

**М. М. Шимон**Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця, м. Київ

Еволюція цільового рівня артеріального тиску у хворих на цукровий діабет: аналіз світового досвіду

В економічно розвинених країнах цукровий діабет (ЦД) посідає четверте місце в рейтингу найбільш частих причин смерті. Серед хворих на ЦД смертність від інфаркту та інсульту вдвічі-втричі вища порівняно з пацієнтами без ЦД, а також більший ризик виникнення хронічної ниркової недостатності і ретинопатії. До 75,0 % ускладнень діабету внаслідок ураження серцево-судинної системи або нирок зумовлено артеріальною гіпертензією (АГ), яка у пацієнтів із ЦД спостерігається вдвічі частіше, ніж у інших групах пацієнтів [10]. За поєднання ЦД із АГ ризик виникнення ішемічної хвороби серця підвищується в 2–4 рази, інсульту – вдвічі-втричі. Отже, АГ у хворих на ЦД слід якомога раніше діагностувати й якнайшвидше розпочати лікування.

У 60–90-х роках минулого століття поглиблення знань щодо шкідливого впливу підвищеного артеріального тиску (АТ) на життєво важливі органи зумовило зміну орієнтирів у лікуванні АГ. Відбулася зміна цільових показників АТ як мети лікування. Якщо в 60-х роках бажаним результатом лікування вважалося зниження АТ до 160/90 мм рт. ст., то в 90-х визначено більш жорсткі кінцеві точки: утримувати АТ в межах 140/90 мм рт. ст. Саме такий рівень АТ донедавна був прийнятий як оптимальний і у хворих на ЦД [6]. Згідно з цими рекомендаціями зниження рівня АТ має важливе значення у запобіганні макро- і мікросудинним ускладненням ЦД.

Розглянемо фундаментальні дослідження, що стали доказовою базою для формулювання рекомендацій щодо цільових рівнів АТ, в тому числі за наявності ЦД. Основною метою дослідження UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), результати якого опубліковані в 1998 р., було вивчення впливу гіперглікемії, підвищеного рівня АТ та основних методів їх корекції на виникнення ускладнень ЦД. Дослідження складалося з двох частин: дослідження контролю глікемії та дослідження контролю АТ.

У дослідженні взяли участь 5 102 хворі з уперше виявленим ЦД 2-го типу. Доведено, що у хворих, які отримували лікування з більш жорстким контролем рівня АТ (у середньому 144,0/82,0 мм рт. ст.), порівняно з хворими із вищим рівнем АТ (у середньому 154,0/87,0 мм рт. ст.) частота виникнення мікросудинних ускладнень була менша на 37,0 %, макросудинних ускладнень, включаючи інфаркт міокарда, раптову смерть, інсульт і захворювання периферійних артерій, – на 34,0 %, інсультів – на 44,0 % [7].

У 1997 р. завершилося найбільше дослідження HOT (Hypertension Optimal Treatment study), що мало на меті визначення рівня діастолічного АТ (<90,0 <85,0 або <80,0 мм рт. ст.), який потрібно підтримувати, та необхідність уживати ацетилсаліцилову кислоту хворим із АГ для зниження серцево-судинної захворюваності й смертності. До дослідження були включені 18 970 пацієнтів. Виокремлено групу хворих на ЦД 2-го типу (1 501). У цьому дослідженні показано, що оптимальний рівень діастолічного АТ, за якого спостерігалася найменша кількість серцево-судинних катастроф, відповідав 82,6 мм рт. ст. Зниження АТ до цього рівня супроводжувалося зменшенням ризику виникнення серцево-судинних захворювань на 30,0 %, а у хворих на ЦД – майже на 50,0 % [8].

Основна мета дослідження ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN MR Controlled Evaluation) – вивчення нарізного й сумісного впливу гіпотензивного (периндоприл + індапамід) та цукрознижувального лікування на ризик макро- і мікросудинних ускладнень ЦД 2-го типу. У дослідженні були включені 11 140 пацієнтів. Рівень систолічного АТ в групі інтенсивного контролю був знижений до < 135,0 мм рт. ст., а в групі звичайного контролю він залишався на рівні 140,0 мм рт. ст. Різниця між групами становила 5,6/2,2 мм рт. ст. Слід зазначити, що антигіпертензивне лікування в групі інтенсивного контролю АТ призначали незалежно від

початкового рівня АТ. Однак у дослідженні не зафіксовано достовірного зменшення кількості кардіальних, церебральних і периферійних судинних ускладнень. Крім цього, за додаткового лікування периндоприлом не знизилася загальна кількість шпиталізацій. Узявши до уваги цей факт, можна припустити, що вірогідність провідної ролі зниження АТ в зменшенні серцево-судинної смертності цієї категорії пацієнтів незначна.

У дослідженні ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [4] у 4 733 хворих на ЦД 2-го типу в групі інтенсивного контролю досягнуто рівня АТ 120 мм рт. ст., тоді як у групі звичайного контролю АТ фіксували на рівні 133 мм рт. ст. Різниця щодо частоти комбінованої точки не виявлено, але рівень інсультів був на 40,0 % достовірно нижчий, ніж у групі звичайного контролю. Ефективність контролю систолічного АТ на рівні 133 мм рт. ст. принципово відрізняється від такої з рівнем АТ 140 мм рт. ст. Таким чином, результати дослідження ACCORD не дають підстав рекомендувати як цільовий рівень систолічного АТ порогове значення 140 мм рт. ст.

Один із найбільших на сьогодні мета-аналіз порівняння ефективності інтенсивного зниження АТ у хворих на ЦД або з порушенням глікемії натще/порушенням толерантності до глюкози провели дослідники Колумбійського та Нью-Йоркського університетів (штат Нью-Йорк, США) [2]. Результати мета-аналізу, що включав 13 рандомізованих клінічних досліджень 37 736 хворих, показали, що у таких пацієнтів цільовий рівень систолічного АТ від 130 до 135 мм рт. ст. є бажаним. Аналіз результатів за умов більш агресивного цільового рівня систолічного АТ (≤ 130 мм рт. ст.) виявив неоднорідність показників щодо ураження органів-мішеней, при тому що ризик інсульту й надалі зменшувався, але не було жодної вигоди зі зниження ризику інших макро- і мікросудинних подій (ураження серця, нирок та сітківки), а ризик серйозних побічних ефектів навіть зріс.

Дослідження ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) [9] – найбільше дослідження, проведене у хворих із високим серцево-судинним ризиком. Воно включало 26 000 хворих, серед пацієнтів із ЦД 2-го типу – 9 603. Особливість дослідження – відсутність цільового рівня АТ і титрування дози лікарських засобів (ЛЗ) (телмісартан, раміприл або їх комбінація). Лікування призначали фіксованими дозами цих ЛЗ, а інші ЛЗ – на розсуд лікаря. Таким чином, результати дослідження дають змогу неупереджено оцінити вплив досягнутого рівня АТ щодо обраного варіанта лікування. Отримані результати показали, що до рівня систолічного АТ 115 мм рт. ст. спостерігалось прогресивне зниження захворюваності на інсульт. На відміну від інсульту, для інших ускладнень фіксувалася J-крива залежності ризику від рівня АТ. Для комбінованої первинної кінцевої точки нижня точка J-кривої містилася близько 129,6 мм рт. ст. (від 122,1 до 137,0 мм рт. ст.) систолічного АТ для хворих на

ЦД та 129,0 мм рт. ст. (від 123,9 до 134,1 мм рт. ст.) для пацієнтів без діабету. Для серцево-судинної смерті вона містилася на рівні 135,6 мм рт. ст. (від 130,6 до 140,5 мм рт. ст.) і 133,1 мм рт. ст. (від 128,8 до 137,4 мм рт. ст.) відповідно у хворих на ЦД та пацієнтів без діабету. Не спостерігалось нижньої точки для інфаркту міокарда або інсульту. Досягнення систолічного АТ 130,0 мм рт. ст. замість 140,0 мм рт. ст. знижувало ризик виникнення первинної кінцевої точки на 3,4 % у хворих на ЦД і на 4,0 % у хворих без діабету, для серцево-судинної смерті – на 0,0 і 1,9 %, для інфаркту міокарда – на 3,7 і 0,1 %, інсульту – на 31,4 і 21,7 % відповідно.

У жовтні 2012 р. були опубліковані матеріали Шведського національного реєстру хворих на ЦД, до якого включено 18 512 хворих на ЦД 2-го типу віком 30–75 років. Термін спостереження – 6 років. Це дослідження зосереджувалося насамперед на лікуванні пацієнтів, які не мали ускладнень, серцевої або ниркової недостатності, і показало, що за рівня АТ близько 130,0–135,0/75,0–79,0 мм рт. ст. існує значно менший ризик ускладнень ішемічної хвороби серця, інсульту та інших серцево-судинних захворювань.

Упродовж короткого відтинка часу в 2013 р. опубліковані рекомендації різних професійних спільнот: нові рекомендації Робочої групи з лікування артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension – ESH) і Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology – ESC) [5]; рекомендації Американської асоціації серця (American Heart Association – АНА), Американської колегії кардіологів (American College of Cardiology – ACC) та Центру контролю і профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) [1]; рекомендації Американського товариства гіпертензії (American Society of Hypertension – ASH) та Міжнародного товариства гіпертензії (International Society of Hypertension – ISH) [3], консенсус групи фахівців зі США щодо курацій пацієнтів з підвищеним рівнем АТ [2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)]. У рекомендаціях ASH/ISH наголошується, що на цей момент немає переконливих доказів «ідеального рівня», до якого варто знижувати АТ, і більшість фахівців схиляються до думки, що немає досліджень, які надійно підтвердили б переваги зниження АТ до рівня 130,0/80,0 мм рт. ст. і менше порівняно зі зниженням АТ до рівня 140,0/90,0 мм рт. ст. і менше серед пацієнтів з ЦД. У рекомендаціях АНА/ACC/CDC як цільовий рівень зазначено рівень АТ $\leq 139,0/89,0$ мм рт. ст., але наголошується, що для певної категорії пацієнтів, таких як хворі на ЦД, імовірно, доцільні більш низькі показники. Однак у рекомендаціях немає конкретних вказівок на цільові рівні АТ й зазначені коментарі не винесені в алгоритм лікування дорослих із АГ.

Настанова та уніфікований клінічний протокол «Артеріальна гіпертензія», розроблені робочою гру-

пою МОЗ України на основі рекомендацій Асоціації кардіологів України та затверджені Наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р., включають такі положення щодо лікування АГ у хворих на ЦД 2-го типу: хворих на ЦД слід лікувати для досягнення систолічного АТ $\leq 130,0$ мм рт. ст. (клас С) і діастолічного АТ $< 80,0$ мм рт. ст. (клас А). Указані цільові рівні АТ такі самі, як і пороговий рівень АТ на початку лікування. Комбіноване лікування з використанням двох ЛЗ першої лінії може розглядатися як початкове

лікування у випадках АГ, якщо систолічний АТ на 20,0 мм рт. ст. або якщо діастолічний АТ на 10,0 мм рт. ст. вищий від цільового (клас В).

Отже, попри численні дослідження та рекомендації світових наукових спільнот, сьогодні не існує одностайної точки зору стосовно рівня систолічного та діастолічного АТ у хворих із АГ та ЦД. Концепція «що нижче, то ліпше» і гіпотеза J-подібної залежності зниження АТ є конкурентними й потребують подальшого вивчення.

Список літератури

1. An Effective Approach to High Blood Pressure Control: American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, N 12. – P. 1230–1238.
2. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose : observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials / S. Bangalore, S. Kumar, I. Lobach, F. H. Messerli // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123, N 24. – P. 2799–2810.
3. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension // *J. Clin. Hypertension.* – 2014. – Vol. 32, N 1. – P. 3–15.
4. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes / H. C. Gerstein, M. E. Miller, R. P. Byington [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2545–2559.
5. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertension.* – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.
6. 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) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25, N 6. – P. 1105–1187.
7. Home P. Cardiovascular disease and oral agent glucose-lowering therapies in the management of type 2 diabetes / *P. Home // Diabetes Technol. Ther.* – 2012. – Vol. 14, Suppl. 1. – P. 33–42.
8. Nilsson P. M. Target blood pressure in diabetes patients with hypertension – what is the accumulated evidence in 2011? / P. M. Nilsson // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* – 2011. – Vol. 12, N 8. – P. 611–623.
9. ONTARGET Investigators. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes : subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) / J. Redon, G. Mancia, P. Sleight [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59, N 1. – P. 74–83.
10. Ostroumova O. D. The modern view on the treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus : a priority combination of ACE inhibitor and a calcium antagonist / O. D. Ostroumova // . – 2014. – N 53. – P. 18–26.

Стаття надійшла до редакції журналу 10 грудня 2015 р.

Еволюція цільового рівня артеріального тиску у хворих на цукровий діабет: аналіз світового досвіду

М. М. Шимон

Проаналізовані результати міжнародних досліджень та сучасні рекомендації стосовно цільового рівня систолічного та діастолічного артеріального тиску у хворих на цукровий діабет.

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

Evolution of the Target Blood Pressure in Diabetes: Analysis of International Experience

M. Shymon

The article analyzed the data of the international studies (UKPDS, HOT, ADVANCE, ACCORD and ONTARGET) and modern recommendations of ESC, AHA, ACC and CDC, as well as the recommendations of the Ukrainian association of cardiologists, for the target levels of systolic and diastolic blood pressure. It can be concluded that, despite the numerous studies and recommendations, today there is no unanimous viewpoint regarding the level of systolic and diastolic blood pressure in patients with hypertension and diabetes. The concept of "lower is better" hypothesis and J-shaped blood pressure lowering dependence remain competitive and require further study.

Keywords: hypertension, diabetes, blood pressure.