

# Особливості ведення хворих на діабетичну нефропатію з вторинною артеріальною гіпертензією лікарями загальної практики–сімейної медицини

**Т.І. Ярмола, Л.А. Ткаченко, Г.Л. Пустовойт, О.В. Мохначов**

**ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава**

За наявності артеріальної гіпертензії та діабетичної нефропатії препаратами вибору є інгібітори АПФ і сартани. У даному дослідженні доведена ефективність валсартану та істотно краща, порівнюючи з еналаприлом, його переносимість, що дає можливість рекомендувати ці засоби лікарям загальної практики–сімейної медицини як препарати вибору при веденні даних пацієнтів.

**Ключові слова:** діабетична нефропатія, вторинна артеріальна гіпертензія, валсартан, еналаприл, лікар загальної практики – сімейної медицини.

За прогнозами ВООЗ, у розвинених країнах до 2025 року число хворих на цукровий діабет (ЦД) збільшиться на 51%, а в країнах, що розвиваються (до яких належить і Україна) – на 170%.

Частота розвитку діабетичної нефропатії (ДН) при ЦД досить висока: при ЦД 1-го типу вона становить 25–40%, при ЦД 2-го типу – 12–26%. Зазвичай ДН розвивається через 4–5 років після встановлення діагнозу ЦД. ДН, як правило, діагностується на пізніх стадіях, що пов'язано з безсимптомним перебігом захворювання на ранніх етапах. Тому лікарі загальної практики–сімейної медицини повинні першочергово бути ознайомлені з предикторами («сигнальними симптомами») розвитку ДН. Після появи протеїнуриї у пацієнтів досить швидко розвиваються набряки, які резистентні до лікування діуретиками. Практично одночасно з появою набряків виникає артеріальна гіпертензія (АГ). У міру прогресування ДН привертає на себе увагу феномен Дана–Зуброда: при прогресуванні хронічної ниркової недостатності (ХНН) рівень глікемії знижується, і хворий менше потребує зниження вмісту цукру в крові, що вимагає корекції доз цукрознижувальних препаратів. Про це дуже часто забувають лікарі, що призводить до розвитку гіпоглікемічних станів у таких хворих.

Окреме, але одне з головних, місце в даній проблемі посідає підвищення артеріального тиску (АТ) у хворих на ДН. У даній групі хворих, а особливо у хворих на ЦД 2-го типу, високі цифри АТ виявляють у 50–80% [2, 5, 6]. При цьому підвищений АТ є одним з найвпливовіших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань. У дослідженні «Діабет і гіпертонія» ризик серцево-судинної смертності у пацієнтів із ЦД за наявності АГ зростає у 2,4 рази [2, 6].

Актуальність цієї проблеми підтверджує ціла ланка досліджень: UKPDS, SHEP, HOT, HOPE, ADVANCE та ін. [2, 4, 10]. Наприклад, у дослідженні UKPDS було доведено, що при зниженні рівня систолічного АТ (САТ) у середньому на 10 мм рт.ст. зменшується частота розвитку всіх ускладнень ЦД на 12%; смертності, зумовленої ЦД, – на 15%; інфаркту міокарда – на 11%; мікросудинних ускладнень – на 13%. У дослідженні UKPDS було чітко продемонстровано, що чим більш жорстким є контроль АТ, тим більше знижується частота виникнення ускладнень. Дані були також підтвержені у дослідженні ADVANCE [10].

Пацієнти, які страждають на ЦД 1-го типу із супутньою протеїнуриєю, мають у 40 разів більший ризик загальної смертності, ніж пацієнти без протеїнуриї. У хворих на ЦД 2-го типу цей ризик менший і в 4 рази більший за наявності про-

теїнуриї. Однак додаткові кардіоваскулярні ризики виявляються вже за наявності мікроальбумінуриї. За відсутності коректного лікування у 80% пацієнтів із ЦД 1-го типу та 20–40% із ЦД 2-го типу мікроальбумінурія переходить у макроальбумінурію, що значно підвищує імовірність розвитку ХНН та смерті пацієнта [1, 3]. Дана проблема зумовлює значні економічні втрати, особливо щодо хворих, прогресування ХНН у яких потребує нирковозамісної терапії. На сьогодні у світі нирковозамісну терапію унаслідок ДН отримують у середньому 149 млн осіб.

За ЦД та вторинної артеріальної гіпертензії, що характеризується будь-якими проявами ураження нирок (сечовий синдром, дані візуалізаційних досліджень, асимптомне зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), препаратами вибору захисту нирок є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і сартани [3].

Сьогодні є дані, які свідчать про те, що сартани самостійні і достатньо потужні гравці, які мають свої переваги і викликають великий інтерес не тільки як складова сучасної антигіпертензивної терапії, але і як препарати, що сприятливо діють на фактори серцево-судинного ризику, знижують серцево-судинну захворюваність і смертність, тим самим поліпшують прогноз життя пацієнтів. Щодо доказової бази, треба відзначити наступну низку досліджень: ALLHAT, PRIME, LIFE, RENAL та ін., на підставі результатів яких можна стверджувати про наявність у всіх сартанів класових ефектів, головним з яких є стабільний і тривалий контроль АТ. Одночасно виявлено низку важливих органопротекторних ефектів – кардіопротекція (LIFE), нефропротекція (RENAL), нейропротекція (MOSES, ACCESS), покращання глікемічного контролю (LIFE, ALPINE). Сартани впливають на АПФ-незалежні шляхи дії ангіотензину II, зв'язуючись з його рецепторами 1-го типу і тим самим запобігаючи ефекту «вислизання». А за рахунок того, що сартани не перешкоджають зв'язуванню ангіотензину II з рецепторами 2-го типу, реалізується низка важливих, безумовно позитивних ефектів: збільшення утворення NO, зменшення апоптозу та ін. Зниження активності ренін-ангіотензинової системи шляхом блокади ангіотензинових рецепторів AT1 дозволяє уникнути втручання в метаболізм енкефаліну, брадикініну, субстанції P та інших біологічно активних ендогенних пептидів, що неминує за блокади ренін-ангіотензинової системи з використанням інгібіторів. Саме з підвищенням активності кінінової системи пов'язують такі побічні ефекти іАПФ, як кашель та ангіоневротичний набряк, гіпотонію при вживанні першої дози і погіршення функції нирок при деяких станах, зокрема при вазоренальній гіпертензії з двостороннім стенозом ниркових артерій [6, 8, 9, 11].

Одним з найбільш вивчених сартанів є валсартан. Цей препарат вже довів свою високу антигіпертензивну ефективність і зараз є предметом пильного вивчення в контексті його кардіо-, ангіо-, нефро-, церебропротективних властивостей, здатності знижувати загальну і серцево-судинну смертність. Результати великих клінічних досліджень свідчать про можливість розширення показань до його застосування.

Тому, ґрунтуючись на достатній доказовій базі, актуальним є пошук шляхів, спрямованих на оптимізацію лікування хворих з

Динаміка показників АТ, М±m

Показник	Контрольна група, n=20		Основна група, n=23	
	До лікування	Через 3 міс	До лікування	Через 3 міс
Офісний САТ, мм рт.ст.	169,2±6,1	139,1±4,9*	171,0±5,8	137,8±4,7*
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	104,5±3,6	85,9±2,7*	102,5±3,4	84,2±2,9*
Середній добовий САТ, мм рт.ст.	149,1±4,8	135,2±3,8*	151,5±5,0	133,8±3,6*
Середній добовий ДАТ, мм рт.ст.	97,3±3,4	84,5±3,2*	97,2±3,2	83,2±2,9*
Середній денний САТ, мм рт.ст.	159,8±5,9	136,9±4,1*	160,7±5,4	135,8±4,3*
Середній денний ДАТ, мм рт.ст.	100,5±3,2	85,8±2,7*	99,8±3,4	84,9±2,5*
Середній нічний САТ, мм рт.ст.	140,9±4,8	128,4±3,9*	142,0±4,9	127,2±4,4*
Середній нічний ДАТ, мм рт.ст.	92,1±3,1	79,2±2,6*	91,4±3,4	77,3±2,8*

Примітка. \* – Статистично значуща різниця (p<0,05).

АГ та ДН з використанням в лікувальних схемах препаратів групи сартанів.

**Мета дослідження:** обґрунтування доцільності ранньої діагностики ДН як маркера більш сприятливого прогнозу для даної групи хворих. Оптимізація лікувальної тактики лікарями загальної практики–сімейної медицини при веденні хворих з ДН і ХНН І–ІІ стадії та АГ шляхом вивчення ефективності антагоніста рецепторів ангіотензину II типу АТ1 валсартану 80 мг, 160 мг та комбінованої форми валсартану 80 мг, 160 мг з гідрохлортіазидом 12,5 мг, базуючись на клінічному та параклінічному дослідженні.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Під спостереженням знаходились 43 пацієнта з ДН та ХНН І–ІІ стадії, що проходили стаціонарне лікування у нефрологічно-му центрі ПOKЛ. У дослідження не включали пацієнтів, що перенесли в попередні 2 міс гостре порушення мозкового кровообігу або гострий коронарний синдром, а також хворі з кардіоміопатією, вадами серця, хронічними неспецифічними захворюваннями легень, дихальною недостатністю, хронічними захворюваннями печінки. Вікові коливання – в межах 31–67 років. Співвідношення чоловіків/жінок відповідно 1:3. Тривалість захворювання на ЦД 2-го типу складала від 2 до 15 років. Стан пацієнтів оцінювали через 1, 3, 6 міс.

Включені в дослідження пацієнти були розподілені на дві групи: контрольна група – 20 пацієнтів, які для корекції АТ отримували: іАПФ еналаприл (діюча речовина еналаприлу малеат, добова доза 10 мг, двічі на день), при необхідності комбінуючи з блокатором повільних кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду амлодіпіном (діюча речовина S-амлодіпін 5 мг) та діуретиком (гідрохлортіазид – по 12,5 мг щоденно зранку) або антагоністом альдостерону (спіронолактон – по 25 мг щоденно зранку); основна група – 23 пацієнта, які вживали: антагоніст рецепторів ангіотензину II типу АТ1 валсартан 80 мг або 160 мг або комбінований препарат – 80 мг, 160 мг валсартану з гідрохлортіазидом – по 12,5 мг, за необхідності і/або на початку лікування комбінуючи з амлодіпіном (діюча речовина S-амлодіпін 5 мг).

Оцінювання ефективності лікування проводили: на основі динаміки АТ – «дуже добрий» антигіпертензивний ефект – через 3 міс лікування цифри АТ не перевищували 140/90 мм рт.ст.; «добрий» – у кінці спостереження САТ знижувався на 10 мм рт.ст. і більше, а діастолічний (ДАТ) – на 5 мм рт.ст. і більше; «незадовільний» – зниження САТ менш ніж на 10 мм рт.ст. і/або ДАТ – менш ніж на 5 мм рт.ст.; а також на основі суб'єктивних скарг пацієнта: головний біль, запаморочення, наявність задишки при фізичному навантаженні, загальна слабкість, швидка втома, емоційна лабільність, розлади сну. Ступінь вираженості скарг визначали згідно з наступною шкалою: 0 – відсутність скарг, 1 – незначна вираженість, 2 – помірна вираженість, 3 – значна вираженість симптомів.

Офісний АТ вимірювали у положенні сидячи вранці між восьмою та десятою годинами. Реєстрацію САТ та ДАТ проводили на одній і тій самій руці тричі з інтервалом 2 хв, якщо значення АТ не відрізнялися більш як на 5 мм рт.ст. При виявленні

більшої різниці між отриманими величинами проводили четверте вимірювання та обчислювали середнє значення з трьох послідовних вимірювань. Частоту скорочень серця (ЧСС) визначали після другого вимірювання.

Реєстрацію електрокардіограми (ЕКГ) проводили на початку лікування. Визначали наявність загальноприйнятих ознак гіпертрофії лівого шлуночка (індекс Соколова (SV1 + RV5/RV6) > 35 мм, вольтажний індекс Корнелла (R aVL + S V3) > 28 мм у чоловіків та > 20 мм – у жінок), порушення серцевого ритму, динаміку ЕКГ.

Обов'язковим було визначення рівня добової протеїнурії та визначення рівня креатиніну і обчислення ШКФ за пробою Реберга. На розсуд лікаря пацієнтам проводили інші, крім зазначених, інструментальні та лабораторні дослідження для визначення ураження органів-мішеней.

На етапах лікування пацієнт сам оцінював свій стан, відповідаючи на запитання, як змінився його стан від початку лікування: не змінився, погіршився, покращився. Під час кожного візиту реєстрували побічні явища та визначали необхідність зміни антигіпертензивної терапії.

Статистичне оброблення результатів проводили після створення баз даних у системах Microsoft Excel. Середні показники обстежених пацієнтів визначали за допомогою пакета аналізу в системі Microsoft Excel. Для оцінювання значущості різниці отриманих результатів в різних групах був використаний тест Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Як в основній, так і в контрольній групах на фоні рекомендованої терапії спостерігалось практично порівнянне полішення самопочуття пацієнтів, зменшення інтенсивності головного болю і запаморочення, вираженості задишки при фізичному навантаженні, підвищення працездатності, нормалізація сну. Через 3 міс лікування дуже добрий ефект антигіпертензивної терапії (цифри АТ не перевищували 140/90 мм рт.ст.) отриманий у 75% пацієнтів контрольної групи і у 80% – основної; добрий ефект (САТ знизився на 10 мм рт.ст. і більше, а ДАТ – на 5 мм рт.ст. і більше) – у 25% пацієнтів контрольної групи і 20% – основної. Динаміка цифр АТ за даними вимірювання офісного тиску і за даними добового моніторування АТ наведена в таблиці.

Висхідний добовий профіль АТ типу «dipper» був зафіксований у 62,8% (у 45,8% чоловіків та у 78,9% жінок), «non-dipper» – у 27,9% (у 37,5% чоловіків та у 10,5% жінок), «over-dipper» – у 7,0% (у 8,3% чоловіків та у 5,3% жінок) та «night-peaker» – у 2,3% (у 4,2% чоловіків та 0% жінок) пацієнтів. Через 6 міс встановлено збільшення пацієнтів з добовим профілем АТ «dipper» до 76,7% (у 62,5% чоловіків та у 94,7% жінок), відсутність хворих з «night-peaker» та зменшення числа хворих з «over-dipper» до 2,1% та «non-dipper» – до 21,0% (у 33,3% чоловіків та у 5,3% жінок) в основній групі. В контрольній групі дані показники були менш виражені. Переносимість призначеної терапії в контрольній групі розцінювали як «відмінну» у 85% хворих (побічні ефекти протягом періоду спостереження не виникали), «добру» – у 10% хворих (на фоні лікування з'явився сухий кашель помірної інтенсивності, що не вимагав відміни терапії),

«незадовільну» – у 5% хворих (поява інтенсивного сухого кашлю призвела до скасування еналаприлу). В основній групі переносимість лікування розцінювали як «відмінну» у 100% хворих.

Зміни рівня протеїнурії, як і зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка, в контрольній і основній групах не мали статистично встановленої різниці і не приведені в даній статті.

Коливання ШКФ в основній групі хворих на ДН з ХНН І ст. (12 пацієнтів) до лікування було в межах від 62 мл/хв до 88 мл/хв і в середньому складало 67,6 мл/хв; через 1 міс – у межах від 66 мл/хв до 89 мл/хв і в середньому складало 69,8 мл/хв; через 3 міс – у межах від 70 мл/хв до 89 мл/хв і в середньому складало 70,2 мл/хв. Відповідні показники у хворих на ДН з ХНН ІІ ст. (11 пацієнтів) до лікування склали: 36–56 мл/хв, в середньому 48,3 мл/хв; через 1 міс – 38–58 мл/хв, в середньому 49,6 мл/хв; через 3 міс – 38,4–59,4 мл/хв, в середньому 49,8 мл/хв.

Вихідний рівень ШКФ у контрольній і основній групах до лікування був співставний. У групі хворих на ДН з ХНН І ст. (10 пацієнтів) до лікування в середньому він складав 68,2 мл/хв; через 1 міс – в середньому 69,4 мл/хв; через 3 міс – в середньому 69,8 мл/хв. Відповідні показники у хворих на ДН з ХНН ІІ ст. (10 пацієнтів) до лікування склали: в середньому 48,6 мл/хв; через 1 міс – 48,8 мл/хв; через 3 міс – 49,1 мл/хв.

### ВИСНОВКИ

Таким чином, слід зазначити, що за відсутності істотних відмінностей між групами порівняння з вираженості антигіпер-

тензивного ефекту, нефропротекторної дії, зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка переносимість лікування в основній групі (на фоні застосування валсартану та валсартану з гідрохлортиазидом) була істотно краще, ніж у контрольній (на фоні застосування еналаприлу і гідрохлортиазиду). Хворі основної групи з метою досягнення цільових цифр АТ значно рідше потребували додаткового призначення амлодіпіну, порівняно з контрольною групою, завдяки властивості валсартану знижувати і тримати тиск протягом доби. Окрім того, у випадку гіперренінової гіпертензії з потребою комбінування антигіпертензивного засобу з діуретиком застосування валсартану з гідрохлортиазидом мало свої переваги: контролювання АТ протягом доби та одноразове вживання препарату щоденно – у порівнянні з необхідністю дворазового вживання у контрольній групі. Даний факт значно покращує комплаєнс пацієнта, що є не менш важливим у випадку, коли хворі повинні вживати антигіпертензивні препарати постійно протягом життя.

Відомо, що пацієнти категорії «non-dipper» мають гірший прогноз, ніж категорії «dipper»; валсартан усуває цей ефект у 76,7% пацієнтів категорії «non-dipper», роблячи для них прогноз порівняним з таким у пацієнтів категорії «dipper».

Усе наведене вище дає підстави рекомендувати дані лікарські засоби лікарям загальної практики–сімейної медицини як препарати вибору при веденні пацієнтів з АГ при ДН та доводить необхідність ранньої комплексної діагностики (включаючи визначення не тільки загальних аналізів, мікроальбумінурії та добової протеїнурії, а й обов'язкове визначення ШКФ).

**Особенности ведения больных с диабетической нефропатией и вторичной артериальной гипертензией врачами общей практики–семейной медицины Т.И. Ярмола, Л.А. Ткаченко, А.Л. Пустовойт, А.В. Мохначов**

При наличии артериальной гипертензии и диабетической нефропатии препаратами выбора являются ингибиторы АПФ и сартаны. В данном исследовании доказана эффективность валсартана и существенно лучшая, сравнимая с эналаприлом, его переносимость, что позволяет рекомендовать эти средства врачам общей практики–семейной медицины как препараты выбора при ведении данных пациентов. **Ключевые слова:** диабетическая нефропатия, вторичная артериальная гипертензия, валсартан, эналаприл, врач общей практики–семейной медицины.

**Features managing patients with diabetic nephropathy with secondary hypertension in the practice doctor of general practitioners and family medicine T.I. Yarmola, L.A. Tkachenko, A.G. Pustovoyt, A.V. Mohnachov**

In the presence of hypertension and diabetic nephropathy drugs of choice are ACE inhibitors and Sartany. In this study demonstrated the effectiveness of valsartan and significantly better in comparing with enalapril, its portability, which allows these tools to recommend a general practitioner–family medicine as drugs of choice in the management of these patients.

**Key words:** diabetic nephropathy, secondary hypertension, valsartan, enalapril, general practitioner–family medicine.

### Сведения об авторах

**Ярмола Татьяна Ивановна** – Кафедра внутренней медицины № 2 с профессиональными болезнями ВГУЗ «Украинская медицинская стоматологическая академия», 36024, г. Полтава, ул. Шевченко, 23; тел.: (050) 566-70-05

**Ткаченко Лидия Афанасьевна** – Кафедра внутренней медицины № 2 с профессиональными болезнями ВГУЗ «Украинская медицинская стоматологическая академия», 36024, г. Полтава, ул. Шевченко, 23

**Пустовойт Анна Леонидовна** – Кафедра внутренней медицины № 2 с профессиональными болезнями ВГУЗ «Украинская медицинская стоматологическая академия», 36024, г. Полтава, ул. Шевченко, 23

**Мохначов Александр Владимирович** – Кафедра внутренней медицины № 2 с профессиональными болезнями ВГУЗ «Украинская медицинская стоматологическая академия», 36024, г. Полтава, ул. Шевченко, 23

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Катеренчук І. Артеріальна гіпертензія у хворих на цукровий діабет/ І. Катеренчук, В. Катеренчук. – К., 2005. – 169 с.
2. Сіренко Ю., Радченко Г., Марцовенко І. від імені учасників дослідження. Результати тримісячного спостереження за лікуванням пацієнтів з артеріальною гіпертензією лікарями загальної практики в Україні// Артеріальна гіпертензія. – 2009. – № 4. – С. 3–14.
3. Ярмола Т.І. Корекція артеріальної гіпертензії у пацієнтів з діабетичною нефропатією: сучасний погляд на проблему /Т.І. Ярмола, Ю.А. Кострикова, А.Л. Пустовойт// Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Укр.мед.стомат.академії. – 2010. – Т. 10, Вип. 3. – С. 292–297.
4. ACE Inhibitors reduce Kidney Disease Risk in Diabetics with High Blood Pressure // Dialysis & Transplantation. – 2007. – V. 36, № 2. – P. 53.
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin–angiotensin system. // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 951–958.
6. Brenner B.M. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy / B.M. Brenner, M.E. Cooper, de Zeeuw D. et al./ N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 861–869.
7. Cederholm J. Risk prediction of cardiovascular disease in type 2 diabetes / J. Cederholm, K. Eeg-Olofsson, B. Eliasson et al. / Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31. – P. 2038–2043.
8. Ibsen H. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study / H. Ibsen, M.H. Olsen, K. Wachtell et al./ Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 595–600.
9. Julius S. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial / S. Julius, S.E. Kjeldsen, M. Weber et al./ Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 2022–2031.
10. Poulter N. Blood pressure and glucose control in subjects with diabetes: new analyses from ADVANCE / N. Poulter / J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27 (Suppl. 1). – P. 3–8.
11. Roberts M. American Society of Nephrology Annual Meeting. Conference report / M. Roberts / Dialysis & Transplantation. – 2007. – V. 36, № 2. – P. 75–91.

Статья поступила в редакцию 04.02.2015