

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

# Уніфікований покроковий алгоритм лікування артеріальної гіпертензії та програма підвищення прихильності до лікування пацієнтів із цукровим діабетом у амбулаторній практиці



**К. М. Амосова, Ю. В. Руденко**

Національний медичний університет  
імені О. О. Богомольця, Київ

**Мета роботи** – визначити ефективність спрощеного покрокового алгоритму антигіпертензивного лікування щодо досягнення цільового офісного і нормального ( $\leq 135/85$  мм рт. ст.) домашнього рівнів артеріального тиску (АТ) у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) та цукровий діабет (ЦД) 2 типу порівняно з хворими без ЦД та підвищити прихильність пацієнтів до лікування в загальній амбулаторній практиці лікаря-кардіолога.

**Матеріали і методи.** У відкритому проспективному дослідженні взяли участь 54 амбулаторних кардіологі лікувальних установ Києва, які залучили 431 пацієнта віком від 35 до 70 років (середній вік  $57,3 \pm 0,5$ ) року з неускладненою есенціальною АГ, з АТ  $> 160/100$  мм рт. ст., якщо їх раніше не лікували, або  $\geq 140/90$  мм рт. ст., якщо лікували. Упродовж 6 міс проводили шість основних візитів і два додаткових за потребою. Під час першого візиту лікар визначав АТ за допомогою стандартизованого автоматичного приладу Microlife BPW200 з універсальною манжетою. Хворого забезпечували осцилометричним автоматичним приладом Microlife BP3AG1, навчали ним користуватися, проводили бесіду щодо модифікації способу життя та призначали фіксовану комбінацію периндоприлу й амлодипіну («Бі-Престаріум», «Серв'є», Франція) у дозі 5/5, 5/10, 10/5 або 10/10 мг/добу за вибором лікаря (1-й крок). Перед кожним наступним візитом хворий 7 днів двічі на добу самостійно вимірював АТ та фіксував результати у щоденнику. У разі недосягнення цільового офісного АТ ( $< 140/90$  мм рт. ст.) на подальших візитах підвищували дозу «Бі-Престаріуму» до максимально переносимої (2-й крок) і послідовно призначали індапамід-ретард («Арифон-ретард», «Серв'є», Франція) в дозі 1,5 мг/добу (3-й крок), спіронолактон 25 мг двічі на добу (4-й крок), моксонідин у дозі 0,2–0,6 мг/добу або доксазозин 4–8 мг/добу (5-й крок). У хворих, які отримували антигіпертензивну терапію до залучення в дослідження, під час першого візиту, а у всіх хворих під час завершального візиту оцінювали прихильність до лікування за допомогою анкети (X. Gigernd та співавт., 2001). Ефективність лікування оцінювали за кількістю пацієнтів без ЦД із рівнем офісного АТ  $< 140/90$  мм рт. ст., кількістю пацієнтів без ЦД 2 типу із рівнем офісного АТ  $< 140/90$  та  $< 140/85$  мм рт. ст. через 6 міс спостереження, кількістю хворих із нормальним домашнім АТ ( $< 135/85$  мм рт. ст.) та змінами у прихильності до лікування.

**Результати та обговорення.** За результатами обстеження під час першого візиту ЦД 2 типу виявлено у 71 (16,5%) пацієнта (1-ша група), не виявлено – у 360 (83,5%) пацієнтів (2-га група). Хворі обох груп були зіставні за співвідношенням статей, частотою виявлення АГ 3-го ступеня й гіпертрофії лівого шлуночка, швидкістю клубочкової фільтрації і кількістю курців ( $p > 0,05$ ). Хворі на ЦД 2 типу були старші за віком, мали вищі початкові показники частоти серцевих скорочень ( $p < 0,05$ ) та рівня загального холестерину сироватки крові ( $p < 0,05$ ), більшу частоту виявлення ішемічної хвороби серця ( $p < 0,01$ ), ожиріння ( $p < 0,001$ ), обтяженого сімейного анамнезу ( $p < 0,01$ ). Через 6 міс середній систолічний офісний АТ знизився зі  $(166,4 \pm 1,3)$  до  $(131,6 \pm 1,0)$  мм рт. ст. та зі  $(165,6 \pm 0,7)$  до  $(130,9 \pm 0,5)$  мм рт. ст., діастолічний – з  $(96,4 \pm 1,1)$  до  $(78,7 \pm 0,9)$  мм рт. ст. та з  $(97,2 \pm 0,5)$  до  $(79,4 \pm 0,4)$  мм рт. ст. у хворих 1-ї та 2-ї груп відповідно (усі  $p < 0,01$ ). Офісного АТ  $140/90$  мм рт. ст. досягли в 74,7% хворих 1-ї та у 84,5% хворих 2-ї групи ( $p < 0,05$ ), АТ  $140/85$  мм рт. ст. – у 67,6% хворих на ЦД 2 типу, що супроводжувалося нормалізацією домашнього АТ – у 63,4% та в 63,1% випадків відповідно. Частка хворих із низьким рівнем прихильності до лікування за час дослідження зменшилася з 39,4 до 10,6% ( $p < 0,01$ ) у 1-й і з 45 до 6,1%

Стаття надійшла до редакції 29 жовтня 2014 р.

Амосова Катерина Миколаївна, чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф., зав. кафедри  
01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-14-46

© К. М. Амосова, Ю. В. Руденко, 2014

( $p < 0,001$ ) у 2-й групі ( $p < 0,001$ ). Частка хворих з високим рівнем прихильності зросла з 31,8 до 50% ( $p < 0,05$ ) у 1-й і з 32,7 до 50,9% у 2-й групі ( $p < 0,01$ ).

**Висновки.** Застосування покрокового алгоритму лікування на основі фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну разом із контролем домашнього АТ та освітньою програмою в амбулаторній практиці лікарів-кардіологів дало змогу через 6 міс лікування досягти офісного АТ  $< 140/90$  мм рт. ст. в 74,7%, а  $< 140/85$  мм рт. ст. — у 67,6% пацієнтів із ЦД 2 типу та у 84,5% пацієнтів без ЦД, що супроводжувалося зниженням домашнього АТ до нормального рівня ( $\leq 135/85$  мм рт. ст.) у 63,4 та 63,1% випадків відповідно. Такий підхід ефективний щодо підвищення прихильності хворих до лікування незалежно від наявності ЦД 2 типу і забезпечує частоту високої і помірної прихильності пацієнтів до лікування, за даними анкети X. Girerd, у 89,4% пацієнтів із ЦД 2 типу та в 93,9% пацієнтів без ЦД.

**Ключові слова:** есенціальна артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, цільовий артеріальний тиск, периндоприл, амлодипін, фіксована низькодозова комбінація, прихильність до лікування.

У сучасному світі майже 350 мільйонів осіб хворіють на цукровий діабет (ЦД) 2 типу. За прогнозами, у найближчі 15 років кількість хворих може зрости ще на 300 мільйонів [17]. ЦД 2 типу у 60–70% випадків асоціюється з артеріальною гіпертензією (АГ) [15]. Саме вона здебільшого зумовлює розвиток мікросудинних та макросудинних ускладнень у таких пацієнтів, які значно погіршують прогноз для хворих на ЦД 2 типу [2, 16]. Однак проблема адекватного контролю артеріального тиску (АТ) у загальній популяції хворих, особливо у хворих на ЦД 2 типу, дуже далека від вирішення. Попри потужні можливості сучасної антигіпертензивної терапії, цільового рівня АТ у реальній клінічній практиці вдається досягти тільки у 27–30% європейських пацієнтів, а серед хворих на ЦД 2 типу цей показник ще менший [10]. Найголовнішими причинами такого становища дослідники вважають погану прихильність хворих до лікування та терапевтичну інерцію серед лікарів [9]. Водночас саме ЦД — одна з причин резистентності АГ до лікування [18].

Одним зі шляхів, що дають змогу ефективно втілювати в життя результати клінічних досліджень, може стати розробка та впровадження уніфікованих покрокових алгоритмів лікування АГ [9]. Здатність такого підходу забезпечити досягнення терапевтичних цілей у максимальній кількості хворих підтверджують результати нечисленних досліджень. Так, канадська програма STICH (2009) продемонструвала ефективність застосування лікарями загальної практики для оптимізації контролю АТ спрощеного алгоритму лікування АГ на базі фіксованої комбінації препаратів порівняно з вільним вибором медикаментозних засобів [6]. Схожі результати отримано в багаточисельному рандомізованому дослідженні VIPER-BP (2011) за участю 2185 пацієнтів та 119 лікарів загальної практики Австралії, дизайн якого передбачав призначення за покроковим алгоритмом блокатора рецепторів ангіотензину II валсартану або його фіксованих комбінацій з гідрохлоротіазидом та амлодипіном [19].

У нашому дослідженні здійснено спробу поєднати інтенсивну сучасну медикаментозну терапію у вигляді спрощеного покрокового алгоритму лікування на базі низькодозової фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну з необхідними органі-

заційними заходами з підвищення прихильності хворих до лікування: самостійного коректного контролю домашнього АТ за допомогою стандартизованого автоматичного приладу та освітньої програми для пацієнта. Вибір комбінації периндоприлу та амлодипіну як засобу досягнення оптимального контролю АТ у максимальній кількості хворих зумовлений тим, що, за даними багатьох досліджень можливостей ефективної антигіпертензивної терапії у хворих на ЦД 2 типу, кращим вибором є комбіновані препарати на основі блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [1, 13, 16].

**Мета роботи** — визначити ефективність спрощеного покрокового алгоритму антигіпертензивного лікування щодо досягнення цільового офісного і нормального ( $\leq 135/85$  мм рт. ст.) домашнього рівнів артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу порівняно із хворими без цукрового діабету та підвищити прихильність пацієнтів до лікування в загальній амбулаторній практиці лікаря-кардіолога.

## Матеріали і методи

У відкритому проспективному дослідженні впродовж березня — травня 2012 р. взяли участь 54 амбулаторних кардіологи лікувальних установ м. Києва, які залучили 431 пацієнта віком від 35 до 70 років (середній вік  $(57,3 \pm 0,5)$  року, чоловіків — 191 (44,3%)) з неускладненою есенціальною АГ та з АГ, який перевищував  $160/100$  мм рт. ст., в осіб, які раніше не отримували антигіпертензивної терапії, або  $140/90$  мм рт. ст. в осіб, яких лікували від АГ. Критеріями залучення в дослідження були також засвідчена лікарем здатність самостійно вимірювати АТ осцилометричним приладом та письмова поінформована згода на участь у дослідженні.

Критеріями незалучення в дослідження були: АТ, що перевищував  $200/120$  мм рт. ст.; інфаркт міокарда (ІМ) та/або мозковий інсульт (МІ) в анамнезі; стабільна стенокардія III–IV функціонального класу (ФК); серцева недостатність III–IV ФК за NYHA; ЦД 1 типу, ЦД 2 типу у стадії декомпенсації (фастингова глікемія вище  $11$  ммоль/л) або ЦД, що потребував застосування інсулінотерапії; вторинна АГ; хронічне захворювання нирок за умови величини швидкості клу-

бочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/(хв · 1,75 м<sup>2</sup>) за MDRD; порушення серцевого ритму (фібриляція передсердь, шлуночкові аритмії тощо); порушення провідності (атріовентрикулярна та синоатріальна блокада) із частотою серцевих скорочень (ЧСС) < 55 за 1 хв; захворювання клапанів серця; хронічне обструктивне захворювання легень у стадії загострення; захворювання щитоподібної залози, що супроводжувалися гіпо- або гіпертиреозом; клінічно значуще порушення функції печінки (підвищення АЛТ, АСТ більш ніж утричі); вагітність або період лактації; індивідуальна непереносимість препаратів.

Протокол дослідження затверджений Центральною комісією з питань етики Міністерства охорони здоров'я України.

Пацієнтові, який надав письмову згоду на участь у дослідженні та відповідав критеріями залучення, під час першого візиту проводили загальноклінічне та лабораторне обстеження із визначенням ШКФ за MDRD, загального холестерину, рівня глюкози крові натще, зросту, маси тіла, індекса маси тіла (ІМТ), окружності талії та окружності плеча, а також вимірювали ЧСС й АТ за допомогою стандартизованого автоматичного приладу Microlife BPW200 з універсальною манжетою. Усіх пацієнтів забезпечували стандартизованими автоматичними приладами Microlife BP3AG1 з індивідуально підбраною манжетою, сертифікованими для самостійного вимірювання АТ у домашніх умовах [4], яке хворі визначали двічі на добу перед сніданком та перед сном упродовж 7 послідовних днів перед візитом до лікаря із фіксацією результатів вимірювань у щоденнику. Лікар надавав хворому усні й письмові інструкції щодо модифікації способу життя й самостійного вимірювання АТ відповідно до сучасних рекомендацій [12] та перевірив засвоєння навичок.

Під час першого візиту шляхом бальної оцінки відповідей на шість запитань щодо прийому медикаментів (анкета X. Girerd та співавт., 2001) оцінювали прихильність до антигіпертензивного лікування у хворих, які отримували його до залучення в дослідження [8]. Прихильність уважали низькою за наявності трьох і більше позитивних відповідей на запитання анкети ( $\geq 3$  бали), помірною — 1–2 позитивних відповіді (1–2 бали), високою — всі відповіді негативні (0 балів).

Під час першого візиту після відміни попередньої антигіпертензивної терапії в пацієнтів, які її отримували (за винятком  $\beta$ -адреноблокаторів у хворих на ішемічну хворобу серця), усім призначали фіксовану комбінацію периндоприлу та амлодипіну («Бі-Престаріум», «Серв'є», Франція) у дозі 5/5, 5/10 або 10/5, 10/10 мг/добу за рішенням лікаря (1-й крок). Якщо хворі раніше не приймали ацетилсаліцилову кислоту та/або статини, їх призначали також.

Під час кожного з наступних візитів, які здійснювали на 7, 14, 30, 60, 180-ту добу, лікарі двічі вимірювали офісний АТ та ЧСС, визначали середній домашній АТ за даними самостійного домашнього вимірювання, оцінювали скарги хворого, переносимість призначених препаратів та регулярність їхнього прийому. У разі недосягнення цільового офісного АТ (< 140/90 мм рт.ст.) під час подальших візитів підвищували дозу «Бі-Престаріуму» до максимально переносимої (2-й крок) і послідовно призначали індапамід-ретард («Арифон-ретард», «Серв'є», Франція) в дозі 1,5 мг/добу (3-й крок), спіронолактон 25 мг двічі на добу (4-й крок), моксонідин у дозі 0,2–0,6 мг/добу або доксазозин 4–8 мг/добу (5-й крок). Під час завершального візиту повторно оцінювали прихильність до лікування всіх пацієнтів за тією ж анкетною [8].

Первинними кінцевими точками дослідження вважали кількість хворих, котрі досягли цільового рівня офісного АТ через 6 міс спостереження, та кількість хворих із нормальним домашнім АТ (у середньому < 135/85 мм рт.ст.). Під час аналізу результатів дослідження у хворих на ЦД 2 типу цільовий рівень АТ визначали як за рекомендаціями Eighth Joint National Committee (JNC 8, 2014) [11], тобто < 140/90 мм рт.ст., так і за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ЄТК) (2013) [12] < 140/85 мм рт.ст. В учасників дослідження, які не страждали на ЦД 2 типу, цільовим офісним тиском вважали АТ < 140/90 мм рт.ст. [10, 11, 12, 15].

Для статистичної обробки було створено базу даних у Microsoft Excel. За допомогою пакета Microsoft Excel визначали середні величини показників. Для порівняння величин показників на етапах лікування застосовували парний двовимірний t-тест.

## Результати та обговорення

Офісний систолічний АТ (САТ) залучених у дослідження пацієнтів дорівнював у середньому (165,8  $\pm$  0,7) мм рт.ст., діастолічний АТ (ДАТ) — (97,2  $\pm$  0,5) мм рт.ст. На стабільну стенокардію напруження I–II ФК страждали 117 (27,1%) пацієнтів. 71 (16,5%) пацієнт із ЦД 2 типу ввійшов у 1-шу групу, 360 (83,5%) пацієнтів без ЦД — у 2-гу.

Хворі на ЦД 2 типу були старші за віком, мали вищі початкові показники ЧСС ( $p < 0,05$ ), глюкози натще ( $p < 0,01$ ) та рівня загального холестерину сироватки крові ( $p < 0,05$ ), більшу частоту виявлення ішемічної хвороби серця ( $p < 0,01$ ), ожиріння ( $p < 0,001$ ), обтяженого сімейного анамнезу ( $p < 0,01$ ; табл. 1).

Групи хворих не відрізнялися за кількістю осіб, що лікувалися раніше (64 (90,1%) пацієнти у 1-й групі та 293 (81,4%) — у 2-й;  $p > 0,05$ ).

На момент початку дослідження та впродовж усього періоду спостереження середні величини САТ і ДАТ у пацієнтів двох груп виявилися зівстав-

Т а б л и ц я 1

## Клінічна характеристика пацієнтів залежно від наявності ЦД 2 типу

Показник	1-ша група (n = 71)	2-га група (n = 360)
Середній вік, роки	60,4 ± 1,1	57,5 ± 0,5*
Чоловіків	26 (36,6%)	165 (45,8%)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,5 ± 0,6	29,9 ± 0,2***
ІМТ ≥ 30,0 кг/м <sup>2</sup>	51 (71,8%)	152 (42,2%)***
ІМТ < 30,0 кг/м <sup>2</sup>	20 (28,2%)	208 (57,8%)**
ЧСС у стані спокою, за 1 хв	77,2 ± 1,2	74,5 ± 0,5*
САТ ≥ 180/110 мм рт. ст.	16 (22,5%)	77 (21,4%)
Стабільна стенокардія	35 (49,3%)	82 (22,7%)**
ІМ/МІ в найближчих родичів	37 (52,1%)	107 (29,7%)**
Куріння	13 (18,3%)	70 (19,4%)
Гіпертрофія лівого шлуночка	64 (90,1%)	292 (81,1%)
Загальний холестерин, ммоль/л	6,4 ± 0,2	5,9 ± 0,1*
Глюкоза натще, ммоль/л	6,6 ± 1,2	5,0 ± 0,1**
Креатинін плазми, мкмоль/л	89,7 ± 1,7	87,1 ± 0,7
ШКФ, мл/хв	98,7 ± 3,3	95,6 ± 1,5

Різниця щодо показників 1-ї групи статистично значуща:

\* p &lt; 0,05; \*\* p &lt; 0,01; \*\*\* p &lt; 0,001.

ними, за винятком третього візиту, коли середня величина САТ у хворих із ЦД 2 типу вірогідно перевищувала САТ у хворих без ЦД (p < 0,05; табл. 2). Слід також зауважити, що в обох групах нижчий за цільовий рівень середнього САТ зареєстровано на четвертому візиті, а ДАТ — на другому.

У хворих обох груп стійке зниження середнього САТ, яке було встановлено вже під час другого візиту, реєстрували впродовж усього періоду спостереження, так само як і ДАТ у хворих без ЦД. Середня величина ДАТ у пацієнтів 1-ї групи вірогідно відрізнялася від ДАТ на попередньому візиті впродовж першого місяця дослідження. У подальшому суттєвих відмінностей не встановлено (див. табл. 2).

Кількість хворих із цільовим офісним АТ у 2-й групі вірогідно зростала на кожному наступному візиті (усі p < 0,01). Серед пацієнтів із ЦД 2 типу частка осіб, що досягли рівня АТ 140/90 мм рт. ст., збільшилася через 1 міс (p < 0,01) та 2 міс (p < 0,05) порівняно з результатами, отриманими на попередньому візиті, і залишалася зіставною з кількістю таких пацієнтів у 2-й групі впродовж 3 міс спостереження. Однак вона виявилася вірогідно меншою наприкінці дослідження (74,7 і 84,5% відповідно, p < 0,05).

Водночас рівня АТ 140/85 мм рт. ст., що визнаний цільовим за рекомендаціями ЄТК (2013), на всіх етапах дослідження вдалося досягнути в меншій кількості пацієнтів із ЦД 2 типу, ніж адекватного рівня АТ у пацієнтів без ЦД. Через 6 міс лікування АТ 140/85 мм рт. ст. зареєстрували в 67,6% хворих 1-ї групи (рисунок).

Одночасного контролю офісного АТ на рівні 140/90 мм рт. ст. та домашнього АТ на рівні 135/85 мм рт. ст. наприкінці дослідження з однаковою частотою було досягнуто як у хворих із ЦД 2 типу, так і без ЦД (табл. 3). Кількість хворих, у яких офісний і домашній АТ перевищували цільові значення, не відрізнялася в обох групах, так само була зіставною частота виявлення маскової гіпертензії та гіпертензії «білого халату».

Задля досягнення результату тільки «Бі-Престаріум» призначили 39 (54,9%) хворим 1-ї та 198 (55%) — 2-ї групи. У 17 (23,9%) та 118 (32,8%) пацієнтів відповідно виникла потреба у призначенні трьох і в 15 (21,2%) та 45 (12,5%) — чотирьох та більше препаратів (усі p > 0,05).

За даними аналізу прихильності до лікування в 66 пацієнтів 1-ї та 291 пацієнта 2-ї групи, які отримували терапію до залучення в дослідження, вона була зіставною в пацієнтів із ЦД 2 типу та без ЦД на всіх етапах дослідження (усі p > 0,05; табл. 4). У хворих обох груп кількість осіб з високим рівнем комплаєнсу вірогідно збільшилася (p < 0,05 і p < 0,01 відповідно), так само як і сукупна кількість хворих з високим та помірним рівнем (із 60,6 до

Т а б л и ц я 2

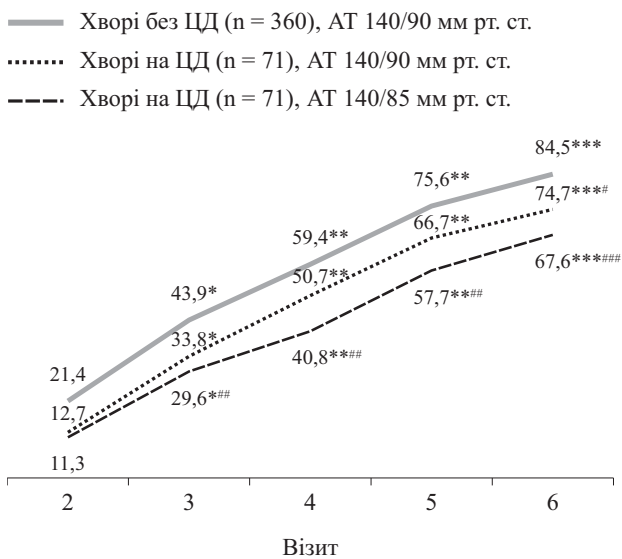
## Динаміка рівнів САТ і ДАТ протягом періоду дослідження залежно від наявності ЦД 2 типу, мм рт. ст.

Візит	1-ша група (n = 71)		2-га група (n = 360)	
	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
1, початок дослідження	166,4 ± 1,3	96,4 ± 1,1	165,6 ± 0,7	97,2 ± 0,5
2, (7 ± 2) доби	153,6 ± 1,8***	88,7 ± 1,2***	150,3 ± 0,8***	89,1 ± 0,5***
3, (30 ± 7) діб	145,3 ± 1,6***	83,4 ± 1,1***	141,3 ± 0,8***	84,1 ± 0,4***
4, (60 ± 7) діб	138,3 ± 1,4***	81,3 ± 0,6**	135,9 ± 1,4***	81,9 ± 0,4***
5, (90 ± 7) діб	134,3 ± 1,1***	79,3 ± 0,9**	132,6 ± 0,6***	79,8 ± 0,4***
6, (180 ± 30) діб	131,6 ± 1,0**	78,7 ± 0,9**	130,9 ± 0,5***	79,4 ± 0,4**

Різниця щодо показника під час першого візиту статистично значуща: \* p &lt; 0,01; \*\* p &lt; 0,001.

Різниця щодо показника під час попереднього візиту статистично значуща: # p &lt; 0,05; ## p &lt; 0,01.

Різниця щодо показника хворих 1-ї групи статистично значуща: \* p &lt; 0,05.



Різниця щодо 2-го візиту статистично значуща:  
\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001.  
Різниця щодо частки хворих без ЦД статистично значуща:  
\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001.

**Рисунок.** Частка хворих із цільовим рівнем офісного АТ залежно від наявності ЦД 2 типу в динаміці спостереження, %

89,4%; p < 0,01 та з 55 до 93,9%; p < 0,001 відповідно), а з низьким рівнем — зменшилася (p < 0,01 і p < 0,001 відповідно; див. табл. 4).

Поєднання ЦД 2 типу та АГ не випадково отримало назву «смертельного дуету» [5]. Причиною смерті більш ніж 70% хворих на ЦД 2 типу стають серцево-судинні захворювання. Дані Фремінгемського дослідження свідчать, що зростання ризику фатальних і нефатальних серцево-судинних подій у хворих на ЦД 2 типу пов'язане саме з АГ [3]. До того ж, ЦД 2 типу часто робить контроль АТ складним завданням [10].

Оптимальна величина АТ, яку можна вважати цільовим рівнем для пацієнтів із ЦД 2 типу, сьогодні залишається темою дискусій. За результатами дослідження Е. Р. Vamos та співавт., зниження АТ у таких пацієнтів менше 130/80 мм рт. ст. не супроводжується покращенням прогнозу, а АТ, нижчий ніж 110/75 мм рт. ст., навіть підвищує ризик смерті [21]. Одинадцятирічне спостереження за 34 тис.

Т а б л и ц я 3

**Динаміка розподілу хворих 1-ї та 2-ї груп за частотою досягнення/недосягнення цільового рівня офісного й «нормального» домашнього АТ**

Офісний АТ, мм рт. ст.	Домашній АТ, мм рт. ст.	1-ша група (n = 71), %	2-га група (n = 360), %
< 140/90	< 135/85	63,4	63,1
< 140/90	> 135/85	11,3	21,4
≥ 140/90	< 135/85	5,6	2,2
≥ 140/90	≥ 135/85	19,7	13,3

Усі p > 0,05.

пацієнтами із ЦД 2 типу, яке здійснили J. Sundström та співавт., довело, що рівні АТ, за яких ризик серцево-судинних подій був найнижчим, суттєво перевищують рекомендовані [20]. Під час аналізу даних у нашій роботі ми спиралися на останні документи JNC 8 (2014) [11] та ЄТК (2013) [12], в яких наведено різні цільові рівні АТ для хворих на ЦД 2 типу, < 140/90 мм рт. ст. та < 140/85 мм рт. ст. відповідно.

У 71 хворого на ЦД 2 типу (16,5% від загальної кількості учасників дослідження) частіше виявляли чинники серцево-судинного ризику (див. табл. 1), що узгоджується з даними літератури [2, 5]. У нашому дослідженні пацієнти із ЦД 2 типу були також старші за віком (p < 0,05; див. табл. 1). Відмінностей за середнім рівнем АТ між хворими обох груп як на початку лікування, так і впродовж усього періоду спостереження не встановлено (p > 0,05; див. табл. 2). Алгоритм призначення антигіпертензивних засобів, що був застосований у нашому дослідженні, разом із заходами з підвищення прихильності хворих до лікування дав змогу досягти стійкого зниження середнього АТ в обох групах і вірогідного збільшення кількості пацієнтів із цільовим рівнем офісного та нормальним рівнем домашнього АТ.

Через 6 міс антигіпертензивного лікування за спрощеним покроковим алгоритмом офісного АТ < 140/90 мм рт. ст. досягли в 74,7%, а < 140/85 мм рт. ст. — у 67,7% пацієнтів із ЦД 2 типу, що в обох випадках вірогідно відрізнялося від кількості осіб із цільовим рівнем АТ у 2-й групі,

Т а б л и ц я 4

**Динаміка прихильності хворих до лікування залежно від наявності ЦД 2 типу**

Прихильність	1-ша група (n = 71)		2-га група (n = 360)	
	Початок дослідження	Кінець дослідження	Початок дослідження	Кінець дослідження
Висока (0 балів)	21 (31,8%)	33 (50%)*	95 (32,7%)	148 (50,9%)**
Помірна (1–2 бали)	19 (28,8%)	26 (39,4%)	65 (22,3%)	125 (43%)**
Низька (≥ 3 бали)	26 (39,4%)	7 (10,6%)**	131 (45%)	18 (6,1%***)

Різниця щодо початкового рівня прихильності статистично значуща: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001.

яка на завершальному етапі дослідження становила 84,5 % (відповідно  $p < 0,05$  і  $p < 0,001$ ; див. рисунок). Отримані результати свідчать, що застосування алгоритмізованого лікування АГ на базі фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну в поєднанні з коректним самостійним вимірюванням АТ та освітньою роботою з пацієнтом дають змогу встановити оптимальний контроль АТ у хворих на ЦД 2 типу значно частіше, ніж зазвичай у загальній клінічній практиці. Так, згідно з аналізом Е. Р. Vamos та співавт. (2012), із 126 092 хворих на компенсований ЦД, які перебували під наглядом лікарів загальної практики Великобританії, упродовж 1-го року лікування досягти рівня САТ, нижчого за 140 мм рт. ст., вдалося в 39 %, а ДАТ, нижчого за 85 мм рт. ст., — у 63,4 % пацієнтів [21]. За даними Swedish National Diabetes Register, у 50 % хворих на ЦД, яким призначали антигіпертензивну терапію, АТ перевищував 140/90 мм рт. ст. [15]. У STICH та VIPER-ВР, в яких вивчали ефективність застосування алгоритмізованої антигіпертензивної терапії, залучали зіставну з нашим дослідженням кількість хворих на ЦД (15 і 19 % відповідно), однак окремого аналізу результатів лікування цієї групи пацієнтів не наведено [6, 19].

Заходи з підвищення прихильності хворих до лікування, застосовані в нашому дослідженні, дали змогу значно підвищити рівень комплаєнсу як у пацієнтів із ЦД 2 типу, так і без ЦД. Упродовж усього періоду спостереження прихильність до лікування в обох групах була зіставною, а через 6 міс лікування виявилася помірною або високою майже у 90 % випадків в обох групах (див. табл. 3).

Цікавим виявився той факт, що кількість осіб із цільовим рівнем офісного та нормальним домашнього АТ через 6 міс лікування в групі хворих на ЦД 2 типу не відрізнялася від кількості таких пацієнтів у 2-й групі (63,4 і 63,1 % відповідно). Так само зіставними були кількість пацієнтів із маскованою гіпертензією (11,3 і 21,4 % відповідно) та з гіпертензією «білого халату» (5,6 і 2,2 % відповідно, всі  $p > 0,05$ ; див. табл. 3). Наші результати не збігаються з даними літератури, за якими ЦД 2 типу асоціюється з більшою частотою маскованої гіпертензії. Однак слід зауважити, що дослідники користують-

ся різними методами діагностики позаофісного АТ (амбулаторне добове моніторування й самостійне домашнє вимірювання АТ) та різними критеріями визначення АГ (різні рівні цільового офісного й домашнього АТ залежно від часу проведення дослідження). До того ж, на відміну від нашого, до більшості досліджень залучали хворих на ЦД, котрих не лікували з приводу АГ. Так, С. В. Leitão діагностували масковану гіпертензію в 30 % хворих на ЦД з нормальним АТ, які не отримували антигіпертензивного лікування [12], а в дослідженні С. Marchesi — навіть у 47 % [14]. S. S. Franklin та співавт. (2013) на підставі аналізу інформації щодо 9691 хворого з International Database on Ambulatory Blood Pressure повідомляють про наявність маскованої гіпертензії в 42,5 % пацієнтів із ЦД, що отримували антигіпертензивну терапію, та у 29,3 % хворих, яких не лікували від АГ [7]. За їхніми висновками, висока частота маскованої гіпертензії може бути ознакою неадекватного контролю АТ та недостатньої інтенсивності антигіпертензивної терапії.

## Висновки

Застосування у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією покрокового алгоритму лікування на основі фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну разом із контролем домашнього артеріального тиску та освітньою програмою в амбулаторній практиці лікарів-кардіологів дало змогу досягти через 6 міс лікування офісного артеріального тиску  $< 140/90$  мм рт. ст. у 74,7 %, а  $< 140/85$  мм рт. ст. — у 67,6 % пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та у 84,5 % пацієнтів без цукрового діабету, що супроводжувалося зниженням домашнього артеріального тиску до нормального рівня ( $\leq 135/85$  мм рт. ст.) у 63,4 та 63,1 % випадків відповідно.

Такий підхід ефективний щодо підвищення прихильності хворих до лікування незалежно від наявності цукрового діабету 2 типу та забезпечує частоту високої і помірної прихильності пацієнтів до лікування, за даними анкети X. Girerd, у 89,4 % хворих на цукровий діабет 2 типу та в 93,9 % пацієнтів без цукрового діабету.

## Література

1. ACCORD Study Group; Cushman W. C., Evans G. W., Byington R. P. et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — 362. — P. 1575–1585.
2. Adler A. I., Stratton I. M., Neil H. A. et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study // *BMJ.* — 2000. — 321. — P. 412–419.
3. Chen G., McAlister F. A., Walker R. L. et al. Cardiovascular Outcomes in Framingham Participants with Diabetes // *Imp. Blood Press. Hypertens.* — 2011. — 57. — P. 891–897.
4. Cuckson A. C., Reinders A., Shabeeh H., Shennan A. H. Validation of the Microlife BP 3BTO-A oscillometric blood pressure monitoring device according to a modified British Hypertension Society protocol // *Blood Press. Monit.* — 2002. — Vol. 7. — P. 319–324.
5. Deedwania P. C. Diabetes and hypertension, the deadly duet: importance, therapeutic strategy, and selection of drug therapy // *Cardiol. Clin.* — 2005. — 23. — P. 139–152.

6. Feldman R. D., Zou G. Y., Vandervoort M. K. et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 53. — P. 646–653.
7. Franklin S. S., Thijs L., Li Y. Masked Hypertension in Diabetes Mellitus: Treatment Implications for Clinical Practice // *Hypertension*. — 2013. — 61. — P. 964–971.
8. Girerd X., Fourcade J., Brillet G. et al. The compliance evaluation test: a validated tool for detection of nonadherence among hypertensive treated patients // *J. Hypertens*. — 2001. — Vol. 19. — P. 74 S.
9. Glynn L. G., Murphy A. W., Smith S. M. et al. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2010. — Iss. 3. — Art. NCD005182. — Doi: 10.1002/14651858.CD005182.pub4.
10. Grassi G., Cifkova R., Laurent S. et al. Blood pressure control and cardiovascular risk profile in hypertensive patients from central and eastern European countries: results of the BP-CARE study // *Eur. Heart J.* — 2011. — 32. — P. 218–225.
11. James P. A., Oparil S., Carter B. L. et al. 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) // *JAMA*. — 2014. — 311 (5). — P. 507–520.
12. Leitão C. B., Canani L. H., Kramer C. K. et al. Masked hypertension, urinary albumin excretion rate, and echocardiographic parameters in putatively normotensive type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30. — N 5, May. — P. 1255–1260.
13. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC 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) // *J. Hypertens*. — 2013. — Vol. 31. — P. 1281–1357.
14. Marchesi C., Maresca A. M., Solbiati F. et al. Masked Hypertension in Type 2 Diabetes Mellitus Relationship with Left-Ventricular Structure and Function // *Am. J. Hypertens*. — 2007. — 20. — P. 1079–1084.
15. Nilsson P. M., Cederholm J., Zethelius B. et al. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes — Data from the Swedish National Diabetes Register (NDR) // *Blood Pressure*. — 2011. — Vol. 20, N 6. — P. 348–354.
16. Patel A., ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S., Chalmers J., Neal B. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // *Lancet*. — 2007. — 370. — P. 829–840.
17. Rydén L., Grant P. J., Anker S. D. et al. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J.* — 2013. — 34. — P. 3035–3087.
18. Sarafidis P. A., Bakris G. L. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 52. — P. 1749–1757.
19. Stewart S., Carrington M. J., Swemmer C. H. et al. Effect of intensive structured care on individual blood pressure targets in primary care: multicentre randomised controlled trial // *BMJ*. — 2012. — 345. — P. e7156–7172.
20. Sundström J., Sheikh R., Östgren C. J. Blood pressure levels and risk of cardiovascular events and mortality in type-2 diabetes: cohort study of 34 009 primary care patients // *J. Hypertens*. — 2013. — 31. — P. 1603–1610.
21. Vamos E. P., Harris M., Millett C. et al. Association of systolic and diastolic blood pressure and all cause mortality in people with newly diagnosed type 2 diabetes: retrospective cohort study // *BMJ*. — 2012. — 345. — P. e5567-e5577.

## Унифицированный пошаговый алгоритм лечения артериальной гипертензии и программа повышения приверженности к лечению пациентов с сахарным диабетом в амбулаторной практике

**Е. Н. Амосова, Ю. В. Руденко**

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

**Цель работы** — определить эффективность унифицированного пошагового упрощенного алгоритма антигипертензивной терапии для достижения целевого офисного и нормального домашнего ( $\leq 135/85$  мм рт. ст.) уровней артериального давления (АД) у больных с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа по сравнению с больными без СД и повысить приверженность пациентов к лечению в общей амбулаторной практике врача-кардиолога.

**Материалы и методы.** В открытом проспективном исследовании приняли участие 54 амбулаторных кардиолога лечебных учреждений Киева, которые включили 431 пациента в возрасте от 35 до 70 лет (средний возраст  $57,3 \pm 0,5$  года) с неосложненной эссенциальной АГ, с АД  $> 160/100$  мм рт. ст. у лечившихся ранее или  $\geq 140/90$  мм рт. ст. у не лечившихся. В течение 6 мес проводили 6 основных визитов и 2 дополнительных по необходимости. На первом визите врач определял АД с помощью стандартизированного автоматического прибора Microlife BPW200 с универсальной манжетой. Больного обеспечивали осциллометрическим автоматическим прибором Microlife BP3AG1, обучали им пользоваться, проводили беседу по модификации образа жизни и назначали фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина («Би-Престариум», «Сервье», Франция) в дозе 5/5, 5/10, 10/5 или 10/10 мг по выбору врача (1-й шаг). Перед каждым последующим визитом больной 7 дней дважды в сутки самостоятельно измерял АД и фиксировал результаты в дневнике. В случае недостижения целевого офисного АД ( $< 140/90$  мм рт. ст.) на последующих визитах повышали дозу «Би-Престариума» до максимально переносимой (2-й шаг) и последовательно назначали индапамид-ретард («Арифон-ретард», «Сервье», Франция) в дозе 1,5 мг/сутки (3-й шаг), спиронолактон 25 мг два раза в сутки (4-й шаг), моксонидин в дозе 0,2–0,6 мг/сутки или доксазозин 4–8 мг/сутки (5-й шаг). У больных, которые получали антигипертензивную терапию до включения в исследование, на первом визите и у всех больных на заключительном визите оценивали приверженность к лечению с помощью анкеты (X. Girerd и соавт., 2001). Эффективность лечения оценивали по количеству (%) больных без СД с уровнем офисного АД  $< 140/90$  мм рт. ст., количеству (%) больных с СД и уровнем офисного АД  $< 140/90$  мм рт. ст. и  $< 140/85$  мм рт. ст. через 6 мес наблюдения, количеству (%) больных с нормальным домашним АД ( $< 135/85$  мм рт. ст.) и по изменению в приверженности к лечению.

**Результаты и обсуждение.** По результатам обследования на первом визите СД 2 типа выявлен у 71 (16,5%) пациента (1-я группа), не выявлен — у 360 (83,5%) пациентов (2-я группа). Больные обеих групп были сопоставимы по соотношению полов, частоте выявления АГ 3-й степени и гипертрофии левого желудочка, скорости клубочковой фильтрации и количеству курящих ( $p > 0,05$ ). Пациенты с СД были старше по возрасту, имели более высокие исходные показатели частоты сердечных сокращений и уровня общего холестерина сыворотки крови ( $p < 0,05$ ), более высокую частоту выявления ишемической болез-

ни сердца ( $p < 0,01$ ), ожирения ( $p < 0,001$ ), отягощенного семейного анамнеза ( $p < 0,01$ ). Через 6 мес лечения среднее систолическое офисное АД снизилось с  $(166,4 \pm 1,3)$  до  $(131,6 \pm 1,0)$  мм рт. ст. и с  $(165,6 \pm 0,7)$  до  $(130,9 \pm 0,5)$  мм рт. ст., диастолическое — с  $(96,4 \pm 1,1)$  до  $(78,7 \pm 0,9)$  мм рт. ст. и с  $(97,2 \pm 0,5)$  до  $(79,4 \pm 0,4)$  мм рт. ст. в 1-й и 2-й группах соответственно (все  $p < 0,01$ ). Офисное АД 140/90 мм рт. ст. было достигнуто у 74,7% больных 1-й и у 84,5% 2-й группы ( $p < 0,05$ ), офисное АД 140/85 мм рт. ст. — у 67,6% больных СД 2 типа, что сопровождалось нормализацией домашнего АД — в 63,4 и 63,1% случаев соответственно. Доля пациентов с низким уровнем приверженности к лечению за время исследования уменьшилась с 39,4 до 10,6% ( $p < 0,01$ ) в 1-й и с 45 до 6,1% ( $p < 0,001$ ) во 2-й группе ( $p < 0,001$ ). Доля пациентов с высоким уровнем приверженности к лечению возросла с 31,8 до 50% ( $p < 0,05$ ) в 1-й и с 32,7 до 50,9% во 2-й группе ( $p < 0,01$ ).

**Выводы.** Применение пошагового алгоритма лечения на основе фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина в сочетании с контролем домашнего АД и образовательной программой в амбулаторной практике врачей-кардиологов позволило через 6 мес лечения достичь уровня офисного АД у  $< 140/90$  мм рт. ст. у 74,7%, а  $< 140/85$  мм рт. ст. — у 67,6% пациентов с СД 2 типа и у 84,5% пациентов без СД, что сопровождалось снижением домашнего АД до нормального уровня ( $\leq 135/85$  мм рт. ст.) в 63,4 и 63,1% случаев соответственно. Такой подход оказался эффективным независимо от наличия СД и позволил обеспечить высокую и умеренную приверженность к лечению, по данным анкеты X. Girerd, у 89,4% пациентов с СД и у 93,9% пациентов без СД.

**Ключевые слова:** эссенциальная артериальная гипертензия, сахарный диабет, целевое артериальное давление, периндоприл, амлодипин, фиксированная низкодозовая комбинация, приверженность к лечению.

## Arterial hypertension standardized step-by-step treatment algorithm and program of treatment adherence of patients with diabetes mellitus in outpatient practice

K. M. Amosova, Yu. V. Rudenko

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

**Purpose** — to determine the effectiveness of arterial hypertension standardized step-by-step simplified treatment algorithm in order to achieve target office and normal home ( $\leq 135/85$  mmHg) arterial blood pressure (BP) levels in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus (DM) II type comparing to patients without DM and elevate patients adherence to the treatment in a general outpatients practice of a cardiologist.

**Materials and methods.** Open retrospective examination included 54 outpatient cardiologists from Kyiv hospitals and 431 patients aged 35 till 70 years old (mean age  $57.3 \pm 0.5$  with not complicated primary hypertension with arterial pressure  $> 160/100$  mmHg and who came through treatment before or patients with arterial pressure  $\geq 140/90$  mmHg without previous treatment. Within 6 months 6 main visits and 2 additional ones were held according to necessity. On the first visit a cardiologist took pressure with standardized automatic device Microlife BPW200 with an universal cuff. Patients received an oscillometric automated device Microlife BP3AG1. Patients were taught how to use it, how to change the way of life and they were administered fixed combination of perindopril and amlodipine (*Bi-prestarium, Servier, France*) at a dose 5/5, 5/10, 10/5 or 10/10 mg doctor's choice (first step). Before the next visit a patient took his pressure himself 7 days a week twice a day and fixed results in a diary. In case of the failure to achieve target office pressure level ( $< 140/90$  mmHg) *Bi-prestarium* dose was increased till maximum tolerable (second step) and Indapamide retard (*Arifon Retard, France*) 1.5 mg per day was sequentially administered (third step); spironolacton 25 mg twice per day (fourth step); moxonidin 0.2 till 0.6 mg per day or doxasonin 4–8 mg per day (fifth step). The treatment adherence was assessed with a questionnaire X. Girerd during the first visit in patients who received anti hypertensive therapy before the examination and in all patients during the last visit. Treatment efficiency was assessed according to patients number without DM with the office pressure level  $< 140/90$  mmHg, patients number with DM with the office pressure level  $< 140/90$  mmHg and  $< 140/85$  mmHg after 6 months of observation, patients treatment adherence.

**Results and discussion.** According to examination results DM II type was revealed while the first visit in 71 (16.5%) patients (first group), was not revealed in 360 (83.5%) patients (second group). Patient from both groups were comparable by sex, BP III stage frequency and left ventricle hypertrophy, glomerular filtration and smokers number ( $p > 0.05$ ). Patients with DM were older, had higher indexes of heart contractions and general cholesterol level in blood ( $p < 0.05$ ), more frequent ischemia cases ( $p < 0.01$ ), obesity ( $p < 0.001$ ), complicated family anamnesis data ( $p < 0.01$ ). After 6 months of treatment average systolic office BP decreased from  $166.4 \pm 1.3$  to  $131.6 \pm 1.0$  mmHg and from  $165.6 \pm 0.7$  to  $130.9 \pm 0.5$  mmHg, diastolic — from  $96.4 \pm 1.1$  to  $78.7 \pm 0.9$  mmHg and from  $97.6 \pm 0.5$  to  $79.4 \pm 0.4$  mmHg in the 1st and 2nd group correspondingly. It was accompanied by normalization of home BP in 63.4 and 63.1% cases correspondingly (all  $p < 0.01$ ). Office BP level  $< 140/90$  mmHg was achieved in 74.7% patients of 1st group and in 84.5% patients of 2nd group ( $p < 0.05$ ), office BP level  $< 140/85$  mmHg — in 67.6% patients with DM II type. The number of patient with low treatment adherence reduced from 39.4 till 10.6% ( $p < 0.01$ ) in 1st and from 45 till 6.1% ( $p < 0.001$ ) in 2nd group. ( $p < 0.001$ ). The number of patient with high treatment adherence increased from 31.8 till 50% ( $p < 0.05$ ) in 1st and from 32.7 till 50.9% in 2nd group ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** Step-by-step treatment algorithm application based on fixed combination of perindopril and amlodipine together with BP home control and educational program in cardiologists outpatient practice allowed to achieve office BP level  $< 140/90$  mmHg in 74.7%, and  $< 140/85$  mmHg — in 67.6% patients with DM II type and in 84.5% patients without DM after 6 months of therapy. It was accompanied with home BP level decrease till normal level ( $\leq 135/85$  mmHg) in 63.4 and 63.1% cases correspondingly. This approach is effective regardless DM presence and allows to provide high treatment adherence according to X. Girerd questionnaire in 89.4% patients with DM and in 93.9% patient without DM.

**Key words:** essential arterial hypertension, diabetes mellitus, target arterial pressure, perindopril, amlodipine, fixed low dose combination, treatment adherence.