

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

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

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

Ефективність впливу комбінованої антигіпертензивної терапії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією без та в поєднанні з цукровим діабетом у практиці сімейного лікаря

Резюме

Об'єкт дослідження – пацієнти зі встановленим діагнозом артеріальної гіпертензії без та в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу, які перебували під спостереженням у центрах первинної медико-санітарної допомоги.

Мета роботи – дослідження ефективності комбінованої антигіпертензивної терапії (амлодипіном та валсартаном) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією без та в поєднанні з цукровим діабетом зі старту лікування на досягнення цільового артеріального тиску, ознаки гіпертрофії міокарда в практиці сімейного лікаря.

У дослідженні використовували методи фізикального обстеження, загальноклінічні, інструментальні та лабораторні методи, проводили моніторинг побічних ефектів.

У результаті дослідження виявлено, що комбінована антигіпертензивна терапія (амлодипіном та валсартаном) є ефективною та безпечною для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу. Вона 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 (амлодипіном та валсартаном) помітна тенденція до зниження гіпертрофії лівого шлуночка. Швидкість і відсоток досягнення цільового рівня артеріального тиску в групі пацієнтів, що мають цукровий діабет 2-го типу, є меншими, тому хворим цієї групи треба рекомендувати більш активну модифікацію способу життя.

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

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

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, найпоширенішою серед ССЗ залишається артеріальна гіпертензія (АГ), з якою сімейному лікарю доводиться щоденно зустрічатися у своїй практиці і яка є серйозним прогностичним фактором ризику (ФР) розвитку інфаркту міокарда (ІМ), МІ, хронічної серцевої недостатності (ХСН), загальної та серцево-судинної смертності. Як свідчать дані останніх досліджень, поширеність АГ серед дорослого населення сягає приблизно 40 %. Згідно з даними Global Burden of Disease study (Дослідження глобальної тяжкості хвороб), проведеного Всесвітньою організацією охорони здоров'я, неадекватний контроль артеріального тиску (АТ) є 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-судин-

ного ризику у пацієнтів, а пошук індивідуального підходу до ведення хворих АГ і диференційований вибір лікарських засобів залишаються 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, а кількість людей з неконтрольованим АТ постійно збільшується [3]. За світовими даними, антигіпертензивні препарати приймають 59,4 % хворих на АГ, однак ефективним лікування є лише у 21,5 % пацієнтів.

Неадекватне зниження АТ є проблемою всіх пацієнтів з АГ, але особливу увагу лікаря привертає саме когорта пацієнтів з високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень. На прогноз для хворих з АГ впливає безліч додаткових чинників і супутніх захворювань, насамперед це цукровий діабет (ЦД). Наявність ЦД істотно підвищує ризик розвитку пошкоджень нирок та інших органів, призводячи до збільшення серцево-судинної захворюваності та смертності пацієнтів. Система стратифікації серцево-судинного ризику, яку сьогодні використовують у практичній роботі, разом з 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. Доведено, що серцево-судинна захворюваність і смертність у людей з АГ та супутнім діабетом істотно вищі, ніж в осіб без

такого поєднання [4–6]. У хворих з АГ і ЦД серцево-судинний ризик розвитку фатальних та нефатальних ускладнень завжди оцінюють як високий або дуже високий [7, 8].

Згідно з 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 в даний час надають значну увагу, є ураження нирок. Інсулінорезистентність, що є важливою проблемою при ЦД, тісно пов'язана з нирковою дисфункцією. Істотний внесок у смертність від серцево-судинних захворювань робить і мікроальбумінурія (МАУ), яка є, по суті, інтегральним маркером кардіоренальних взаємовідношень [10, 11].

У зв'язку з наявністю вищезазначених проблем 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 [12, 13]. Проте призначення оптимальної терапії часто є непростим завданням, особливо в умовах розширення фармацевтичного ринку і постійної появи великої кількості нових лікарських засобів (ЛЗ), а також з огляду на зростання поширеності коморбідних станів, які ускладнюють проведення терапії і вимагають особливої пильної уваги до контролю ефективності та безпечності 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 [14].

У 2013 р. вийшли нові рекомендації Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension, ESH) і Європейського кардіологічного товариства (European Society of Cardiology, ESC) з лікування АГ, які є основою 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 потрібно:

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

Згідно з правилами стратифікації ризику хворих на артеріальну гіпертензію, за даними Європейських (2013 р.) рекомендацій з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії (АГ), виділяють групу хворих з високим і дуже високим кардіоваскулярним ризиком, що вимагає (разом з обов'язковою зміною способу життя) негайного початку антигіпертензивної терапії [15]. 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 комплексу інтима – медіа $> 0,9$ 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 периферійних артерій.
 - Тяжка ретинопатія (геморагії, ексудати, набряк диска зорового нерва) [16].

На особливу увагу в роботі лікарів загальної практики заслуговують труднощі в досягненні цільових величин АТ саме у хворих високого і дуже високого ризику. Це питання було досить глибоко розглянуте і стало передумовою для розробки останніх Європейських рекомендацій 2013 р. [15], згідно з якими було прийнято рішення майже всім хворим на АГ рекомендувати єдиний рівень систолічного артеріального тиску (САТ) < 140 мм рт. ст.

Окремо слід розглянути цільовий рівень АТ у літніх пацієнтів з АГ. Є безсумнівні докази необхідності зниження АТ до 140–150 мм рт. ст. у хворих молодше 80 років з САТ ≥ 160 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 ≥ 160 мм рт. ст., якщо вони перебувають у задовільному фізичному і ментальному стані, рекомендується знижувати САТ до 150–140 мм рт. ст.

Діастолічний АТ (ДАТ) практично у всіх випадках рекомендовано 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. цілком безпечний і добре переноситься.

Розглядаючи групу пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику, значний відсоток серед яких складають люди, що мають АГ та супутній ЦД, доцільно звернутись до реко-

мендацій Міжнародної федерації з діабету (2012 р.) щодо цільових рекомендованих рівнів глюкози [17]. Згідно з цими рекомендаціями, цільовий рівень глюкози:

1) натще (у 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 (у 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.

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

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

Препарати кожного класу мають певні особливості застосування, переваги та обмеження, пов'язані з можливістю розвитку побічних та небажаних реакцій. Великий арсенал наявних лікарських засобів робить надзвичайно важливою і, одночасно, складною, задачу вибору конкретних препаратів. Диференційований вибір медичних препаратів на сьогодні 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, з іншого – обмежують застосування ряду антигіпертензивних лікарських засобів.

Фармакотерапевтичні підходи до лікування хворих на АГ з додатковими факторами ризику (ФР) та супутніми захворюваннями мають бути комплексними, що дозволить впливати не на кожне захворювання окремо, а на конкретний організм в цілому. Безумовно, щодо кожного пацієнта потрібне серйозне осмислення і аналіз особливостей його клінічної ситуації, і тільки з урахуванням цих факторів слід обирати той чи інший клас лікарських засобів. Значно допомогти сімейному лікарю на цьому етапі можуть всебітні рекомендації щодо лікування, які спираються на доказову базу за всіма класами антигіпертензивних ЛЗ. Деякі препарати доцільно вважати пріоритетними для певних випадків, оскільки вони використовувалися в цих клінічних ситуаціях та дослідженнях або виявилися ефективнішими при конкретних типах уражень органів-мішеней.

Наступне найважливіше питання сучасних рекомендацій з АГ – співвідношення монотерапії та комбінованої терапії на початку лікування. Ще в рекомендаціях ESH / ESC 2007 року було зазначено, що монотерапія дозволяє ефективно контролювати АГ лише у обмеженого числа хворих, у більшості випадків для досягнення цільового рівня потрібна комбінація з двох і більше препаратів [8, 18]. Тому ключовим моментом сучасного антигіпертензивного лікування є комбінована терапія з використанням раціональних поєднань лікарських засобів, що дозволяє не тільки досягти цільового рівня АТ, а й поліпшити якість життя хворих з АГ і знизити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. Питання в тому, чи треба призначати спочатку монотерапію й додавати інші препарати за необхідності, чи в певних ситуаціях одразу призначати комбінацію препаратів, у тому числі фіксовану [19–21].

Стартова комбінована терапія має наступні переваги:

1. Швидша відповідь у великій кількості пацієнтів і вища ймовірність досягнення цільового АТ у хворих з 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 і в силу того, що за механізмами розвитку і становлення АГ є багатофакторними [22, 23], і поєднання ЛЗ з різними механізмами дії, які взаємодоповнюють один одного, дозволяє оптимально впливати на різні патогенетичні ланки АГ. Раціональна комбінація має на увазі використання препаратів з різних класів та з різними механізмами дії, метою чого є 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 [24–26].

Головний недолік стартової комбінованої терапії полягає в призначенні потенційно непотрібного пацієнтові препарату [27, 28]. Як вже зазначалося вище, в нових рекомендаціях ESH / ESC було підтверджено чинне раніше положення про доцільність початку лікування з комбінації препаратів у хворих з групи високого ризику або з більш високими вихідними рівнями АТ. Якщо терапію починають з одного або з комбінації двох препаратів, їх дози при необхідності можна поступово збільшувати до досягнення цільового АТ. Якщо при використанні комбінації двох препаратів у повних дозах цільового рівня АТ досягти не вдається, можна перевести пацієнта на іншу комбінацію з двох препаратів або додати третій препарат.

Підвищення прихильності до антигіпертензивної терапії – це один з найреальніших способів підвищення її ефективності. Очевидно, що домогтися дотримання рекомендацій можна тільки при тісній співпраці лікаря та пацієнта, чого вдається досягти за рахунок детального і, водночас, доступного інформування останнього про мету лікування АГ [29–31].

Сприяття поліпшенню прихильності може й використання фіксованих комбінацій антигіпертензивних ЛЗ, які отримують в останні роки все більше поширення [32]. 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 більш часте досягнення цільового АТ, зручність для пацієнта, поліпшення прихильності хворого до лікування, а також фармакоеконімічні переваги – поліпшення співвідношення вартість/ефективність. На сьогоднішній день широке застосування фіксованих комбінацій ЛЗ вже на початковому етапі лікування є пріоритетною тенденцією раціональної фармакотерапії АГ [33].

Переваги фіксованих комбінацій полягають в тому, що вони дозволяють впливати одночасно на різні ланки патогенезу АГ. Такий підхід до лікування дозволяє досягти більш вираженого гіпотензивного ефекту, порівняно із застосуванням монотерапії лікарськими засобами, що входять до складу комбінованого препарату, особ-

ливо 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 призначеного 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 часу. Найбільші відхилення від встановленого режиму терапії бувають у випадках, коли режим дозування препарату занадто складний або виникають значні небажані лікарські реакції. Зменшення числа щодня прийнятих таблеток, необхідних для зниження АТ, є важливою перевагою комбінованих препаратів з фіксованими дозами. Навіть якщо комбінований препарат доводиться приймати двічі на добу, ступінь дотримання встановленого режиму терапії знижується, тому перевагу надають 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 з 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 периферійного судинного опору і приводить до зниження артеріального тиску. Експериментальні дані підтверджують, що амлодипін зв'язується в місцях дигідропіридинових і негідропіридинових 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 хворим на гіпертонічну хворобу терапевтичної дози амлодипін викликає вазодилатацію, що приводить до зниження артеріального тиску в положеннях лежачи і стоячи. Таке зниження артеріального тиску не супроводжується істотною зміною ЧСС або рівня катехоламінів у плазмі крові при тривалому застосуванні. У пацієнтів молодого та літнього віку ефект корелює з концентрацією діючої речовини в плазмі крові.

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

Дослідження гемодинамічної функції серця в спокої і при навантаженні у пацієнтів з 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 у терапевтичних дозах не виявляв негативного інотропного ефекту при застосуванні в 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 чинило позитивний клінічний ефект у пацієнтів з хронічною стабільною стенокардією, вазоспастичною стенокардією й ІХС, підтвердженою ангіографічним дослідженням.

Валсартан

Валсартан – активний і специфічний БРА, призначений для внутрішнього застосування [34, 35]. Він вибірково діє на рецептори підтипу АТ1, які малопоширені та відповідальні за ефекти ангіотензину II. Підвищений рівень ангіотензину II унаслідок блокади АТ1-рецепторів валсартаном може стимулювати вільні АТ2-рецептори, що врівноважує ефект АТ1-рецепторів. Валсартан не має будь-якої часткової активності агоніста по відношенню до АТ1-рецепторів і є набагато більш (приблизно у 20 000 разів) спорідненим з АТ1-рецепторами, ніж з АТ2-рецепторами.

Валсартан не пригнічує АПФ, відомий також як кініназа II, який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II і руйнує брадикінін. При цьому не виявлено 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 % та 7,9 % відповідно). У пацієнтів, в яких 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, мають важливу роль у регуляції функції серцево-судинної системи. Застосування препарату у пацієнтів з 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 в 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.

Встановлено, що валсартан значно знижує рівень госпіталізації пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (класів II–IV за NYHA). Найбільш значний ефект був досягнутий у пацієнтів, які не приймали інгібітори АПФ або блокатори β -адренорецепторів. Також встановлено, 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 у всьому діапазоні терапевтичних доз. Гіпотензивна дія після прийому разової дози комбінації зберігається впродовж 24 годин. Більше 1400 пацієнтів з АГ у двох плацебо-контрольованих дослідженнях застосовували амлодипін / валсартан 1 раз на добу.

Застосування амлодипіну бесилату / валсартану вивчали в двох плацебо-контрольованих дослідженнях у пацієнтів з неускладненою есенціальною артеріальною гіпертензією легкого або помірного ступеня тяжкості (середній ДАТ у положенні сидячи становив ≥ 95 і < 110 мм рт. ст.). Виключали пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних порушень: серцевою недостатністю, цукровим діабетом I-го типу та слабо контрольованим цукровим діабетом II-го типу, з наявністю в анамнезі інфаркту міокарда або інсульту протягом 1 року.

У мультицентровому рандомізованому подвійно-сліпому активно-контрольованому дослідженні в паралельних групах встановлена нормалізація артеріального тиску (ДАТ < 90 мм рт. ст. в 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 встановлена нормалізація артеріального тиску (ДАТ < 90 мм рт. ст. у 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 лізиноприлу / 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 [36–38]. У пацієнтів, в яких АТ адекватно контролюється прийомом амлодипіну, при появі набряків комбінована терапія може забезпечити аналогічний контроль артеріального тиску та зменшення набряків.

Матеріали та методи дослідження

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ

1. Організація і протокол дослідження

Дана 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 артеріальної гіпертензії (АГ) II–III ступенів, в тому числі 22 чоловіки (41,50 %) і 31 жінка (58,49 %). З них для подальшого дослідження було відібрано 37 пацієнтів у віці $51,42 \pm 1,93$ років з АГ II–III ступенів у поєднанні з ЦД 2-го типу (різним за стадією компенсації) і 16 пацієнтів віком $50,25 \pm 2,01$ років з АГ II–III ступенів без ЦД.

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

- рівень глюкози натще ($\geq 6,5$ 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 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 дослідженні;
- відсутність гострих і хронічних захворювань, що визначають тяжкість стану 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 функціонального класу (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.

Параметри, що вивчалися, 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 на добу, ввечері.

Супутня терапія цукрового діабету:

1. Раціональне харчування:

- фізіологічне співвідношення кількості основних харчових інгредієнтів – вуглеводів, жирів, білків;
- відповідність енергетичної цінності добового раціону адекватним енергозатратам, 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 вживання їжі (4–6 разів на добу);
- достатнє вживання харчових волокон (клітковини);
- обмеження жирів тваринного походження.

2. 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.

3. Фармакотерапія:

- метформін 500–850 мг 2 рази на добу (вранці та ввечері).

3. Методи обстеження

Початкові дослідження:

1. Фізикальне обстеження (частота серцевих скорочень (ЧСС), визначення індексу маси тіла (ІМТ));

2. Загальноклінічні (загальний аналіз сечі, загальний аналіз крові);

3. Інструментальні: вимірювання офісного артеріального тиску методом Короткова, добове моніторування артеріального тиску, ЕКГ, ехокардіографія;

4. Лабораторні:

- визначення ліпідного профілю;
- визначення рівня глюкози натще;
- визначення рівня глікозильованого гемоглобіну.

Проміжні обстеження (4 та 8 тижнів терапії):

1. Фізикальне обстеження (ЧСС);

2. Інструментальні обстеження: вимірювання офісного артеріального тиску методом Короткова;

3. Лабораторні обстеження: визначення рівня глюкози натще;

4. Моніторинг побічних ефектів.

Остаточне обстеження (12 тижнів терапії):

1. Фізикальне обстеження (ЧСС);

2. Загальноклінічні обстеження (загальний аналіз сечі, загальний аналіз крові);

3. Інструментальні обстеження: вимірювання офісного артеріального тиску методом Короткова, добове моніторування артеріального тиску, ЕКГ, ехокардіографія;

4. Лабораторні:

- визначення ліпідного профілю;
- визначення рівня глюкози натще;
- визначення рівня глікозильованого гемоглобіну.

5. Моніторинг побічних ефектів.

Спеціальні методи дослідження:

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

2. Проводили ехокардіографію (ЕхоКГ) на ехокардіографі GE «Vivid 4» з мультисекторним секторним датчиком (частота 2,5–5,0 МГц). Масу міокарда лівого шлуночка (ЛШ) вираховували за формулою R. Devereux, N. Reichek.

3. Проводили електрокардіографію (ЕКГ) на 1-каналному електрокардіографі «ЕКІТ–04», Львівського заводу радіоелектрон-

ної медичної апаратури (Україна). Гіпертрофію лівого шлуночка оцінювали за індексом Соколова–Лайона.

4. Спеціальні біохімічні методи дослідження включали визначення в плазмі крові рівня глюкози (ммоль/л) натще та рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %).

5. Загальноклінічні методи дослідження включали визначення показників загального аналізу крові та сечі.

При рандомізації методом 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.

4. Клінічна характеристика пацієнтів

За тяжкістю артеріальної гіпертензії хворі обстежених груп розподілилися наступним чином (табл. 1).

Таблиця 1. Тяжкість артеріальної гіпертензії в обстежених групах хворих

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 наведено на рисунку 1. Результати дослідження функції нирок в обох обстежених групах наведено в таблиці 2. Результати визначення індексу маси тіла (ІМТ) і пацієнтів обох обстежених груп наведені на рисунках 2 і 3.

5. Методи статистичного аналізу

При обробці результатів дослідження використовували пакет прикладних програм Microsoft Excel, Statistica 6.0iSPSS11, 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 з використанням критерію χ^2 -квадрат. 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 $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення

1. Рівень досягнення цільового артеріального тиску в обстежених групах

Рівні досягнення цільового артеріального тиску в пацієнтів з АГ II–III ступенів з ЦД 2-го типу та без нього протягом 12-тижневого дослідження представлено на рисунку 4 і в таблиці 3.

Таблиця 2. Показники функції нирок у пацієнтів обох обстежених груп

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

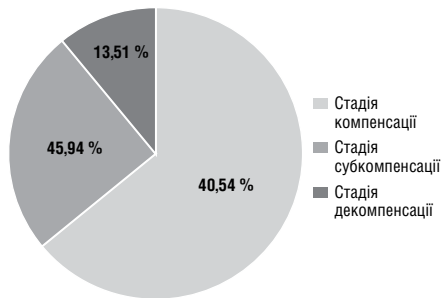


Рис. 1. Розподіл пацієнтів першої групи залежно від стадії компенсації цукрового діабету

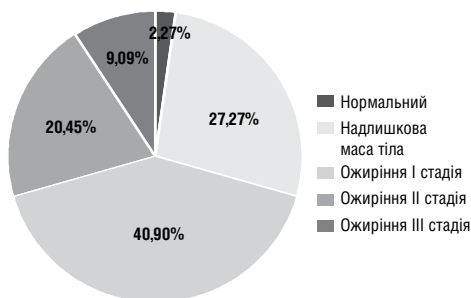


Рис. 2. Показники індексу маси тіла у пацієнтів першої групи

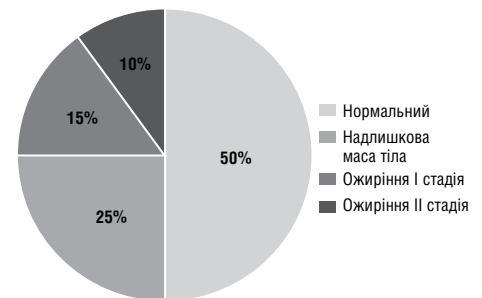


Рис. 3. Показники індексу маси тіла у пацієнтів другої групи

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

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

Примітки: 1. Дані представлені у вигляді $M \pm SD$. 2. * $P < 0,05$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; 3. ** $P < 0,01$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; 4. *** $P < 0,001$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями.

2. Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії на організм, рівень глікемії та побічні ефекти

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

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

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

Дослідження завершив 51 пацієнт.

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

Висновки

1. Комбінована антигіпертензивна терапія (амлодипіном та валсартаном) є ефективною та безпечною у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу, вона допомагає досягти цільового рівня артеріального тиску в 72% пацієнтів та може бути рекомендованою зі старту лікування в практиці сімейного лікаря.

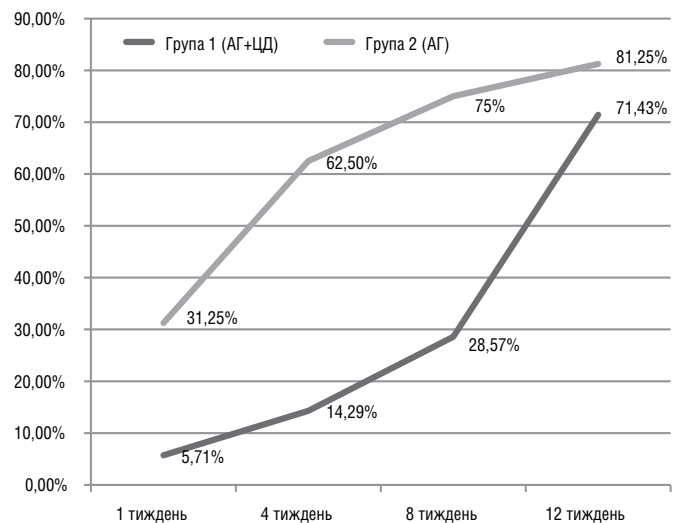


Рис. 4. Відсоток досягнення цільового АТ в порівнюваних групах хворих протягом дослідження

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

Показники	Група 1 (n=35)			Група 2 (n=16)		
	початковий рівень	на 12 тиждень лікування	Δ	початковий рівень	на 12 тиждень 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

Примітки: 1. Дані представлені у вигляді $M \pm SD$. 2. * $P < 0,05$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; 3. ** $P < 0,01$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; 4. *** $P < 0,001$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями.

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

Показники	Група 1 (n=35)			Група 2 (n=16)		
	початковий рівень	на 12 тижнів лікування	Δ	початковий рівень	на 12 тижнів 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

Примітки: 1. Дані представлені у вигляді $M \pm SD$. 1. * $P < 0,05$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; 2. ** $P < 0,01$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; 3. *** $P < 0,001$ – 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
Інфекції	Часто (> 1/100, ≤ 1/10)	Назофарингіт, грип	0
З боку імунної системи	Рідко (> 1/10000, ≤ 1/1000)	Гіперчутливість	0
З боку органів зору	Рідко (> 1/10000, ≤ 1/1000)	Порушення зору	0
З боку психіки	Рідко (> 1/10000, ≤ 1/1000)	Збудження	0
З боку нервової системи	Нечасто (> 1/1000, ≤ 1/100)	Головний біль, запаморочення, сонливість, постуральне запаморочення, парестезія	0
З боку органів слуху і лабіринту	Нечасто (> 1/1000, ≤ 1/100) Рідко (> 1/10000, ≤ 1/1000)	Вертиго Шум у вухах	0
З боку серця	Нечасто (> 1/1000, ≤ 1/100) Рідко (> 1/10000, ≤ 1/1000)	Тахікардія, відчуття серцебиття Непритомність	0
З боку судин	Нечасто (> 1/1000, ≤ 1/100) Рідко (> 1/10000, ≤ 1/1000)	Ортостатична гіпотензія Артеріальна гіпотензія	0
З боку дихальної системи	Нечасто (> 1/1000, ≤ 1/100)	Кашель, біль у горлі і гортані	0
З боку шлунково-кишкового тракту	Нечасто (> 1/1000, ≤ 1/100)	Абдомінальний біль, запор, діарея, нудота, сухість у роті	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 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 нирок і сечовидільної системи	Рідко (> 1/10000, ≤ 1/1000)	Полакіурія, поліурія	0
З боку репродуктивної системи	Рідко (> 1/10000, ≤ 1/1000)	Порушення еректильної функції	0
Загальні порушення	Рідко (> 1/10000, ≤ 1/1000)	Набряки, набряк м'язових тканин, набряк обличчя, периферійний набряк, підвищена втомлюваність, припливи, астенія, гіперемія	3,92

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

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

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

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 максимально ефекту лікування слід очікувати лише на 12 тижнів лікування.

Список використаної літератури

- Ефективність досягнення цільових рівнів холестерину ліпопротеїдів низької щільності крові, зміни частоти куріння та рівня фізичної активності у пацієнтів з ішемічною хворобою серця в процесі лікування / О. М. Барна, В. М. Рудченко, Я. В. Корост, С. І. Калашченко // Ліки України плюс. – 2018. – № 1. – С. 4–9.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- For the INTERHEART Investigators Metabolic Syndrome and Risk of Acute Myocardial Infarction / Mente A., Yusuf S. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – No. 55. – P. 2390–2398.
- Сіренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія / Сіренко Ю. М. – К.: Видавель Заславський О. Ю., 2010. – 384 с.
- 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.
- 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(5). – P. 731–743.
- 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(4). – P. 1100–1106.
- Морозова Т. Е. Хроническая болезнь почек и метаболический синдром. Возможности фармакологической коррекции / Т. Е. Морозова, Е. М. Шиллов, А. В. Белобородова // Сеченовский вестник. – 2010. – № 2(2). – P. 56–63.
- 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.
- 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.
- Погосова Г. В. Вторичная профилактика артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца в реальной клинической практике Российской Федерации / Г. В. Погосова, И. Е. Колтунов, О. Ю. Соколова. – М.: Викас-принт, 2009. – 154 с.

15. 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. 97–98. – P. 2167–2194.
16. Практикум з внутрішньої медицини : навчальний посібник / К. М. Амосова, Л. Ф. Конопьова, Л.Л. Сидорова, Г. В. Мостбайер. – К. : Український медичний вісник, 2010. – 416 с.
17. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Clinical Guidelines Task Force. International Diabetes Federation. – 2012. – P. 65–81.
18. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology / G. Mancia [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25, No. 6. – P. 1105.
19. Морозова Т. Е. Современная стратегия улучшения приверженности лечению больных артериальной гипертензией: фиксированные комбинации лекарственных средств / Т. Е. Морозова, И. Ю. Юдина // *Consilium medicum.* – 2010. – Т. 22, № 1. – С. 22–28.
20. Актуальные вопросы контроля артериальной гипертензии и нарушения липидного обмена: фокус на приверженность / Д. В. Небиеридзе, А. Ф. Сарычева, Т. В. Камышова, А. С. Сафарян // *Профилактическая медицина.* – 2015. – № 6. – С. 87–90.
21. Выбор фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов с позиции органопротекции / О. Д. Остроумова, И. И. Копченков, О. В. Бондарец, Т. Ф. Гусева // *Российский кардиологический журнал.* – 2015. – № 5. – С. 127–133.
22. World Health Organization. *World Health statistics.* – 2015. – P. 55–77.
23. Всемирная организация здравоохранения. *Мировая статистика здравоохранения.* – 2012. – С. 61–83.
24. Кисляк О. А. Принципы антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме / О. А. Кисляк // *Лечебное дело.* – 2007. – № 1.
25. Кобалава Ж. Д. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению : учебное пособие по пропедевтике внутренних болезней / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовська, В. С. Моисеев. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2011. – 397 с.
26. Сравнительная оценка различного выбора иницирующей антигипертензивной терапии в коррекции поражения органов-мишеней у больных гипертонической болезнью / Н. А. Козиолова, Н. А. Ковалевская, А. В. Бушмакина, Н. Ю. Петрова // *Системные гипертензии.* – 2011. – № 3. – С. 36–40.
27. 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.
28. 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.] // *BMJ.* – 2013. – No. 346. – P. 360.
29. 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. – Vol. 115, No. 1. – P. 41–46.
30. Use of angiotensin receptor blockers and the risk of cancer / B. Pasternak, H. Svanström, T. Callréus [et al.] // *Circulation.* – 2011. – No. 123 (16). – P. 1729–1736.
31. 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 (9). – P. 1803–1824.
32. Фиксированная комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция в лечении больных артериальной гипертензией / И. Е. Чазова, Л. Г. Ратова, С. В. Недогода [и др.] // *Системные гипертензии.* – 2011. – № 3, Т. 8. – С. 21–25.
33. Агеев Ф. Т. Влияние ингибитора АПФ эналаприла и антагониста рецепторов к А-II кандесартана, а также их комбинации на индекс массы миокарда ЛЖ у пациентов с гипертонической гипертрофией ЛЖ / Ф. Т. Агеев, В. М. Сербул, А. Г. Овчинников // *Сердечная недостаточность.* – 2007. – Т. 8. – С. 60–68.
34. Jikei Heart Study group (2007) 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.* – No. 369 (9571). – P. 1431–1439.
35. 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 (14). – P. 1023.
36. 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 (4). – P. 563–580.
37. 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. – No. 2. – P. 13–21.
38. Российские наблюдательные исследования валсартана и комбинированной антигипертензивной терапии на его основе / Ю. А. Карпов, В. И. Подзолков, В. В. Фоминов, А. В. Видорчик // *Системные гипертензии.* – 2011. – № 2, Т. 8. – С. 5–10.

Резюме

Эффективность влияния комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией без и в сочетании с сахарным диабетом в практике семейного врача

О. Н. Барна, В. М. Рудиченко, Я. В. Корост, А. А. Сокурченко

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

Объект исследования – пациенты с установленным диагнозом артериальной гипертензии без и в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, которые находились под наблюдением в центрах первичной медико-санитарной помощи.

Цель работы – исследование эффективности комбинированной антигипертензивной терапии (амлодипином и валсартаном) у пациентов с артериальной гипертензией без и в сочетании с сахарным диабетом со старта лечения на достижение целевого артериального давления, признаки гипертрофии миокарда в практике семейного врача.

В исследовании использовали методы физического обследования, общеклинические, инструментальные и лабораторные методы, проводили мониторинг побочных эффектов.

В результате исследования выявлено, что комбинированная антигипертензивная терапия (амлодипином и валсартаном) является эффективной и безопасной для лечения пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа. Она помогает достичь целевого уровня артериального давления у 72% пациентов и может быть рекомендована со старта лечения в практике семейного врача. Максимальный эффект лечения у пациентов с артериальной гипертензией II–III степеней и сахарным диабетом 2-го типа наблюдается только на 12 неделе лечения. При комбинированной антигипертензивной терапии (амлодипином и валсартаном) заметна тенденция к снижению гипертрофии левого желудочка. Скорость и процент достижения целевого уровня артериального давления в группе пациентов, имеющих сахарный диабет 2-го типа, являются меньшими, поэтому больным этой группы надо рекомендовать более активную модификацию образа жизни.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, антигипертензивная терапия, амлодипин, валсартан, первичная медико-санитарная помощь

Summary

Effectiveness of the combined antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension without and in combination with diabetes mellitus in the practice of a family doctor

O. M. Barna, V. M. Rudichenko, Ya. V. Korost, O. O. Sokurenko

O. O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

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.

Aim of the study – to investigate the efficiency of the combined antihypertensive therapy (amlodipin and valsartan) in patients with arterial hypertension without and with diabetes mellitus from the beginning of the treatment on the achieving of the target arterial pressure, signs of myocardial hypertrophy in the practice of family 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

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