

Вплив комбінованої терапії амлодипіном та сартанами на перебіг інсомнії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу

Лікування артеріальної гіпертензії (АГ) передбачає взаємодію з пацієнтом протягом тривалого часу, що викликає необхідність застосування терапії коморбідних патологічних станів. Хронічні порушення сну спостерігаються майже у 40% осіб із високою артеріальним тиском (АТ). Серед пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи незадоволення сном є однією з найчастіших «некардіальних» скарг. Самі по собі порушення сну призводять до незадовільного контролю АТ, підвищення ризику мозкового інсульту, інфаркту міокарда, розвитку надлишкової ваги, ожиріння й когнітивних порушень, суттєво погіршують якість життя хворих. Встановлено, що інсомнія є додатковим фактором ризику виникнення деменції.

За даними досліджень, 44,1% пацієнтів зі встановленими патологіями серцево-судинної системи мають проблеми з якістю або тривалістю сну (Taylor et al., 2007). При вивченні порушень сну в осіб з АГ слід пам'ятати, що ці розлади є досить гетерогенною групою захворювань.

Однією з найпростіших для використання у клінічній практиці є Міжнародна класифікація розладів сну 3-го перегляду (ICSD), розроблена Американською академією медицини сну (AASM). Відповідно до критеріїв ICSD розрізняють такі стани, як (Sateia, 2014; Fortier-Brochu et al., 2012):

- безсоння (інсомнія);
- порушення сну, асоційовані з диханнями;
- гіперсонія центрального генезу;
- порушення циркадних ритмів сон/бадьорість;
- парасонія;
- моторні розлади, асоційовані зі сном.

Слід зазначити, що саме інсомнія є найпоширенішим розладом сну. Під інсомнією розуміють труднощі із засинанням або неможливість підтримувати безперервний сон. У дослідженнях, проведених у загальній популяції, поширеність інсомнії досягла 48% (Ford et al., 1989; Quera-salva et al., 1991). E.O. Johnson et al. (2006) представили

схожі показники, за якими майже 50% у даній когорті мали ознаки безсоння.

Класифікація ICSD не потребує додаткових приладів або інвазивного втручання та здатна виявляти як нічні, так і денні прояви інсомнії. У таблиці представлений зразок шкали ICSD.

Коморбідність інсомнії з АГ та ЦД

Взаємооб'єктувальний перебіг інсомнії та АГ зумовлений спільними ланками патогенезу даних захворювань (рис. 1). Насамперед це активація симпатoadrenalової системи (Javaheri et al., 2017). Крім того, обидва стани об'єднують порушення гіпоталамо-гіпофізарної осі й запалення судинної стінки (Bertisch et al., 2018). У роботі L. Xia et al. (2021) продемонстровано, що хронічна інсомнія асоційована з підвищенням таких маркерів, як фактор некрозу пухлин, інтерлейкін-6 та гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулювальний фактор. У пацієнтів із тяжкими проявами інсомнії були виявлені й вищі рівні зазначених показників.

Також встановлено, що інсомнія може бути як фактором ризику цукрового діабету (ЦД), так і частим супутнім розладом при цьому захворюванні. За даними M. Mikolajczyk-Solińska et al. (2020), ті чи інші порушення сну спостерігаються у 53% хворих на ЦД 2-го типу. Розлади сну активують такі контрінсулярні гормони, як кортизол і пролактин (Vargas et al., 2018).

Крім того, інсомнія порушує харчову поведінку, призводить до нічного вживання їжі у значній частці пацієнтів, що своєю чергою спричиняє збільшення маси тіла та розвиток інсулінорезистентності (Kawada, 2021). У роботі M.M. Alshehri et al. (2020) продемонстровано, що наявність інсомнії погіршує перебіг ЦД 2-го типу, оскільки суттєво знижує прихильність до призначеного лікування, погіршує самоконтроль серед пацієнтів, зокрема при дотриманні дієти, гігієни й фізичної активності.

Методи корекції порушень сну

Таким чином, поєднання АГ й інсомнії, АГ, ЦД та інсомнії є досить частими клінічними ситуаціями. У разі супутніх АГ, ЦД 2-го типу й інсомнії виникає питання про корекцію порушень сну. Слід зазначити, що використання снодійних не є достатньо безпечним у цій когорті пацієнтів. Окрім того, терапія бензодіазепінами або імідазопіридинами асоційована з ризиком порушень серцевого ритму, розвитком серцевої недостатності, погіршенням перебігу ЦД (Suarez et al., 2020; Rooran, Larsen, 2017). До того ж тривале використання будь-яких снодійних у хворих старших вікових груп з АГ збільшує імовірність виникнення деменції (Chen et al., 2012).

Пошук антигіпертензивних препаратів, які здатні позитивно впливати на якість сну, є важливим завданням і може змінити ведення пацієнтів з АГ, ЦД та інсомнією. Також слід зазначити, що на сьогодні практично немає даних стосовно ефекту антигіпертензивної терапії на формування різноманітних порушень сну.

Далі представлені деякі аспекти роботи щодо вивчення порушень сну й можливостей їх корекції, проведеної в Національному інституті терапії ім. Л.Т. Малої з 2015 р. Метою дослідників було оцінити зв'язок між антигіпертензивним лікуванням та інсомнією в осіб з АГ, а також при з АГ та ЦД 2-го типу.

Матеріали та методи дослідження

Проспективне відкрите дослідження в паралельних групах без контролю плацебо тривало 15 місяців. Критеріями включення були вік >45 років та наявність АГ. Діагноз АГ встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з гіпертензії (ESC/ESH, 2018). Діагноз ЦД 2-го типу визначали згідно з Уніфікованим клінічним протоколом



Г.С. Ісаєва



О.О. Буряковська

первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2-го типу (наказ МОЗ від 21.12.2012 № 1118).

При аналізі антигіпертензивної терапії було виявлено, що рівень інсомнії значно нижчий у пацієнтів, що отримували лікування, у складі якого був амлодипін. На підставі того, що серед хворих обох груп на амлодипіні рідше зустрічалася інсомнія, терапію було замінено на комбінований препарат амлодипін/валсартан. Через 12 місяців після заміни лікування були повторно оцінені порушення сну, гемодинамічні показники та розраховано відсоток пацієнтів, які досягли цільового АТ.

Результати дослідження

Оцінка порушень сну

Наявність інсомнії оцінювали із застосуванням критеріїв ICSD (таблиця). Для виключення осіб із синдромом нічного апное проводили моніторинг за допомогою апарата «Сомночек» (SOMNOcheck micro CARDIO, 2013, Німеччина).

Після заміни терапії на фіксовану комбінацію амлодипіну й валсартану (Валодіп) було встановлено достовірне зниження показників АТ без суттєвої динаміки частоти серцевих скорочень. Також спостерігалося збільшення кількості пацієнтів, які досягли цільового систолічного (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ) (рис. 2).

Оцінка інсомнії на тлі зміни лікування

Після переходу на фіксовану комбінацію було встановлено, що частота інсомнії достовірно знизилася в обох групах при заміні в межах терапії індапаміду на амлодипін (p=0,05) (рис. 3).

Обговорення

АГ та ЦД є поширеними станами, а інсомнія серед розладів сну зустрічається найчастіше. Інсомнія характеризується труднощами для започаткування, підтримки або змінення сну на додаток до порушень денного функціонування. Сучасні дані свідчать, що безсоння асоційоване з порушенням регуляції осі гіпоталамо-гіпофізарно-наднирники, збільшенням симпатичної активності, системним запаленням та ендотеліальною дисфункцією, що своєю чергою підвищує ризик серцево-судинних та метаболічних захворювань (Zou et al., 2021).

Таблиця. Діагностичні критерії інсомнії за ICSD	
A	Пацієнт або його родичі відзначають один пункт чи більше із зазначеного
1.	Труднощі при засинанні
2.	Важко підтримувати безперервний сон (часті пробудження)
3.	Остаточне пробудження раніше запланованого часу
4.	Неможливість дотримуватися звичайного графіку сну
B	Наявність однієї або більше проблем протягом дня, пов'язаних із порушенням нічного сну
1.	Нудота/блювання
2.	Порушення уваги, концентрації або погіршення пам'яті
3.	Проблеми із соціальними, сімейними відносинами, наявність труднощів у роботі або навчанні
4.	Порушення настрою, дратівливість
5.	Денна сонливість
6.	Поведінкові розлади (наприклад, гіперактивність, імпульсивність, агресія)
7.	Зниження мотивації, енергії, ініціативності
8.	Схильність до помилок
9.	Концентрація на незадоволеності своїм сном
C	Вище зазначені скарги не можуть бути пов'язані з незадовільними умовами для сну
D	Порушення сну та супутні денні симптоми визначаються не менш ніж тричі на тиждень
E	Порушення сну та супутні денні симптоми визначаються впродовж не менш ніж трьох місяців (для хронічної інсомнії)
F	Порушення сну та супутні денні симптоми не можна пояснити наявністю іншого порушення сну

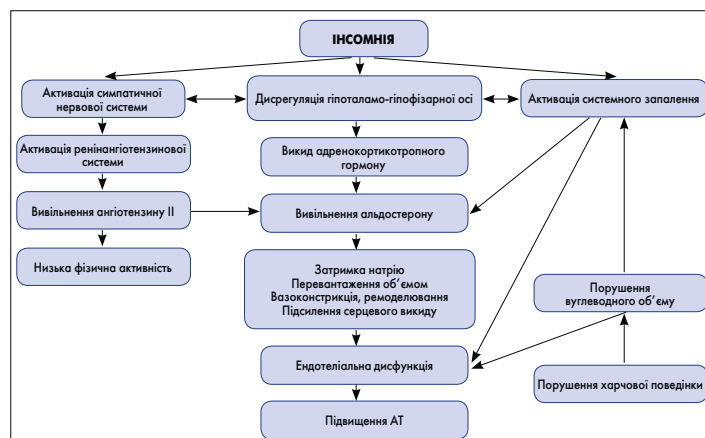


Рис. 1. Спільні механізми розвитку АГ, ЦД 2-го типу й інсомнії

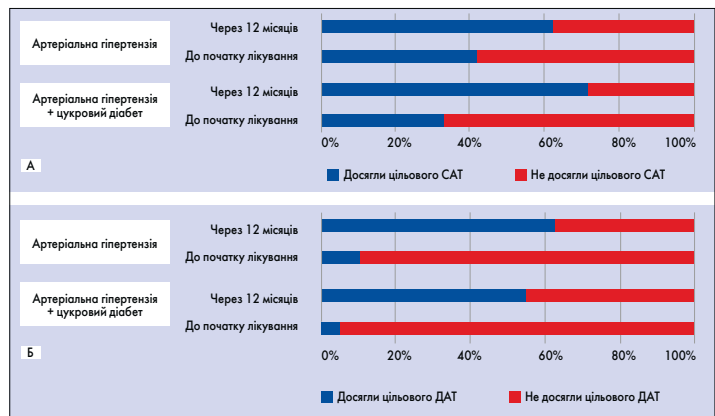


Рис. 2. Кількість пацієнтів з АГ та АГ + ЦД, які досягли цільового АТ після переходу на фіксовану комбінацію амлодіпіну й валсартану

У результаті вивчення наявності метаболічного синдрому в осіб з/без інсомнії метаболічний синдром було встановлено у 23% пацієнтів з інсомнією і лише 16% суб'єктів з якісним сном (Zou et al., 2021). Більшість дослідників намагалися знайти зв'язок між тривалістю сну й ризиком розвитку АГ та ЦД або, навіть, тривалістю сну та ефективністю контролю АТ (Itani et al., 2017; Kawada, 2020). Водночас тривалість сну зумовлена генетично, та якщо короткий сон не супроводжується денними симптомами, може не мати негативного впливу на здоров'я (Dashti et al., 2019; Keene et al., 2018).

Встановлено, що саме порушення сну, які супроводжуються денними симптомами, пов'язані з антропометричними показниками (збільшенням маси тіла, окружністю стегон/талії) та малим вмістом холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) (Isayeva, Buriakovska, 2019). Також у роботі D. Zou et al. (2021) було продемонстровано, що особи з інсомнією мають низький рівень холестерину ЛПВЩ порівняно з пацієнтами без інсомнії (17,5 vs 9,1%; p<0,05).

Із цього погляду на сьогодні актуальним є питання: чи може антигіпертензивна терапія впливати на розвиток чи перебіг інсомнії. На жаль, даних у сучасній літературі, що висвітлюють ці ефекти, бракує. Достовірно відомий негативний вплив α - та β -блокаторів на якість сну (Scheer et al., 2012).

Досить цікаві дані представлені в роботі N. Tanabe et al. (2011), згідно з якими найвищий ризик розвитку інсомнії у пацієнтів з АГ асоційований із терапією α - та β -блокаторами. Так, при призначенні α -блокаторів відношення шансів (ВШ) щодо ймовірності виникнення інсомнії становило 2,38 (95% довірчий інтервал [ДІ] 1,14-4,98), β -блокаторів – 1,54 (95% ДІ 0,99-2,39). Для порівняння, ризик розвитку інсомнії при лікуванні антагоністами кальцію склав 0,67 (95% ДІ 0,47-0,96).

Слід зауважити, що терапія блокаторами ренін-ангіотензину-альдостеронової системи не асоційована з ймовірністю появи інсомнії, так само, як і в зазначеному вище дослідженні. Результати роботи показують, що ризик розвитку інсомнії можливо знизити шляхом

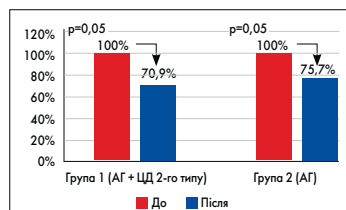


Рис. 3. Частка пацієнтів з інсомнією у групах коморбідності АГ + ЦД 2-го типу та лише АГ після корекції терапії

переходу в межах лікування на фіксовану комбінацію з амлодіпіном.

Які ж механізми можуть лежати в основі цього явища? Є декілька пояснень позитивного впливу амлодіпіну на якість сну. Перший механізм пов'язується із здатністю амлодіпіну регулювати ефекти мелатоніну. Так, здатність мелатоніну пригнічувати активацію нейронів у нічний час відбувається за рахунок блокування кальцієвих токів на мембрані нейронів. Саме амлодіпін є блокатором кальцієвих каналів. Тобто амлодіпін можна розглядати як препарат, що потенціює дію власного ендогенного мелатоніну (Xie et al., 2017).

По-друге, амлодіпін – периферичний вазодилатор, він покращує мозковий кровообіг і може знижувати ризик розвитку деменції. Як відомо, одним із перших проявів деменції є нездатність

підтримувати безперервний сон (Feldman et al., 2016). Особливо важливо те, що цей ефект був встановлений також у групі пацієнтів із поєднаним перебігом АГ і ЦД 2-го типу.

Слід зазначити, що саме по собі зменшення проявів інсомнії сприяє зниженню АТ (Lu et al., 2018; Bathgate, Fernandez-Mendoza, 2018). Це також було продемонстровано у дослідженні, що розглядається.

Висновки

Пошук зв'язків між антигіпертензивною терапією і ризиком розвитку порушень сну дозволить розробити індивідуалізований підхід до ведення пацієнтів з АГ та інсомнією. Заміна лікування на фіксовану комбінацію валсартану й амлодіпіну (Валодіп) сприяє поліпшенню якості контролю АТ і зменшенню проявів інсомнії.

Вирішальний удар у боротьбі з АГ*

Валодіп
амлодіпін/валсартан

Ко-Валодіп
амлодіпін/валсартан/гідрохлортiazид

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Валодіп

Склад: Діюча речовина: амлодіпін 1 таблетка, вкрити плівковою оболонкою, містить 5 мг амлодіпіну у вигляді амлодіпіну бєсилату та 160 мг валсартану, або 10 мг амлодіпіну у вигляді амлодіпіну бєсилату та 160 мг валсартану. Лікарська форма: Таблетки, вкрити плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: Препарати інгібітори ангіотензину II та блокатори кальцієвих каналів. Код АТХ С09D 901. Показання: Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодіпіном або валсартаном. Рекомендована доза – 1 таблетка на добовий максимум допустимі дози компонентів препарату – 10 мг амлодіпіну, 320 мг валсартану. Побічні реакції: середня частота периферичного набряку, яку визначали в усюму діапазоні доз, становила 5,1%. Небажані реакції, що раніше відзначалися при застосуванні одного з компонентів препарату (амлодіпіну або валсартану), можуть також виникати і при застосуванні препарату Валодіп, навіть якщо вони не були відмічені у ході проведення клінічних досліджень або в постмаркетинговий період. Побічні дії, що виникають при застосуванні амлодіпіну: часті – більшани, нечіткість зорова, порушення ритму роботи кишечника, диспепсія, діарея, риніт, астения, гіперліпідія змін, гіперкаліємія, гіпотензія, збільшення частоти серцебиття, лейкопенія, ангіоневротичний набряк, зміни настрою, млявість, периферична невропатія, пазиркрати, гепатит, тромбоцитопенія, васкулит, ангіоневротичний набряк, імунізаційна сиринга, безсоння. Побічні дії, що виникають при застосуванні валсартану – зниження рівня гемоглобіну, зниження рівня гематокригу, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня калію в сироватці крові, підвищення значення печінкових проб, у тому числі концентрації білірубину в сироватці крові, ниркова недостатність і порушення ниркової функції, гіпотензія, середня недостатність підвищення рівня азоту сироватки крові, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, млявість, васкулит, реакції гіперчутливості, у тому числі сироваткова хвороба. Виробник: KRKA, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia. По всіх питаннях на території України звертатися до ТОВ «KRKA Україна» м.Київ, Україна, 01015, вул.Староворонична,13, офіс 127, ПК:42, телефон +380(044)3542668. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійного застосування медичними та фармацевтичними працівниками.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Ко-Валодіп

Склад: Діюча речовина: амлодіпін у вигляді амлодіпіну бєсилату, валсартан, Гідрохлортiazид: 1 таблетка, вкрити плівковою оболонкою, містить 5 мг амлодіпіну у вигляді амлодіпіну бєсилату, 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортiazиду або 10 мг амлодіпіну у вигляді амлодіпіну бєсилату, 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортiazиду. Лікарська форма: Таблетки, вкрити плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації: Валсартан, амлодіпін і Гідрохлортiazид. Код АТХ С09D Х01. Показання: Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів, артеріальний тиск яких належно контролюється комбінацією амлодіпіну, валсартану і Гідрохлортiazиду та які застосовували три окремі препарати або два препарати, один з яких є комбінацією. Протипоказання: Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дигідропіридину або до будь-якої допоміжної речовини. Вартість або псування вартості діти, розділ «Застосування у період вагітності або годування грудьми» Порушення функції печінки, біліярний цироз або холестаза. Також порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м2), ауридія, а також перебування на діаліз. Суттєві застосування із засобами, що містять аліуретики, пацієнти з цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м2), Рефрактерна гіпокальціємія, гіперкаліємія, гіперкаліємія, симптоматична гіперуріємія. Тяжка гіпотензія. Шок (включючи кардіогенний шок). Обструкція вивідного тракту лівого шлунка (включая гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія та стеноз аорти тяжкого ступеня). Гемодіалітичне нестійке серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. Побічні реакції: Побічні реакції представлені стосовно препарату амлодіпін/валсартан/гідрохлортiazид, і зустрічаються часто (від ≥1/100 до <1/10), з боку метаболізму і жодення – гіпонатріємія, з боку нервової системи – загальноозничний головний біль, з боку судин – артеріальна гіпотензія, з боку травного тракту – диспепсія, з боку нирок і сечовидільної системи – поліакурія, загальні порушення – слабкість, набряк. Спосіб застосування та дози: Рекомендована доза препарату Ко-Валодіп – 1 таблетка на добовий максимум. Перед терапією препаратом Ко-Валодіп стан пацієнта повинен бути контролюваний незначними дозами монотерапії, які приймають одночасно. Доза Ко-Валодіпу повинна залежати від доз окремих компонентів комбінації, що застосовують на момент зміни препарату. Максимальна рекомендована доза препарату амлодіпін/валсартан/гідрохлортiazид становить 10 мг/320 мг/25 мг. Ко-Валодіп можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою, в один і той же час доби, бажано вранці. Категорія відпуску: За рецептом. Виробник: KRKA, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia. По всіх питаннях на території України звертатися до ТОВ «KRKA Україна» м.Київ, Україна, 01015, вул.Староворонична,13, офіс 127, ПК:42, телефон +380(044)3542668. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійного застосування медичними та фармацевтичними працівниками.

ТОВ «KRKA Україна», вул.Староворонична, 13, секція Б-4, офіс 127, а/с 42, 01015, м. Київ
тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67, e-mail: info@krka.biz, www.krka.biz

«АГ» – артеріальна гіпертензія/та