

Цільовий рівень артеріального тиску у хворих на цукровий діабет 2-го типу: оцінка наукових доказів

Ю.М. Сіренко

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, артеріальний тиск, цільовий рівень, рекомендації

У травні 2012 р. оприлюднено нову редакцію Європейських рекомендацій з профілактики серцево-судинних захворювань. Під цим документом поставили свій гриф дев'ять європейських професійних асоціацій: European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, International Society of Behavioural Medicine, European Stroke Organisation, European Society of Hypertension, European Association for the Study of Diabetes, European Society of General Practice/Family Medicine, International Diabetes Federation Europe, European Heart Network [6]. Завдяки цьому викладені в рекомендаціях положення набули більшої ваги і начебто опинилися на вищому щаблі, недосяжному для критики з боку локальних (національних) професійних організацій або робочих груп з написання національних настанов та рекомендацій. Відразу хочу зауважити, що це не зовсім так. Від початку утворення робочих груп Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства артеріальної гіпертензії, членом яких упродовж багатьох років я маю честь бути, головним принципом написання будь-яких рекомендацій було те, що такий документ – не догма, а підґрунтя для формування національних рекомендацій та стандартів і протоколів.

Створюючи вітчизняні настанову та уніфікований протокол з артеріальної гіпертензії (АГ) [1], ми не знали про нові положення Європейських рекомендацій з профілактики серцево-судинних захворювань 2012 р. щодо цільового рівня артеріального тиску (АТ) для пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) (нижче 140/80 мм рт. ст.) і взяли за основу вказівки чинних Американських та Європейських рекомендацій

(нижче 130/80 мм рт. ст.). Але в тексті клінічної настанови робоча група виклала свою оцінку доступних на той момент наукових доказів, додавши коментар і обґрунтувавши цільовий рівень АТ у таких хворих 130/<80 мм рт. ст.

Конфлікт положень щодо цільового рівня АТ, наведених у Європейських рекомендаціях з профілактики серцево-судинних захворювань і вітчизняних настанові та клінічному протоколі, а також поява нових вітчизняних клінічної настанови та клінічного протоколу з ЦД 2-го типу спонукали нас до перегляду наявних на поточний момент наукових доказів.

У повному тексті Європейських рекомендацій з профілактики серцево-судинних захворювань (версія 2012 р.) на сторінках 47–48 зазначено: «Дослідження HOT, в якому порівняли різні цільові рівні діастолічного АТ, засвідчило користь більш агресивного зниження АТ (цільовий рівень < 80 мм рт. ст.), що привело до зниження ризику серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з ЦД порівняно з хворими на АГ без ЦД. У субдослідженні UKPDS порівнювали ефективність лікування у пацієнтів з АГ, рандомізованих до інтенсивного (середній АТ 144/82 мм рт. ст.) або менш інтенсивного режиму антигіпертензивної терапії. Зареєстровано значне (на 44 %) зниження ризику розвитку інсульту та менш значне (на 21 %) – інфаркту міокарда, пов'язане зі зменшенням рівня систолічного АТ на 10 мм рт. ст. і діастолічного АТ – на 5 мм рт. ст.». Далі абсолютно справедливо підкреслено: «У дослідженні ADVANCE BP зниження АТ у середньому до 135/75 мм рт. ст. додатково зменшувало ризик серцево-судинних подій і загальну смертність». Але в наступному абзаці зроблено необґрун-

тований висновок, який суперечить процитованим результатам дослідження ADVANCE BP: «У хворих на ЦД антигіпертензивне лікування має бути розпочато, коли рівень АТ $\geq 140/80$ мм рт. ст. Цільовий рівень систолічного АТ, який традиційно рекомендують при ЦД (тобто 130 мм рт. ст.), засновано на епідеміологічних даних, а не на даних рандомізованих досліджень».

На рис. 1 представлено результати дослідження HOT в основній групі (без ЦД) і у хворих на ЦД 2-го типу [7]. У пацієнтів без ЦД зниження діастолічного АТ (ДАТ) з 90 до 80 мм рт. ст. принципово не вплинуло на частоту розвитку серцево-судинних ускладнень, тоді як у хворих на ЦД

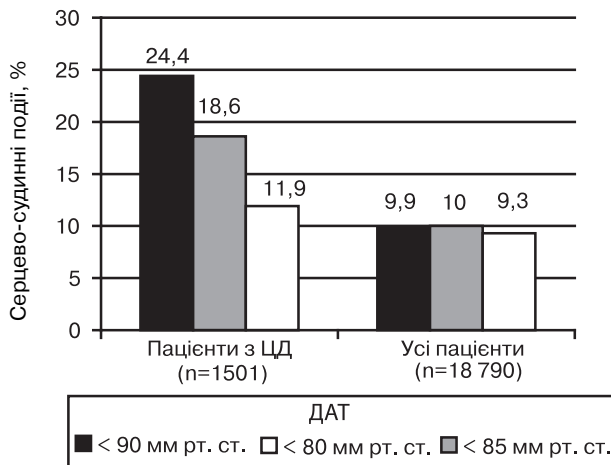


Рис. 1. Результати дослідження HOT: вплив досягнення цільового рівня діастолічного АТ на частоту розвитку серцево-судинних подій протягом 4 років.

таке зменшення ДАТ знижувало ризик розвитку серцево-судинних ускладнень удвічі. Дані HOT про досягнутий рівень систолічного АТ (САТ), зареєстрований на прийомі у лікаря, у пацієнтів з різним цільовим рівнем ДАТ засвідчили, що у групі хворих з цільовим рівнем ДАТ < 80 мм рт. ст. офісний САТ становив 133,6 мм рт. ст., тобто був нижчим ніж 135 мм рт. ст. При домашньому моніторингу в цій групі рівень САТ становив 134 мм рт. ст. – так само був нижчим ніж 135 мм рт. ст.

На рис. 2 показано різницю досягнутих рівнів АТ у групах інтенсивного та звичайного контролю в дослідженні ADVANCE BP [3]. Слід зазначити, що антигіпертензивну терапію в групі інтенсивного контролю АТ призначали незалежно від початкового рівня АТ. При цьому різниця між групами була статистично значущою для таких показників: для рівня загальної смертності (14 %), серцево-судинної смертності (14 %), частоти коронарних подій (14 %), ниркових подій (21 %).

На рис. 3 наведено принципові результати дослідження ACCORD BP [9]. У 4733 хворих на ЦД 2-го типу в групі інтенсивного контролю було досягнуто рівня САТ 120 мм рт. ст., тоді як у групі звичайного контролю – 133 мм рт. ст. Різниця щодо частоти комбінованої точки не виявлено, але частота виникнення інсульту в групі інтенсивного контролю була достовірно (на 40 %) нижчою, ніж у групі звичайного контролю. Слід підкреслити, що, за даними цитованого вище дослідження ADVANCE BP, ефективність контролю САТ на рівні 133 мм рт. ст. достовірно

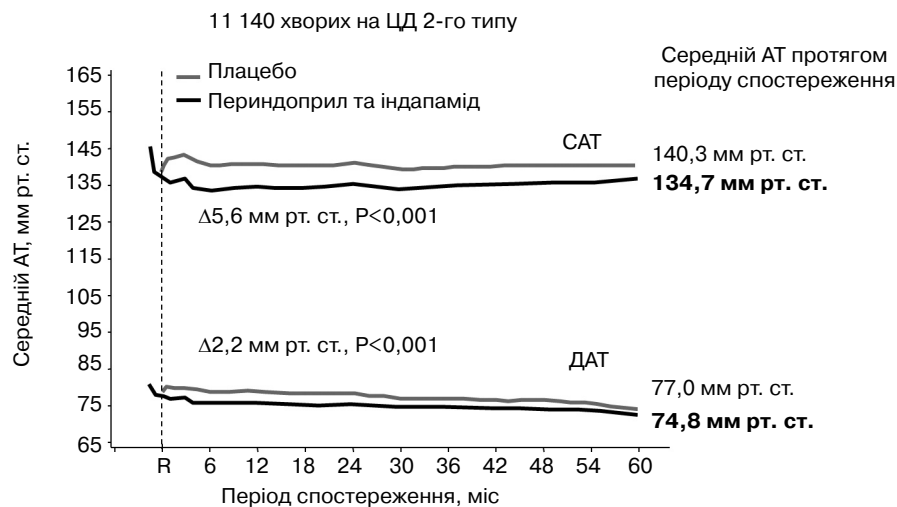


Рис. 2. Різниця між рівнями досягнутого АТ у групах звичайного та інтенсивного контролю АТ у дослідженні ADVANCE BP.

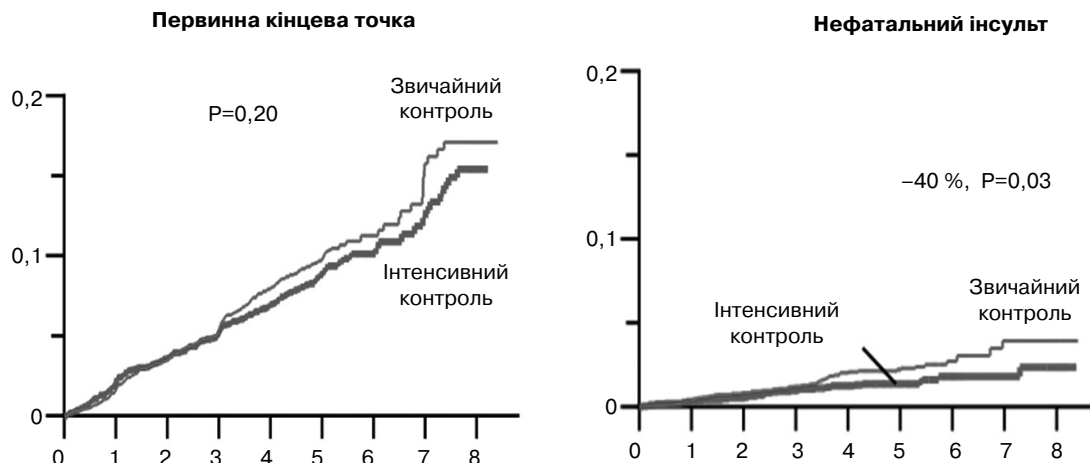


Рис. 3. Основні результати дослідження ACCORD BP. Первинна кінцева точка: нефатальний інфаркт міокарда, інсульт, смерть від серцево-судинних причин. Звичайний контроль – 133 мм рт. ст.; інтенсивний контроль – 120 мм рт. ст.

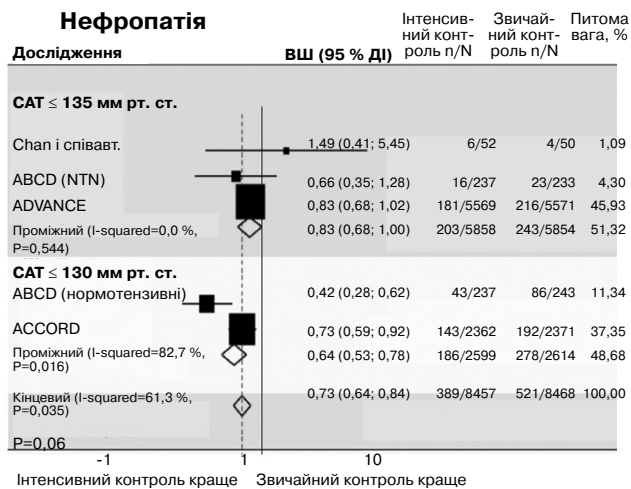
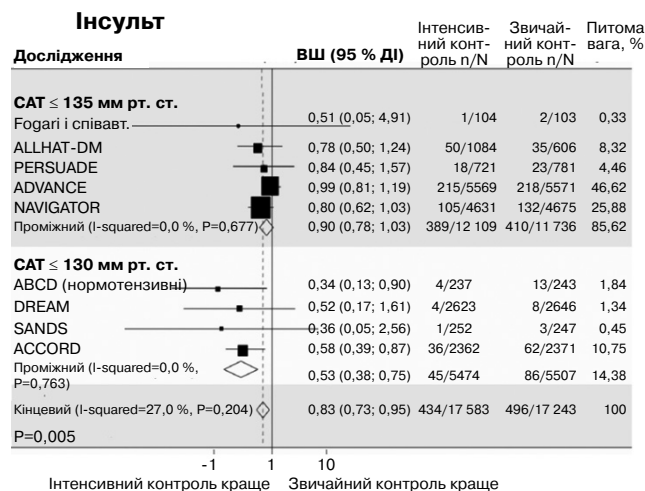
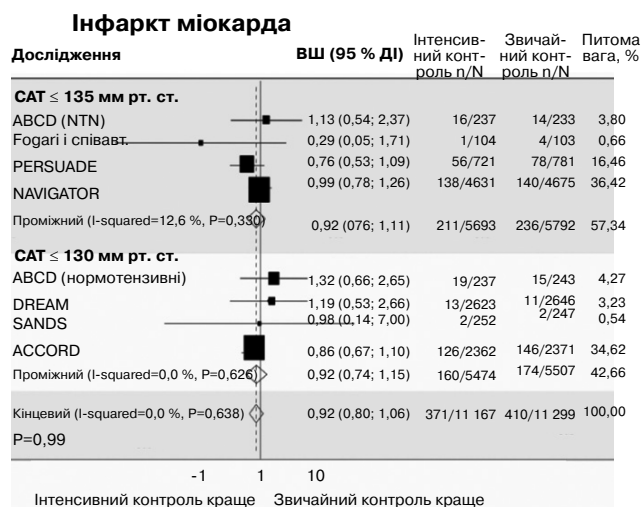
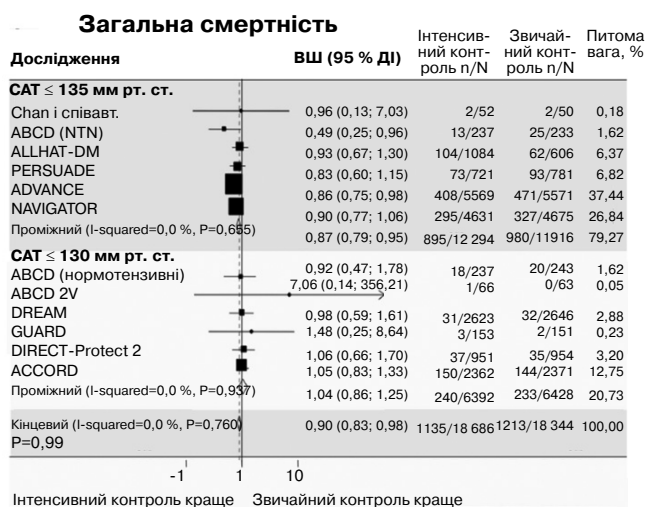


Рис. 4. Метааналіз: рівень досягнутого АТ та ризик ускладнень [4]. ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал.

вища, ніж на рівні 140 мм рт. ст. Таким чином, дані дослідження ACCORD BP у жодному разі не дають підстав рекомендувати як цільовий рівень САТ величину 140 мм рт. ст.

На рис. 4 представлено дані метааналізу, проведеного дослідниками Колумбійського та Нью-Йоркського університетів (США) [4]. Дані цього найбільшого на теперішній час метааналізу порівняння ефективності інтенсивного зниження АТ у хворих на ЦД або з порушенням глікемії натще / порушенням толерантності до глюкози (13 рандомізованих клінічних досліджень, 37 736 хворих) показали, що у таких пацієнтів бажано досягати цільового рівня САТ 130–135 мм рт. ст. Аналіз результатів при більш агресивному цільовому рівні САТ (≤ 130 мм рт. ст.) виявив неоднорідність даних щодо ураження органів-мішеней, водночас ризик інсульту і надалі зменшувався. Проте не було ніяких переваг щодо зниження ризику розвитку інших макро- і мікросудинних подій (ураження серця, нирок і сітківки), а ризик серйозних побічних ефектів навіть збільшився.

На рис. 5 наведено результати субаналізу дослідження ONTARGET [8] – найбільшого серед виконаних у хворих із високим серцево-судин-

ним ризиком (близько 26 000 осіб, із них 9603 пацієнти із ЦД 2-го типу). Особливістю дослідження була відсутність цільового рівня АТ та титрації дози препаратів (телмісартан, раміприл або їх комбінація). Ці препарати застосовували у фіксованій дозі, а інші засоби призначали на розсуд лікаря. Таким чином, результати дослідження дозволяють оцінити вплив досягнутого рівня АТ без упередження щодо вибраного типу лікування. Дані засвідчили зниження захворюваності на інсульт у разі досягнення рівня САТ нижче 115 мм рт. ст.

На відміну від інсульту, щодо інших ускладнень спостерігали криву J залежності ризику від рівня АТ. Для комбінованої первинної кінцевої точки нижча точка кривої J відповідала рівню САТ близько 129,6 мм рт. ст. (122,1–137,0 мм рт. ст.) для хворих на ЦД та 129,0 мм рт. ст. (123,9–134,1 мм рт. ст.) для пацієнтів без ЦД. Для серцево-судинної смерті вона відповідала рівню 135,6 мм рт. ст. (130,6–140,5 мм рт. ст.) у хворих на ЦД і 133,1 мм рт. ст. (128,8–137,4 мм рт. ст.) у пацієнтів без ЦД. Не спостерігали нижчої точки для інфаркту міокарда або інсульту. Досягнення САТ 130 мм рт. ст. порівняно з 140 мм рт. ст. знижувало ризик розвитку первинної кінцевої точки на

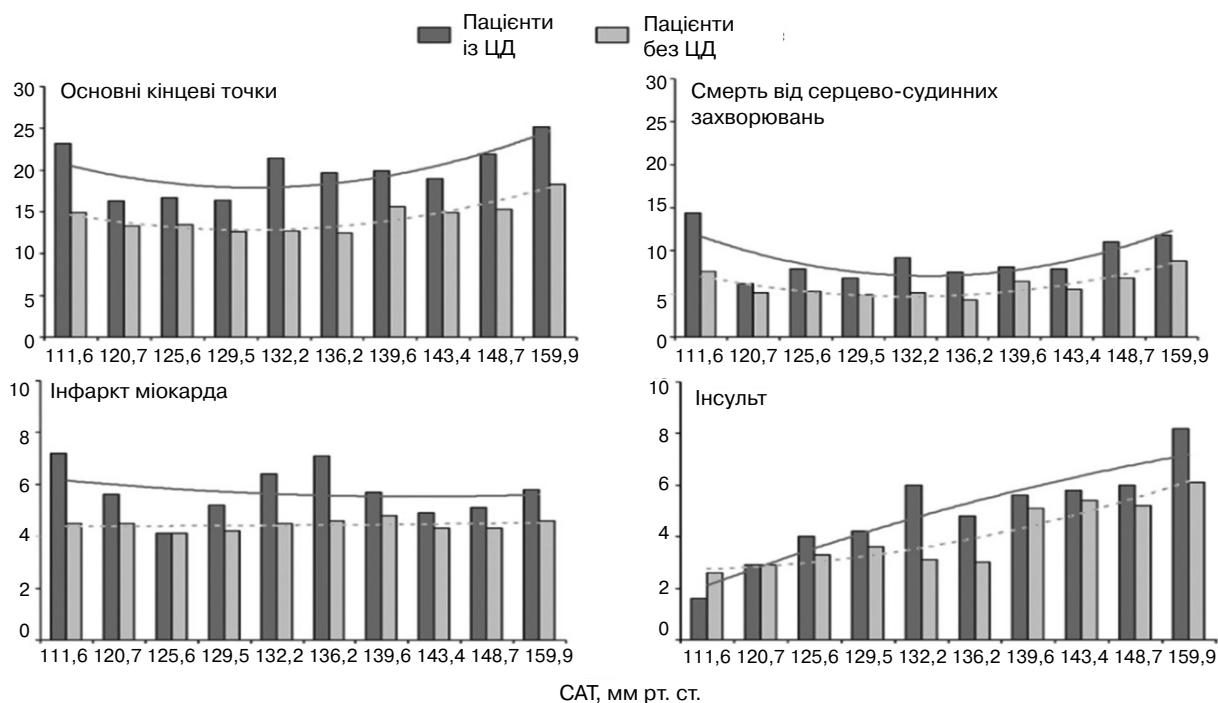


Рис. 5. Дані субаналізу дослідження ONTARGET: безпечність та ефективність зниження АТ у хворих на ЦД.

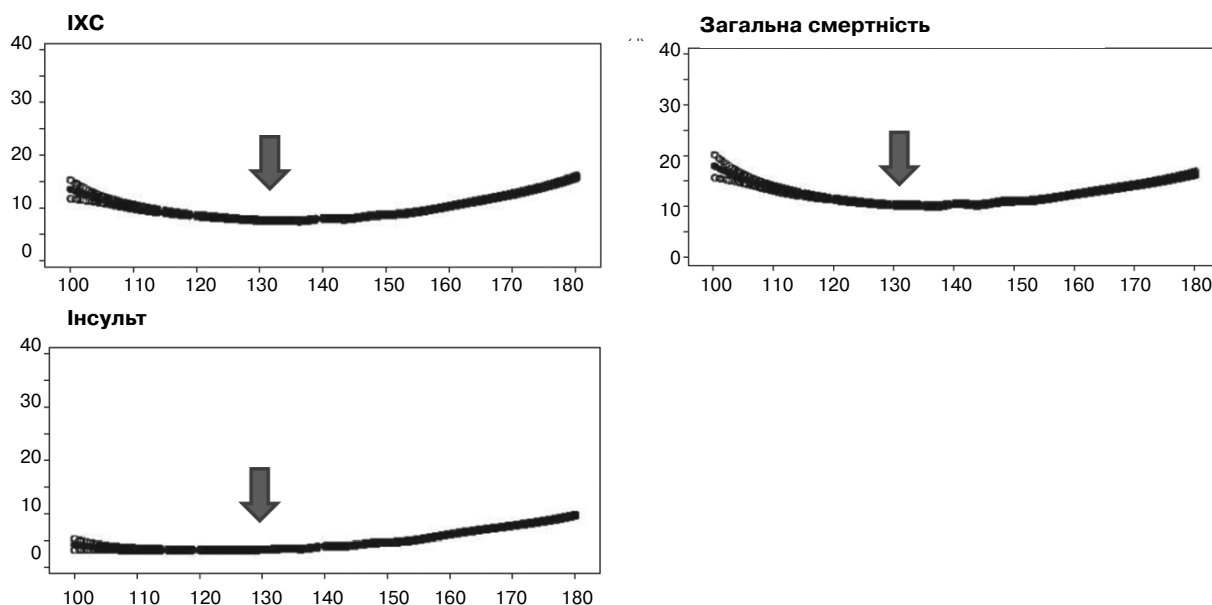


Рис. 6. Дані Шведського національного реєстру хворих на ЦД щодо досягнутого рівня САТ та ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

3,4 % у хворих на ЦД і на 4 % у хворих без ЦД, серцево-судинної смерті – відповідно на 0 і 1,9 %, інфаркту міокарда – на 3,7 і 0,1 %, інсульту – на 31,4 і 21,7 %.

У Шведський національний реєстр пацієнтів з ЦД (дані опубліковано у жовтні 2012 р.) було залучено 18 512 осіб віком 30–75 років, хворих на ЦД 2-го типу (рис. 6). Термін спостереження – 6 років. Це дослідження було зосереджено головним чином на лікуванні пацієнтів, які не мали ускладнень, серцевої або ниркової недостатності, і показало, що у разі досягнення рівня АТ близько 130–135/75–79 мм рт. ст. спостерігали значно менший ризик ускладнень ішемічної хвороби серця, інсульту та інших серцево-судинних захворювань.

За даними епідеміологічного дослідження ДІАГНОЗ (9538 хворих на ЦД 2-го типу та АГ), на прийомі у лікаря рівень АТ < 140/90 мм рт. ст. реєстрували лише у 11 % пацієнтів, а < 130/80 мм рт. ст. – менше ніж у 1 % хворих (рис. 7) [2]. Такі дані свідчать про суттєві недоліки у роботі з пацієнтами, які мають підвищений рівень АТ та ЦД 2-го типу, на первинному етапі надання допомоги. На нашу думку, впровадження чіткого алгоритму роботи (міждисциплінарного уніфікованого клінічного протоколу) дозволить суттєво підвищити як якість роботи первинної

ланки, так і забезпечити систему контролю за виконанням положень протоколу. Все це можливо при подоланні суперечностей та неузгодженості щодо ключових положень.

Настанова та уніфікований клінічний протокол «Артеріальна гіпертензія», розроблені робочою групою МОЗ України на підставі рекомендацій Асоціації кардіологів України та затверджені наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р., містять такі положення щодо лікування АГ у хворих на ЦД 2-го типу: пацієнтів із ЦД слід лікувати для досягнення САТ ≤ 130 мм рт. ст. (клас С) і ДАТ < 80 мм рт. ст. (клас А). Ці цільові рівні АТ такі самі, як і пороговий рівень АТ для початку

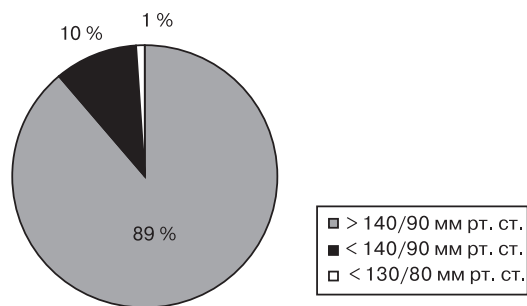


Рис. 7. Контроль АТ у хворих на ЦД 2-го типу в Україні: дані епідеміологічного дослідження ДІАГНОЗ.

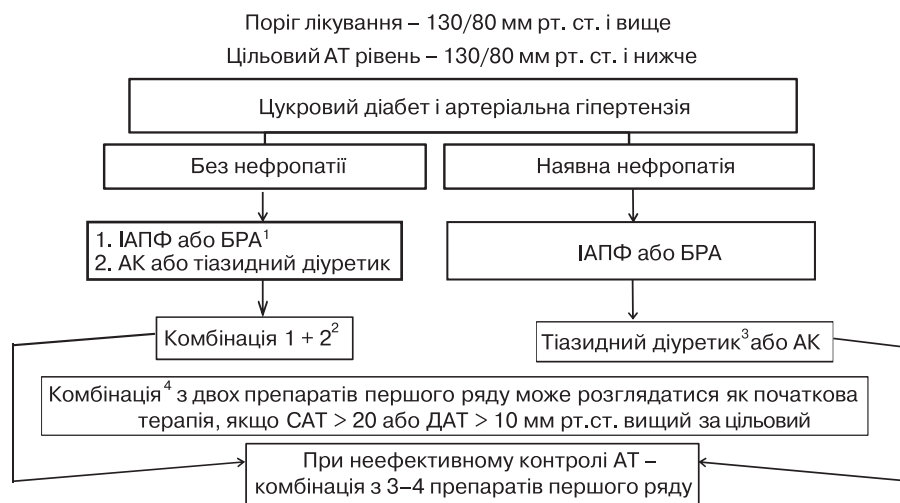


Рис. 8. Алгоритм лікування АГ у хворих на ЦД 2-го типу. ІАПФ – ангіотензинперетворювальний фермент; АК – антагоніст кальцію; БРА – блокатор рецепторів ангіотензину II. ¹ У разі наявності ішемічної хвороби серця – β-адреноблокатор або недигідропіридинний АК. ² Кращі докази для комбінації ІАПФ та діуретика. ³ Якщо рівень креатиніну > 150 мкмоль/л або швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв, тіазидні діуретики слід замінити на петльові. ⁴ Комбінація ІАПФ та БРА не рекомендована для рутинної клінічної практики.

лікування. Комбінована терапія з використанням двох препаратів першої лінії може розглядатися як початкова терапія АГ, якщо САТ вищий за цільовий рівень на 20 мм рт. ст. або ДАТ – на 10 мм рт. ст. (клас В).

Схему лікування АГ у хворих на ЦД 2-го типу представлено на рис. 8.

Таким чином, аналіз наукових доказів свідчить, що для запобігання розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД оптимальними рівнями АТ слід вважати 130–135 мм рт. ст. для САТ і менше 80 мм рт. ст. – для ДАТ, а не < 140/80 мм рт. ст., як зазначено в Європейських рекомендаціях з профілактики серцево-судинних захворювань 2012 р. Враховуючи наявність вітчизняних настанови «Артеріальна гіпертензія» та уніфікованого клінічного протоколу, затверджених наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р., на нашу думку, не слід змінювати затверджений у них для хворих на ЦД цільовий рівень АТ 130/<80 мм рт. ст.

Література

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Додаток до Наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» // www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html
2. Маньковский Б.Н. Распространенность артериальной гипертензии и контроль АД у больных СД 2 типа: результаты

исследования. Диагноз // Ліки України. Діабет і серце. – 2011. – № 6 (152).

3. ADVANCE Collaboration // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 829–840.

4. Bangalore S. et al. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – P. 2799–2810.

5. Cederholm J., Gudbjornsdottir S., Eliasson B. et al. Blood pressure and risk of cardiovascular diseases in type 2 diabetes: further findings from the Swedish National Diabetes Register (NDR-BP II) // J. Hypertension. – 2012. – Vol. 30. – P. 2020–2030.

6. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33 (13). – P. 1635–1701.

7. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al., the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 1755–1762.

8. Redon J., Mancia G., Sleight P. et al. 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. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 59. – P. 74–83.

9. The ACCORD Study Group // New Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 1575–1585.

10. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. – US Department of Health and Human Service. NIH Publication No. 03-5233, 2003. – 34 p.

11. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group // Brit. Med. J. – 1998. – Vol. 317. – P. 703–713.

12. 2007 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.

Надійшла 22.10.2012 р.

Target level of blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus: evaluation of scientific evidence

Yu.M. Sirenko

Contradictory position towards target level of blood pressure in patients with diabetes mellitus in the 2012 European recommendations on prevention of cardiovascular diseases (lower than 140/80 mm Hg) and Ukrainian guidelines and clinical protocol (130/<80 mm Hg), as well as appearance of new Ukrainian clinical guidelines and clinical protocol on management of type 2 diabetes mellitus induced author to review current scientific evidence. Based on analysis, it has been concluded that the optimal level of blood pressure for prevention of cardiovascular complications in patients with diabetes mellitus is 130–135/<80 mm Hg.