



*В.А. Мороз*

## КЛИНИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В ГОСПИТАЛЕ МНАЗИ МНОИЯ (ЗАНЗИБАР)

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, лекарственное лечение, рациональность лечения.

С целью изучения соответствия используемых на практике схем лечения артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом II типа и современных рекомендаций проанализированы медицинские карты 348 пациентов в возрасте от 38 до 70 лет (средний возраст –  $49 \pm 0,43$  лет), которые пребывали на лечении в госпитале Мнази Мнойя (Занзибар). Исследуемые больные разделены на две группы: 301 пациент с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета составили группу исследования, 47 больных с артериальной гипертензией без сахарного диабета сформировали группу контроля. Обнаружено предпочтение в использовании ингибиторов АПФ, которое составляло 83,1% и 91,5% соответственно по группам. В группе исследования наблюдали гораздо больше вариаций сочетаний препаратов, что сопоставимо с имеющимися рекомендациями назначения препаратов согласно состоянию органов-мишеней. Превалировало использование сочетания ингибитора АПФ, блокатора кальциевых каналов и диуретика (69,4%). Нерациональным выглядело использование тиазидных диуретиков в роли монотерапии на фоне сахарного диабета. На основании выполненного исследования подготовлены практические рекомендации, которые предполагают этапность назначения антигипертензивных препаратов (ингибитор АПФ или недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов, затем подключение иных препаратов согласно терапевтическому эффекту и состоянию органов-мишеней с коррекцией дозы уже принимаемых препаратов).

## Клініко-фармацевтичний аналіз лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з цукровим діабетом у госпіталі Мназі Мнойя (Занзібар)

*В.А. Мороз*

З метою вивчення відповідності використовуваних на практиці схем лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з цукровим діабетом II типу та сучасних рекомендацій проанализовано медичні карти 348 пацієнтів віком від 38 до 70 років (середній вік –  $49 \pm 0,43$  років), які перебували на лікуванні у госпіталі Мназі Мнойя (Занзібар). Досліджувані хворі розділені на дві групи: 301 пацієнт з поєднанням артеріальної гіпертензії і цукрового діабету склали групу дослідження, 47 хворих на артеріальну гіпертензію без цукрового діабету сформували групу контролю. Визначено перевагу у використанні інгібіторів АПФ, що становило 83,1% і 91,5% відповідно у групах. У групі дослідження спостерігали набагато більше варіацій поєднання препаратів, що можна порівняти з наявними рекомендаціями призначення препаратів згідно із станом органів-мішеней. Превалювало використання поєднання інгібітора АПФ, блокатора кальцієвих каналів та діуретика (69,4%). Нераціональним виглядало використання тиазидних діуретиків у ролі монотерапії на фоні цукрового діабету. На основі здійсненого дослідження підготовлено практичні рекомендації, що припускають етапність призначення антигіпертензивних препаратів (інгібітор АПФ або недігдропіридиновий блокатор кальцієвих каналів, потім підключення інших препаратів згідно з терапевтичним ефектом і станом органів-мішеней з корекцією дози препаратів, які хворий уже вживає).

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, лікування ліками, раціональність лікування.

## Clinical pharmaceutical analysis of the hypertension treatment in patients with diabetes mellitus in the hospital Mnazi Mnoja (Zanzibar)

*V.A. Moroz*

In order to study the conformity of the treatment regimen of arterial hypertension (AH) used in practice in patients with diabetes mellitus type II (DM) with current guidelines, medical records of 348 patients aged from 38 to 70 years (mean age,  $49 \pm 0,43$  years) in hospital Mnazi Mnoja (Zanzibar) were analyzed. The patients were divided into two groups: 301 patients with combination of AH and DM made the group of study and control group – 47 patients with AH. Preference of ACE inhibitors use was revealed, percentage in groups was respectively 83.1% and 91.5%. In study group the variation of drug combinations was much larger that is comparable with the existing guidelines prescribing drugs according to the state of the target organs. The use of combination of ACE inhibitor, calcium channel blocker and diuretic (69.4%) prevailed. The use of thiazide diuretics as monotherapy against the background DM looked irrational. Based on the completed research practical recommendations were worked out that presuppose phasing of antihypertensive drugs prescription (angiotensin-converting enzyme inhibitor or a non-dihydropyridine calcium channel blocker, and then prescription of other preparations according to the therapeutic effect and state of target organs with the titration of the preparations dose have already being taken).

**Key words:** arterial hypertension, diabetes mellitus, medication, rational treatment.

Артериальная гипертензия (АГ) на фоне сахарного диабета (СД) является достаточно распространенной и известной серьезной медико-социальной проблемой в современном мире. Статистика ВОЗ отмечает повсеместный рост количества больных диабетом и, по прогнозам, к 2025 году их число составит более 300 млн человек. При этом около 90% всех пациентов составляют больные СД II типа, а 70–80% из них имеют АГ.

В отдельных регионах мира, к которым относится и Занзибар, населенный преимущественно представителями негроидной расы, отмечается стремительный рост количества таких больных, что специалисты связывают с большей предрасположенностью к заболеваемости СД, особенностями питания, образа жизни и т.п. Сочетание упомянутых патогенетически взаимосвязанных патологий несет достаточно документированную угрозу преждевре-



менной инвалидизации и смерти от сердечно-сосудистых осложнений. Так, если при СД без сопутствующей АГ риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта повышается в 2–3 раза, почечной недостаточности – в 15–20 раз и слепоты – в 10–20 раз, то при присоединении АГ риск этих осложнений возрастает еще в 2–3 раза даже при удовлетворительном контроле метаболических нарушений [1,2].

Известно, что лечение АГ на фоне СД изобилует разнообразными трудностями. Во-первых, наличие специфических осложнений СД и вариантов его течения требует изменения используемых препаратов и схем их применения. В большинстве случаев из-за этого пациент нуждается в назначении нескольких антигипертензивных препаратов. Например, при наличии диабетической нефропатии АГ имеет трудно контролируемый характер у 20–60% пациентов, а при почечной недостаточности со значительным увеличением креатинина сыворотки требует использования комбинации более чем 4 лекарств [3,4].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение соответствия используемых на практике схем лечения АГ у пациентов с СД и современных рекомендаций.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в госпитале имени В.И. Ленина (Mnazi Mtoja) города Занзибар (Танзания). Проанализированы медицинские карты 348 пациентов (232 женщин и 116 мужчин) в возрасте от 38 до 70 лет (средний возраст –  $49 \pm 0,43$  лет) с АГ, которые имели сопутствующий СД. Исследуемые пациенты разделены на две сопоставимые по половому и возрастному составу группы. Первая (группа исследования) состояла из 301 пациента с сочетанием АГ и СД, а вторая (контрольная) включала 47 пациентов с АГ без СД.

Критерии включения в исследование: наличие АГ II–III степени по классификации Европейских обществ по гипертензии и кардиологов [5] и СД II типа (группа исследования). При этом стремились исследовать пациентов с наличием СД не менее трех лет в анамнезе. Из исследования исключали больных с кетоацидозом, впервые выявленным одним из диагнозов, а также с наличием некомпенсированных или системных сопутствующих заболеваний и симптоматических АГ.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве антигипертензивных наиболее часто использовали четыре группы препаратов: ингибиторы АПФ (каптоприл, лизиноприл), блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, амлодипин, нимлодипин),  $\beta$ -блокаторы (атенолол, метопролол) и диуретики (бендрофлюазид и лазикс). Очень редко использовали антагонисты ангиотензина II (лосартан). Большинство препаратов применяли в комбинации.

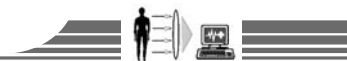
Наиболее популярным антигипертензивным препаратом в обеих группах был каптоприл. Он использован у пациентов с АГ+СД более чем в 100 раз чаще, чем другой препарат этой группы – лизиноприл, в контроле его применяли вне конкуренции. Здесь же чаще всего использовали комбинацию ингибиторов АПФ или блокаторов кальциевых каналов и диуретиков (69,4% группы). Именно два препарата применяли у 76,2% пациентов контроля. В группе исследования (АГ+СД) преимущество какой-либо прописи достоверно не определялось. Использовали и монотерапию, и комбинации из двух или трех препаратов разных групп. Это предполагает более целенаправленный выбор лечения, что совпадает с известными международными рекомендациями [6,7].

Частота использования антигипертензивных препаратов у пациентов представлена в *таблице 1*.

Таблица 1

Частота использования различных антигипертензивных препаратов

Группа исследования	Группа препаратов	Препарат	Количество назначений	% исп. в группе
1 (СД+АГ) n=301	Ингибиторы АПФ	Каптоприл	250	83,1
		Лизиноприл	2	0,7
	$\beta$ -блокаторы	Метопролол	15	4,9
		Атенолол	1	0,3
	Блокаторы КК	Амлодипин	20	6,6
		Нимлодипин	3	0,9
		Нифедипин	120	39,9
	Диуретики	Бендрофлюазид	179	59,5
		Фуросемид	15	4,9
	АII-ингибиторы	Лосартан	5	1,7
2 (Контроль) n=47	Ингибиторы АПФ	Каптоприл	43	91,5
		Лизиноприл	0	0
	$\beta$ -блокаторы	Метопролол	2	4,3
		Атенолол	1	2,1
	Блокаторы КК	Амлодипин	6	12,8
		Нимлодипин	0	0
		Нифедипин	12	25,5
	Диуретики	Бендрофлюазид	27	57,4
		Фуросемид	6	12,8
	АII-ингибиторы	Лосартан	1	2,1



Стоит отметить, что широкое использование каптоприла у пациентов группы исследования следует признать рациональным и оправданным. В первую очередь потому, что он выделяется среди ингибиторов АПФ выраженными ренопротективными свойствами. В то же время следует отметить, что его широко использовали также у пациентов в группе контроля (91,5% по сравнению с 83,1% у пациентов группы исследования), что не может считаться рациональным. В этом случае по целому ряду признаков преимущество имеют ингибиторы АПФ последнего поколения длительного действия (лизиноприл), которые лучше сочетаются с препаратами других групп, имеют высокую степень эффективности и безопасности, а также повышенные характеристики контроля АД. Однако в целом использование в качестве основного антигипертензивного препарата у пациентов с СД именно ингибиторов АПФ можно считать наиболее оправданным с точки зрения современного лекарствоведения [4,6].

В отношении контроля и каптоприла следует отметить, что среди многих свойств ингибиторов АПФ весьма важны с клинической точки зрения степень липофильности и пути его элиминации. Первое во многом определяет способность препарата проникать в ткани, блокируя локальные ренин-ангиотензиновые системы, а второе важно при нарушениях функции почек. Для водорастворимых ингибиторов АПФ, к которым относится каптоприл, это правило «не срабатывает» в полной мере при условии отсутствия СД. Кроме того, при этом важно соблюдать ограничение потребления соли, которое становится строгим при III стадии АГ. В то же время, обнаружили назначения поддержания низкосолевого диеты только у единичных пациентов [7,8].

У обследованных пациентов использовали три антагониста кальциевых каналов: амлодипин, нимлодипин и нифедипин (рис. 1). В целом, их с примерно равной частотой применяли у разных пациентов: 44,7% и 39,1% соответственно по группам.

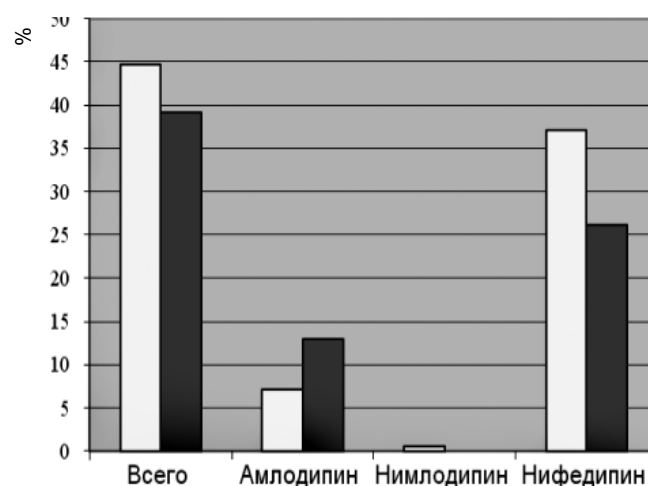


Рис. 1. Частота использования блокаторов кальциевых каналов в обследованных группах больных: группе исследования (светлые столбцы) и контроле (темные столбцы).

В обеих группах их, как правило, принимали в сочетании с ингибиторами АПФ, и только в 6,2% случаев как единственное антигипертензивное средство (преимущественно в контроле), а в 12,5% случаев – в сочетании с мочегонным препаратом (без иАПФ). Последнее сочетание не рационально, особенно с тиазидными диуретиками, поскольку использованные в госпитале блокаторы нейтральны в отношении обмена калия.

Кальциевые блокаторы могут быть весьма эффективны и полезны в связи с иными фармакологическими эффектами в качестве антигипертензивного средства у пациентов с СД на фоне имеющейся у них стенокардии или наличия аритмий (например, мерцание предсердий, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия и т.п.). Как отмечают исследователи, их широко используют при АГ при непереносимости  $\beta$ -блокаторов или неэффективности иных антиангинальных средств. Имеются свидетельства, что они могут даже конкурировать с ингибиторами АПФ в качестве ренопротекторных средств, в частности, при СД. Однако это доказано только для недигидропиридиновых препаратов данной группы [7,9].

Что касается ринопротекции, которая весьма важна для пациентов с СД, вполне обоснованным выглядит сочетание блокаторов кальциевых каналов с ингибитором АПФ, обладающим такими свойствами (каптоприл). Однако без каптоприла было бы рациональным использование только препаратов этой группы недигидропиридинового ряда (например, дилтиазема). К сожалению, на практике использовали исключительно дигидропиридины (рис. 1). И если для контроля это было не особенно существенно, то для пациентов с СД, которые не принимали в этом сочетании каптоприл, могло являться дополнительным фактором риска развития специфической почечной патологии. Это обстоятельство охватывало 8,7% пациентов группы исследования.

Не обнаружили случаи применения современных бета-блокаторов с улучшенным профилем безопасности (биспролол, корведилол), которые рекомендуются в составе современных схем лечения АГ для пациентов с СД [10].

Диуретики в качестве монотерапии АГ использовали у 6,2% пациентов. В целом, в группах исследования их применяли в сочетаниях с другими препаратами: у 63,5% и 71,7% пациентов соответственно. Главным образом использовали тиазидный диуретик бендрофлюазид, второй по частоте – фуросемид. Известно, что тиазиды весьма эффективны у негроидов, что обуславливает широкое применение препаратов этой группы (до 70% случаев по мировой статистике) среди лиц негроидной расы, что справедливо и для условий Занзибара. В то же время, они оказывают существенное неблагоприятное влияние на функцию почек при СД II типа и требуют соблюдения специальной диеты и сочетания с ингибитором АПФ, иначе это приводит к гиперкалиемии с соответствующими клиническими проявлениями. Это позволяет заключить, что если для контрольной группы использование диуретиков с частотой 71,7% представляется вполне обоснованным, то схожая частота (63,5%) для больных с СД явно завышена, и по меньшей мере у половины



таких пациентов признать рациональным их использование нельзя. Кроме того, у 7,7% группы исследования их использовали как единственный препарат [4,10,11].

Все изложенное позволило сделать ряд практических выводов и разработать рекомендации по адекватному подбору антигипертензивных препаратов и их сочетаний в условиях наличия АГ и СД. Как представляется, на первом этапе подбора ведущим препаратом в большинстве случаев является ингибитор АПФ (преимущественно каптоприл). При непереносимости его заменителем может являться дилтиазем. На втором этапе после углубленного обследования пациента и учета наличия органных дисфункций за основу берутся современные рекомендации по сочетанию антигипертензивных средств, проводят дополнительное назначение препаратов и коррекцию дозы уже принимаемых.

#### ВЫВОДЫ

При назначении антигипертензивных препаратов при сопутствующем СД обнаружено предпочтение в использовании ингибиторов АПФ, которое составляло 83,1% в группе исследования и 91,5% в контроле.

Для достижения целевого АД у обследованных групп больных использовали различные рекомендованные сочетания антигипертензивных препаратов. Наибольшие вариации сочетаний (от монотерапии до приема нескольких препаратов) отмечены у пациентов с сопутствующим СД, что сопоставимо с имеющимися рекомендациями назначения препаратов согласно состоянию органов-мишеней. Превалировало использование сочетания ингибитора АПФ, блокатора кальциевых каналов и диуретика (69,4%).

Широкое использование каптоприла среди пациентов контрольной группы не рационально и в значительном количестве случаев может быть изменено на применение лизиноприла. При этом также важно соблюдение фактора снижения потребления соли.

В ряде случаев блокаторы кальциевых каналов, обычно применяемые на фоне СД в сочетании с ингибитором АПФ (73,1% пациентов) или в виде монотерапии (6,2% пациентов), использовали в сочетании с мочегонными (12,5% пациентов). Кроме того, в проведенном исследовании не использовали недигидропиридиновые блокаторы.

Тиазидные диуретики традиционно популярны и эффективны, однако их широкое использование на фоне СД (63,5%), в том числе для монотерапии (7,7), отмеченное у многих пациентов, даже с учетом этнических особенностей населения не может считаться адекватным по ряду показателей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Hackam D.G.* The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension / *Hackam D.G. et al.* // *Can J Cardiol.* – 2010. – Vol. 26, №5. – P. 249–258.
2. *Collins-McNeil J.* A culturally targeted self-management program for African Americans with type 2 diabetes mellitus / *Collins-McNeil J., Edwards C.L., Batch B.C. et al.* // *Can J Nurs Res.* – 2012. – Vol. 44, №4. – P. 126–141.
3. *Patel P.* Diabetes Mellitus: Diagnosis and Screening / *Patel P., Macerollo A.* // *Am Fam Physician.* – 2010. – Vol. 81, №7. – P. 863–870.
4. *Kobori H.* Cardinal role of the intrarenal renin-angiotensin system in the pathogenesis of diabetic nephropathy / *Kobori H., Kamiyama M., Harrison-Bernard L.M., Navar L.G.* // *J Investig Med.* – 2013. – Vol. 61, №2. – P. 256–264.
5. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1011–1053.
6. *Kes P.* The role of arterial hypertension in development of chronic renal failure / *Kes P., Basic-Jukić N., Ljutić D., Brunetta-Gavranić B.* // *Acta Med Croatica.* – 2011. – №65, Suppl 3. – P. 78–84.
7. *Окуневич И.В.* Особенности фармакотерапии артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом / *Окуневич И.В., Хныченко Л.К., Сапронов Н.С.* // *Клиническая медицина.* – 2007. – № 1. – С. 52–57.
8. *Ichikawa K.* Tricks in salt restriction for treatment of diabetes mellitus / *Ichikawa K.* // *Nihon Rinsho.* – 2010. – Vol. 68, Suppl 9. – S. 504–508.
9. *Masuda T.* Beneficial effects of L- and N-type calcium channel blocker on glucose and lipid metabolism and renal function in patients with hypertension and type II diabetes mellitus / *Masuda T., Ogura M.N., Moriya T. et al.* // *Cardiovasc Ther.* – 2011. – Vol. 29, №1. – P. 46–53.
10. *Sander G.E.* Thiazide diuretics and  $\beta$ -blockers in the treatment of hypertension in diabetes mellitus / *Sander G.E., Giles T.D.* // *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* – 2011. – Vol. 4, №2. – P. 296–300.
11. *Дедов И.И.* Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 5-й выпуск / *Дедов И.И., Шестакова М.В.* // *Сахарный диабет.* – 2011. – №3 (приложение). – 72 с.

#### Сведения об авторе:

Мороз В.А., д. мед. н., профессор каф. клинической фармакологии с фармацевтической опекой НФаУ.

Поступила в редакцию 23.04.2013 г.