

ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ТА ДІАБЕТИЧНОЮ НЕФРОПАТІЄЮ*

Біловол О. М.¹, Князькова І. І.¹, Жадан А. В.²

¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
iknyazkova@ukr.net;

² Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна
avzhadan@ua.fm

Однією з важливих медико-соціальних проблем сучасності є проблема коморбідності артеріальної гіпертензії (АГ) і цукрового діабету (ЦД) 2 типу, обумовлена збільшенням кількості пацієнтів як з АГ [1], так і з ЦД [2]. Гемодинамічні розлади, разом з метаболічними порушеннями у пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу, призводять до ураження органів-мішеней і раннього розвитку кардіоваскулярних ускладнень з макро- і мікроангіопатією. Відомо, що несприятливі зміни в серці і нирках, у свою чергу, значно погіршують прогноз пацієнтів АГ і ЦД 2 типу з діабетичною нефропатією (ДН), збільшуючи ризик розвитку серцево-судинних ускладнень [3]. Тому вивчення ураження органів-мішеней у хворих АГ і ЦД 2 типу з ДН, оптимізація і індивідуалізація фармакотерапевтичних підходів ліку-

вання у хворих цієї категорії є своєчасними і поза сумнівом актуальними.

В клінічній практиці використовуються різні способи лікування АГ в осіб з ЦД 2 типу та ДН [4]. Проте, на даний час відсутні загальноприйняті методики лікування вказаної популяції хворих, здатні зменшити прогресування артеріальної жорсткості і знизити пов'язаний з ДН високий серцево-судинний ризик. Тому розширення арсеналу високоефективних та безпечних способів лікування пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу з ДН, спрямованих на підвищення ефективності лікування цих хворих, разом з поліпшенням показників жорсткості судинної стінки та еластичних властивостей судин є актуальною задачею практичної медицини.

Мета — підвищення ефективності лікування АГ у пацієнтів з ЦД 2 типу та ДН.

* Роботу виконано в межах планової наукової тематики Харківського національного медичного університету «Оптимізація діагностики і лікування коморбідної патології (гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу) на підставі оцінки кардіогемодинаміки, метаболізму і фармакогенетичного аналізу» (державний реєстраційний № 0116U004983).

Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 26.09.2019.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 59 хворих (41 чоловіків і 18 жінок, середній $58,5 \pm 1,2$ років) з АГ II стадії, 2 ступеня та супутнім ЦД 2 типу (середній ступінь тяжкості, стадія субкомпенсації) та ДН I і II стадії, яким не проводилась постійна антигіпертензивна терапія. Діагноз АГ встановлювався у відповідності з рекомендаціями Європейського товариства з АГ і Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC, 2013), а також Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування АГ (2013). Діагноз ЦД 2 типу встановлювали згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (ADA, 2018) [5, 6].

Критеріями виключення були наступні: пацієнти з АГ III стадії, 3 ступеню; наявність стенокардії напруги, інфаркту міокарда в анамнезі, перенесений інсульт, транзиторна ішемічна атака, хронічна серцева недостатність III і IV функціонального класу (NYHA), порушення ритму та провідності, ревматичні вади серця, системні захворювання сполучної тканини, онкозахворювання, захворювання щитоподібної залози, ЦД 1 типу, пацієнти з наявністю зниженої швидкості клубочкової фільтрації; наявною протеїнурією; ДН III стадії, з фракцією викиду лівого шлуночка $< 50\%$.

Контрольну групу склали 20 практично здорових чоловіків (середній вік $58,3 \pm 1,9$ років).

Усім обстеженим особам проведено загально-клінічне обстеження, яке включало опитування з метою виявлення факторів ризику серцево-судинних захворювань, фізикальний огляд, антропометричні вимірювання, вимірювання офісного АТ з визначенням систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ) та частоти серцевих скорочень (ЧСС), визначалися концентрація глюкози в сироватці крові натще (ГКН), рівні глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) в цільній крові, інсуліну, показники ліпідного профілю, інсулінорезистентність оцінювалася за індексом НОМА-IR.

Добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ) проводився за допомогою приладу «ABPM-02» (Meditech, Угорщина). Визначали такі показники: денний, нічний,

середньодобовий (24 години) САТ і ДАТ, ЧСС.

Показники центрального аортального тиску і артеріальну жорсткість досліджували методом апланатійної тонометрії на апараті «SphygmoCor-PVx», «AtCor Medical Pty Ltd», (Австралія) при температурі повітря в приміщенні $21-22\text{ }^{\circ}\text{C}$, в положенні пацієнта лежачи, після 10-хвилинного відпочинку. З метою калібрування АТ проводився вимір цього показника на плечовій артерії методом Короткова. За допомогою апланатійного датчика фіксувалася пульсова хвиля на променевої артерії, методом інверсійованої трансферної функції визначали пульсову хвилю у висхідному відділі аорти. Програма автоматично розраховувала рівні САТ, ДАТ і ПТ в аорті і основні характеристики центральної пульсової хвилі (тиск приросту (AP) в аорті, амплітуди систолічних піків П1, П2, індекс приросту — індекс аугментації (AIx = ТП/ПТ П2/П1), у тому числі нормований на ЧСС 75 уд/хв. (AIx @ЧСС 75), час появи відбитої хвилі (Tr), ампліфікацію ПТ.

Швидкість поширення пульсової хвилі в аорті (ШППХ) вимірювали з використанням того ж приладу, шляхом послідовної реєстрації пульсової хвилі на сонній і стегновій артеріях одночасно із записом сигналу ЕКГ в трьох грудних відведеннях. Для калібрування форм хвилі сонних артерій в систему вводилися показники середнього і діастолічного АТ в аорті, отримані при вимірі на променевої артерії. Значення ШППХ розраховувалося за формулою:

$$\text{ШППХ} = D / \Delta t, \text{ де}$$

D — відстань між яремною вирізкою і рівнем пупка (м);

Δt — різниця між часом від зубця Q до початку сигналу у висхідній та черевній аорті (с).

Структурно-функціональні параметри серця визначали методом ехокардіографії з використанням діагностичної системи «GE Medical Systems» (Німеччина) фазованим датчиком з модульованою частотою $2,25-3\text{ мГц}$ в М- і В-режимах відповідно до рекомендацій Американського товари-

ства ехокардіографії (ASE, 2016). Функціональний стан нирок визначали за даними відносної щільності в уранішній порції сечі, добової екскреції альбуміну з сечею, концентрації креатиніну в сироватці крові, розрахункової швидкості клубочкової фільтрації [рШКФ] (формула СКД-ЕПІ).

Після реєстрації вихідних даних хворим призначалась фіксована комбінація лізиноприлу дигідрату + амлодипіну бесілату 10–20 / 5–10 мг/добу протягом 3 місяців. Пацієнти також отримували цукрознижувальну терапію (метформін + гліклазид) в середній дозі 1000 мг метформін, 60 мг гліклазид, яка весь термін дослідження була стабільною; статини; антитромбоцитарну терапію.

Титрування і корекція дози препаратів проводилися при необхідності на 2-й і 4-му тижні дослідження до досягнення цільового рівня АТ (менше 140/85 мм рт. ст.).

Повторне дослідження біло проведене через 3 місяці лікування.

Усі пацієнти успішно завершили дослідження згідно з протоколом. Побічні ефекти і небажані явища за цей період не були зареєстровані.

Математичне комп'ютерне опрацювання результатів дослідження проведено за допомогою програмного пакета «Statistica 8,0» (StatSoft Inc, США). Обчислювалися середнє значення (М), дисперсія, стандартне відхилення, медіана (m), вірогідність й рівень значущості (p). Відмінності вважали достовірними при рівні статистичної значущості $p < 0,05$. Для оцінки взаємозв'язків між досліджуваними показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона (при нормальному розподілі) і Спірмена (при розподілі, що відрізняється від нормального).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після проведеного курсу лікування корекція АТ до цільових значень була досягнута у 100 % хворих. Аналіз динаміки АТ за даними офісного вимірювання и ДМАТ через 3 місяці лікування пацієнтів з АГ та ЦД 2 типу і ДН виявив високу антигі-

пертензивну ефективність фіксованої комбінації лізиноприлу дигідрату + амлодипіну бесілату (табл. 1).

Через 3 місяці лікування відзначено істотне зниження систолічного [САТ] ($p < 0,001$) і діастолічного АТ [ДАТ] ($p < 0,05$)

Таблиця 1

Зміна офісного АТ і показників ДМАТ в динаміці лікування хворих з АГ і ЦД 2 типу і ДН (М ± m)

Параметри	Вихідні	Після лікування
<i>Сфігмоманометрія:</i>		
САТ, мм рт. ст.	163,7 ± 6,7	132,5 ± 3,3***
ДАТ, мм рт. ст.	93,2 ± 4,3	80,6 ± 3,8*
<i>ДМАТ</i>		
САТ ₂₄ , мм рт. ст	151,1 ± 4,5	129,3 ± 4,6***
ДАТ ₂₄ , мм рт. ст	91,9 ± 4,1	78,1 ± 3,8**
ПАТ, мм рт. ст.	57,8 ± 2,5	50,1 ± 2,3*
ГЧ САТдень, %	61,3 ± 7,8	35,1 ± 7,1**
ГЧ ДАТдень, %	50,3 ± 8,3	15,8 ± 8,7***
ГЧ САТніч, %	65,1 ± 5,3	49,7 ± 4,1*
ГЧ ДАТніч, %	43,5 ± 5,5	20,9 ± 4,3***

Примітки:

* достовірність відмінностей в порівнянні з вихідними даними;

* $p < 0,05$;

** $p < 0,01$;

*** $p < 0,001$.

і, відповідно, пульсового АТ ($p < 0,05$) згідно клінічного вимірювання і ДМАТ. Показники навантаження тиском в усіх хворих через 3 місяці лікування фіксованою комбінацією лізиноприлу дигідрату + амлодипіну бесілату ІЧ гіпертензії по САТ і ДАТ достовірно зменшилися в усі інтервали часу, але і не перевищували норму, що свідчать про стабільний 24-годинний антигіпертензивний ефект.

В ході проведеного дослідження було встановлено, що антигіпертензивна терапія привела до достовірного зниження значень центрального аортального тиску (як САТ (з $150,9 \pm 4,8$ до $132,8 \pm 4,3$; $p < 0,001$), так і ДАТ (з $85,6 \pm 3,5$ до $73,5 \pm 3,1$; $p < 0,01$).

У ряді клінічних досліджень показано, що такі фактори, як центральний тиск і параметри пульсової хвилі (ШППХ і індекс аугментації) дають повнішу інформацію про стан судин і серця [7, 8]. Доведено, що ШППХ є «золотим стандартом» оцінки жорсткості артерій, оскільки має високу прогностичну цінність по відношенню до ураження органів-мішеней. Підвищення жорсткості аорти, засноване на вимірі ШППХ, є незалежним предиктором загальної смертності і смертності від серцево-судинних захворювань в загальній популяції [9], у пацієнтів з АГ [10, 11]. Продемонстровано, що у пацієнтів з АГ зі збільшенням показника каротидно-феморальної ШППХ зростає ризик мозкового інсульту [12]. При цьому ШППХ є більш прогно-

стично значущим фактором, ніж рівні АТ і пульсовий тиск.

У даному дослідженні протягом періоду спостереження медикаментозна терапія приводила до зниження показників жорсткості судин через 3 місяці лікування. Через 3 місяці терапії фіксованою комбінацією лізиноприлу дигідрату + амлодипіну бесілату встановлено зниження ШППХ з $9,8 \pm 0,4$ до $7,7 \pm 0,3$ м/с ($p < 0,01$).

Після проведеного курсу лікування визначено, що індекс маси міокарду лівого шлуночка зменшувався з $134,5 \pm 9,3$ до $119,1 \pm 8,9$ ($p > 0,05$), однак достовірної різниці у змінах ІММЛШ у обстежених пацієнтів не відбулося, що можна пояснити недостатнім часом спостереження за пацієнтами у рамках даного дослідження.

Кореляційний аналіз показав, що ступінь зниження гіпертрофії лівого шлуночка корелював із ступенем зниження периферичного САТ ($r = 0,29$, $p < 0,05$) і центрального систолічного аортального тиску ($r = 0,41$, $p < 0,05$), а також зі ступенем зниження ШППХ ($r = 0,28$, $p < 0,05$).

Після проведеного курсу лікування встановлено, що концентрація креатиніну в сироватці крові зменшувалась з $99,3 \pm 5,8$ до $95,1 \pm 3,1$ мкмоль/л (на 4,2 %, $p > 0,05$). Цьому відповідало збільшення рШКФ (СКД-ЕРІ) з $68,0 \pm 3,8$ до $76,3 \pm 3,1$ ($p > 0,05$), що має суттєве прогностичне значення при коморбідності АГ і ЦД 2 типу. Вважаємо, що позитивні зміни рШКФ (СКД-ЕРІ)

Таблиця 2

Зміна біохімічних показників в динаміці лікування пацієнтів з ХСН та ЦД 2 типу (М \pm m)

Показники	До лікування	Після лікування
ЗХС, ммоль/л	$6,32 \pm 0,36$	$5,26 \pm 0,29^*$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$2,53 \pm 0,12$	$2,18 \pm 0,10^*$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$0,96 \pm 0,06$	$1,13 \pm 0,02$
ТГ, ммоль/л	$2,26 \pm 0,06$	$1,75 \pm 0,05$
ГКН, ммоль/л	$7,3 \pm 0,36$	$6,29 \pm 0,32^*$
НЬА1с, %	$7,18 \pm 0,42$	$6,12 \pm 0,40^*$
Інсулін, мкОд/мл	$22,14 \pm 0,46$	$19,01 \pm 0,55$
НОМА-IR	$7,20 \pm 0,67$	$5,42 \pm 0,52^*$

Примітки:

* достовірність відмінностей в порівнянні з вихідними даними;

* $p < 0,05$.

не досягли достовірності завдяки коротко-строковому терміну дослідження.

Після контролю проведеної терапії було визначено, що відбулися позитивні зміни показників ліпідного та вуглеводного обміну (табл. 2).

Спостерігалось покращання показників вуглеводного обміну (рівень глюкози натщесерце [ГКН] знизився на 13,8 %, а глікозильованого гемоглобіну [HbA1c] — на 14,8 %, $p < 0,05$), також констатовано зменшення індексу інсулінорезистентності

НОМА ($p < 0,05$) та покращення показників ліпідограми (достовірне зниження рівнів ЗХС на 16,8 % та ХС ЛПНЩ — на 13,8 %). Отримані результати підтверджують тісний взаємозв'язок нормалізації АТ з покращенням показників вуглеводного обміну при стабільній дозі цукрознижувальної терапії.

Лікування досліджуваними препаратами характеризувалося доброю переносимістю. Небажаних явищ на фоні терапії за весь період спостереження не зареєстровано.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів АГ з ЦД 2 типу і ДН антигіпертензивна терапія поліпшувала показники жорсткості судинної стінки, що свідчить на користь провідної ролі зменшення рівня АТ в поліпшенні еластичних властивостей судин.
2. Фіксована комбінація лізиноприлу дигідрату + амлодипіну бесілату сприяє зниженню рівня цАТ і ШППХ. На тлі антигіпертензивної терапії зниження судинної жорсткості корелює з поліпшенням стану інших органів-мішеней.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Rekec' OL, Sirenko JuM, Savyc'kyj SJu, et al. *Arterial'na Gipertenzija*. 2017; 6(56): 2307-1095.
2. Man'kovskij BN. *Liky Ukrainy*. 2011; 10: 14-18.
3. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40: 1273-1284. doi: 10.2337/dci17-0026.
4. Brunström M, Carlberg B. *BMJ*. 2016; 352: 717. doi: 10.1136/bmj.i717.
5. American Diabetes Association (ADA). *Diabetes Care, Jan*, 2002; 41(1): S13-S27. doi: 10.2337/dc18-S002.
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. *J Hypertens*. 2013; 31: 1925-1938.
7. Safar ME, Lacolley P. *Am J Physiol Heart CircPhysiol*. 2007; 293: 1-7.
8. Vaskes Abanto H. *Novosti medicyny i farmacii*. 2015; 541: 11-18.
9. Kullo IJ, Bielak LF, Turner ST, et al. *Hypertension*. 2006; 47(2): 17-19. doi: 10.1161/01.HYP.0000199605.35173.14.
10. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. *Circulatio*. 1999; 99(18): 2434-2439.
11. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. *Stroke*. 2003; 34(5): 1203-1206. doi: 10.1161/01.STR.0000065428.03209.64.
12. Kisljak OA. *Kardiologija*. 2014; 6: 81-85.

ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ТА ДІАБЕТИЧНОЮ НЕФРОПАТІЄЮ

Біловол О. М.¹, Князькова І. І.¹, Жадан А. В.²

¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
iknyazkova@ukr.net

² Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна
avzhadan@ua.fm

В роботі представлені результати комбінованого лікування артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений діабетичною нефропатією.

Встановлено, що антигіпертензивна терапія лізиноприлом дигідратом з амлодипіном поліпшувала показники жорсткості судинної стінки та сприяла зниженню швидкості поширення пульсової хвилі в аорті. Доведено, що на фоні комплексної антигіпертензивної терапії зниження судинної жорсткості корелює з поліпшенням стану інших органів-мішеней. Одночасно констатовано покращення показників вуглеводного та ліпідного обмінів, що підтверджує тісний взаємозв'язок між артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, діабетична нефропатія, артеріальна гіпертензія.

ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

Беловол А. М.¹, Князькова И. И.¹, Жадан А. В.²

¹ Харьковский Национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина
iknyazkova@ukr.net

² Харьковская медицинская академия последипломного образования,
г. Харьков, Украина *avzhadan@ua.fm*

В работе представлены результаты комбинированного лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа, осложненного диабетической нефропатией.

Установлено, что антигипертензивная терапия лизиноприлом дигидрат с амлодипином улучшала показатели жесткости сосудистой стенки и способствовала снижению скорости распространения пульсовой волны в аорте. Доказано, что на фоне комплексной антигипертензивной терапии снижение сосудистой жесткости коррелирует с улучшением состояния других органов-мишеней. Одновременно констатировано улучшение показателей углеводного и липидного обменов, что подтверждает тесную взаимосвязь между артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая нефропатия, артериальная гипертензия.

TREATMENT OF HYPERTENSION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND DIABETIC NEPHROPATHY

A. M. Belovolov¹, I. I. Knyazkova¹, V. A. Zhadan²

¹ Kharkiv national medical University, Kharkiv, Ukraine
iknyazkova@ukr.net

² Kharkiv medical Academy of postgraduate education, Kharkiv, Ukraine
avzhadan@ua.fm

The paper presents the results of combined treatment of hypertension in patients with type 2 diabetes, complicated by diabetic nephropathy.

It was found that antihypertensive therapy with lisinopril dihydrate with amlodipine improved the stiffness of the vascular wall and contributed to a decrease in the rate of pulse wave propagation in the aorta. It is proved that against the background of complex antihypertensive therapy, the decrease in vascular stiffness correlates with the improvement of the state of other target organs. At the same time, the improvement of carbohydrate and lipid metabolism was noted, which confirms the close relationship between hypertension and type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, arterial hypertension.