визначали міокардіальний стрес (МС) за формулою:

$$MS = AT_{\text{сис.}} \cdot KCP / 4 \cdot TЗСЛШс \cdot (1 + TЗСЛШс / KCP),$$

де КСР – кінцевий систолічний розмір, ТЗСЛШс – товщина задньої стінки лівого шлуночка в систолу [9].

Визначали діастолічну функцію серця за допомогою доплерографії. Пацієнти отримували комбіновану терапію раміприлом (хартил «Егіс», Угорщина) 10 мг/добу і небівололом (небілет «Берлін-хемі»/Група Менаріні, Італія-Німеччина) в початковій дозі 1,25 мг 1 раз/доб. з подальшим збільшенням дози до 2,5 мг/доб., а

далі – до 5 мг/доб. За потреби доза небівололу могла бути збільшена до 10 мг/добу. Такий підхід до призначення препаратів дозволив уникнути розвитку гіпотензії і не призводив до рецидивування ознак ХСН. Монотерапія кожним із цих препаратів не призводила до досягнення цільового рівня АТ.

Цукрознижуюча терапія проводилася метформіном (сіофором, фірми «Berlin-Chemie (Menarini Group)», Італія-Німеччина) в дозі 500-2000 мг/добу в поєднанні з гліклазидом (діабетоном МВ, фірми «Servier», Франція) у дозі 60-120 мг/добу. За період спостереження раміприл і небіволол добре переносилися усіма пацієнтами, не викликаючи побічних реакцій. Відмови від прийому препаратів не було. Спостереження проводилось через 1 та 12 місяців з моменту призначення небівололу в дозі 5 мг/доб. і раміприлу в дозі 10 мг/доб.

Всі дані, отримані в результаті дослідження, оброблені за допомогою програмного забезпечення SPSS методами варіаційної статистики з вирахуванням середньої величини M , середньоквадратичного відхилення S , середньої похибки середньої величини m , критерію достовірності t , значення достовірності p . Парні групові порівняння показників проводились непараметричним методом Манн-Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення. В обстежуваних хворих на гіпертонічну хворобу II стадії і ЦД 2-го типу під впливом лікування раміприлом і небівололом відмічалось суттєве покращання загального самопочуття (зменшення головного болю, кардіалгій, серцебиття). Збільшення дози небівололу потребувало вісім пацієнтів (33 %), оскільки зберігалось серцебиття і часті суправентрикулярні екстрасистоли.

Як видно з табл. 1, систолічний АТ достовірно знизився через один місяць до 138,62 мм рт. ст. ($p < 0,05$), через 12 місяців – до 132,20 мм рт. ст. (на 26,48 % ($p < 0,001$)), діастолічний АТ лише через 12 місяців до 78,40 мм рт. ст. (на 23,11 % відповідно ($p < 0,05$), які досягли цільового рівня 130/85 мм рт. ст., і рекомендується хворим на ЦД II типу без діабетичної нефропатії через один місяць лікування і оптимального АТ – через 12 місяців після антигіпертензивної терапії.

При оцінці показників внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на АГ з коморбідним ЦД

Таблиця 1

Динаміка клінічних показників у хворих на артеріальну гіпертензію з коморбідним цукровим діабетом 2-го типу під впливом лікування раміприлом і небівололом

Показники	До лікування (n=24)	Після лікування			
		через 1 міс. (n=24)	%DM	через 12 міс. (n=24)	%DM
АТ _{сис.} , мм рт. ст.	179,81±10,23	138,62±10,70	-22,91*	132,20±4,80	-26,48***
АТ _{діаст.} , мм рт. ст.	101,96±8,74	89,50±5,44	-12,22	78,40±3,33	-23,11*

Примітка. Вірогідність різниці величин між показниками до і після лікування * - ($p < 0,05$); ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Таблиця 2

Динаміка показників внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію з коморбідним цукровим діабетом 2-го типу під впливом лікування раміприлом і небівололом

Показники	До лікування (n=24)	Після лікування			
		через 1 міс. (n=24)	%DM	через 12 міс. (n=24)	%DM
Індекс кінцевого діастолічного розміру, см/м ²	2,89±0,03	2,89±0,02	-	2,76±0,02	-4,50**
Індекс кінцевого систолічного розміру, см/м ²	2,04±0,03	2,03±0,02	-0,49	2,04±0,02	-
Індекс лівого передсердя, см/м ²	2,22±0,02	2,22±0,02	-	2,00±0,01	-9,91***
Індекс кінцевого діастолічного об'єму, мл/м ²	78,49±1,67	75,16±2,44	-4,24	69,55±2,47	-11,39**
Індекс кінцевого систолічного об'єму, мл/м ²	34,40±1,02	33,39±3,02	-2,94	29,03±1,50	-15,61**
Товщина задньої стінки лівого шлуночка в систолу, см	1,16±0,02	1,16±0,01	-	1,14±0,03	-1,72
Товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу, см	1,33±0,02	1,33±0,01	-	1,33±0,02	-
Фракція викиду, %	59,42±2,70	59,57±6,74	0,25	63,98±3,87	7,67
Міокардіальний стрес, дин/см ²	337,69±2,73	245,58±20,96	-27,28***	204,34±21,42	-39,49***

Примітка. 1. Вірогідність різниці величин між показниками до і після лікування ** - (p<0,01); *** - p<0,001

Таблиця 3

Динаміка показників діастолічного трансмітрального кровотоку у хворих на артеріальну гіпертензію з коморбідним цукровим діабетом 2-го типу під впливом лікування раміприлом і небівололом

Показники	До лікування (n=24)	Після лікування			
		через 1 міс. (n=24)	%DM	через 12 міс. (n=24)	%DM
Максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення (E), м/с	0,55±0,02	0,62±0,03	12,73	0,64±0,02	16,36**
Максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення (A), м/с	0,66±0,02	0,59±0,01	-10,61**	0,58±0,02	-12,12*
Діастолічний індекс (E/A)	0,83±0,03	1,02±0,02	22,89***	1,10±0,02	32,53***
Кінцевий діастолічний тиск, мм рт. ст.	11,49±0,55	8,46±1,03	-26,37*	9,07±0,99	-21,06*

Примітка. Вірогідність різниці величин між показниками до і після лікування * - (p<0,05); ** - p<0,01; *** - p<0,001

2-го типу (табл. 2) були відмічені наступні особливості: через місяць використання комбінованої терапії раміприлом і небівололом суттєвих змін параметрів не відмічено, окрім МС.

Так, МС зменшився на 27,28 % (p<0,001), який є чутливим показником щодо змін у серці, і стосуються як товщини міокарда, так і його маси, а також розмірів камер серця. Через 12 місяців після проведеного лікування достовірно зменшились індекси кінцевого діастолічного розміру та об'єму, індекс кінцевого систолічного об'єму (p<0,01), а також індекс лівого передсердя (p<0,001) та МС, який зменшився на 39,49 % (p<0,001).

Проведене лікування значно покращувало діастолічну функцію серця (табл. 3). В обстежених пацієнтів відбувся перерозподіл діастолічного кровотоку в бік зменшення фракції пізнього передсердного наповнення лівого шлуночка та збільшення вкладу раннього діастолічного наповнення, що зумовлено зменшенням кінцевого діастолічного тиску, жорсткості міокарда лівого шлуночка та покращанням його активної релаксації (p<0,05).

При аналізі показників ліпідного і вуглеводного обміну під впливом терапії раміприлом і небівололом (табл. 4) встановлено, що через 1 місяць лікування достовірних змін не виявлено.

Таблиця 4

Динаміка показників ліпідного і вуглеводного обмінів у хворих на артеріальну гіпертензію з коморбідним цукровим діабетом 2-го типу під впливом лікування раміприлом і небівололом

Показники	До лікування (n=24)	Після лікування			
		через 1 міс. (n=24)	%DM	через 12 міс. (n=24)	%DM
Загальний холестерин, моль/л	6,08±0,23	5,51±0,34	-9,38	5,18±0,38	-14,80
Ліпопротеїни низької щільності, ммоль/л	3,54±0,16	3,35±0,17	-5,37	3,17±0,10	-10,45
Ліпопротеїни високої щільності, ммоль/л	0,59±0,08	0,80±0,70	35,59	0,91±0,13	54,24*
Тригліцериди, ммоль/л	2,74±0,20	2,68±0,12	-2,19	2,03±0,06	-25,91**
Базальна глікемія, ммоль/л	8,06±1,30	5,54±0,22	-31,27	5,27±0,85	-34,62

Примітка. Вірогідність різниці величин між показниками до і після лікування * - (p<0,05); ** - (p<0,01)

Через 12 місяців знизився рівень тригліцеридів на 25,91 % (p<0,01) і став відповідати рівню, який рекомендується для осіб без ЦД – 2,3 ммоль/л і менше. Достовірно підвищився показник ліпопротеїнів високої щільності (p<0,05). Базальна глікемія під впливом лікування зменшилась і досягала норми.

Отже, отримані результати спостереження свідчать про відсутність несприятливого впливу раміприлу і небівололу на ліпідний, вуглеводний обміни і, тим самим, зменшуються прояви діабетичної дисліпідемії.

Висновки

1. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією з коморбідним цукровим діабетом 2-го типу при застосуванні комбінації препаратів раміприлу і небівололу відбувається ефективне досягнення цільового рівня артеріального тиску. Прийом препаратів один раз на добу дозволяє підвищити ефективність контролю артеріального тиску протягом тривалого терміну і забезпечити зниження ризику серцево-судинних ускладнень.

2. Через один місяць застосування даної комбінації препаратів у обстежених пацієнтів відмічаються позитивні зміни з боку товщини міокарда, його маси, а також розмірів камер серця, на що вказує достовірне зменшення міокардіального стресу.

3. Проведене лікування покращувало діастолічну функцію серця, що зумовлено зменшенням жорсткості міокарда лівого шлуночка та покращанням його активної релаксації і свідчить про позитивний і безпечний вплив терапії на ліпідний і вуглеводний обміни.

Перспективи подальших досліджень. Продовження досліджень у даному напрямку є перспективним, оскільки при виборі раціонального лікування артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2-го типу з урахуванням особливостей даної категорії пацієнтів дозволяє застосовувати певні групи препаратів. Подальше вивчення змін артеріального тиску в таких пацієнтів

дозволить створити чіткі рекомендації з метою більш ефективного лікування.

Література

1. Артериальная гипертония и сахарный диабет 2-го типа: клиническая оценка гемодинамических показателей, возможности коррекции / И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, А.Г. Мордовина [и др.] // Клини. мед. – 2009. – № 10. – С. 20-24.
2. Артеріальна гіпертензія оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах 2012 // Нов. мед. і фармації. – 2012. – № 12 (422). – С. 12-58.
3. Кобалава Ж.Д. Европейские рекомендации по артериальной гипертонии 2013 года: неизменное, новое, нерешенное / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская // Кардиология. – 2013. – № 12. – С. 83-93.
4. Коваль С.М. Комбінована терапія хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу / С.М. Коваль, К.С. Першина, Т.Г. Старченко // Укр. терапевт. ж. – 2013. – № 1. – С. 24-27.
5. Коваль С.М. Сучасні підходи до лікування хворих на артеріальну гіпертензію з інсулінорезистентністю / С.М. Коваль, І.О. Снігурська // Укр. терапевт. ж. – 2009. – № 4. – С. 109-115.
6. Лечение пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом / А. Шилов, М. Мельник, А. Авшалумов [и др.] // Врач. – 2010. – № 5. – С. 101-105.
7. Мамедов М.Н. Артериальная гипертония при сахарном диабете: классические представления и современные тенденции / М.Н. Мамедов // Кардиология. – 2013. – № 1. – С. 87-90.
8. Мамедов М.Н. Рациональный подход в лечении артериальной гипертонии у больных с высоким сердечно-сосудистым риском и метаболическими нарушениями / М.Н. Мамедов, М.Н. Ковригина, З.А. Тогузова // Кардиология. – 2013. – № 2. – С. 85-90.
9. Морфометрические особенности и сравнительная оценка диастолической функции у спортсменов с разной массой миокарда левого желудочка / А.Ю. Татарникова, А.В. Смоленский, А.В. Михайлова [и др.] // Леч. физкультура и спорт. медицина. – 2013. – № 10 (118). – С. 6-9.
10. Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії": Офіційний сайт [Електронний ресурс] // Міністерство охорони здоров'я України. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua>.
11. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. – 2010. – № 362. – P. 1575-1585.

12. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2008. – № 358. – P. 2560-2572.
13. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // N. Engl. J. Med. – 2008. – № 358. – P. 1547-1559.

ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С КОМОРБИДНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА ПОСЛЕ СТАНДАРТНОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

О.И. Афанасюк

Резюме. Артериальной гипертензией страдают более 80 % больных сахарным диабетом. Сочетание этих двух заболеваний увеличивает риск преждевременной инвалидизации и смерти больных. Обследовано 24 пациента с гипертонической болезнью II стадии, II и III степени в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, средней степени тяжести в состоянии субкомпенсации. Проведено комбинированную терапию рамиприлом и небивололом. Отмечено достижение целевого уровня давления через один месяц лечения, а также достоверное уменьшение миокардиального стресса на 27,28 % ($p < 0,001$), который является чувствительным показателем относительно изменений в сердце. Проведенное лечение значительно улучшало диастолическую функцию сердца и имело положительное влияние на липидный и углеводный обмены, а также является безопасным вариантом лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, антигипертензивные препараты.

ACHIEVING TARGET BLOOD PRESSURE LEVELS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION COMBINED WITH COMORBID TYPE 2 DIABETES AFTER A STANDARD MULTIMODELITY THERAPY

O.I. Afanasiuk

Abstract. More than 80 % of patients with diabetes suffer from arterial hypertension. The combination of these two diseases increase the risk of premature death and disability in patients. The study involved 24 patients with essential hypertension stage II, II and III degree combined with diabetes type II, moderate severity in a state of subcompensation. A combination therapy with ramipril and nebivolol helped to reach the target pressure level after 1 month of treatment, as well as a significant decrease in myocardial stress by 27,28 % ($p < 0,001$), which is a sensitive indicator of changes in the heart. The treatment, being a safe option, significantly improved diastolic function of the heart and had a positive effect on lipid and carbohydrate metabolism.

Key words: hypertension, diabetes, antihypertensive drugs.

Pyrohov National Medical University (Vinnytsia)

Рецензент – проф. Т.О. Глащук

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 2 (70). – P. 3-7

Надійшла до редакції 03.02.2014 року