

Артеріальна гіпертензія та цукровий діабет: оптимальна стратегія лікування з погляду кардіолога та ендокринолога

Завдяки співпраці ендокринологів та кардіологів, госпіталізації з приводу серцево-судинних захворювань (ССЗ), пов'язана з ними летальність, а також смерть від будь-яких причин знижуються в пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД). Однак ССЗ і смертність через дані хвороби в осіб із ЦД лишаються значно вищими, ніж у загальній популяції. Справа в тому, що ЦД – найбільш коморбідна патологія, при цьому провідні позиції серед супутніх захворювань займає артеріальна гіпертензія (АГ). Стратегію лікування пацієнтів з АГ та ЦД було розглянуто в межах клінічної школи «Артеріальна гіпертензія – коморбідність та супутні стани», що відбулася онлайн 9 липня 2020 року.



Керівниця відділу діабетології Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України (м. Київ), д. мед. н. Любов Костянтинівна Соколова зазначила, що близько 40-80% хворих на ЦД мають АГ, при цьому ЦД удвічі підвищує ризик розвитку АГ. Органами-мішенями в пацієнтів з АГ та ЦД 2-го типу є (Chokshi, 2013):

- нирки – мікросудинні ускладнення становлять >70% випадків термінальної стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) та пов'язані з АГ або ЦД;
- сітківка ока – зростає ризик ретинопатії;
- периферичні судини – збільшення ризику пропорційно тяжкості АГ, при цьому ЦД підвищує вірогідність АГ у 2-4 рази;
- серце – утричі зростає ризик ішемічної хвороби серця та хронічної серцевої недостатності, удвічі – гіпертрофії лівого шлуночка;
- мозок – у два рази збільшується ризик інсульту.

Якщо у країнах Європи кількість пацієнтів із ЦД та АГ становить 71%, то в Україні таких хворих близько 89%. При цьому в 9 із 10 пацієнтів, що мають ЦД 2-го типу, артеріальний тиск (АТ) не контролюється (Маньковський, 2011).

В осіб із ЦД 2-го типу та АГ вищі показники АТ, які складніше нормалізувати. За результатами програми СТАТУС, моделі дослідження ADVANCE (n=10 000), середній рівень АТ в українських пацієнтів з АГ без ЦД становив 154,6/92 мм рт. ст., а у хворих на АГ та ЦД 2-го типу – 162/95 мм рт. ст. (Сіренко та співавт., 2013). Близько 10% пацієнтів мають систолічний АТ (САТ) >180 мм рт. ст. При цьому комбінацію із більш ніж трьох препаратів приймали 39% хворих, двох препаратів – 35%, монотерапію – 18%, не лікувалися медикаментозно – 8%.

За словами спікерки, патогенез АГ при ЦД має певні особливості, де ключовою рисою є рівень інсуліну. Тому, обираючи антигіпертензивний засіб, потрібно думати про те, що пацієнт з ЦД у поєднанні з АГ є інсулінорезистентним. Отже, цей препарат має бути метаболічно нейтральним або навіть знижувати рівень інсуліну поза своїм гіпертензивним ефектом.

Американська діабетична асоціація (ADA) 2020 р. випустила оновлену версію «Стандартів медичної допомоги при цукровому діабеті», де вказано цільовий рівень АТ 140/90 мм рт. ст. Проте зауважується, що більшість хворих повинні мати АТ <130/80 мм рт. ст. (особи без надмірного навантаження ліками, молоді пацієнти з альбумінурією та/або АГ + фактори ризику атеросклерозу).

Стосовно рекомендацій із лікування ЦД у пацієнтів з підтвердженою АГ, можливість призначення відповідної фармакотерапії на додаток до модифікації способу життя необхідно розглядати незабаром після встановлення діагнозу АГ. При АТ <160/100 мм рт. ст. у хворих на ЦД рекомендовано стартувати з одного препарату – інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатора рецепторів ангіотензину (БРА), при АТ >160/100 мм рт. ст. – із двох ліків (ADA, 2019).

Як відомо, іАПФ та БРА мають ряд відмінностей. Зокрема, для БРА характерними є повне блокування негативної дії ангіотензину II, відсутність впливу на брадікардію-калікреїн-кінінову систему, незначна кількість побічних ефектів, порівняна із плацебо; до того ж, антигіпертензивна дія лишається майже у повному об'ємі. Натомість іАПФ притаманна неповна блокада синтезу ангіотензину II, одночасне його зниження, порушення деградації брадікардіну (зростання синтезу простагліну та оксиду азоту), поява кашлю у 10-35%, а також зникнення антигіпертензивного ефекту.

Своєю чергою перевагами специфічного антагоністу рецепторів ангіотензину II телмісартану є:

- висока афінність до АТ₁-рецепторів і низький ступінь дисоціації;
- найкоротший час досягнення максимальної пікової концентрації серед усіх сартанів (0,5-1 год);
- найтриваліший період напіввиведення у класі (24 год)
- рекордний об'єм розподілу в організмі (500 л);
- печінковий шлях метаболізму (99%);
- відсутність впливу на цитохром P450.

Антагонізм до АТ₁-рецепторів сприяє зниженню АТ, відновленню реагування та поліпшенню чутливості тканин до інсуліну. Це призводить до покращення обміну глюкози та зниження тригліцеридів, зумовлюючи вплив на метаболічний синдром для захисту серцево-судинної системи (ССС).

Активність РРАу-рецепторів забезпечує зворотний транспорт у печінку холестерину (ХС) та його абсорбцію, знижує рівень загального ХС та ХС ліпопротеїнів низької щільності у крові, що також сприяє захисту СССР (Bergsma et al., 1992).

Як відомо, СС-захист починається з ефективного 24-годинного контролю АТ. Телмісартан забезпечує потужну і тривалу гіпотензивну дію у критичні ранкові години, коли СС-ризик є найвищим (Lacourciere et al., 1998).

У проспективному рандомізованому дослідженні PRISMA I проводили оцінку безпеки та ефективності телмісартану порівняно з раміприлом за допомогою амбулаторного моніторингу АТ (n=801). Було встановлено, що телмісартан значно ефективніший за раміприл у зниженні АТ протягом 24-годинного інтервалу дозування, особливо впродовж останніх шести годин, коли пацієнти мають найбільший ризик розвитку церебро- та кардіоваскулярних подій. Обидва препарати добре переносилися, однак раміприл асоціювався з вищою частотою кашлю (Williams et al., 2006).

У пацієнтів із діабетичною нефропатією зниження АТ та зменшення протеїнурії більш ніж на 30% корелює з повільнішим прогресуванням ниркової недостатності. В подвійному сліпому проспективному дослідженні AMADRO порівнювали два різних БРА у 860 пацієнтів із ЦД 2-го типу, рівень АТ в яких перевищував 130/80 мм рт. ст., коефіцієнт креатиніну становив ≥700 мг/г. Пацієнтів рандомізували у групи телмісартану – високоліпофільного засобу із тривалим періодом напіввиведення або лозартану, що має низьку ліпофільність та короткий період напіввиведення. Було виявлено, що телмісартан має переваги перед лозартаном у зменшенні протеїнурії та альбумінурії в пацієнтів з АГ та діабетичною нефропатією, хоча обидва препарати приблизно однаково знижували АТ (Bakris et al., 2008).

Фіксована комбінація телмісартану та гідрохлортиазиду (ГХТД) знижує САТ значно ефективніше, ніж монотерапія кожним із цих препаратів (Gill et al., 2001). При цьому перевага застосування ГХТД із точки зору зниження небажаних СС-подій перевищує ризик погіршення контролю рівня глюкози при ЦД 2-го типу.

Таким чином, на думку Л.К. Соколової, до безумовних переваг використання телмісартану можна віднести виразний антигіпертензивний ефект та його максимально швидкий розвиток. Приймання препарату один раз/добу дозволяє контролювати АТ протягом 24 год із відсутністю коливань АТ навіть у найнебезпечніші передранкові години. Телмісартан має значущий органопроєктивну дію, він безпечний для пацієнтів із нирковою патологією та характеризується мінімальною лікарською взаємодією.

Телміста – телмісартан із доведеною терапевтичною еквівалентністю оригінальному телмісартану (Maksimov, Dralova, 2017).



Керівниця відділу гіпертонічної хвороби ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н. Лариса Анатоліївна Міщенко наголосила, що ризик СС-смерті у хворих на ЦД вищий, ніж у пацієнтів без ЦД при однаковому рівні АТ (Bohm et al., 2019). В осіб із ЦД антигіпертензивна фармакотерапія рекомендована при офісному АТ ≥140/90 мм рт. ст. (І, А). При цьому пацієнтам з АГ та ЦД рекомендоване індивідуалізоване лікування. Цільовий САТ становить 130 мм рт. ст. та <130 мм рт. ст., якщо добре переноситься, але не <120 мм рт. ст. У хворих старших вікових груп (>65 років) цільовий САТ є 130-139 мм рт. ст. (І, А). Своєю чергою рекомендований цільовий діастолічний АТ (ДАТ) становить <80 мм рт. ст., але не <70 мм рт. ст. (І, С). САТ <130 мм рт. ст. може бути розглянутий у пацієнтів з особливо високим ризиком цереброваскулярних захворювань, таких як перенесений мозковий інсульт (ІІб, С) (Cosentino et al., 2019).

Як зазначила лекторка, стратегія ведення осіб із неускладненою АГ полягає в ініціації лікування подвійною фіксованою комбінацією (в 1 таблетці) іАПФ або БРА + блокатори кальцієвих каналів (ББК) або діуретик (тіазидний чи тіазидоподібний). Монотерапія може бути призначена при низькому ризикі СС-подій та АГ І ступеня або пацієнтам ≥80 років чи астенічним пацієнтам. За неефективності рекомендована фіксована потрійна комбінація (в 1 таблетці) іАПФ або БРА + ББК + діуретик (тіазидний чи тіазидоподібний).

При резистентній АГ призначають потрійну комбінацію + спіронолактон (25, 50 мг) або інший препарат (інший діуретик, α-/β-блокатор) у вигляді двох таблеток. При цьому слід розглянути можливість направлення пацієнта до спеціалізованого центру для подальшого обстеження. Зазначений алгоритм також підходить для осіб з АГ та гіпертензивним ураженням органів-мішеней, цереброваскулярних патологіями, ЦД або захворюванням периферичних артерій (ESC/ESH, 2018).

Щодо медикаментозної терапії за одночасної наявності АГ та ЦД, таким пацієнтам рекомендовані блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) іАПФ або БРА, особливо

за наявності мікроальбумінурії, протеїнурії або гіпертрофії лівого шлуночка (І, А). Розпочинати терапію рекомендовано з комбінації блокатора РААС із ББК або тіазидним/тіазидоподібним діуретиком (І, А).

У пацієнтів із предіабетом перевагу потрібно надавати блокаторам РААС перед β-блокаторами і діуретиками для зниження ризику розвитку ЦД (Іа, А). Також слід враховувати вплив на АТ агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) та інгібіторів натрій-залежного котранспортеру глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) (Іа, С) (Cosentino et al., 2019).

Основні класи антигіпертензивних препаратів, що лежать в основі лікування АГ, обрані як базові на основі доведеної здатності знижувати АТ, результатів плацебо-контрольованих досліджень щодо зменшення ризику розвитку ССЗ, свідчень про їхній зіставний вплив на СС-захворюваність та смертність. Було зроблено висновок, що їхній вплив на СС-прогноз у більшості пацієнтів залежить від зниження АТ (ESH/ESC, 2018).

Таким чином, як вважає Лариса Анатоліївна, лікування має ґрунтуватися на доказових даних стосовно захворюваності/запобігання смертності. При цьому слід використовувати препарати з режимом приймання один раз на добу, які забезпечують цілодобовий контроль АТ (Unger et al., 2020). Із цього приводу варто зазначити, що 70% хворих на АГ та ЦД мають порушення добового ритму АТ (22% із них – нічну АГ, 47% – недостатнє зниження АТ уночі) (Moya et al., 2013). Водночас відомо, що ранкова АГ асоційована з погіршенням прогнозу в пацієнтів із ЦД (Kamoi et al., 2002).

Якщо розглядати препарати групи БРА, то порівняно з епросартаном, лозартаном, валсартаном, кандесартаном, олмесартаном, ірбесартаном тільки телмісартан має період напіввиведення 24 год (McInnes, 2008).

Результати великого дослідження амбулаторного моніторингу АТ у пацієнтів похилого віку з систолічною АГ показали, що антигіпертензивна ефективність комбінації препаратів телмісартан + ГХТД була вищою за таку при застосуванні амлодипіну та ГХТД щодо зниження САТ протягом 24-годинного періоду та в останні шість годин, а також уранці, вдень та вночі (Neldam, Edwards, 2004).

Якщо продовжувати обговорювати оптимальні критерії антигіпертензивних препаратів, лікування має бути доступним та/або економічно ефективним щодо інших препаратів (Unger et al., 2020). Слід зазначити, що генеричні антигіпертензивні засоби є економічно ефективними у пацієнтів різних груп ризику незалежно від класу препарату (БРА, іАПФ, діуретики тощо) (Wislaft et al., 2012).

Також призначена терапія має добре переноситися. Порівняно з іншими антигіпертензивними засобами саме БРА та їхня комбінація з діуретиками характеризуються кращою переносимістю, що визначено за частотою відмови від терапії (Mancia et al., 2011). Своєю чергою телмісартан відрізняється меншою кількістю побічних явищ порівняно з раміприлом (7,4 та 11,6% відповідно) та має кращу переносимість (Williams et al., 2009).

Нарешті, ідеальний антигіпертензивний препарат повинен мати належну доказову базу в тій популяції, де він має застосовуватися. В рандомізованому контрольованому дослідженні (n=25 620) порівнювали іАПФ раміприл, БРА телмісартан та їхню комбінацію в пацієнтів із судинною патологією або ЦД із високим ризиком СС-подій. Продемонстровано, що телмісартан еквівалентний раміприлу в запобіганні розвитку СС-ускладнень (смерть від СС-причин, інфаркт міокарда, інсульт або госпіталізація із приводу серцевої недостатності) (The ONTARGET Investigators, 2008).

Варіабельність АТ, як і недостатнє зниження АТ вночі асоційовані з погіршенням прогнозу і збільшенням ризику СС-смерті. Чинниками, що сприяють зростанню короткострокової варіабельності АТ, є спосіб життя, жорсткість судин, генетичні та гормональні фактори, чутливість барорецепторів, центральні фактори регуляції біоритмів. Серед додаткових впливів на прогноз пацієнтів – куріння, похилий і старечий вік, ЦД та судинні захворювання.

Для оцінки впливу антигіпертензивного засобу на варіабельність АТ потрібно брати до уваги так званий індекс згладжування, який враховує не тільки зменшення розмаху коливань, але й рівень зниження АТ, тобто показує, наскільки знизився АТ та яким чином стабільно контролюється протягом доби. Встановлено, що поміж блокаторів РААС найвищий індекс згладжування мають телмісартан (80 мг) та амлодипін (5 мг) (Parati et al., 2014).

Таким чином, на думку Л.А. Міщенко, телмісартан цілком відповідає оптимальним характеристикам для лікування АГ у пацієнтів із ЦД.

Телміста (телмісартан + ГХТД) – препарат із доведеною терапевтичною ефективністю контролю АГ, представлений різними дозуваннями (40, 80 мг), що є дуже важливим для індивідуалізації терапії. При цьому найближчим часом в Україні очікуємо на комбінацію телмісартану з амлодипіном (Телдіпіні), що дозволить значно покращити лікування хворих на ЦД.

Підготувала **Олександра Демецька**





Доведений, тривалий та рівномірний контроль АТ 24 години на добу¹

Телміста® 24

телмісартан

Таблетки по 40 мг, 80 мг

Телміста® Н 24

телмісартан/гідрохлоротіазид

Таблетки по 40 мг/12,5 мг, 80 мг/12,5 мг

Телміста® HD 24

телмісартан/гідрохлоротіазид

Таблетки по 80 мг/25 мг



Перша європейська комбінація телмісартана з амлодипіном для контролю АТ 24 години на добу та максимального захисту!²

Телдіпін®

телмісартан/амлодипін



Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Телміста

Склад: **Телміста:** 1 таблетка містить 20 мг або 40 мг, або 80 мг телмісартану; **Телміста Н:** 1 таблетка містить 40 мг телмісартану та 12,5 мг гідрохлоротіазиду або 80 мг телмісартану та 12,5 мг гідрохлоротіазиду; **Телміста HD:** 80 мг телмісартану та 25 мг гідрохлоротіазиду. **Лікарська форма. Таблетки.** Фармакотерапевтична група. Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТС C09C A07. **Показання. Гіпертензія.** Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих. Попередження серцево-судинних захворювань. Зниження захворюваності на серцево-судинні хвороби у пацієнтів з: маніфестним атеротромботичним серцево-судинним захворюванням (ішемічна хвороба серця, інсульт або ураження периферичних артерій в анамнезі); цукровим діабетом II типу із задокументованим ураженням органів-мішеней. Антагоністи ангіотензину II і діуретики. Код АТС C09D A07. Артеріальна гіпертензія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів препарату. Гіперчутливість до інших похідних сульфонамідів (гідрохлоротіазид – речовина, похідна сульфонамідів). Вагітність та планування вагітності (див. розділ «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Холестатичні та біліарні обструктивні порушення. Тяжкі порушення функції печінки. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Рефрактерна гіпокаліємія, гіперкаліємія. Годування груддю. Симптомна гіперурикемія (подагра). Дитячий вік (до 18 років). **Побічні реакції.** Побічна реакцією, що спостерігалась часто, було запаморочення. Серйозні побічні явища, що включають анафілактичну реакцію та ангіоневротичний набряк, можливі в поодиноких випадках (від $\geq 1/10000$ до < 1/1000), а також спостерігалась гостра ниркова недостатність. Артеріальна гіпотензія, інфекція верхніх відділів дихальних шляхів, інфекція сечостатевого тракту, анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, посилення або активація системного червоного вовчка, гіперчутливість, гіпокаліємія (у діабетичних пацієнтів), тривога, безсоння, депресія, кашель, вертиго, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, метеоризм, блювання, сухість у роті, метеоризм, астения, свербіж, посилене потовиділення, висипання, біль у грудях, біль у спині, судоми м'язів, міальгія, підвищення креатиніну в крові. **Спосіб застосування.** Слід приймати препарат Телміста Н, Телміста HD перорально один раз на добу, запиваючи рідиною, незалежно від вживання їжі. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Телдіпін

Склад: 1 таблетка містить 40 мг телмісартану та 5 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату) або 40 мг телмісартану та 10 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату), або 80 мг телмісартану та 5 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату), або 80 мг телмісартану та 10 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату). **Лікарська форма. Таблетки.** **Фармакотерапевтична група.** Блокатори рецепторів ангіотензину-II, комбінації. Телмісартан та амлодипін. Код АТС C09D B04. **Показання.** Препарат Телдіпін показаний як замісна терапія для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які вже лікувалися телмісартаном та амлодипіном, що призначалися одночасно в тій самій дозі, як і в комбінації. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів препарату. Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Біліарні обструктивні порушення. Тяжкі порушення функції печінки. Тяжка артеріальна гіпотензія. Шок (у тому числі кардіогенний). Обструкція вихідного тракту лівого шлуночка (наприклад, через тяжкий аортальний стеноз). Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. Одночасне застосування препарату Телдіпін з лікарськими засобами, що містять аліскірен, протипоказане хворим на цукровий діабет або пацієнтам з нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м2). **Побічні реакції.** Найчастіші побічні реакції – запаморочення та периферичний набряк. Рідко може виникнути повна втрата свідомості (менше ніж 1 випадок на 1000 пацієнтів). Артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, почервоніння. Сонливість, мігрень, головний біль, парестезія. Вертиго. Брадикардія, відчуття серцебиття. Кашель. Біль у животі, діарея, нудота. Свербіж. Артралгія, м'язові спазми (судоми в ногах), міальгія. Ерекільна дисфункція. Підвищення рівня печінкових ензимів. **Спосіб застосування.** Рекомендована доза препарату Телдіпін становить 1 таблетку. Препарат Телдіпін можна приймати незалежно від прийому їжі. Рекомендується запивати таблетки Телдіпін невеликою кількістю рідини. **Категорія відпуску.** За рецептом

Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату.

Виробник: КРКА, д.д., Ново место, Словенія/КРКА, d.d., Адреса: Шмар'єшка cesta 6, 8501 Novo mesto, Словенія/Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. За додатковою інформацією звертайтеся: ТОВ «КРКА Україна», м.Київ, вул. Старонаводницька, 13

www.krka.ua

1.Parati G, Schumacher H, Bilo G et al. Evaluating 24-h antihypertensive efficacy by the smoothness index: a meta-analysis of an ambulatory blood pressure monitoring database. Journal of Hypertension 2010; 28:2177–83; Parati G, Schumacher H. Blood pressure variability over 24 h: prognostic implications and treatment perspectives. An assessment using the smoothness index with telmisartan–amlodipine monotherapy and combination. Hypertension Research 2014; 37: 187–193; Rus I. Final report. Post-authorization safety and efficacy study with Telmisartan (Tolura®) and the fixed-dose combination of telmisartan and hydrochlorothiazide (Tolucombi®) in patients with essential arterial hypertension (TANDEM). Data on file, Krka d. d., Novo mesto, Slovenia, 2016. 2. Pharmstandart UA 1-6 2020; <http://www.drlez.com.ua>; Інструкція МОЗ України з медичного застосування препарату Телдіпін КРКА Словенія

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна, м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42
Тел.: +380 44 354-26-68, факс: +380 44 354-26-67; e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua



Наші інновації та досвід –
запорука ефективних
та безпечних препаратів
найвищої якості.