

УДК 616-08:616.98

<http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2021-7-4-62-69>

© Цветков В.А., Крутиков Е.С., Чистякова С.И., 2021 г.

## ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

В. А. Цветков\*, Е. С. Крутиков, С. И. Чистякова

Медицинская академия имени С. И. Георгиевского Крымского федерального университета  
имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия

*Цель исследования:* разработать алгоритм выбора эффективной комбинации антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа на основании данных суточного мониторирования артериального давления и электрокардиограммы.

*Материалы и методы.* Обследовано 322 пациента с СД 2-го типа и артериальной гипертензией, ранее регулярно не получавших антигипертензивные препараты. На первом этапе больным назначали периндоприл 10 мг в сутки и индапамид ретард 1,5 мг в сутки. При отсутствии достижения целевых уровней артериального давления (АД) через 28 дней добавляли третий антигипертензивный препарат — амлодипин 5 мг в сутки с последующим титрованием до 10 мг 1 раз в сутки (1-я группа) или β-адреноблокатор — карведилол в дозе 12,5 мг 2 раза в сутки также с последующим титрованием до 25 мг 2 раза в сутки (2-я группа). Проводили суточное мониторирование АД и ЭКГ, определяли среднесуточную частоту сердечных сокращений (ЧСС), циркадный индекс (ЦИ), а также вариабельность сердечного ритма.

*Результаты и их обсуждение.* У больных СД 2-го типа наблюдаются высокая вариабельность АД на протяжении суток, высокое пульсовое АД, а также ригидный циркадный профиль ЧСС. Назначение стандартной двухкомпонентной антигипертензивной терапии, включающей периндоприл 10 мг и индапамид ретард 1,5 мг в сутки, позволяет достичь целевых показателей АД лишь у 46% больных. Добавление амлодипина или карведилола существенно повышает эффективность терапии, позволяя достигнуть целевого уровня АД у более 80% пациентов. При этом использование амлодипина в большей степени приводит к снижению пульсового давления, а включение карведилола улучшает циркадный профиль АД и ЧСС, оказывает положительное влияние на вариабельность сердечного ритма.

**Ключевые слова:** морская медицина, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия

\*Контакт: Цветков Владимир Александрович, [vlaltsvetkov@gmail.com](mailto:vlaltsvetkov@gmail.com)

© Tsvetkov V.A., Krutikov E.S., Chistyakova S.I., 2021

## CHOICE OF OPTIMAL ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

Vladimir A. Tsvetkov\*, Evgeniy S. Krutikov, Svetlana I. Chistyakova

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University,  
Simferopol, Russia

*Aim of the study:* to develop personalized approaches to combined antihypertensive therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension, depending on the parameters of the daily blood pressure profile and heart rate variability.

*Material and methods.* We examined 322 patients with type 2 diabetes and arterial hypertension who had not previously received antihypertensive drugs on a regular basis. At the first stage, patients were prescribed Perindopril 10 mg per day and Indapamide retard 1,5 mg per day. In the absence of reaching target blood pressure (BP) levels after 28 days, a third antihypertensive drug was added — Amlodipine 5 mg per day, followed by titration to 10 mg 1 r per day (group I) or a β-blocker — Carvedilol at a dose of 12,5 mg 2 r per day, also followed by titration up to 25 mg 2 r per day (group II). Daily monitoring of BP and ECG was carried out, the average daily heart rate (HR), circadian index (CI), as well as heart rate variability were determined.

*Results and its discussion.* Patients with type 2 diabetes have a high variability of blood pressure throughout the day, high pulse blood pressure, as well as a rigid circadian profile of heart rate. The appointment of a standard two-component antihypertensive therapy, including Perindopril 10 mg and Indapamide retard 1,5 mg per day, allows reaching the target blood pressure only in 46% of patients. The addition of amlodipine or carvedilol significantly increases the effectiveness of therapy, allowing more than 80% of patients to achieve the target blood pressure. At the same time, the use of amlodipine leads to a greater extent to a decrease in pulse pressure, and the inclusion of carvedilol improves the circadian profile of blood pressure and heart rate, and has a positive effect on heart rate variability.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, hypertension

\*Contact: *Tsvetkov Vladimir Aleksandrovich, vlatstvetkov@gmail.com*

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Цветков В.А., Крутиков Е.С., Чистякова С.И. Выбор оптимальной антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Морская медицина*. 2021. Т. 7, № 4. С. 62–69, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2021-7-4-62-69>.

**Conflict of interest:** the authors have declared no conflict of interest.

**For citation:** Tsvetkov V.A., Krutikov E.S., Chistyakova S.I. Choice of optimal antihypertensive therapy in patients with diabetes mellitus type 2 // *Marine Medicine*. 2021. Vol. 7, No. 4. P. 62–69, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2021-7-4-62-69>.

**Введение.** Сахарный диабет (СД) 2-го типа представляет собой один из наиболее значимых независимых факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии [1, с. 3477]. У более 80% пациентов с диагностированным СД 2-го типа также отмечается артериальная гипертензия (АГ), что существенно повышает вероятность возникновения многочисленных осложнений [2, с. 105–113]. Так, установлено, что повышение систолического артериального давления (АД) на каждые 10 мм рт.ст. приводит к 20% увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД 2-го типа [3, с. 102935]. Сопутствующая АГ приводит к значительному утяжелению течения основного заболевания, ухудшению прогноза, способствует нарушению гликемического контроля и в итоге повышает смертность данных больных в 5–7 раз [4, с. 81635]. В то же время АГ рассматривается как модифицируемый фактор риска, коррекцию которого возможно достигнуть при проведении адекватной терапии [5, с. 136145]. Однако, несмотря на достигнутые успехи в лечении АГ у больных с СД 2-го типа, оптимизация ее лечения остается одной из наиболее важных проблем современной диабетологии и кардиологии [6, с. 76–87].

В соответствии с актуальными Российскими и международными рекомендациями у пациентов с СД 2-го типа с нормальной или незначительной альбуминурией (категория А1) рекомендовано использование антигипертензивных препаратов при устойчивом повыше-

нии систолического АД (САД)  $\geq 140$  и/или диастолического АД (ДАД)  $\geq 85$  мм рт. ст. и достижение целевых уровней САД 120–129 и ДАД 70–79 мм рт. ст. (130–139 и 70–79 мм рт.ст. для лиц старше 65 лет) [7]. Для снижения АД до требуемых показателей большинству пациентов с СД 2-го типа и АГ показано использование комбинированной антигипертензивной терапии. Различные комбинации антигипертензивных средств обладают целым рядом бесспорных преимуществ, в первую очередь обусловленных потенцированием их действия, что связано с воздействием разных групп антигипертензивных препаратов на разные патогенетические звенья АГ [8, с. 3021104].

Согласно действующими стандартам, при СД 2-го типа в большинстве случаев назначается терапия, включающая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и тиазидоподобный диуретик [8, с. 3021104]. Однако результаты многочисленных клинических исследований показывают, что менее 50% из данной категории пациентов достигают целевых значений АД при указанной антигипертензивной терапии [3, с. 102935; 9, с. 56692]. Таким образом, поиск путей интенсификации антигипертензивной терапии у больных СД 2-го типа является крайне актуальной проблемой клинической медицины.

**Целью исследования** было разработать персонализированные подходы к комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и артериальной

гипертензией в зависимости от показателей суточного профиля артериального давления и вариабельности сердечного ритма.

**Материалы и методы.** Для достижения данной цели обследовано 322 пациента с СД 2-го типа и АГ, ранее регулярно не получавших антигипертензивные препараты. Средний возраст пациентов составил  $55,5 \pm 10,5$  лет, из них мужчины — 47%, женщины — 53%. Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц в возрасте  $53,8 \pm 5,1$  года, среди которых 46% — мужчины, 54% — женщины.

На первом этапе всем больным, включенным в данное исследование, назначали иАПФ — периндоприл 10 мг в сутки и тиазидоподобный диуретик — индапамид ретард 1,5 мг в сутки. При отсутствии достижения целевых уровней АД через 28 дней терапии к данной комбинации добавляли третий антигипертензивный препарат — антагонист кальциевых каналов — амлодипин 5 мг в сутки с последующим титрованием при хорошей переносимости до 10 мг 1 раз в сутки (1-я группа) или  $\beta$ -адреноблокатор — карведилол в дозе 12,5 мг 2 раза в сутки также с последующим титрованием при переносимости до 25 мг 2 раза в сутки (2-я группа).

Критерии исключения из исследования: возраст <18 или >65 лет, наличие в анамнезе инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения; симптоматический характер АГ, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA (1984); хроническая болезнь почек с скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ , тяжелое поражение печени, уровень персистирующей альбуминурии более 30 мг/г, сложные нарушения ритма сердца.

Во время участия в исследовании все больные осуществляли самоконтроль АД с ведением дневника. Для более точной оценки эффективности антигипертензивной терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД) и ЭКГ с использованием аппарата CardioTens фирмы Meditech (Венгрия). Протокол измерения АД предусматривал его контроль в дневное время — каждые 15 минут, в ночное (с 22 до 7 ч) — каждые 30 мин. Оценивали показатели среднесуточного, среднедневного, средненочного САД и ДАД, пульсового АД, вариабельность АД, а также степень ночного снижения САД и ДАД. Также определяли среднесуточную ЧСС (уд/мин), циркадный индекс (ЦИ) — отношение средней днев-

ной ЧСС (уд/мин) к средней ночной ЧСС (уд/мин), а также вариабельность сердечного ритма (ВСР). Суточное мониторирование ЭКГ использовали для определения ВСР по временным и частотным параметрам. Во временной области изучалось стандартное отклонение интервалов (SDNN), характеризующее общую ВСР, в частотной области изучалась мощность высокочастотной составляющей спектра (волны HF), обусловленная вагусной активностью и мощность низкочастотной составляющей спектра (волны LF), дающая информацию о симпатической активности вегетативной нервной системы.

Критерием эффективности лечения считалось достижение целевых показателей АД: «офисного» АД (120–129/70–79 мм рт.ст.); среднесуточного АД (<125/80 мм рт.ст.), среднедневного АД (<135/85 мм рт.ст.), средненочного АД (<120/70 мм рт.ст.) — по данным СМАД. Контроль эффективности антигипертензивной терапии проводился на 4-й и 12-й неделе исследования с оценкой «офисного» АД и проведением СМАД.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением программного обеспечения Statistica 10.0. Характер распределения количественных признаков оценивался по методу Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Во всех случаях выявлено несоответствие признаков закону нормального распределения. Полученные количественные данные выражались в виде медианы (Me) и квартильных интервалов (25-й, 75-й процентиля), а для категориальных — частоты и доли в %. Оценку различий между двумя независимыми выборками проводили с помощью критерия Манна–Уитни (U). Статистическая значимость попарных сравнений определялась по методу Бенджамини–Хохберга — false discovery rate  $q < 0,05$  в программной среде R (r-project.org). Критерий Вилкоксона (Z) применялся для сравнения изменений в динамике двух связанных групп. При выполнении сравнений уровень значимости (p) был принят равным 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** До назначения антигипертензивной терапии всем пациентам, включенным в исследование, было проведено СМАД и мониторирование ЭКГ для выявления основных особенностей АГ и показателей ВСР при СД 2-го типа.

По результатам СМАД выявлено, что среднесуточное САД у больных СД 2-го типа

составило 158 (154; 164) мм рт.ст., среднесуточное ДАД — 93 (89; 98) мм рт.ст. При этом у больных с СД 2-го типа отмечалась повышенная вариабельность САД и ДАД на протяжении суток (табл. 1).

При изучении циркадного ритма АД было выявлено, что у больных с СД 2-го типа высока частота пациентов с недостаточной степенью

у больных с СД 2-го типа составил 1,17 (1,1; 1,25). Циркадный профиль ЧСС в большинстве случаев (63%) был ригидным ( $ЦИ < 1,2$ ), в 21% — незначительно сниженным ( $ЦИ = 1,2-1,23$ ), в 16% — нормальным ( $ЦИ = 1,24-1,42$ ). В группе контроля ЦИ равнялся 1,34 (1,24; 1,42),  $p = 0,032$ .

Через 4 недели всем пациентам было повторно проведено СМАД, выполнена оценка

Таблица 1  
Вариабельность артериального давления у больных с сахарным диабетом 2-го типа и в контрольной группе

Table 1  
Variability of blood pressure in patients with type 2 diabetes and in the control group

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Пациенты с СД 2-го типа (n=322)	Отличия по критерию Манна-Уитни (U)
Вариабельность САД днем, мм рт.ст.	13 (11; 14)	17 (15; 19)	$p = 0,034$
Вариабельность ДАД днем, мм рт.ст.	12 (10; 14)	16 (14; 18)	$p = 0,033$
Вариабельность САД ночью, мм рт.ст.	12 (11; 13)	15 (14; 18)	$p = 0,042$
Вариабельность ДАД ночью, мм рт.ст.	10 (8; 12)	14 (12; 16)	$p = 0,037$

ночного снижения АД — «non-dipper» и с устойчивым повышением АД в ночное время — «night-peaker» по сравнению с группой практически здоровых лиц. Так, в группе контроля количество лиц с нормальным снижением АД в ночное время (10–22%) — «dipper» составило 28 человека — 93%, с недостаточной степенью (<10%) — «non-dipper» — 2 человека (7%). При этом в группе контроля не отмечалось лиц с повышенной степенью ночного снижения АД или с устойчивым повышением АД в ночное время. В группе пациентов с СД 2-го типа и умеренной гипертензией количество «dipper» пациентов составило 145 человек — 45%,  $p = 0,029$ , «non-dipper» — 123 человека — 38%,  $p = 0,012$ , «over-dipper» — 32 человека — 10%, «night-peaker» — 22 человека — 7%.

Таким образом, было выявлено, что пациенты с СД 2-го типа имеют неблагоприятный профиль АД по данным СМАД — высокую вариабельность САД и ДАД на протяжении суток, высокое пульсовое АД, отражающее ригидность стенок крупных артериальных сосудов, а также высокую частоту «non-dipper» и «night-peaker» пациентов.

При проведении суточного мониторирования ЭКГ было выявлено, что средняя ЧСС у больных с СД 2-го типа составила 76 (68; 80) уд./мин, в то время как в группе контроля ЧСС равнялась 64 (62; 66) уд./мин,  $p = 0,041$ . При этом у обследованных пациентов отмечалось недостаточное снижение ЧСС в ночное время. ЦИ

эффективности данной комбинации антигипертензивных препаратов. По данным СМАД выявлено, что среднесуточное САД на фоне терапии составило 142 (138; 146) мм рт.ст., ДАД — 88 (86; 94) мм рт.ст. Целевого АД на фоне данной терапии достигли 46% пациентов (145 человек). Ввиду развития побочного эффекта в виде сухого кашля 6 пациентов (2%) досрочно завершили исследование.

Нами были дополнительно проанализированы исходные показатели суточного мониторирования ЭКГ и АД у пациентов с СД 2-го типа и умеренной АГ, в группах больных, достигших и не достигших целевого АД на фоне комбинированной терапии иАПФ и тиазидоподобным диуретиком, для выявления вероятных факторов риска недостаточной эффективности стандартной терапии (табл. 2).

Таким образом, было выявлено, что худший ответ на антигипертензивную терапию у больных с СД 2-го типа отмечается в группе пациентов, имеющих исходно более высокую ЧСС и ригидный ЦИ, а также сниженную вариабельность сердечного ритма со склонностью к симпатикотонии, что вероятно свидетельствует о развитии у данных пациентов симптомов диабетической автономной нейропатии сердца.

Пациенты с СД 2-го типа и умеренной АГ, не достигшие целевого уровня АД, были рандомизированы на две группы в зависимости от третьего компонента антигипертензивной терапии, добавленного к основному лечению.

Таблица 2

**Исходные показатели СМАД и ВСР у больных с сахарным диабетом 2-го типа, достигших и не достигших целевых уровней артериального давления**

Table 2

**Baseline values of daily monitoring of blood pressure and heart rate variability in patients with type 2 diabetes who have reached and have not reached target blood pressure levels**

Показатель	Пациенты, достигшие целевого АД (n=145 человек)	Пациенты, не достигшие целевого АД (n=171 человек)	Отличия по критерию Манна–Уитни (U)
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	159 (155; 164)	158 (154; 164)	p=0,8
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	92 (88; 98)	93 (89; 98)	p=0,7
Вариабельность САД днем	15 (13; 17)	18 (16; 20)	p=0,041
Вариабельность САД ночью	13 (11; 15)	17 (15; 19)	p=0,038
Вариабельность ДАД днем	15 (13; 17)	18 (14; 20)	p=0,045
Вариабельность ДАД ночью	12 (10; 14)	14 (12; 16)	p=0,039
Циркадный индекс АД, %	12 (10; 16)	8 (6; 10)	p=0,043
ЧСС, уд/мин	69 (67; 72)	74 (68; 76)	p=0,046
ЦИ	1,22 (1,18; 1,32)	1,16 (1,14; 1,23)	p=0,039
SDNN, mc	145 (136; 157)	106 (98; 114)	p=0,031
HF, mc <sup>2</sup>	542 (307; 676)	663 (342; 755)	p=0,042
LF, mc <sup>2</sup>	1324 (1022; 1424)	1543 (1236; 1621)	p=0,045

1-ю группу (85 человек) составили пациенты, получающие комбинированное антигипертензивное лечение, включающее периндоприл 10 мг/сут, индапамид ретард 1,5 мг/сут и амлодипин 5 мг/сут с последующим титрованием до 10 мг 1 раз в сутки. Пациенты 2-й группы (86 человек) получали лечение, включающее периндоприл 10 мг/сут, индапамид ретард 1,5 мг/сут и карведилол 12,5 мг 2 раза в сутки с последующим титрованием до 25 мг 2 раза в сутки.

По данным СМАД исходные показатели среднесуточного САД, ДАД и пульсового АД в обеих группах больных с СД 2-го типа значимо не различались. Так, среднесуточное САД в 1-й группе пациентов составило 147 (143; 153) мм рт.ст., во 2-й группе — 148 (143; 154) мм рт.ст. (p=0,7), среднесуточное ДАД в 1-й группе пациентов составило 90 (88; 94) мм рт.ст., во 2-й группе — 91 (89; 94) мм рт.ст. (p=0,8). Пульсовое АД в 1-й группе пациентов равнялось 57 (53; 60) мм рт.ст., во 2-й группе — 57 (54; 61) мм рт.ст. (p=0,8).

На фоне назначенной тройной антигипертензивной терапии у пациентов обеих групп с СД 2-го типа отмечалась сопоставимая динамика снижения САД. Так, к 8-й неделе исследования целевого САД достигли 72% пациентов 1-й группы и 74% пациентов 2-й группы (p=0,5), к 12-й неделе исследования целевого САД достигли 82% пациентов 1-й группы и 86% пациентов 2-й группы (p=0,5).

К 12-й неделе исследования по данным СМАД среднесуточное САД в 1-й группе пациентов составило 133 (131; 135) мм рт.ст., во 2-й группе — 135 (132; 137) мм рт.ст. (p=0,51). При этом лучшая динамика снижения ДАД наблюдалась во 2-й группе пациентов. Через 12 недель лечения среднесуточное ДАД в 1-й группе равнялось 82 (81; 84) мм рт.ст.; во 2-й группе — 76 (75; 77) мм рт.ст., p=0,042. При этом пульсовое АД в 1-й группе пациентов составило 51 (50; 51) мм рт.ст., во 2-й группе — 59 (57; 60) мм рт.ст. (p=0,046).

Таким образом, обе комбинации антигипертензивных препаратов позволяют к 12-й неделе лечения достичь целевых цифр САД у большинства пациентов с СД 2-го типа. В то же время прием I комбинации антигипертензивных препаратов оказывает более благоприятное влияние на пульсовое АД, которое характеризует жесткость крупных артериальных сосудов и выступает независимым фактором сердечно-сосудистых осложнений.

К 12-й неделе лечения также было оценено влияние комбинированной антигипертензивной терапии на вариабельность АД. Выявлено, что более благоприятное влияние на вариабельность АД наблюдается на фоне приема II комбинации антигипертензивных препаратов (табл. 3).

На фоне проводимого лечения лучшее влияние на циркадный ритм наблюдалось во 2-й группе пациентов. Так, к 12-й неделе терапии

Таблица 3

**Вариабельность артериального давления на фоне проводимого лечения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа через 12 недель лечения**

Table 3

**Variability of blood pressure during treatment in patients with type 2 diabetes after 12 weeks of treatment**

Показатель	1-я группа до лечения (n=85)	1-я группа через 12 нед лечения (n=85)	2-я группа до лечения (n=86)	2-я группа через 12 нед лечения (n=86)	Отличия между группами после лечения по критерию Манна–Уитни
Вариабельность САД днем, мм рт.ст.	18 (15; 19)	16 (14; 18)	17 (15; 19)	14 (12; 16)	p=0,044
Вариабельность ДАД днем, мм рт.ст.	16 (14; 18)	15 (13; 17)	16 (14; 18)	13 (12; 15)	p=0,042
Вариабельность САД ночью, мм рт.ст.	16 (14; 18)	14 (12; 16)	15 (13; 17)	12 (11; 13)	0,043
Вариабельность ДАД ночью, мм рт.ст.	14 (12; 16)	13 (11; 14)	14 (12; 16)	11 (9; 13)	0,043

количество «non-dipper» пациентов уменьшилось в 2,4 раза в 1-й группе и в 3,8 раза во 2-й группе (p=0,034). К 12-й неделе лечения «night-peaker» пациенты в обеих группах не выявлялись.

По данным суточного мониторирования ЭКГ показатели среднесуточной ЧСС и ЦИ в обеих группах больных с СД 2-го типа до интенсификации терапии статистически не отличались. Так, среднесуточная ЧСС в 1-й группе пациентов составила 76 (68; 80) уд./мин, во 2-й группе — 77 (69; 80) (p=0,6), ЦИ в 1-й группе пациентов составил 1,16 (1,12; 1,24), во 2-й группе — 1,17 (1,1; 1,25) мм рт.ст. (p=0,7).

На фоне проводимой терапии через 12 недель лечения отмечалось достоверное сниже-

ние ЧСС во 2-й группе пациентов, при этом в 1-й группе больных среднесуточная ЧСС достоверно не изменилась. Так, через 12 недель лечения среднесуточная ЧСС в 1-й группе составила 74 (68; 76), во 2-й группе — 66 (64; 70), p=0,044. Также на фоне терапии во 2-й группе пациентов отмечалось снижение ЧСС в ночное

время, чего не было в 1-й группе пациентов. ЦИ через 12 недель лечения в 1-й группе пациентов достоверно не изменился и составил 1,17 (1,12; 1,25) во 2-й группе увеличился — 1,32 (1,24; 1,4), p=0,036.

Через 12 недель лечения также нами была оценена ВСР. Выявлено, что прием II комбинации антигипертензивных препаратов оказывает положительное влияние на параметры ВСР, позволяя уменьшить дисбаланс симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (табл. 4).

**Заключение.** У больных СД 2-го типа наблюдаются неблагоприятные показатели профиля АД: высокая вариабельность САД и ДАД на протяжении суток, высокое пульсовое АД, а также

Таблица 4

**ВСР на фоне проводимого лечения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа**

Table 4

**Heart rate variability during treatment in patients with type 2 diabetes**

Показатель	1-я группа до лечения (n=85)	1-я группа через 12 нед лечения (n=85)	2-я группа до лечения (n=86)	2-я группа через 12 нед лечения (n=86)	Различия между группами после лечения по критерию Манна–Уитни
SDNN, мс	108 (96; 116)	110 (98; 118)	106 (98; 114)	132 (108; 146)	p=0,036
HF, мс <sup>2</sup>	658 (342; 758)	662 (352; 764)	660 (346; 762)	863 (542; 950)	p=0,032
LF, мс <sup>2</sup>	1544 (1238; 1629)	1524 (1226; 1612)	1540 (1226; 1624)	1243 (1036; 1421)	p=0,035

высокая частота «non-dipper» и «night-peaker» пациентов. Также при СД 2-типа с большой частотой выявляется склонность больных к тахикардии с недостаточным ночным снижением ЧСС — ригидный циркадный профиль ЧСС.

Назначение стандартной двухкомпонентной антигипертензивной терапии, включающей

назначение стандартной двухкомпонентной антигипертензивной терапии, включающей

периндоприл 10 мг и индапамид ретард 1,5 мг в сутки, позволяет достичь целевых показателей АД лишь у 46% больных. При сопоставлении групп пациентов, достигших и не достигших целевых значений АД на фоне двухкомпонентной терапии выявлены значимые различия в показателях ВСР. Так, вероятными факторами риска недостаточной эффективности стандартной терапии являются исходно более высокая ЧСС и ригидный ЦИ, а также сниженная ВСР со склонностью к симпатикотонии, что указывает на развитие автономной диабетической кардиальной нейропатии. Добавление амлодипина или карведилола к стандартной двухкомпонентной антигипертензивной терапии существенно повышает ее эффективность, позволяя достигнуть целевого уровня АД у более чем 80% пациентов с СД 2-го типа. При этом, несмотря на сравнимую степень снижения АД в обеих группах, добавление амлодипина в большей степени приводит к снижению пульсового давления, а включение карведилола улучшает циркадный профиль АД и ЧСС, оказывает положительное влияние на параметры ВСР, позволяя уменьшить дисбаланс симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

У пациентов с СД 2-го типа артериальная гипертензия часто характеризуется прогностически неблагоприятной суточной динамикой АД и ассоциируется с ригидным циркадным профилем ЧСС.

Более половины пациентов с СД 2-го типа требуют назначение тройной антигипертензивной терапии для достижения целевых показателей АД.

Включение амлодипина или карведилола в состав комбинированной антигипертензивной терапии при СД 2-го типа существенно повышает ее эффективность. При этом больным с исходно высокими значениями пульсового АД целесообразно дополнительное назначение амлодипина, а при выявлении нарушений ВСР — карведилола.

**Ограничения исследования.** В настоящем исследовании не оценивалась долговременная эффективность различных вариантов антигипертензивной терапии (на протяжении нескольких лет), также не проводился детальный анализ других факторов, оказывающих значимое влияние на течение АГ и эффективность ее терапии, таких как различные стадии диабетической нефропатии, атеросклеротическое поражение сосудов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENTS

1. Hippisley-Cox J., Coupland C. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all-cause mortality: cohort study in primary care // *BMJ*. 2016. Vol. 354. P. i3477. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3477>.
2. Shah A. D., Langenberg C., Rapsomaniki E., Denaxas S., Pujades-Rodriguez M., Gale C. P. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1,9 million people // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015. Vol. 3, No. 2. P. 105–113. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70219-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70219-0).
3. Safar M.E., Gnankaméné J.B., Bahous S.A. Longitudinal Study of Hypertensive Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus: Overall and Cardiovascular Risk // *Hypertension*. 2017. Vol. 69, No. 6. P.102935. <https://doi.org/10.1161/hypertension.aha.116.08962>.
4. Fan W. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease // *Cardiovascular Endocrinology*. 2017. Vol. 6, No. 1. P. 81635. <https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000116>.
5. Dei Cas A., Khan S.S., Butler J. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure // *JACC Heart Fail*. 2015. Vol. 3, No. 2. P. 136145. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.08.004>.
6. Кобалава Ж.Д., Ешниязов Н.Б., Медовщиков В.В., Хасанова Э.Р. Сахарный диабет 2 го типа и сердечная недостаточность: инновационные возможности управления прогнозом // *Кардиология*. 2019. Т. 59, № 4. С. 76–87. [Kobalava Z.D., Yeshniyazov N.V., Medovchshikov V.V., Khasanova E.R. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: Innovative Possibilities for Management of Prognosis. *Cardiology*, 2019, Vol. 59, No. 4, pp. 76–87 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.4.10253>.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. М., 2019. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. *Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus*. Moscow, 2019. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM221S1>.
8. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *EHJ*. 2018. Vol. 39. P. 3021104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.

9. Tahrani A.A., Barnett A.H., Bailey C.J. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus // *Nature Reviews Endocrinology*. 2016. Vol. 12, No. 10. P. 56692. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.86>.

Поступила в редакцию/Received by the Editor 11.10.2021 г.

**Авторство:**

Вклад в концепцию и план исследования — В.А.Цветков, Е.С.Крутиков, С.И.Чистякова. Вклад в сбор данных — В.А.Цветков, Е.С.Крутиков, С.И.Чистякова. Вклад в анализ данных и выводы — В.А.Цветков, Е.С.Крутиков, С.И.Чистякова. Вклад в подготовку рукописи — В.А.Цветков, Е.С.Крутиков, С.И.Чистякова.

**Сведения об авторах:**

*Цветков Владимир Александрович* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренней медицины Медицинской академии имени С.И.Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского»; Симферополь; 295007, Республика Крым, г. Симферополь, пр-кт Академика Вернадского, д. 4; e-mail: vlalstvetkov@gmail.com;

*Крутиков Евгений Сергеевич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренней медицины Медицинской академии имени С.И.Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского»; Симферополь; 295007, Республика Крым, г. Симферополь, пр-кт Академика Вернадского, д. 4; e-mail: neprostar@yandex.ru;

*Чистякова Светлана Игоревна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренней медицины Медицинской академии имени С.И.Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского»; Симферополь; 295007, Республика Крым, г. Симферополь, пр-кт Академика Вернадского, д. 4; e-mail: sve-chistyakova@yandex.ru.