



СИПЕНКО Ю.М.  
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» Національної  
АМН України», м. Київ

## ЦІЛЬОВИЙ РІВЕНЬ АТ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2-го ТИПУ: ОЦІНКА НАУКОВИХ ДОКАЗІВ

**Резюме.** Наведений огляд наукових доказів щодо контролю артеріального тиску (АТ) у хворих на цукровий діабет. Їх аналіз показує, що оптимальним рівнем АТ для запобігання розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет є: систолічний АТ 130–135 мм рт.ст., діастолічний АТ — < 80 мм рт.ст., а не < 140 мм рт.ст., як указано в Європейських рекомендаціях із профілактики серцево-судинних захворювань 2012 року.

**Ключові слова:** артеріальний тиск, цукровий діабет, гіпертензія.

У травні 2012 року вийшла нова редакція Європейських рекомендацій із профілактики серцево-судинних захворювань. Під цими рекомендаціями поставили свій гриф дев'ять європейських професійних асоціацій: European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS); International Society of Behavioral Medicine (ISBM); European Stroke Organization (ESO); European Society of Hypertension (ESH); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Society of General Practice/Family Medicine (ESGP/FM/WONCA); International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); European Heart Network (EHN) [1]. З огляду на це положення, викладені в цих рекомендаціях, набули більшої ваги й начебто стали на більш високий рівень, не доступний для критики з позицій локальних (національних) професійних організацій або робочих груп із написання національних настанов та рекомендацій. Хоча зауважити відразу, що це не зовсім так. Від самого початку утворення будь-яких робочих груп Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства артеріальної гіпертензії, членом яких багато років я маю честь бути, основним при написанні будь-яких рекомендацій є те, що такий документ не може бути догмою, а є підґрунтям для створення національних рекомендацій та стандартів і протоколів.

Створюючи вітчизняні настанову та уніфікований протокол з артеріальної гіпертензії (АГ) [2], ми не знали про нові положення Європейських рекомендацій із профілактики серцево-судинних захворювань 2012 року щодо цільового рівня артеріального тиску (АТ) для хворих на цукровий діабет (ЦД) < 140/80 мм рт.ст. Ми взяли за основу положення чинних Американських та Європейських рекомендацій — < 130/80 мм рт.ст. Але в тексті

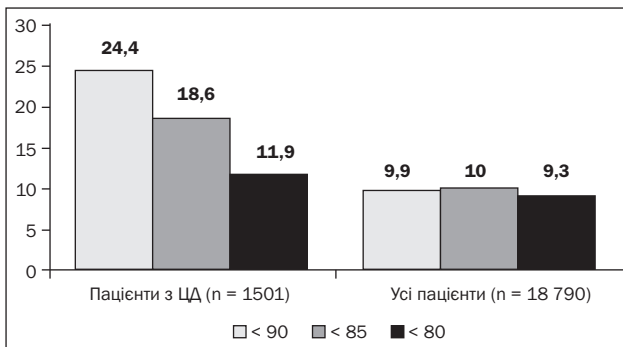
клінічної настанови робоча група виклала свою оцінку наукових доказів, що були доступні на той момент, щодо цільового рівня АТ у таких хворих у вигляді коментаря і обґрунтувала його рівень — 130/< 80 мм рт.ст.

Конфлікт положень щодо цільового рівня АТ, викладених у Європейських рекомендаціях із профілактики серцево-судинних захворювань та вітчизняних настанові та клінічному протоколі, а також розробка нових вітчизняних клінічної настанови та протоколу з цукрового діабету 2-го типу спонукали нас до перегляду чинних на сьогодні наукових доказів, що ми виклали в цій статті.

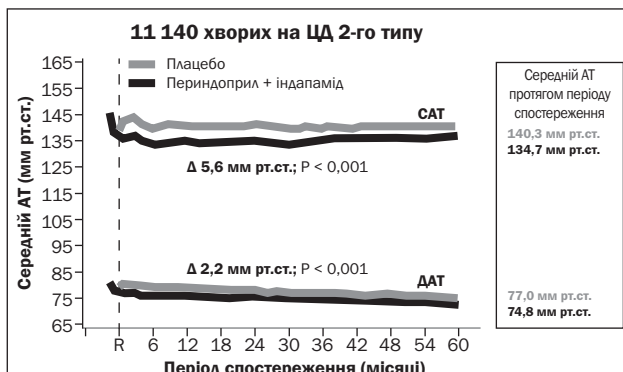
У повному тексті Європейських рекомендацій із профілактики серцево-судинних захворювань (версія 2012 року) зазначено: «Дослідження HOT, у якому порівняли різні цільові рівні ДАТ, показало ефективність більш агресивного лікування АТ (цільовий рівень < 80 мм рт.ст.), що сприяло зниженню ризику серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет порівняно із хворими на АГ без діабету. У субдослідженні UKPDS порівнювали ефективність лікування у хворих на АГ, рандомізованих до інтенсивного (середній АТ 144/82 мм рт.ст.) або менш інтенсивного режиму антигіпертензивної терапії. Було відмічено суттєве (на 44 %) зниження ризику розвитку інсульту та менш значне (на 21 %) зниження ризику розвитку інфаркту міокарда, пов'язане зі зменшенням рівня САТ на 10 мм рт.ст. і рівня ДАТ на 5 мм рт.ст.». Далі абсолютно справедливо сказано: «У дослідженні ADVANCE зниження АТ у середньому до 135/75 мм рт.ст. додатково зменшувало ризик серцево-судинних подій і загальної смертності». Але в наступному абзаці зроблено необґрунтований висновок, що суперечить процитованим результатам дослідження ADVANCE: «У хворих на діабет анти-

гіпертензивне лікування має бути розпочате, коли рівень АТ  $\geq 140/80$  мм рт.ст. Думка про цільовий рівень САТ, що традиційно рекомендується при цукровому діабеті (тобто 130 мм рт.ст.), заснована на епідеміологічних даних, а не на даних рандомізованих досліджень».

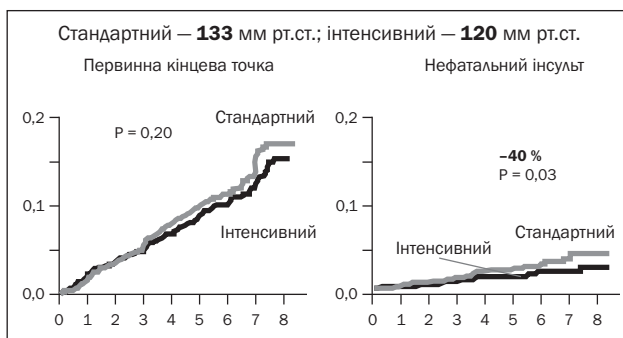
На рис. 1 подані результати дослідження HOT як в основній групі, так і у хворих на цукровий діабет 2-го типу [6]. З рис. 1 видно, що у групі хворих без діабету зниження діастолічного АТ (ДАТ) з 90 до 80 мм рт.ст. принципово не вплинуло на ризик серцево-судинних ускладнень, тоді як у хворих на діабет таке зниження діастолічного АТ сприяло зменшенню ризику розвитку серцево-судинних



**Рисунок 1. Результати дослідження HOT: вплив досягнення цільового діастолічного АТ (мм рт.ст.) на частоту серцево-судинних подій протягом 4 років**



**Рисунок 2. Різниця між рівнем досягнутого АТ у групах звичайного та інтенсивного контролю АТ у дослідженні ADVANCE**



**Рисунок 3. Основні результати дослідження ACCORD. Первинна кінцева точка: нефатальний інфаркт міокард, інсульт, смерть від серцево-судинних причин**

ускладнень у 2 рази. Дані з дослідження HOT, що показують відповідність досягнутого рівня систолічного АТ (САТ) на прийомі у лікаря у пацієнтів різним цільовим рівням діастолічного АТ, дали такий результат: у групі хворих із цільовим рівнем діастолічного АТ  $< 80$  мм рт.ст. рівень офісного систолічного АТ становив 133,6 мм рт.ст., тобто був нижчим за 135 мм рт.ст. При домашньому моніторингу в цій групі хворих рівень систолічного АТ становив 134 мм рт.ст., що так само менше за 135 мм рт.ст.

На рис. 2 показано різницю в рівні АТ, досягнутому в дослідженні ADVANCE [7]. Як уже зазначалося, рівень систолічного АТ у групі інтенсивного контролю було знижено до  $< 135$  мм рт.ст., а в групі звичайного він залишався на рівні 140 мм рт.ст. Різниця між групами становила 5,6/2,2 мм рт.ст. Слід зазначити, що антигіпертензивна терапія в групі інтенсивного контролю АТ призначалася незалежно від початкового рівня АТ.

При цьому достовірна різниця між групами досягла: у рівні загальної смертності — 14 %, частоті коронарних подій — 14 %, серцево-судинної смертності — 14 %, ниркових подій — 21 %.

На рис. 3 подано принципові результати дослідження ACCORD [8]. У цьому дослідженні у 4733 хворих на цукровий діабет 2-го типу в групі інтенсивного контролю був досягнутий рівень АТ 120 мм рт.ст., тоді як у групі звичайного контролю АТ був 133 мм рт.ст. Різниця в частоті комбінованої точки не виявлено, але рівень інсультів був на 40 % достовірно нижчим, ніж у групі звичайного контролю. Слід підкреслити, що ефективність контролю систолічного АТ на рівні 133 мм рт.ст., за даними цитованого вище дослідження ADVANCE, принципово відрізняється від такої при рівні АТ 140 мм рт.ст. Таким чином, дані дослідження ACCORD не дають підстав рекомендувати як цільовий рівень систолічного АТ порогову величину 140 мм рт.ст.

На рис. 4 — дані метааналізу, проведеного дослідниками Колумбійського та Нью-Йоркського університетів (штат Нью-Йорк, США) [9]. Дані цього найбільшого на сьогодні метааналізу порівняння ефективності інтенсивного зниження АТ у хворих на цукровий діабет або з порушенням глікемії натше/порушенням толерантності до глюкози, що включав 13 рандомізованих клінічних досліджень, 37 736 хворих, показали, що в таких пацієнтів цільовий рівень САТ від 130 до 135 мм рт.ст. є бажаним. Аналіз результатів при більш агресивному цільовому рівні САТ ( $\leq 130$  мм рт.ст.) показав неоднорідність даних щодо ураження органів-мішеней, притому що ризик інсульту й надалі продовжував зменшуватися, але не було жодної вигоди зі зниження ризику інших макро- і мікросудинних подій (ураження серця, нирок і сітківки), а ризик серйозних побічних ефектів навіть збільшився.

На рис. 5 наведені результати субаналізу дослідження ONTARGET [10]. Це найбільше дослідження, проведене у хворих із високим серцево-судинним ризиком, що включало 26 000 хворих, із них пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу було 9603. Особливість дослідження — відсутність цільового рівня АТ та титрації дози препаратів (телмісартан, раміприл або їх комбінація). Призначалося лікування фіксованими дозами цих препаратів, а інші препарати призначалися на розсуд ліка-

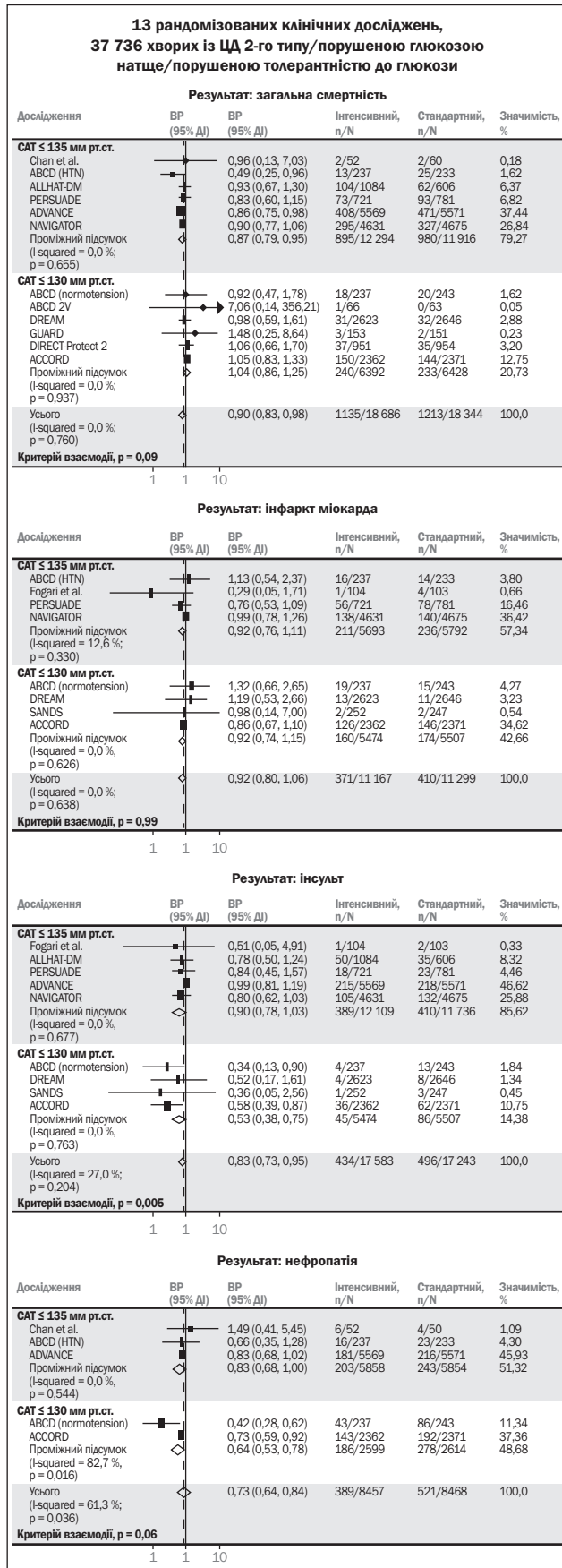


Рисунок 4. Метааналіз: рівень досягнутого АТ та ризик ускладнень

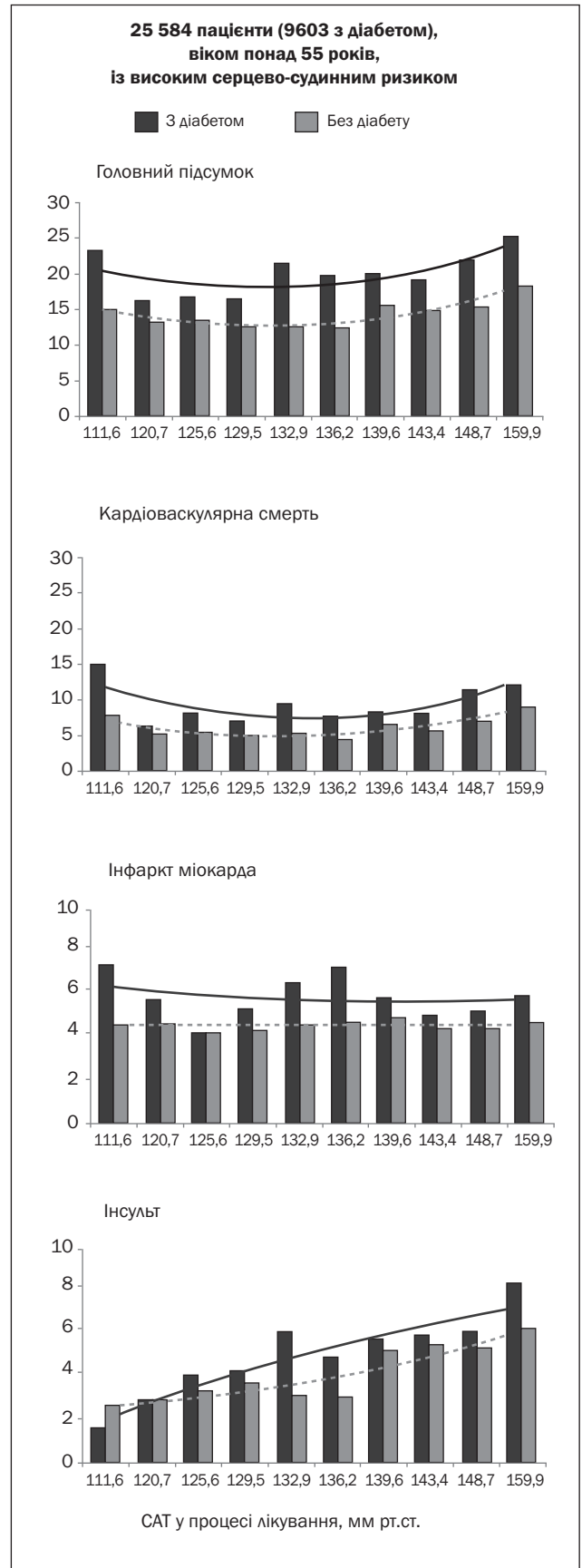


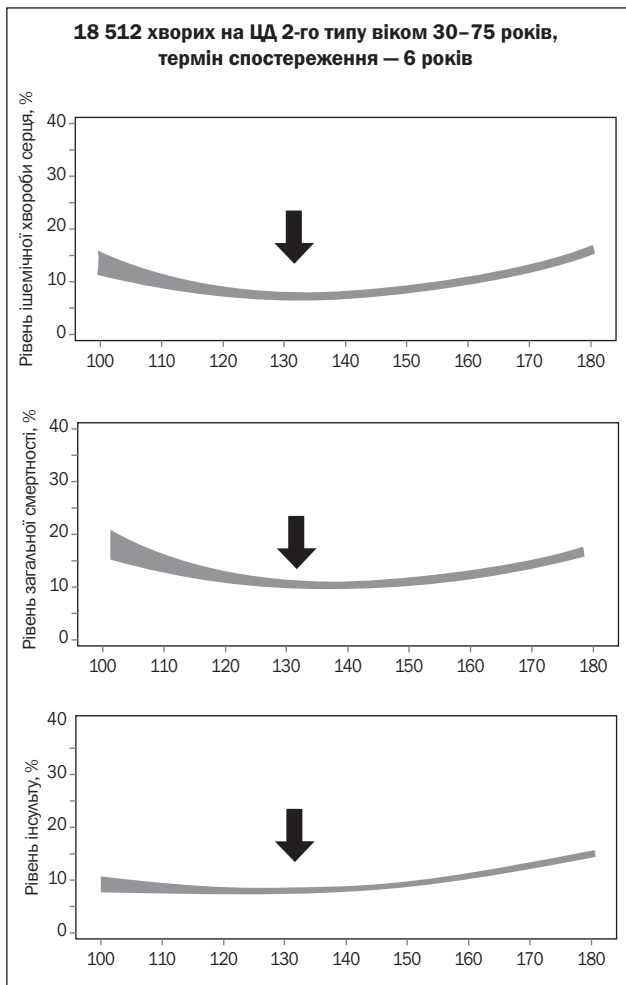
Рисунок 5. Дані субаналізу дослідження ONTARGET: безпечність та ефективність зниження АТ у хворих на ЦД

ря. Таким чином, результати дослідження дозволяють поглянути на вплив досягнутого рівня АТ без упередження щодо вибраного типу лікування. Дані показали, що спостерігалось прогресивне зниження захворюваності на інсульт до рівня систолічного АТ 115 мм рт.ст.

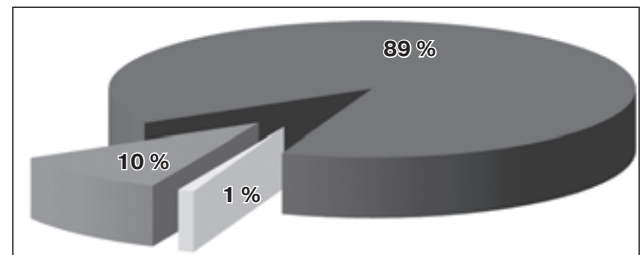
На відміну від інсульту, для інших ускладнень спостерігалася J-крива залежності ризику від рівня АТ. Для комбінованої первинної кінцевої точки нижня точка J-кривої лежала близько 129,6 мм рт.ст. (від 122,1 до 137,0 мм рт.ст.) систолічного АТ для хворих на цукровий діабет та 129,0 мм рт.ст. (від 123,9 до 134,1 мм рт.ст.) для пацієнтів без діабету. Для серцево-судинної смерті вона знаходилася на рівні 135,6 мм рт.ст. (від 130,6 до 140,5 мм рт.ст.) і 133,1 мм рт.ст. (від 128,8 до 137,4 мм рт.ст.) відповідно у хворих із цукровим діабетом та пацієнтів без діабету. Не спостерігалось нижньої точки для інфаркту міокарда або інсульту. Досягнення систолічного АТ 130 мм рт.ст. замість 140 мм рт.ст. знижувало ризик розвитку первинної кінцевої точки на 3,4 % у хворих із цукровим діабетом і на 4 % у хворих без діабету; для серцево-судинної смерті — на 0 і 1,9 %, для інфаркту міокарда — на 3,7 і 0,1 %, а інсульту — на 31,4 і 21,7 % відповідно.

На рис. 6 наведені опубліковані в жовтні 2012 року дані Шведського національного реєстру хворих на цукровий діабет, у який було включено 18 512 хворих на ЦД 2-го типу віком 30–75 років. Термін спостереження — 6 років. Це дослідження було зосереджене перш за все на лікуванні пацієнтів, які не мали ускладнень, серцевої або ниркової недостатності, і показало, що при рівні АТ близько 130–135/75–79 мм рт.ст. спостерігався значно менший ризик ускладнень ішемічної хвороби серця, інсульту та інших серцево-судинних захворювань.

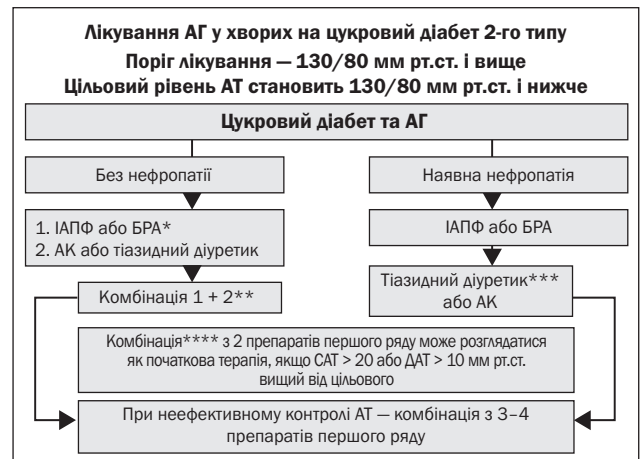
За даними епідеміологічного дослідження ДІАГНОЗ, що включало 9538 хворих на цукровий діабет 2-го типу та АГ на прийомі у лікаря рівень АТ < 140/90 мм рт.ст. спостерігався лише в 11 % пацієнтів, а менше 130/80 мм рт.ст. — у менше ніж 1 % хворих [12]. Такі дані дозволяють говорити про суттєві недоліки в роботі з пацієнтами з підвищеним АТ та цукровим діабетом 2-го типу на первинному етапі надання допомоги. На нашу думку, упровадження чіткого алгоритму роботи (міждисциплінарного уніфікованого клінічного протоколу) дозволить суттєво підвищити якість роботи первинної ланки, забезпечити



**Рисунок 6. Дані Шведського національного реєстру хворих на цукровий діабет щодо досягнутого рівня систолічного АТ та ризику розвитку серцево-судинних ускладнень**



**Рисунок 7. Контроль АТ у хворих на ЦД 2-го типу в Україні. Дані епідеміологічного дослідження ДІАГНОЗ з оцінки лікування АГ у хворих на ЦД 2-го типу**



**Рисунок 8. Алгоритм лікування АГ у хворих на цукровий діабет 2-го типу**

**Примітки:** ІАПФ — інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; БРА — блокатори рецепторів до ангіотензину; АК — антагоністи кальцію; ББ — бета-блокатори; \* — при наявності ішемічної хвороби серця — ББ або недигідропіридинний АК; \*\* — кращі докази для комбінації ІАПФ + діуретик; \*\*\* — якщо креатинін > 150 мкмоль/л або ШКФ < 30 мл/хв, тiazидні діуретики слід замінити на петльові; \*\*\*\* — комбінація ІАПФ та БРА не рекомендована для рутинної клінічної практики.

систему контролю за виконанням положень протоколу. Усе це можливе за відсутності протиріч та неузгодженостей щодо ключових положень.

Настанова та уніфікований клінічний протокол «Артеріальна гіпертензія», розроблені робочою групою МОЗ України на основі Рекомендацій Асоціації кардіологів України та затверджені Наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 року, включають такі положення щодо лікування АГ у хворих на цукровий діабет 2-го типу: хворих із цукровим діабетом слід лікувати для досягнення систолічного АТ  $\leq 130$  мм рт.ст. (клас С) і діастолічного АТ  $< 80$  мм рт.ст. (клас А). Ці цільові рівні АТ такі самі, як і пороговий рівень АТ для початку лікування. Комбінована терапія з використанням двох препаратів першої лінії може розглядатися як початкова терапія АГ, якщо систолічний АТ на 20 мм рт.ст. або якщо діастолічний АТ на 10 мм рт.ст. вищий від цільового (клас В).

Схема лікування АГ при цукровому діабеті 2-го типу подана на рис. 8.

Таким чином, аналіз наукових доказів показує, що оптимальним рівнем АТ для запобігання розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет є: САТ — 130–135 мм рт.ст. та ДАТ —  $< 80$  мм рт.ст., а не  $< 140/80$  мм рт.ст., як вказано в Європейських рекомендаціях із профілактики серцевосудинних захворювань 2012 року. Враховуючи наявність вітчизняних настанови «Артеріальна гіпертензія» та уніфікованого клінічного протоколу, затверджених наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 року, на нашу думку, не слід змінювати цільовий рівень АТ для хворих на діабет, затверджений у них, — 130/ $< 80$  мм рт.ст.

## Список літератури

1. *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // Eur. Heart J. — 2012. — Vol. 33(13). — P. 1635-1701.*

2. *Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Додаток до Наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» // www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\_20120524\_384.html*

3. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. US Department of Health and Human Service. NIH Publication No. 035233, 2003. — 34 p.*

4. *2007 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertension. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105-1187.*

5. *UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group // BMJ. — 1998. — Vol. 317. — P. 703-713.*

6. *Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. the HOT Study Group // The Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 1755-1762.*

7. *ADVANCE Collaboration // Lancet. — 2007. — Vol. 370. — P. 829-840.*

8. *The ACCORD Study Group // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 362. — P. 1575-1585.*

9. *Bangalore S. et al. Blood Pressure Targets in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus/Impaired Fasting Glucose // Circulation. — 2011. — Vol. 123. — P. 2799-2810.*

10. *Redon J., Mancia G., Sleight P. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2012. — Vol. 59. — P. 74-83.*

11. *Cederholm J., Gudbjornsdottir S., Eliasson B. et al. on behalf of NDR // J. Hypertension. — 2012. — Vol. 30. — P. 2020-2030.*

12. *Маньковский Б. Распространенность артериальной гипертензии и контроль АД у больных СД 2 типа: результаты исследования ДИАГНОЗ // Ліку України. Діабет і серце. — 2011. — № 6(152).*

Отримано 08.10.12 □

Сиренко Ю.Н.

ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» Национальной АМН Украины», г. Киев

Sirenko Yu.N.

State Institution «National Scientific Center «Institute of Cardiology named after N.D. Strazhesko» of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

### ЦЕЛЕВОЙ УРОВЕНЬ АД ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА: ОЦЕНКА НАУЧНЫХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

**Резюме.** Приведен обзор научных доказательств относительно контроля артериального давления (АД) у больных сахарным диабетом. Их анализ свидетельствует, что оптимальным уровнем АД для предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом является: систолическое АД 130–135 мм рт.ст., диастолическое АД —  $< 80$  мм рт.ст., а не  $< 140$  мм рт.ст., как вказано в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2012 года.

**Ключевые слова:** артериальное давление, сахарный диабет, гипертензия.

### TARGET BLOOD PRESSURE LEVEL IN DIABETES MELLITUS TYPE 2: EVALUATION OF THE SCIENTIFIC EVIDENCE

**Summary.** The review of the scientific evidence on the control of blood pressure (BP) in patients with diabetes mellitus is given. Their analysis suggests that the optimal level of blood pressure to prevent the development of cardiovascular complications in patients with diabetes mellitus is systolic blood pressure 130–135 mmHg, diastolic blood pressure —  $< 80$  mmHg, and not  $< 140$  mmHg, as it's indicated in 2012 European Guidelines on cardiovascular disease prevention.

**Key words:** blood pressure, diabetes mellitus, hypertension.