

УДК 616.1/.2+616.42+616.6/.7]-051:316.356/.2

В. М. РУДІЧЕНКО, О. М. БАРНА, Я. В. КОРОСТ

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

Заключні підсумки власних досліджень впливу комбінованої антигіпертензивної терапії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією без та в поєднанні з цукровим діабетом: застосування матеріалів у викладанні державною та англійською мовами на додипломному та післядипломному етапах

Резюме

Об'єкт дослідження – пацієнти зі встановленим діагнозом артеріальної гіпертензії без та в поєднанні з цукровим діабетом другого типу, які перебували під спостереженням у центрах первинної медико-санітарної допомоги.

Метою дослідження було вивчити ефективність комбінованої (антагоніст кальцію – амлодіпін бєсїлат і блокатор рецепторів ангіотензину II – валсартан) антигіпертензивної терапії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та супутнім цукровим діабетом зі старту лікування в практиці лікаря первинної ланки.

Методи дослідження включали фізикальне обстеження, загальноклінічні, інструментальні та лабораторні методи, моніторинг побічних ефектів.

Виявлено, що комбінована антигіпертензивна терапія (амлодіпін та валсартаном) є ефективною та безпечною у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу, що допомагає досягти цільового рівня артеріального тиску в 72 % пацієнтів та може бути рекомендованою зі старту лікування в практиці сімейного лікаря. Максимальний ефект лікування у пацієнтів з артеріальною гіпертензією II–III ступенів та цукровим діабетом 2-го типу спостерігається лише на 12 тижні лікування. При комбінованій антигіпертензивній терапії (амлодіпін та валсартаном) спостерігається тенденція до зниження гіпертрофії лівого шлуночка. Швидкість і відсоток досягнення цільового артеріального тиску є меншими в групі пацієнтів, що мають цукровий діабет 2-го типу, тому їм треба рекомендувати більш активну модифікацію способу життя. Виявлено зниження ризиків серцево-судинних захворювань у групі пацієнтів з артеріальною гіпертензією II–III ступенів та цукровим діабетом 2-го типу, що обґрунтовує доцільність більш активної модифікації способу життя та застосування зі старту лікування одразу комбінованої антигіпертензивної терапії. Враховуючи всі зазначені дані застосування комбінованої антигіпертензивної терапії зі старту лікування лікарем первинної ланки є обґрунтованим у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та супутнім цукровим діабетом.

Накопичені матеріали (включно з теоретичними оглядового характеру, наочні стендові доповіді-постери тощо) використовуються нами при підготовці інтернів зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина», при проведенні практичних занять на старших курсах державною та англійською мовами.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, антигіпертензивна терапія, амлодіпін, валсартан, первинна медико-санітарна допомога

Питання раціональної фармакотерапії і оптимального вибору лікарських засобів при різних захворюваннях та станах сьогодні є надзвичайно актуальними [1], особливо при серцево-судинних захворюваннях (ССЗ), які залишаються основною причиною смертності в усьому світі. Кількість людей із захворюваннями серцево-судинної системи (ССС), за даними сучасних зарубіжних джерел, перевищує 100 млн. Щорічно від ССЗ помирає 16 700 000 чоловік у всьому світі, причому майже в 50 % випадків причиною смерті є ішемічна хвороба серця (ІХС) і майже в 30 % випадків – мозковий інсульт (МІ).

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, найпоширенішою серед ССЗ є артеріальна гіпертензія (АГ), з якою сімейному лікарю і доводиться щоденно стикатися у своїй практиці й яка є серйозним прогностичним фактором ризику

(ФР) розвитку інфаркту міокарда (ІМ), МІ, хронічної серцевої недостатності (ХСН), загальної та серцево-судинної смертності. Згідно з останніми даними, поширеність АГ серед локального дорослого населення досягає приблизно 40 %. Згідно з даними Global Burden of Disease study (Дослідження глобальної важкості хвороб), проведеного Всесвітньою організацією охорони здоров'я, неадекватний контроль артеріального тиску (АТ) визнаний основною причиною смертності як у розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються [2]. Цей факт обумовлює надзвичайну важливість оптимізації фармакотерапії АГ з метою зниження серцево-судинного ризику в пацієнтів, а пошук індивідуального підходу до ведення хворих на АГ і диференційований вибір лікарських засобів залишається актуальною проблемою для сімейного лікаря.

Сьогодні в арсеналі сімейного лікаря є широкий вибір ефективних фармакологічних засобів для лікування АГ. Але незважаючи на це контроль рівня АТ часто залишається неадекватним, і кількість людей із неконтрольованим АТ постійно збільшується [3]. Згідно зі світовими даними, антигіпертензивні препарати приймають 59,4% хворих на АГ, однак ефективно лікується лише 21,5% пацієнтів.

Неадекватне зниження АТ є проблемою всіх пацієнтів з АГ, але особливу увагу лікаря привертає саме когорта пацієнтів із високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень. На прогноз для хворих на АГ впливає безліч додаткових чинників і супутніх захворювань, насамперед це цукровий діабет (ЦД). Наявність ЦД істотно підвищує ризик пошкодження нирок та інших органів, призводить до збільшення серцево-судинної захворюваності та смертності пацієнтів. Використовувана в практиці система стратифікації серцево-судинного ризику, разом із традиційними факторами ризику та ознаками клінічного й субклінічного ураження органів-мішеней, привертає увагу до ЦД 2-го типу та виділяє поєднання АГ з ЦД 2-го типу в окрему категорію. Рекомендаціями спеціалістів підтверджено, що серцево-судинна захворюваність і смертність у людей із АГ та супутнім діабетом істотно вища, ніж у людей без нього [4–6]. У хворих із АГ та ЦД серцево-судинний ризик розвитку фатальних та нефатальних ускладнень завжди оцінюється як високий або дуже високий [7, 8].

За даними мета-аналізу великих досліджень, ЦД не тільки визначає кардіометаболічний ризик, а й асоціюється з ураженням життєво важливих органів. Це проявляється зниженням фільтраційної функції нирок, наявністю мікроальбумінурії та гіпертрофією міокарда лівого шлуночка, причому багато з цих порушень виявляють навіть при симптоматичній або субклінічній АГ [9]. Одним із проявів ЦД у поєднанні з АГ, якому приділяється значна увага, є ураження нирок. Інсулінорезистентність, що є важливою проблемою при ЦД, взаємопов'язана з нирковою дисфункцією. Істотний внесок у смертність від серцево-судинних захворювань робить і мікроальбумінурія (МАУ), яка є, по суті, інтегральним маркером кардіоренальних взаємовідносин [10].

З огляду на вищезазначені проблеми, питання раціональної фармакотерапії та оптимального вибору лікарських засобів при АГ та супутньому ЦД набувають особливої актуальності. На основі доказової медицини активно розробляються алгоритми лікування АГ та ЦД. Вони знаходять відображення в міжнародних і національних клінічних рекомендаціях. Використання клінічних рекомендацій у практичній роботі лікаря, безсумнівно, сприяє поліпшенню результатів лікування та прогнозу при АГ [11, 12]. Разом з тим, часто призначення оптимальної терапії є непростою задачею, особливо в умовах розширення фармацевтичного ринку і появи великої кількості нових і нових лікарських засобів (ЛЗ), а також у зв'язку зі зростанням поширеності коморбідних станів, які ускладнюють проведення лікарської терапії і вимагають особливо пильної уваги до контролю ефективності та безпеки лікарських засобів. Як показує практика, ступінь відповідності проведеної фармакотерапії прийнятим рекомендаціям у реальній клінічній практиці залишається досить низьким, як у нашій країні, так і за кордоном.

Рекомендації Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension, ESH) і Європейського кардіологічного товариства (European Society of Cardiology, ESC) з лікування АГ є осно-

вою для вибору раціональної фармакотерапії АГ лікарями всіх спеціальностей. Основна мета лікування хворих на АГ полягає в максимальному зниженні ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) і смерті від них. Для досягнення цієї мети потрібне:

- зниження АТ до цільового рівня;
- корекція всіх модифікованих ФР (куріння, дисліпідемія, гіперглікемія, ожиріння);
- запобігання, уповільнення темпу прогресування та / або зменшення ураження органів-мішеней;
- лікування асоційованих і супутніх захворювань (ІХС, ЦД тощо).

Згідно зі стратифікацією ризику хворих на артеріальну гіпертензію, за даними Європейських рекомендацій з діагностики та лікування АГ, виділяється група хворих із високим і дуже високим кардіоваскулярним ризиком, що вимагає (разом із обов'язковою зміною способу життя) негайного початку антигіпертензивної терапії [13]. Згідно з цими рекомендаціями, до групи пацієнтів високого і дуже високого серцево-судинного ризику належать:

- пацієнти з систолічним артеріальним тиском (САТ) ≥ 180 мм рт. ст. та / або діастолічним артеріальним тиском (ДАТ) ≥ 110 мм рт. ст.;
- пацієнти з САТ > 160 мм рт. ст. при низькому ДАТ (< 70 мм рт. ст.);
- пацієнти з цукровим діабетом (ЦД);
- пацієнти з метаболічним синдромом;
- пацієнти, що мають ≥ 3 факторів ризику;
- пацієнти, що мають ураження органів-мішеней:
- гіпертрофія лівого шлуночка за даними електрокардіографії (ЕКГ), індекс Соколова – Лайона > 38 мм або ехокардіографії (ЕхоКГ), індекс маси міокарда лівого шлуночка (ЛШ) для чоловіків > 125 г/м², для жінок > 110 г/м²;
 - ультразвукові ознаки (УЗ-ознаки) потовщення стінки сонної артерії (товщина інтими-медії $> 0,9$ мм або наявність атеросклеротичної бляшки);
 - незначне підвищення концентрації креатиніну (у чоловіків 115–133 мкмоль/л або 1,3–1,5 мг/дл, у жінок – 107–124 мкмоль/л);
 - зменшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв або кліренсу креатиніну;
 - мікроальбумінурія (30–300 мг/добу) або протеїнурія (> 300 мг/добу);
- Симптоматичні (маніфестні) захворювання ССС або нирок:
 - Цереброваскулярні хвороби:
 - а) ішемічний інсульт;
 - б) крововилив у мозок;
 - в) транзиторна ішемічна атака.
 - Хвороби серця:
 - а) інфаркт міокарда;
 - б) стенокардія;
 - в) перенесена операція реваскуляризації;
 - г) серцева недостатність.
 - Хвороби нирок:
 - а) діабетична нефропатія;
 - б) ниркова недостатність (креатинін сироватки у чоловіків > 133 мкмоль/л, у жінок > 124 мкмоль/л);
 - в) протеїнурія.

- Ураження периферичних артерій.
- Тяжка ретинопатія (геморагії, ексудати, набряк диска зорового нерва) [14].

Особливу увагу лікарів загальної практики привертають труднощі в досягненні цільових величин АТ саме у хворих високого і дуже високого ризику. Саме це питання було досить глибоко розглянуто і на підставі цього розроблено Європейські рекомендації [13], згідно з якими було прийнято рішення майже для всіх хворих на АГ рекомендувати єдиний рівень САТ <140 мм рт. ст.

Окремо слід розглянути цільовий рівень АТ у літніх пацієнтів з АГ. У хворих молодше 80 років з САТ \geq 160 мм рт. ст. є безсумнівні докази необхідності зниження АТ до 140–150 мм рт. ст. Проте в цій же віковій групі при збереженні фізичної активності може обговорюватися і більш значне зниження АТ – <140 мм рт. ст., а у випадку низької фізичної дієздатності цільовий рівень САТ слід адаптувати відповідно до індивідуальної переносимості. У пацієнтів старше 80 років з початковим АТ \geq 160 мм рт. ст. рекомендується знижувати САТ до 150–140 мм рт. ст., якщо вони мають задовільний фізичний і ментальний стан.

ДАТ рекомендовано практично у всіх випадках підтримувати на рівні <90 мм рт. ст., за винятком хворих на ЦД, у яких він має бути <85 мм рт. ст. Разом з тим слід пам'ятати, що рівень ДАТ 80–85 мм рт. ст. є цілком безпечним і добре переноситься.

Розглядаючи групу пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику, значний відсоток серед яких займають люди, що мають АГ та супутній ЦД, доцільно звернутись до рекомендацій Міжнародної федерації діабету щодо цільових рекомендованих рівнів глюкози [15]. Згідно з цими рекомендаціями, цільовий рівень глюкози:

- 1) натщесерце (в капілярній плазмі) становить 6,5 ммоль/л (115 мг/дл) при нормальному рівні глюкози до 5,5 ммоль/л (100 мг/дл);
- 2) після глюкозного навантаження (в капілярній плазмі) становить 9,0 ммоль/л (160 мг/дл) при нормальному рівні глюкози до 7,8 ммоль/л (140 мг/дл);

Цільовий рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) становить <7,0% / 53 ммоль/моль при нормальному рівні HbA1c <6,0% / 42 ммоль/моль.

В даний час для лікування хворих на АГ рекомендують п'ять класів антигіпертензивних лікарських засобів (ЛЗ) з доведеним впливом на ступінь серцево-судинного ризику, які не мають істотних відмінностей за виразністю антигіпертензивного ефекту. Це:

- інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ);
- блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА);
- бета-адреноблокатори (БАБ);
- антагоністи кальцію (АК);
- тіазидні діуретики.

Кожен клас має свої особливості застосування, переваги та обмеження, пов'язані з можливістю розвитку побічних та небажаних реакцій. Великий арсенал наявних лікарських засобів робить задачу вибору конкретних препаратів надзвичайно важливою і одночасно складною, а диференційований вибір медичних препаратів залишається актуальною проблемою для лікаря загальної практики. Особливо це стосується саме тих хворих, що мають додаткові фактори ризику та супутні захворювання, які, з одного боку, погіршують прогноз при АГ, а з іншого – обмежують застосування ряду антигіпертензивних лікарських засобів.

Фармакотерапевтичні підходи до лікування хворих на АГ з додатковими ФР та супутніми захворюваннями включають комплексний підхід, що дозволяє впливати не на кожне захворювання окремо, а на конкретний організм в цілому. Безумовно, кожен пацієнт потребує серйозного осмислення, аналізу особливостей його клінічної ситуації, і тільки з урахуванням цих факторів слід обирати той чи інший клас лікарських засобів. Велику допомогу сімейному лікарю на цьому етапі можуть надати всебітні рекомендації щодо лікування, які спираються на доказову базу за всіма класами антигіпертензивних ЛЗ. Деякі препарати доцільно вважати пріоритетними для певних випадків, так як вони використовувалися в цих клінічних ситуаціях та дослідженнях або продемонстрували вищу ефективність при конкретних типах уражень органів-мішеней.

Наступне найважливіше питання рекомендацій з АГ – співвідношення монотерапії та комбінованої терапії на початку лікування. Ще в рекомендаціях ESH / ESC 2007 року зазначалось, що монотерапія дозволяє ефективно контролювати АГ лише в обмеженому числі хворих, у більшості випадків для досягнення цільового рівня потрібна комбінація з двох і більше препаратів [8, 16]. Тому ключовим моментом сучасного антигіпертензивного лікування є комбінована терапія з використанням раціональних поєднань лікарських засобів, що дозволяє не тільки досягати цільового рівня АТ, а й поліпшувати якість життя хворих на АГ і знижувати ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. Інколи може постати питання, чи треба призначати спочатку монотерапію і приєднувати інші препарати за необхідності, чи відразу призначати комбінацію препаратів, у тому числі фіксовану.

Стартова комбінована терапія має такі переваги:

1. Швидша відповідь у великій кількості пацієнтів і вища ймовірність досягнення цільового АТ у хворих із високим та дуже високим ризиком;
2. Менша ймовірність зниження прихильності до терапії, ніж при численних змінах препаратів;
3. Фізіологічний і фармакологічний синергізм препаратів різних класів з досягненням більш вираженого зниження артеріального тиску при меншій кількості побічних ефектів.

Проведення комбінованої терапії хворим з АГ є виправданим і обґрунтованим також тому, що механізми розвитку і становлення АГ є багатофакторними [17, 18], і поєднання ЛЗ з різними механізмами дії, які взаємодоповнюють один одного, дозволяє оптимально впливати на різні патогенетичні ланки АГ. Раціональна комбінація включає використання препаратів з різних класів та з різними механізмами дії для отримання додаткового гіпотензивного ефекту і зниження ризику розвитку небажаних явищ. Поєднання препаратів з різними механізмами дії також може зменшити та навіть усунути зміни в тканинах, по-різному впливаючи на механізми пошкодження основних органів-мішеней: серця, судин та нирок [19].

Головний недолік стартової комбінованої терапії полягає в призначенні потенційно непотрібного пацієнтові препарату [20, 21]. Як вже зазначалося, в рекомендаціях ESH / ESC було підтверджено раніше чинне положення про доцільність початку лікування з комбінації препаратів у хворих із групи високого ризику або з більш високими вихідними рівнями АТ. Якщо терапію почи-

нають з одного або з комбінації двох препаратів, їх дози за необхідності можна поступово збільшувати до досягнення цільового АТ. Якщо при використанні комбінації двох препаратів у повних дозах цільовий АТ не досягається, можна перевести пацієнта на іншу комбінацію з двох препаратів або додати третій препарат.

Збільшення прихильності до антигіпертензивної терапії – це один із найреальніших способів підвищення її ефективності. Очевидно, що домогтися дотримання рекомендацій можна тільки при тісній співпраці лікаря з пацієнтом, що досягається за рахунок детального і, водночас, доступного інформування останнього про мету лікування АГ [22–24].

Сприятливі поліпшенню прихильності може й використання фіксованих комбінацій антигіпертензивних ЛЗ, які отримали та продовжують отримувати широке розповсюдження. Клінічні дослідження показали, що призначення фіксованих комбінацій невеликих доз антигіпертензивних препаратів, які належать до різних класів, ефективніше, ніж застосування тих же препаратів при монотерапії. Велике значення для раціональної фармакотерапії мають фіксовані комбіновані препарати, для створення яких застосовують удосконалені лікарські форми. Перевагами фіксованих лікарських комбінацій є простота призначення та титрування дози, підвищення ефективності лікування та частіше досягнення цільового АТ, зручність для пацієнта, поліпшення його прихильності до лікування, а також фармакоекономічні переваги – поліпшення співвідношення вартість / ефективність. Широке застосування фіксованих комбінацій ЛЗ вже на початковому етапі лікування є пріоритетною тенденцією раціональної фармакотерапії АГ.

Переваги фіксованих комбінацій полягають у тому, що вони дозволяють впливати одночасно на різні ланки патогенезу АГ. Цей підхід до лікування дозволяє досягти більш вираженого гіпотензивного ефекту, порівняно з застосуванням монотерапії лікарськими засобами, що входять до складу комбінованого препарату, особливо в тих випадках, коли один з них досить повно блокує активацію контррегуляторних механізмів, що обумовлена дією іншого компонента. При цьому нерідко зникає необхідність у використанні високих доз окремих препаратів.

Важливою перевагою застосування комбінованих гіпотензивних препаратів з фіксованими дозами є поліпшення дотримання хворими запропонованого режиму терапії. Більшість пацієнтів не приймають препарати регулярно і дуже часто переривають лікування на декілька днів. Навіть у випадках, коли хворі приймають призначені антигіпертензивні препарати, далеко не завжди вони роблять це в належний час. У спеціальному дослідженні з використанням електронних пристроїв було показано, що у 25 % пацієнтів час прийому препарату на 6 годин відрізняється від рекомендованого лікарем. Найбільші відхилення від встановленого режиму терапії відзначаються у випадках, коли режим дозування препарату занадто складний або виникають значні небажані лікарські реакції. Зменшення числа щодня прийнятих таблеток, необхідних для зниження АТ, вважається важливою перевагою комбінованих препаратів з фіксованими дозами. Навіть якщо комбінований препарат доводиться приймати 2 рази на добу, ступінь дотримання встановленого режиму терапії знижується, тому

перевагу віддають саме препаратам, ефективним при одноразовому прийомі на добу.

До теперішнього часу в світі накопичилась велика доказова база з вивчення ефективності, переносимості та переваг щодо впливу на стан органів-мішеней і показники серцево-судинного ризику різних двокомпонентних комбінацій антигіпертензивних ЛЗ. Така комбінація може містити два антигіпертензивних компоненти з додатковими механізмами контролю артеріального тиску пацієнтів, які страждають на гіпертонічну хворобу. Амлодипін належить до класу антагоністів кальцію, а валсартан – до класу блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА). Комбінація цих інгредієнтів має адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи артеріальний тиск більшою мірою, ніж кожен із компонентів окремо.

Амлодипін

Амлодипін пригнічує трансмембранне проникнення іонів кальцію в гладкі м'язи серця і судин. Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну зумовлений прямим релаксуючим впливом на гладкі м'язи судин, що зумовлює зменшення периферичного судинного опору і приводить до зниження артеріального тиску. Експериментальні дані підтверджують, що амлодипін зв'язується в місцях дигідропіридинової і негідропіридинової зв'язків. Процес скорочення серцевого м'яза і гладких м'язів судин залежить від проходження позаклітинного кальцію всередину клітини через специфічні іонні канали.

Після введення терапевтичної дози хворим на гіпертонічну хворобу амлодипін викликає вазодилатацію, що призводить до зниження артеріального тиску в положенні лежачи і стоячи. Таке зниження артеріального тиску не супроводжується істотною зміною ЧСС або рівня катехоламінів у плазмі крові при тривалому застосуванні. Ефект корелює з концентрацією діючої речовини в плазмі крові у пацієнтів молодого та літнього віку.

У пацієнтів з АГ і нормальною функцією нирок терапевтична доза амлодипіну приводить до зниження ренального судинного опору і підвищення рівня гломерулярної фільтрації, а також до поліпшення ниркового кровотоку без змін фільтрованої фракції або протеїнурії.

Дослідження гемодинамічної функції серця в спокої і при навантаженні у пацієнтів із нормальною функцією шлуночків, які отримують терапію амлодипіном, в цілому показало невелике підвищення серцевого індексу без істотного впливу на dP / dt , систолічний та діастолічний АТ чи об'єм. У гемодинамічних дослідженнях амлодипін не виявляв негативного іотропного ефекту при застосуванні в терапевтичних дозах у інтактних тварин та людини, навіть при одночасному введенні з блокаторами β -адренорецепторів.

Амлодипін не змінює функцію синусно-передсердного вузла або передсердно-шлуночкової провідності у здорових тварин або людини. У клінічних дослідженнях, в яких амлодипін застосовували в комбінації з блокаторами β -адренорецепторів у хворих на гіпертонічну хворобу або стенокардію, змін показників ЕКГ не відзначено.

Застосування амлодипіну давало позитивний клінічний ефект у пацієнтів із хронічною стабільною стенокардією, вазоспастичною стенокардією й ІХС, підтвердженою ангіографічним дослідженням.

Валсартан

Валсартан є активним і специфічним БРА, призначений для внутрішнього застосування [25, 26]. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT₁, які малопоширені та відповідальні за ефекти ангіотензину II. Підвищений рівень ангіотензину II внаслідок блокади AT₁-рецепторів валсартаном може стимулювати вільні AT₂-рецептори, що зрівноважує ефект AT₁-рецепторів. Валсартан не проявляє будь-якої часткової активності агоніста по відношенню до AT₁-рецепторів і має набагато більшу (приблизно у 20 000 разів) спорідненість з AT₁-рецепторами, ніж з AT₂-рецепторами.

Валсартан не пригнічує АПФ, відомий також як кініназа II, який перетворює ангіотензин I на ангіотензин II і руйнує брадикінін. При цьому не зазначено ніяких побічних ефектів, зумовлених брадикініном. У клінічних дослідженнях, в яких валсартан порівнювали з інгібітором АПФ, частота випадків виникнення сухого кашлю була значно нижчою ($p < 0,05$) у пацієнтів, які отримують валсартан, ніж у хворих, які приймають інгібітор АПФ (2,6 % у порівнянні з 7,9 % відповідно). У пацієнтів, яким раніше проводили терапію інгібітором АПФ, як побічна дія розвивався сухий кашель, при лікуванні валсартаном цей побічний ефект відзначений у 19,5 % випадків, а при лікуванні тіазидним діуретиком – у 19 %, тоді як у групі хворих, які отримували інгібітор АПФ, кашель виявляли в 68,5 % випадків ($p < 0,05$). Валсартан не вступає у взаємодію і не блокує рецептори інших гормонів або іонні канали, які, як відомо, грають важливу роль у регуляції функції ССС. Застосування препарату в пацієнтів із АГ приводить до зниження АТ, не впливаючи при цьому на частоту пульсу.

У більшості пацієнтів після призначення внутрішньо разової дози валсартану початок антигіпертензивного ефекту відзначають у межах 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску досягається через 4–6 годин. Антигіпертензивний ефект зберігається >24 годин після прийому разової дози. За умови регулярного застосування препарату максимальний терапевтичний ефект звичайно досягається протягом 2–4 тижнів і утримується на досягнутому рівні в ході тривалої терапії. Раптова відміна валсартану не призводить до відновлення гіпертензії або інших побічних клінічних явищ.

Установлено, що валсартан значно знижує рівень госпіталізації пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (класу II–IV за NYHA). Найбільший ефект був досягнутий у пацієнтів, які не приймали інгібітори АПФ або блокатори β -адренорецепторів. Також установлено, що валсартан знижував серцево-судинну смертність у клінічно стабільних пацієнтів з патологією лівого шлуночка або лівошлуночковою дисфункцією після інфаркту міокарда.

Амлодипін / Валсартан

Комбінація амлодипіну і валсартану забезпечує дозозалежне адитивне зниження артеріального тиску в усьому діапазоні терапевтичних доз. Гіпотензивна дія після прийому разової дози комбінації зберігається протягом 24 годин. Більше 1400 пацієнтів із АГ застосовували амлодипін / валсартан 1 раз на добу в двох плацебо-контрольованих дослідженнях.

Застосування амлодипіну бесилату /валсартану серед інших вивчали в двох плацебо-контрольованих дослідженнях у пацієнтів із неускладненою есенціальною артеріальною гіпертензією лег-

кого або помірного ступеня тяжкості (середній ДАТ у сидячому положенні становив ≥ 95 і < 110 мм рт. ст.). Виключали пацієнтів із високим ризиком серцево-судинних порушень: серцевою недостатністю, цукровим діабетом 1-го типу та слабо контрольованим цукровим діабетом 2-го типу, з наявністю в анамнезі інфаркту міокарда або інсульту протягом 1 року.

У мультицентровому рандомізованому подвійно-сліпому, активно контрольованому дослідженні в паралельних групах установлена нормалізація артеріального тиску (ДАТ < 90 мм рт. ст. у кінці випробування) у 75 % пацієнтів, які застосовують 10/160 мг амлодипіну / валсартану, у 62 % пацієнтів, які застосовують 5/160 мг амлодипіну / валсартану, порівняно з 53 % пацієнтів, які застосовують тільки 160 мг валсартану. Одночасне призначення 5 або 10 мг амлодипіну обумовлювало додаткове зниження систолічного / діастолічного АТ на 6 / 4,8 і 3,9 / 2,9 мм рт. ст. відповідно, порівняно з пацієнтами, які застосовують тільки 160 мг валсартану.

У мультицентровому рандомізованому подвійно-сліпому, активно-контрольованому дослідженні в паралельних групах установлена нормалізація артеріального тиску (ДАТ < 90 мм рт. ст. в кінці випробування) у 78 % пацієнтів, які застосовують 10/160 мг амлодипіну / валсартану, порівняно з 67 % пацієнтів, які продовжували застосовувати тільки 10 мг амлодипіну. Одночасне призначення 160 мг валсартану зумовлювало додаткове зниження систолічного / діастолічного АТ на 2,9 / 2,1 мм рт. ст., порівняно з пацієнтами, які застосовували тільки 10 мг амлодипіну.

Застосування амлодипіну / валсартану вивчали в активно контрольованому дослідженні у 130 хворих на гіпертонічну хворобу і ДАТ в межах ≥ 110 і < 120 мм рт. ст. У цьому дослідженні (вихідний АТ – 171/113 мм рт. ст.) застосування амлодипіну / валсартану в дозі від 5/160 до 10/160 мг дозволяло знижувати постійний АТ на 36/29 мм рт. ст., порівняно з 32/28 мм рт. ст. при застосуванні схеми дозування лізіноприлу / гідрохлортіазиду 10/12,5 – 20/12,5 мг.

У двох довготривалих дослідженнях доведено, що ефект амлодипіну / валсартану зберігався >1 року. Раптова відміна препарату не призводила до швидкого підвищення артеріального тиску [27, 28]. У пацієнтів, у яких АТ адекватно контролюється прийомом амлодипіну, при появі набряків комбінована терапія може забезпечити аналогічний контроль артеріального тиску при зменшенні набряків.

Акцентування діяльності лікарів загальної практики – сімейної медицини (тобто первинної ланки) на хворобах ССС та ЦД на сьогоднішній день обумовлено тим, що ці хвороби є найбільш значимими та поширеними медико-соціальними проблемами в Україні. Зокрема, хвороби ССС, за даними останніх років, складають 2/3 від усіх причин захворюваності населення України, серед яких близько 40 % припадає на підвищений рівень АТ серед дорослого населення. Щодо поширеності ЦД, то вона становить 2,8 млн осіб, серед яких 95 % припадає на ЦД 2-го типу. Також дуже небезпечною є реальна загроза розвитку ускладнень, таких як ІМ та МІ, які є основною причиною смертності на території України [17, 18].

Згідно зі стратифікацією ризику для оцінки прогнозу, особи з АГ та супутнім ЦД складають групи високого та дуже високого серцево-судинного ризику. За рекомендаціями ESH/ESC, поєднання АГ та ЦД потребує відразу початку комбінованої антигіпер-

тензивної терапії для досягнення цільових рівнів АТ, а також раннього виявлення органних пошкоджень з метою запобігання розвитку серйозних ССУ [13].

Вибір адекватної антигіпертензивної терапії має стратегічне значення для зниження частоти серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ у поєднанні з ЦД, які належать до груп високого та дуже високого ризику. Як відомо, досягнення цільових рівнів АТ є одним з найважливіших завдань антигіпертензивної терапії, основою для максимального зниження ризику ускладнень. Для профілактики несприятливих результатів необхідні препарати, які, знижуючи АТ, надають множинні позитивні (плейотропні) ефекти, нормалізують або максимально поліпшують роботу органів, що постраждали внаслідок АГ [20, 26].

Оскільки ренін-ангіотензин-альдостеронова система відіграє важливу роль у розвитку АГ та пов'язаних з нею серцево-судинних ускладнень, призначення класу препаратів, які безпосередньо впливають на неї, є патогенетично виправданим. Яскравими представниками блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи є блокатори рецепторів ангіотензину II. Такі препарати поєднують високу антигіпертензивну ефективність з потужною органопротекторною дією і доброю переносимістю [19, 24, 25]. У перегляді Рекомендацій Європейського товариства з АГ / Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC) та на підставі принципів доказової медицини визнано необхідність призначення комбінованої антигіпертензивної терапії всім хворим високого і дуже високого серцево-судинного ризику незалежно від вихідного рівня АТ [13]. За сучасними уявленнями, для пацієнтів із АГ та ЦД кращою є комбінація блокаторів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з антагоністами кальцію [21, 23].

На сьогодні результатами багаточетрових досліджень (LIFE, RENAAL, VALUE) показано наявність антигіпертензивної ефективності і доброї переносимості блокаторів рецепторів ангіотензину II і антагоністів кальцію при АГ [7, 27, 28], проте питання ефективності та органопротективного впливу вказаної комбінації препаратів при АГ з ЦД 2-го типу вивчені недостатньо. Тому становить інтерес дослідження антигіпертензивної активності та органопротекторної ефективності фіксованої комбінації антагоністів кальцію і блокаторів рецепторів ангіотензину II в межах амбулаторного та стаціонарного лікування, порівняння залежності від ступеня компенсації ЦД, впливу на стан органів-мішеней і добовий профіль артеріального тиску в пацієнтів із АГ у поєднанні з ЦД.

Клінічна характеристика обстежених. Матеріали та методи досліджень

1. Організація і протокол дослідження

Робота виконана на базах Центру первинної медико-санітарної допомоги (ЦПМСД) № 2 Шевченківського району та ЦПМСД № 1 Подільського району м. Київ. Було обстежено 53 пацієнти зі встановленим раніше діагнозом АГ II–III ступенів, у тому числі 22 чоловіки (41,50 %) і 31 жінка (58,49 %). З них для подальшого дослідження було відібрано 37 пацієнтів у віці 51,42±1,93 років з АГ II–III ступенів у поєднанні з ЦД 2-го типу (різ-

ним за стадією компенсації) і 16 пацієнтів віком 50,25±2,01 років з АГ II–III ступеня без ЦД.

В якості діагностичних критеріїв ЦД 2-го типу використані такі ознаки:

- рівень глюкози натщесерце (≥6,5 ммоль/л);
- рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) – <7,0 %.

За цільові значення АТ брали рівень до 140/90 мм рт. ст. для хворих на АГ II–III ступенів без ЦД 2-го типу та цільовий АТ 140/ 80–85 мм рт. ст. для хворих на АГ II–III ступенів та ЦД 2-го типу.

Критерії включення:

- чоловіки і жінки у віці 30–60 років;
- діагноз АГ II–III ступенів та ЦД 2-го типу встановлений за результатами клініко-інструментальних досліджень;
- інформована згода на участь у проведеному дослідженні;
- відсутність гострих і хронічних захворювань, що визначають тяжкість пацієнта і вимагають додаткової медикаментозної терапії.

Критерії виключення:

- симптоматична (вторинна) або резистентна АГ;
- лікування цукрового діабету іншими цукрознижувальними препаратами, за винятком метформіну;
- гострий коронарний синдром;
- стенокардія напруги;
- серцева недостатність III–IV функціональних класів (ФК) за NYHA;
- гострі порушення мозкового кровообігу в анамнезі;
- хронічна ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 15 мл/хв або креатинін більше 400 мкмоль/л);
- печінковоклітинна недостатність;
- онкологічні захворювання в анамнезі;
- наявність або планована вагітність;
- виникнення побічних ефектів, що вимагають відміни препарату;
- відмова пацієнта від участі в дослідженні або його небажання продовжувати лікування.

2. Дизайн дослідження

Обстеження пацієнтів проводили на початку лікування, проміжні – на 4 та 8 тижнях, остаточне – на 12 тижні дослідження.

Вивчення параметрів оцінювали в динаміці: в умовах «чистого» фону (без призначення гіпотензивних препаратів) і через 12 тижнів терапії фіксованою комбінацією амлодипіну бесилату і валсартану, дозування 5/80 мг для пацієнтів з АГ II ступеня та 5/160 мг для пацієнтів з АГ III ступеня, режим прийому – 1 раз/добу ввечері.

Супутня терапія цукрового діабету:

Раціональне харчування:

- фізіологічне співвідношення кількості основних харчових інгредієнтів – вуглеводів, жирів, білків;
- енергетична цінність добового раціону співвідносилась з адекватними енергозатратами з урахуванням віку, статі, маси тіла, професії;
- обмеження або повне вилучення з раціону легкозасвоюваних вуглеводів, заміна їх на сучасні цукрозамінники;
- стабільний режим харчування, рівномірний розподіл вживан-

ня їжі (4–6 разів на добу);

- достатнє вживання харчових волокон (клітковини);
- обмеження жирів тваринного походження.

Помірне фізичне навантаження:

- дихальна гімнастика;
- самомасаж;
- гігієнічна гімнастика;
- хода на свіжому повітрі (по 20–30 хвилин на день).

Режим фізичних навантажень був індивідуальним для кожного пацієнта.

Фармакотерапія: метформін 500–850 мг, 2 рази на добу (вранці та ввечері).

3. Методи обстеження

Початкові дослідження:

- Фізикальне обстеження: частота серцевих скорочень (ЧСС), визначення індексу маси тіла (ІМТ) та фатального ризику серцево-судинних ускладнень за модифікованою шкалою SCORE;
- Загальноклінічні: загальний аналіз сечі, загальний аналіз крові;
- Інструментальні: вимірювання офісного артеріального тиску методом Короткова, добове моніторування артеріального тиску, ЕКГ, ехокардіографія;
- Лабораторні:
 - визначення ліпідного профілю;
 - визначення рівня глюкози натщесерце;
 - визначення рівня глікозильованого гемоглобіну.
- Проміжні обстеження (4 та 8 тижні терапії):
- Фізикальне обстеження: ЧСС;
- Інструментальні: вимірювання офісного артеріального тиску методом Короткова;
- Лабораторні: визначення рівня глюкози натщесерце;
- Моніторинг побічних ефектів.
- Остаточне обстеження (12 тиждень терапії):
- Фізикальне обстеження: ЧСС, ІМТ, визначення фатального ризику серцево-судинних ускладнень за модифікованою шкалою SCORE;
- Загальноклінічні: загальний аналіз сечі, загальний аналіз крові;
- Інструментальні: вимірювання офісного артеріального тиску методом Короткова, добове моніторування артеріального тиску, ЕКГ, ехокардіографія;

4. Моніторинг побічних ефектів

Спеціальні методи дослідження:

- Добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) проводили за стандартною методикою на апараті АВРМ02-04

Таблиця 2. Показники функції нирок пацієнтів в обох обстежених групах

Досліджувані групи пацієнтів	Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), %				
	норма розрахункової ШКФ (>90)	незначне зниження розрахункової ШКФ (60–89)	помірне зниження розрахункової ШКФ (30–59)	виражене зниження розрахункової ШКФ (15–29)	ниркова недостатність (<15)
Група 1 (АГ + ЦД)	68,18	27,27	4,54	0	0
Група 2 (АГ)	90	10	0	0	0

фірми Meditech (Угорщина). За цільові значення АТ брали рівень до 140/90 мм рт. ст. для хворих на АГ II–III ступенів без ЦД 2-го типу та цільовий АТ 140/80–85 мм рт. ст. для хворих на АГ II–III ступенів та ЦД 2-го типу.

- Проводили ехокардіографію (ЕхоКГ) на ехокардіографі GE «Vivid 4» з мультичастотним секторним датчиком (частота 2,5–5,0 МГц). Масу міокарда лівого шлуночка (ЛШ) вираховували за формулою R. Devereuxi, N. Reicheck.
- Проводили електрокардіографію (ЕКГ) на електрокардіографі «ЕКІТ – 04», 1-канальному Львівського заводу радіоелектронної медичної апаратури (Україна). Гіпертрофію лівого шлуночка оцінювали за індексом Соколова – Лайона.
- Спеціальні біохімічні методи дослідження включали визначення в плазмі крові рівня глюкози (ммоль/л) натщесерце та рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %).
- Загальноклінічні методи дослідження включали визначення показників загального аналізу крові та сечі.

При рандомізації (метод випадкової вибірки) пацієнти були поділені на групи. До основної групи увійшли 37 пацієнтів з АГ II–III ступенів у поєднанні з ЦД 2-го типу, до контрольної групи (2 група) – 16 пацієнтів з АГ II–III ступенів без ЦД 2-го типу. У 2 пацієнтів першої групи розвинулись ускладнення, у зв'язку з чим вони вибули з дослідження на 2 тижні лікування.

Клінічна характеристика пацієнтів

Рівень тяжкості артеріальної гіпертензії в обстежених групах представлений в таблиці 1.

Таблиця 1. Рівень тяжкості артеріальної гіпертензії в обстежених групах

Досліджувані групи пацієнтів	Кількість пацієнтів, %	
	II ст.	III ст.
Група 1 (АГ + ЦД)	67,57	32,43
Група 2 (АГ)	62,5	37,5

Розподіл пацієнтів першої групи за стадіями компенсації цукрового діабету наведений на рисунку 1.

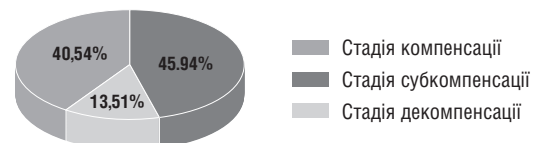


Рис. 1. Розподіл пацієнтів першої групи за стадіями компенсації цукрового діабету

Показники функції нирок в обох обстежених групах наведені в таблиці 2.

Рівні індексу маси тіла (ІМТ) в обох обстежених групах наведені на рисунках 2 і 3

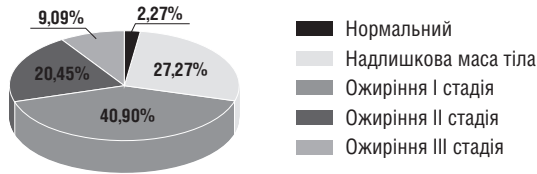


Рис. 2. Рівень індексу маси тіла (ІМТ) у пацієнтів першої групи

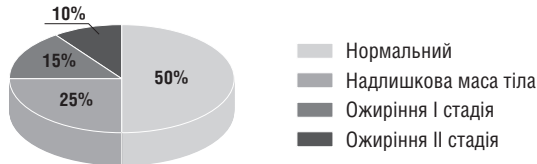


Рис. 3. Рівень індексу маси тіла (ІМТ) у пацієнтів другої групи

Методи статистичного аналізу

При обробці результатів дослідження використовувався пакет прикладних програм Microsoft Excel, Statistica 6.0 і SPSS 11, 5 (SPSS Inc. USA). Дані наведені у вигляді $M \pm SD$, де M – середнє значення, SD – стандартне відхилення. Всі кількісні змінні були перевірені на нормальність розподілу і, залежно від результату, при порівнянні таких змінних застосовували параметричні і непараметричні статистичні критерії. При порівнянні двох незалежних груп використовували t -критерій Стьюдента і критерій Манна – Уїтні, при порівнянні залежних (парних) даних застосовували парний t -критерій Стьюдента або критерій Вілкоксона. Якісні змінні порівнювали за критерієм χ^2 -квдрат. Оцінку ступеня зв'язку змінних проводили за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона або рангового коефіцієнта кореляції Спірмена, залежно від розподілу змінних. Відмінності середніх величин і кореляційні зв'язки вважали достовірними при рівні значимості $p < 0,05$.

Отримані результати та їх обговорення

Рівень досягнення цільового артеріального тиску в обстежених групах

Рівень досягнення цільового артеріального тиску в пацієнтів з АГ II–III ст. з ЦД 2-го типу та без нього протягом 12-тижневого дослідження представлені на рисунку 4.

Таблиця 3. Рівні артеріального тиску в пацієнтів з АГ II–III ст. з ЦД 2-го типу та без нього протягом лікування

Показники	Група 1 (n = 35)			Група 2 (n = 16)		
	початковий рівень	на 12 тижні лікування	Δ	початковий рівень	на 12 тижні лікування	Δ
САТ, мм рт. ст.	169,94 \pm 2,75	139,54 \pm 2,05*	30,4	168,56 \pm 5,07	133,56 \pm 4,86*	35
ДАТ, мм рт. ст.	106,29 \pm 2,12	83,31 \pm 1,63*	22,98	104,88 \pm 2,48	75 \pm 3,35*	29,88
Добове моніторування САТ (24), мм рт. ст.	153,24 \pm 11,48	133,8 \pm 7,63*	19,44	152,5 \pm 10,14	122,98 \pm 8,69*	29,52
Добове моніторування ДАТ (24), мм рт. ст.	90,04 \pm 10,53	85,03 \pm 6,61	5,01	86,55 \pm 9,22	80,85 \pm 7,1	10,7

Примітка. Дані представлені у вигляді $M \pm SD$. * $P < 0,05$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; ** $P < 0,01$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; *** $P < 0,001$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями.

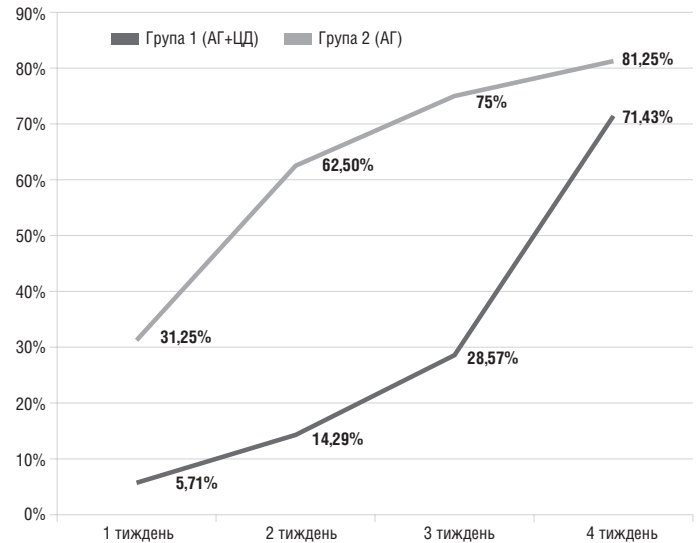


Рис. 4. Відсоток досягнення цільового АТ у порівнюваних групах протягом дослідження

Рівні артеріального тиску в пацієнтів з АГ II–III ст. з ЦД 2-го типу та без нього протягом лікування наведені в таблиці 3.

Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії на організмі, рівень глікемії та побічні ефекти

Зміни гіпертрофії лівого шлуночка в пацієнтів з АГ II–III ст. з ЦД 2-го типу та без нього протягом лікування наведені в таблиці 4.

Показники глікемії у пацієнтів з АГ II–III ст. з ЦД 2-го типу та без нього протягом лікування наведені в таблиці 5.

Оцінювання побічних ефектів у пацієнтів з АГ II–III ступенів з ЦД 2-го типу та без нього протягом лікування представлено у таблиці 6.

Дослідження завершив 51 пацієнт.

Лише у 2 пацієнтів (3,92 %) були відмічені набряки нижніх кінцівок, в зв'язку з чим вони вибули з дослідження на 2 тижні лікування.

Показники функції нирок в обстежених групах

Показники функції нирок, оціненої за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) у пацієнтів з АГ II–III ступенів з ЦД 2-го типу та без нього протягом 12-тижневого дослідження, представлені в таблиці 7.

Таблиця 4. Зміни гіпертрофії лівого шлуночка в пацієнтів з АГ II–III ст. з ЦД 2-го типу та без нього протягом лікування

Показники	Група 1 (n = 35)			Група 2 (n = 16)		
	початковий рівень	на 12 тижні лікування	Δ	початковий рівень	на 12 тижні лікування	Δ
Індекс Соколова – Лайона, мм	44,77 ± 5,32	37,43 ± 3,25	7,34	43,14 ± 4,76	35,87 ± 2,88	9,27
ММЛШ, г	203,41 ± 38,29	198,92 ± 28,87	4,49	191,38 ± 33,85	176,68 ± 29,02	14,7
ІММЛШ, г/м ²	120,23 ± 3,22	115,63 ± 2,57	4,6	115,5 ± 3,32	99,63 ± 3,25*	15,87
КДО, мл	126,71 ± 7,79	122,69 ± 5,93	4,02	110,75 ± 8,50	105,75 ± 6,54	7

Примітка. Дані представлені у вигляді $M \pm SD$. * $P < 0,05$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; ** $P < 0,01$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; *** $P < 0,001$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями.

Таблиця 5. Показники глікемії у пацієнтів з АГ II–III ст. з ЦД 2-го типу та без нього протягом лікування

Показники	Група 1 (n = 35)			Група 2 (n = 16)		
	початковий рівень	на 12 тижні лікування	Δ	початковий рівень	на 12 тижні лікування	Δ
Глюкоза крові, ммоль/л	8,59 ± 0,45	6,37 ± 0,21***	2,22	4,76 ± 0,31	4,74 ± 0,29	0,02
HbA1c, %	7,02 ± 0,09	6,52 ± 0,09**	0,5	4,63 ± 0,25	4,6 ± 0,23	0,03

Примітка. Дані представлені у вигляді $M \pm SD$. * $P < 0,05$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; ** $P < 0,01$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; *** $P < 0,001$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями.

Таблиця 6. Оцінювання побічних ефектів у пацієнтів з АГ II–III ступенів з ЦД 2-го типу та без нього протягом лікування

Уражені органи та системи	Частота виникнення	Патологічні стани та нозології	% пацієнтів	Уражені органи та системи	Частота виникнення	Патологічні стани та нозології	% пацієнтів
Інфекції	Часто (>1/100, ≤1/10)	Назофарингіт, грип	0	З боку дихальної системи	Нечасто (>1/1000, ≤1/100)	Кашель, біль у горлі і гортані	0
З боку імунної системи	Рідко (>1/10000, ≤1/1000)	Гіперчутливість	0	З боку шлунково-кишкового тракту	Нечасто (>1/1000, ≤1/100)	Абдомінальний біль, запор, діарея, нудота, сухість у роті	0
З боку органів зору	Рідко (>1/10000, ≤1/1000)	Порушення зору	0	З боку шкіри і підшкірних тканин	Нечасто (>1/1000, ≤1/100) Рідко (>1/10000, ≤1/1000)	Висипання, еритема Підвищена пітливість, кропив'янка, екзантема, свербіж	0
З боку психіки	Рідко (>1/10000, ≤1/1000)	Збудження	0	З боку кістково-м'язової та сполучної тканини	Нечасто (>1/1000, ≤1/100) Рідко (>1/10000, ≤1/1000)	Припухлість суглобів, біль у спині, артралгія М'язові судоми, відчуття тяжкості	0
З боку нервової системи	Нечасто (>1/1000, ≤1/100) Рідко (>1/10000, ≤1/1000)	Головний біль, запаморочення, сонливість, постуральне запаморочення, парестезія	0	З боку нирок і сечовидільної системи	Рідко (>1/10000, ≤1/1000)	Полакіурія, поліурія	0
З боку органів слуху і лабіринту	Нечасто (>1/1000, ≤1/100) Рідко (>1/10000, ≤1/1000)	Вертиго Шум у вухах	0	З боку репродуктивної системи	Рідко (>1/10000, ≤1/1000)	Порушення ерекційної функції	0
З боку серця	Нечасто (>1/1000, ≤1/100) Рідко (>1/10000, ≤1/1000)	Тахікардія, відчуття серцебиття Непритомність	0	Загальні порушення	Рідко (>1/10000, ≤1/1000)	Набряки: набряк м'яких тканин, набряк обличчя, периферичний набряк, підвищена втомлюваність, припливи, астенія, гіперемія	3,92
З боку судин	Нечасто (>1/1000, ≤1/100) Рідко (>1/10000, ≤1/1000)	Ортоstaticна гіпотензія Артеріальна гіпотензія	0				

Таблиця 7. Показники функції нирок, оціненої за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) у пацієнтів з АГ II–III ступенів з ЦД 2-го типу та без нього протягом 12-тижневого дослідження

Показники	Група 1 (n = 35)			Група 2 (n = 16)		
	початковий рівень	на 12 тижні лікування	Δ	початковий рівень	на 12 тижні лікування	Δ
ШКФ по MDRD, мл/хв/1,73м ²	87,69 ± 6,79	98,49 ± 4,50	10,8	93,63 ± 6,34	111,56 ± 4,83	17,93

Примітка. Дані представлені у вигляді $M \pm SD$. * $P < 0,05$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; ** $P < 0,01$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; *** $P < 0,001$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями.

Таблиця 8. Показники індексу маси тіла (ІМТ) у пацієнтів з АГ II–III ступеню з ЦД 2 типу та без нього протягом 12-тижневого дослідження

Показники	Група 1 (n = 35)			Група 2 (n = 16)		
	початковий рівень	на 12-му тижні лікування	Δ	початковий рівень	на 12-му тижні лікування	Δ
ІМТ, кг/м ²	34,69 ± 3,95	34,25 ± 4,05	0,44	26,79 ± 2,08	26,07 ± 2,1	0,72

Примітка. Дані представлені у вигляді $M \pm SD$. * $P < 0,05$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; ** $P < 0,01$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; *** $P < 0,001$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями.

Таблиця 9. Показники фатального ризику серцево-судинних захворювань за модифікованою шкалою SCORE у пацієнтів з АГ II–III ступенів з ЦД 2-го типу та без нього протягом 12-тижневого дослідження

Показники	Група 1 (n = 35)			Група 2 (n = 16)		
	початковий рівень	на 12-му тижні лікування	Δ	початковий рівень	на 12-му тижні лікування	Δ
Шкала SCORE (бали), %	17,69 ± 1,31	11,06 ± 2,21**	6,63	11,72 ± 3,8	5,44 ± 1,87	6,28

Примітка. Дані представлені у вигляді $M \pm SD$. * $P < 0,05$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; ** $P < 0,01$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; *** $P < 0,001$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями.

Показники індексу маси тіла в обстежених групах

Показники індексу маси тіла (ІМТ) у пацієнтів з АГ II–III ступенів з ЦД 2-го типу та без нього протягом 12-тижневого дослідження представлені в таблиці 8.

Показники фатального ризику серцево-судинних захворювань в обстежених групах

Оцінювання фатального ризику серцево-судинних захворювань за модифікованою шкалою SCORE у пацієнтів з АГ II–III ступенів з ЦД 2-го типу та без нього протягом 12-тижневого дослідження представлені в таблиці 9.

Необхідно додатково зауважити, що при проведенні власних досліджень та отриманні вищенаведених матеріалів ми постійно проводили скринінг та моніторинг стану всіх хворих, які перебували під нашим спостереженням, обробку індивідуальних матеріалів пацієнтів, які поступають до нас для отримання медичної допомоги, та оформлення власних клінічних спостережень і теоретичних висновків у вигляді «стендів-постерів» (описи конкретних клінічних випадків), тез, доповідей на клінічних форумах, статей тощо. На кафедрі загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця такі матеріали оформлюються також у вигляді клінічних задач – кейсів, які накопичуються та становлять банк матеріалів стосовно можливих кардіо-васкулярних розладів. Цей аспект наукової діяльності особливо важливий при необхідності долучення до викладання дистанційного онлайн-компонента. Матеріал, оформлений у вигляді постера – стендової доповіді з наочним компактним описом випадку конкретного хворого, стає незамінним при обов'язковому розгляді клінічної картини, яка ілюструє теоретичні знання (в додатку наводимо приклад однієї з багатьох накопичених стендової доповіді-постера рідкісного випадку васкулярного розладу). Наведені вище матеріали (включно з теоретичними оглядового характеру) використовуються нами при підготовці інтернів зі спеціальності «загальна практика – сімейна медицина», при проведенні практичних занять на старших курсах державною та англійською мовами за темами.

Висновки

1. Комбінована антигіпертензивна терапія (амлодіпіном та валсартаном) є ефективною та безпечною у пацієнтів з артеріальною

гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу, що допомагає досягти цільового рівня артеріального тиску в 72 % пацієнтів та може бути рекомендованою зі старту лікування в практиці сімейного лікаря.

2. Максимальний ефект лікування у пацієнтів з артеріальною гіпертензією II–III ступенів та цукровим діабетом 2-го типу спостерігається лише на 12 тижні лікування.

3. При комбінованій антигіпертензивній терапії (амлодіпіном та валсартаном) спостерігається тенденція до зниження гіпертрофії лівого шлуночка.

4. Швидкість і відсоток досягнення цільового артеріального тиску є меншими в групі пацієнтів, що мають цукровий діабет 2-го типу, треба рекомендувати більш активну модифікацію способу життя в цій групі хворих.

5. Виявлено зниження ризиків серцево-судинних захворювань у групі пацієнтів з артеріальною гіпертензією II–III ступенів та цукровим діабетом 2-го типу, що обґрунтовує доцільність активнішої модифікації способу життя та застосування зі старту лікування одразу комбінованої антигіпертензивної терапії. Враховуючи всі зазначені дані застосування комбінованої антигіпертензивної терапії зі старту лікування лікарем первинної ланки є обґрунтованим у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та супутнім цукровим діабетом.

6. Накопичені матеріали (включно з теоретичними оглядового характеру, наочні стендові доповіді-постери тощо) використовуються нами при підготовці інтернів зі спеціальності «загальна практика – сімейна медицина», при проведенні практичних занять на старших курсах державною та англійською мовами.

Практичні рекомендації

1. Призначення комбінованої антигіпертензивної терапії (АК та сартанами) зі старту лікування є доцільним, ефективним та безпечним в практиці сімейного лікаря, що доведено статистично низькою частотою побічних ефектів.

2. У групах високого серцево-судинного ризику максимальний ефект лікування слід очікувати лише на 12 тижні лікування.

3. Проведення наукових досліджень виправдано супроводжувати накопиченням первинно-графічного матеріалу для широкого використання унаочненого власного матеріалу у викладанні.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Рудиченко В. М. Підсумки власних клінічних досліджень ефективності досягнення цільових рівнів основних факторів ризику ішемічної хвороби серця / В. М. Рудиченко, О. М. Барна, Я. В. Корост // Ліки України плюс. – 2023. – № 2. – С. 30–35.
2. Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors / M. Ezzati, A. Lopez, A. Rodgers [et al.]. – Geneva: World Health Organization, 2004.
3. Chobanian A. V. Shattuck Lecture. The hypertension paradox — more uncontrolled disease despite improved therapy / A. V. Chobanian // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – No. 361. – P. 878–887.
4. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men / H. M. Lakka [et al.] // *JAMA.* – 2002. – No. 288. – P. 2709–2716.
5. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation In Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study / D. Canoy, S. M. Boekholdt, N. Wareham [et al.] // *Circulation.* – 2007. – No. 116. – P. 2933–2943.
6. for the INTERHEART Investigators Metabolic Syndrome and Risk of Acute Myocardial Infarction / A. Mente, S. Yusuf [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – No. 55. – P. 2390–2398.
7. Сиренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія / Ю. М. Сиренко. – К.: Видавель Зославський О. Ю., 2010. – 384 с.
8. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal.* – 2007. – No. 28. – P. 1462–1536.
9. Cuspidi C. Metabolic syndrome and target organ damage: role of blood pressure / C. Cuspidi, C. Sala, A. Zanchetti // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2008. – No. 6. – P. 731–743.
10. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults / J. Chen, D. Gu, C. S. Chen, X. Wu // *NDT.* – 2007. – No. 22. – P. 1100–1106.
11. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States / K. Wolf-Maier, R. S. Cooper, J. R. Banegas [et al.] // *JAMA.* – 2003. – No. 289. – P. 2363–2369.
12. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure / J. Redon, M. H. Olsen, R. S. Cooper [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2011. – No. 32. – P. 1424–1431.
13. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension 2013. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal.* – 2013. – No. 6. – P. 2167–2194.
14. Практикум з внутрішньої медицини: навчальний посібник / К. М. Амосова, Л. Ф. Конопльова, Л. Л. Сидорова, Г. В. Мостбауер. – К.: Український медичний вісник, 2010. – 416 с.
15. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Clinical Guidelines Task Force. International Diabetes Federation. – 2012. – P. 65–81.
16. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology / G. Mancia [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – No. 25. – P. 1105.
17. World Health Organization / World Health statistics, 2015. – P. 55–77.
18. Всесвітня організація охорони здоров'я. Світова статистика охорони здоров'я – 2012. – С. 61–83.
19. Кисляк О. А. Принципи антигіпертензивної терапії при метаболічному синдромі / О. А. Кисляк // Лікарська справа. – 2007. – № 1. – С. 46–58.
20. Rothwell P.M. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension / P. M. Rothwell // *Lancet.* – 2010. – No. 375. – P. 938–948.
21. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials / H. Makani, S. Bangalore, K. A. Desouza [et al.] // *B. M. J.* – 2013. – No. 46. – P. 360–387.
22. A metaanalysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension / A. Klingbeil, M. Schneider, P. Martus [et al.] // *Am. J. Med.* – 2003. – No. 115. – P. 41–46.
23. Use of angiotensin receptor blockers and the risk of cancer / B. Pasternak, H. Svanström, T. Callréus [et al.] // *Circulation.* – 2011. – No. 123. – P. 1729–1736.
24. Weir M. R. Effects of renin-angiotensin system inhibition on end-organ protection: can we do better? / M. R. Weir // *Clin. Ther.* – 2007. – No. 29. – P. 1803–1824.
25. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded end point morbidity-mortality study / S. Mochizuki, B. Dahlöf, M. Shimizu [et al.] // *Lancet.* – 2007. – No. 369. – P. 1431–1439.
26. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study / T. Sawada, H. Yamada, B. Dahlöf, H. Matsubara // *Eur. Heart J.* – 2013. – No. 34. – P. 1023–1034.
27. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension / T. Philipp, T. R. Smith, R. Glazer [et al.] // *Clin. Ther.* – 2007. – No. 29. – P. 563–580.
28. Combination of amlodipine 10 mg and valsartan 160 mg lowers blood pressure in patients with hypertension not controlled by an ACE inhibitor/CCB combination / P. Trenkwalder, R. Schaezel, E. Borbas [et al.] // *Blood Press. – Suppl.* – 2008. – P. 13–21.

Summary

Final conclusions of the own investigations of combined antihypertensive treatment on clinical state in patients with arterial hypertension without and with diabetes mellitus: use of own materials in education in national and English languages at pre- and postgraduate stages

V. M. Rudichenko, O. M. Barna, Y. V. Korost

National medical university named after O. O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

General practice – family medicine department. Object of investigation – patients with confirmed diagnosis of arterial hypertension without and with diabetes mellitus of second type, which were under observation at the primary medical care centers.

The aim of the investigation was the study of efficiency of the combined (calcium channel blocker – amlodipin besilat and angiotensin II receptor antagonist – valsartan) antihypertensive treatment in patients with arterial hypertension combined with diabetes mellitus from the start of the treatment in the practice of primary care physician.

Methods of the investigation included physical examination, general clinical, instrumental and laboratory methods, monitoring of side effects.

As a result it was found, that combined antihypertensive treatment (amlodipin and valsartan) is effective and safe in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus of 2 type, which helps to reach the target level of arterial pressure in 72 % of patients and can be recommended from the beginning of the treatment in the practice of family physician. Maximal effect of the treatment in patients with arterial hypertension of II-III degree and diabetes mellitus of 2 type was observed only at 12th week of treatment. At combined antihypertensive treatment (amlodipin and valsartan) they observed tendency to the reduction of left ventricle hypertrophy. Despite the rate and percentage of the reaching of target arterial pressure were lower in the group of patients, which have diabetes mellitus of 2 type, it is necessary to recommend more active modification of the way of life in the named group of patients. It was found reduction of heart and vascular risks in the group of patients with arterial hypertension II-III degree with diabetes mellitus 2 type. This makes the basis for more active modification of life style and using from the start of the treatment combined antihypertensive therapy immediately. Consider all found results using from the start of the treatment combined antihypertensive therapy immediately by the primary care physician is proved for patients with arterial hypertension combined with diabetes mellitus.

Accumulated materials (including theoretical reviews, demonstrative poster reports etc.) are used at training of interns in speciality «general practice – family medicine», during practical classes for higher courses education in national and English languages

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, antihypertensive therapy, amlodipin, valsartan, primary medical care