

«Вплив амлодипіну на порушення сну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу»

Буряковська Олена Олександрівна

науковий співробітник відділу комплексного зниження ризику ХНІЗ ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»

Харків - 2020

Актуальність

44,1% пацієнтів з встановленими захворюваннями серцево-судинної системи мають проблеми з якістю або тривалістю сну [Taylor D.J., Mallory L.J., 2017].

36,9% пацієнтів з гіпертонічною хворобою мали прояви безсоння [Bathgate D.I. et al., 2019].

Снодійні препарати отримують до 15% пацієнтів на гіпертонічну хворобу. Доведено, що снодійні препарати, в свою чергу, підвищують ризик серцево-судинних подій [Connolly J.P. et al., 2018].

Хворі на безсоння мають на 21% більш високий ризик розвитку гіпертонічної хвороби у порівнянні з тими особами, що мають якісний сон [Lin fH.N. et al., 2016].

Доведено, що безсоння та цукровий діабет 2 типу підсилюють один одного, і це призводить до підвищення темпів розвитку кожного стану [Skomro R.P et al., 2018].

Більше 40% пацієнтів на цукровий діабету 2 типу страждають від безсоння [Narisawa H, Komada Y., 2017].

Практично немає даних в сучасній літературі стосовно впливу антигіпертензивної терапії на формування різноманітних порушень сну.



Мета та методи дослідження

Мета дослідження - підвищити ефективність лікування гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу шляхом корекції порушень сну.

- Клініко-анамнестичне дослідження
- Антропометричні: зріст, вага, ІМТ, імпедансометрія (Omron Body Composition Monitor BF 511), каліперометрія)
- Лабораторні дослідження (глюкоза, гликозильований гемоглобін, ліпідний спектр, кортизол, пролактин)
- Анкетування: шкала порушень сну за Міжнародною класифікацією, 3 видання, Американської Академії Медицини Сну, 2014; шкала денної сонливості Епворту; шкала якості життя SF-36 «Health Status Survey»
- Гемодинамічні показники: АТ, ЧСС
- Інструментальні методи: Сомночек (SOMNOcheck micro CARDIO, 2013)
- Методи математичної статистики за допомогою програмного забезпечення SPSS, версії 17.0 (Chicago, IL. США): описова статистика, дискримінантний аналіз, розрахунок відношення шансів, ANOVA тест

Міжнародної класифікації порушень сну, 3 видання, розробленої Американської Академією Медицини Сну, 2014

International Classification of Sleep Disorders-Third Edition

Highlights and Modifications

Michael J. Sateia, MD



Шкала денної сонливості Епворту

Використовуйте наступну шкалу для вибору найбільш підходящої цифри для кожної ситуації.

0 = ніколи б не задрімав

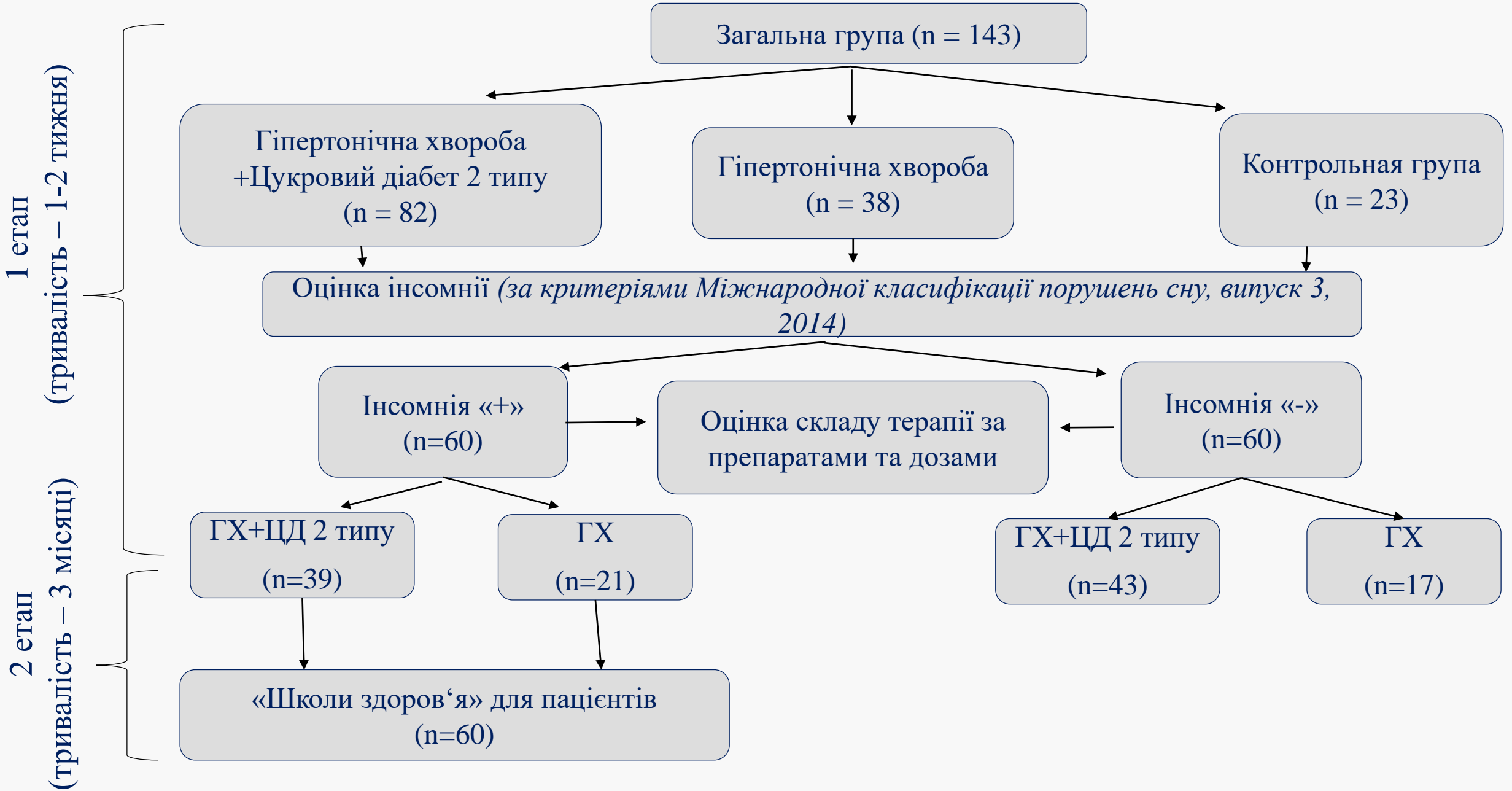
1 = є невеликий шанс задрімати

2 = є середня ймовірність задрімати

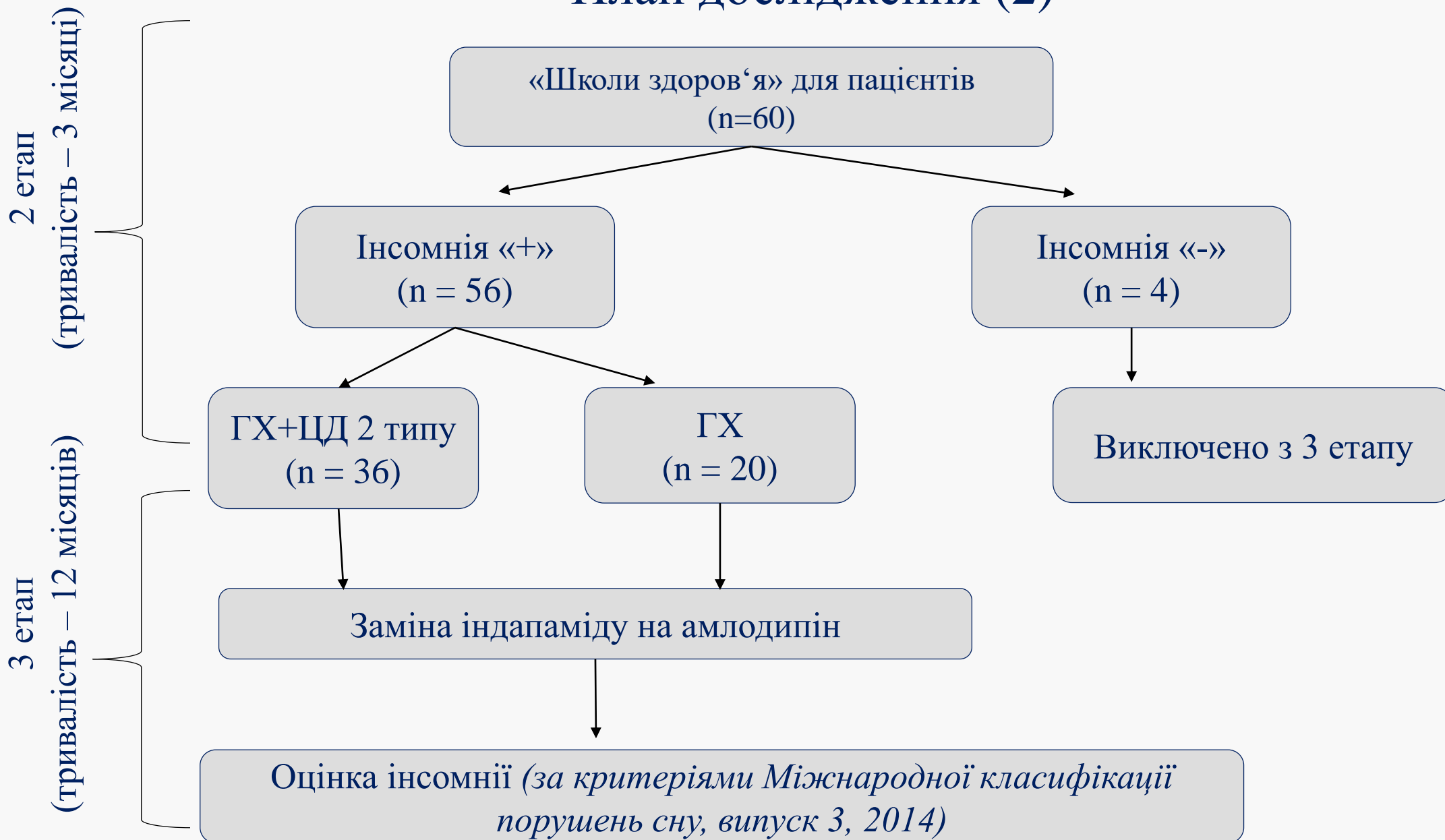
3 = є висока ймовірність задрімати

- Коли сиджу і читаю.
- Коли дивлюся телевизор.
- Коли сиджу і не виробляю ніяких активних дій в громадському місці (наприклад, в театрі, на зборах).
- Коли їду в машині як пасажир протягом години без перерви.
- Коли лежу днем і відпочиваю, якщо дозволяють обставини.
- Коли сиджу і з ким розмовляю.
- Коли спокійно перебуваю в тихому приміщенні після обіду (без алкоголю).
- У машині, якщо вона на кілька хвилин зупинилася.

План дослідження (1)

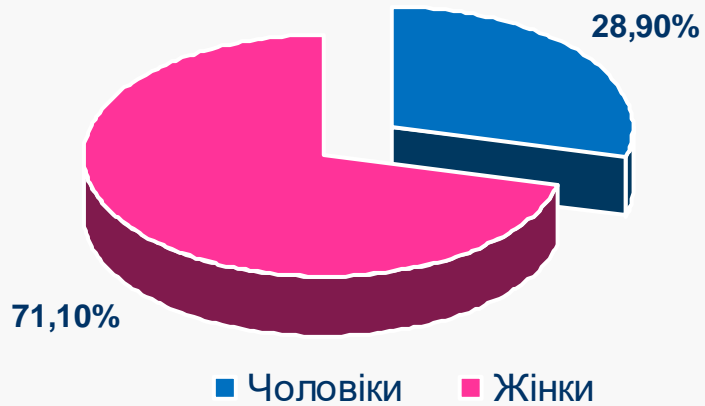


План дослідження (2)

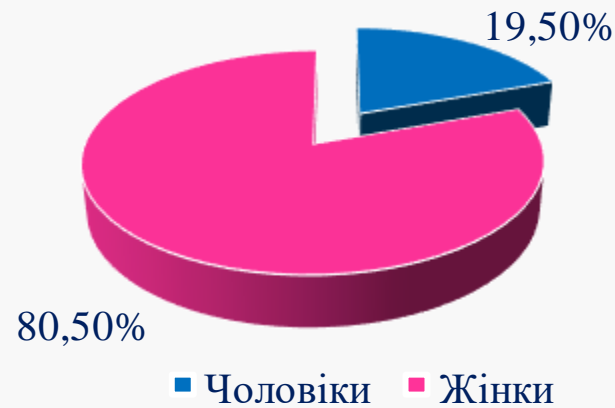


Клінічна характеристика обстежених груп

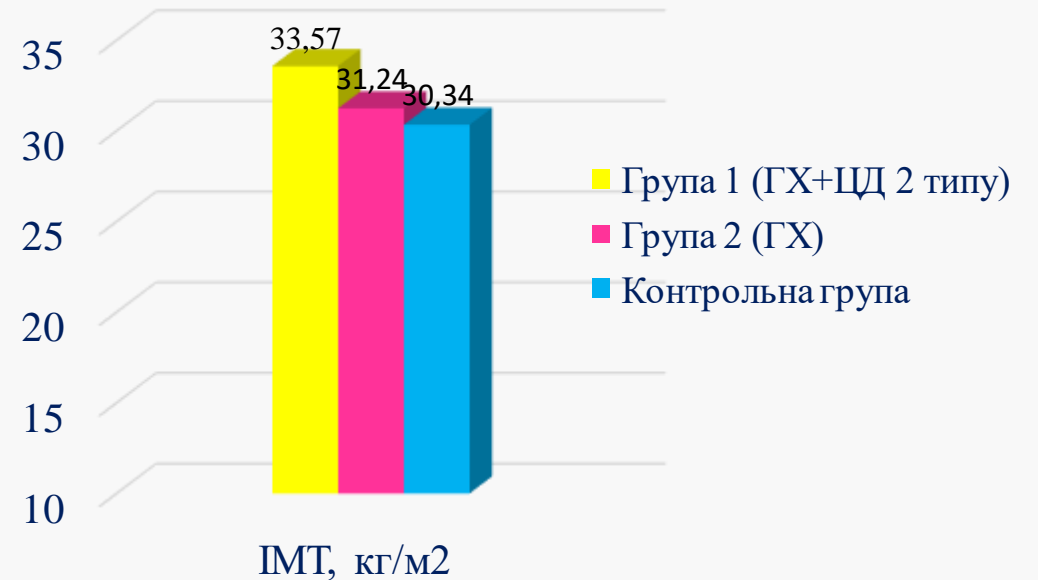
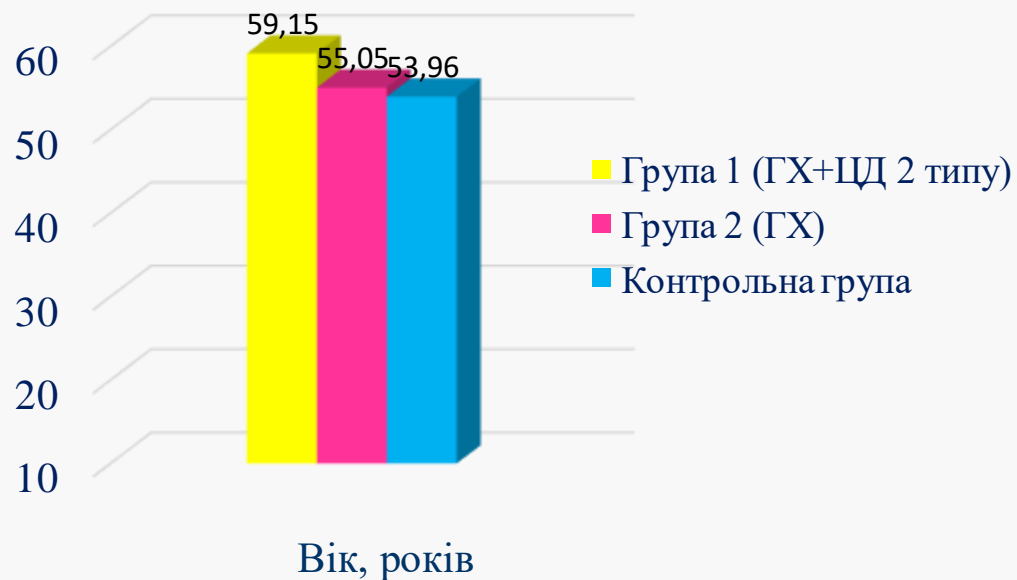
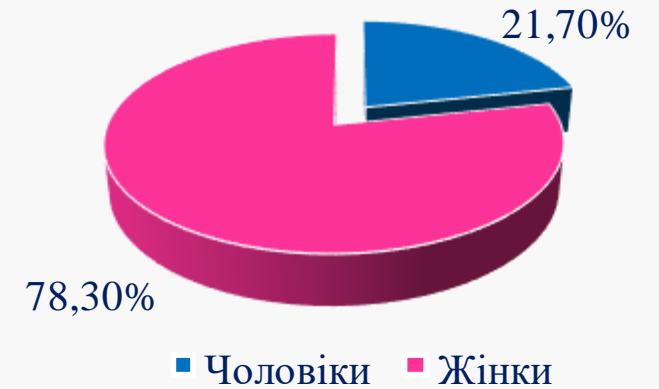
Розподіл пацієнтів за статтю
групи 1 (ГХ+ЦД 2 типу)



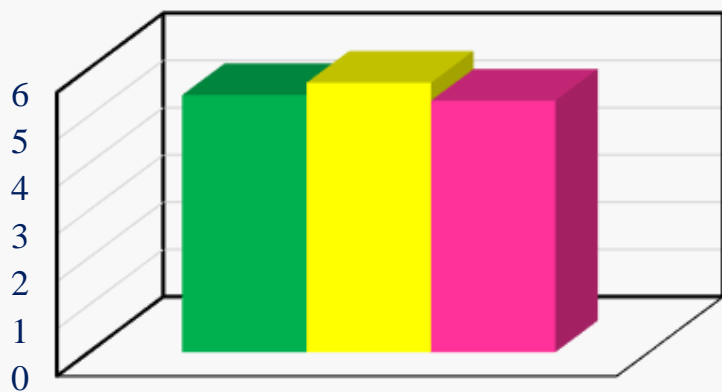
Розподіл пацієнтів за статтю
групи 2 (ГХ)



Розподіл пацієнтів за статтю
контрольної групи

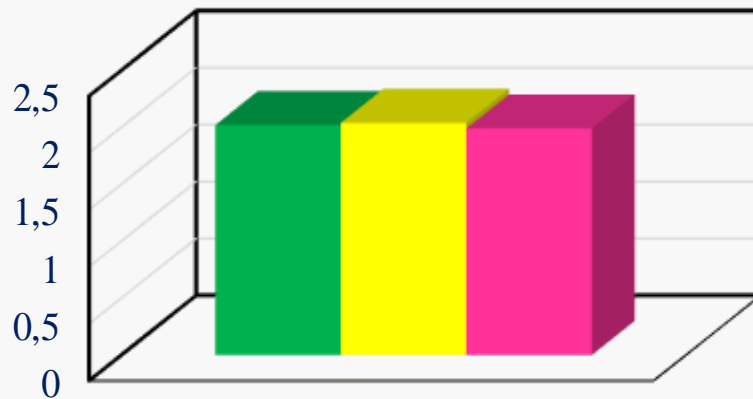


Показники ліпідного та вуглеводного обміну



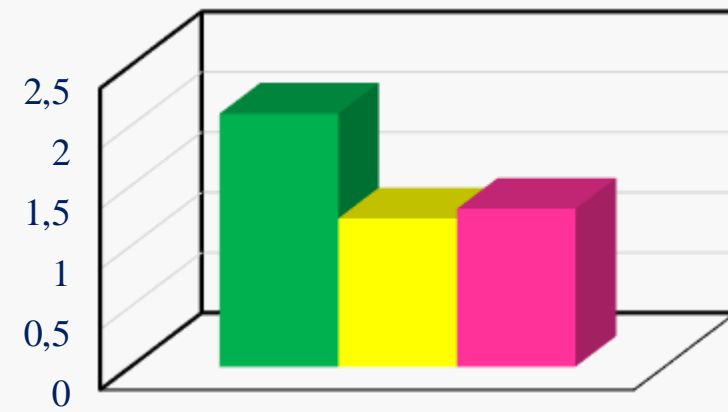
Загальний холестерин, ммоль/л

- Загальна група
- Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу)
- Група 2 (ГХ)



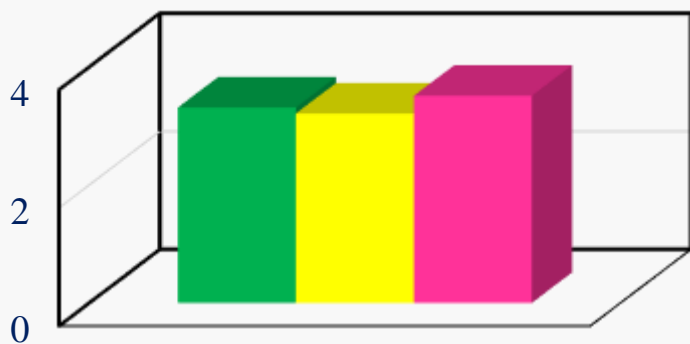
Тригліцериди, ммоль/л

- Загальна група
- Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу)
- Група 2 (ГХ)



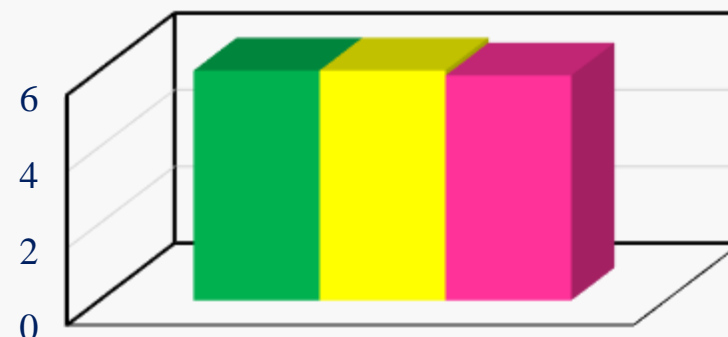
ЛПВЩ, ммоль/л

- Загальна група
- Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу)
- Група 2 (ГХ)



ЛПНЩ, ммоль/л

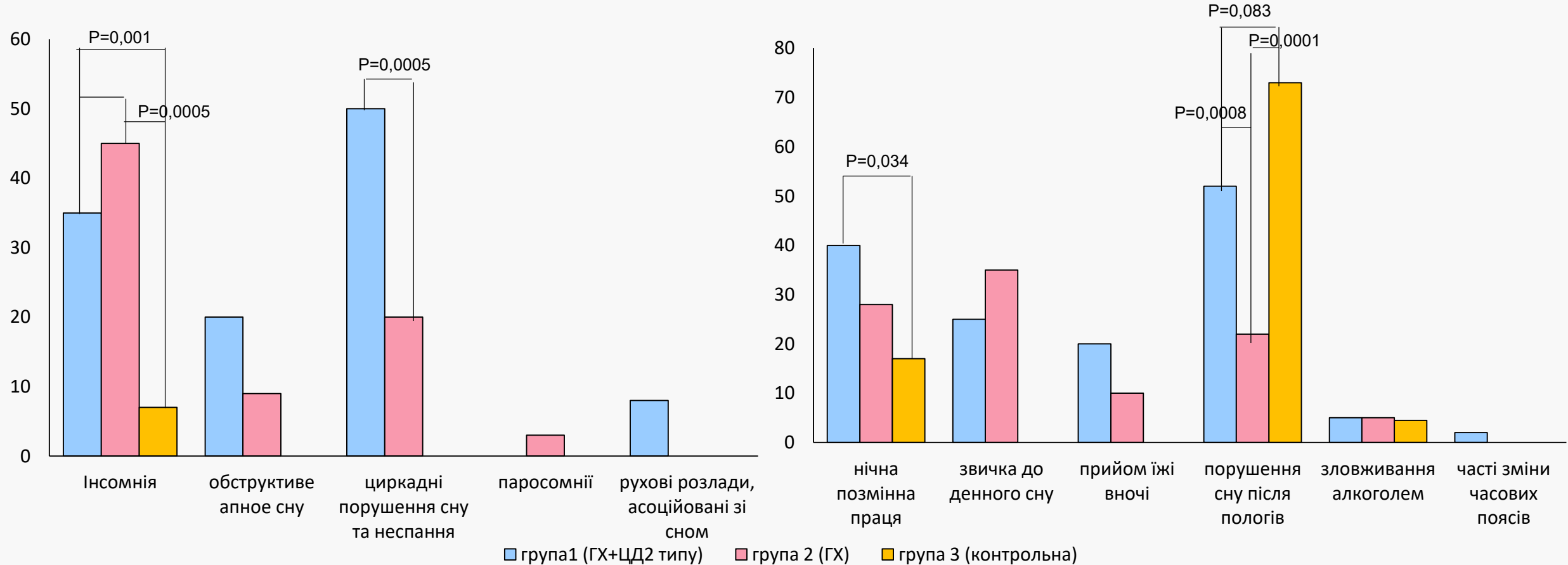
- Загальна група
- Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу)
- Група 2 (ГХ)



HbA1C, %

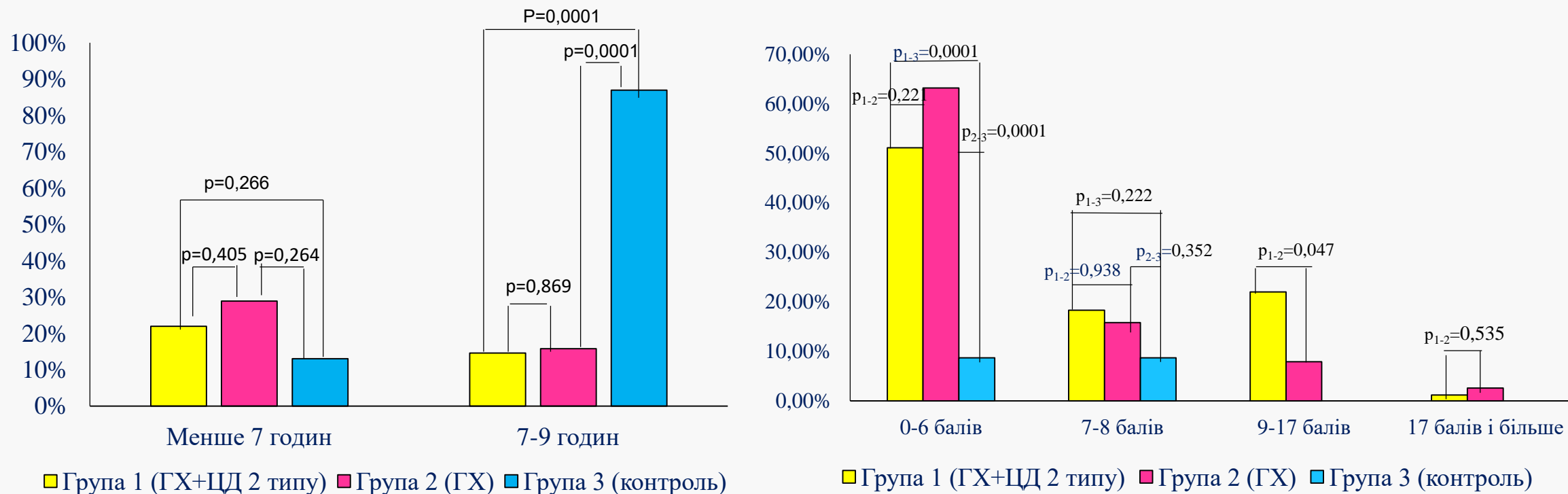
- Загальна група
- Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу)
- Група 2 (ГХ)

Порушення сну та їх факторів ризику в групах



Інсомнія достовірно частіше зустрічалась у пацієнтів досліджуваних груп у порівнянні з контрольною. При порівнянні порушень сну в групах 1 та 2 встановлено, що інсомнія достовірно частіше зустрічалась у пацієнтів з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби, тоді як циркадні порушення сну та бадьорості достовірно частіше зустрічались у пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу. Пацієнти з обструктивним апное сну були виключені з дослідження.

Тривалість сну та шкала денної сонливості Епворту

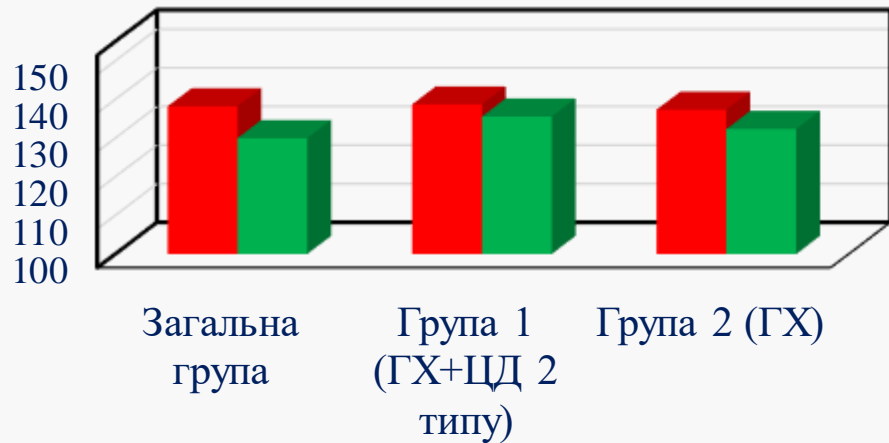


Виявлено, що більше 9 годин пацієнти не сплять в жодній з груп. Встановлено, що рекомендованої норми сну притримуються пацієнти контрольної групи достовірно більше ніж пацієнти на ізольовану гіпертонічну хворобу та при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу ($p_{1-3}=0,0001$, $p_{2-3}=0,0001$).

Пацієнти з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу мали достовірно більшу значну денну сонливість за шкалою Епворту у порівнянні з пацієнтами з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби ($p_{1-2}=0,047$) та групою контролю ($p_{1-3}=0,007$).

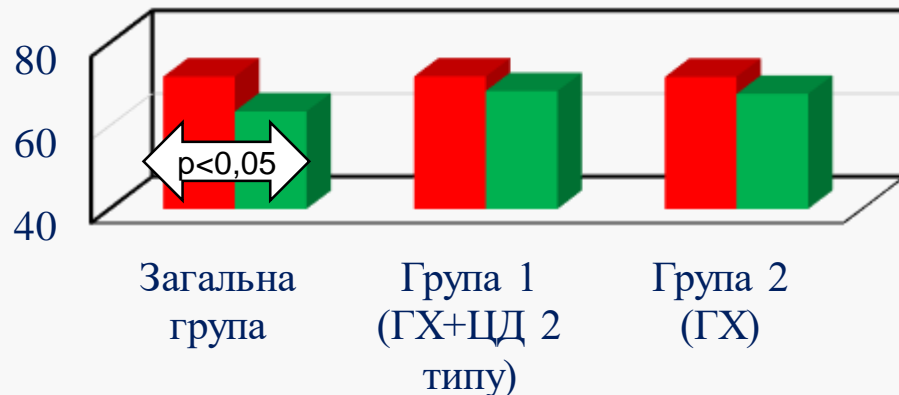
Гемодинамічні показники та показники якості життя в залежності від наявності інсомнії

САТ в залежності від наявності інсомнії



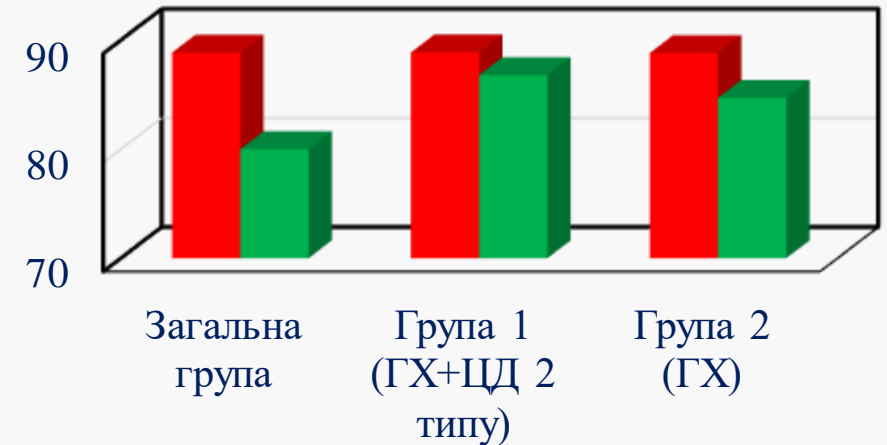
■ Інсомнія є ■ Інсомнії немає

Рівні ЧСС в залежності від наявності інсомнії



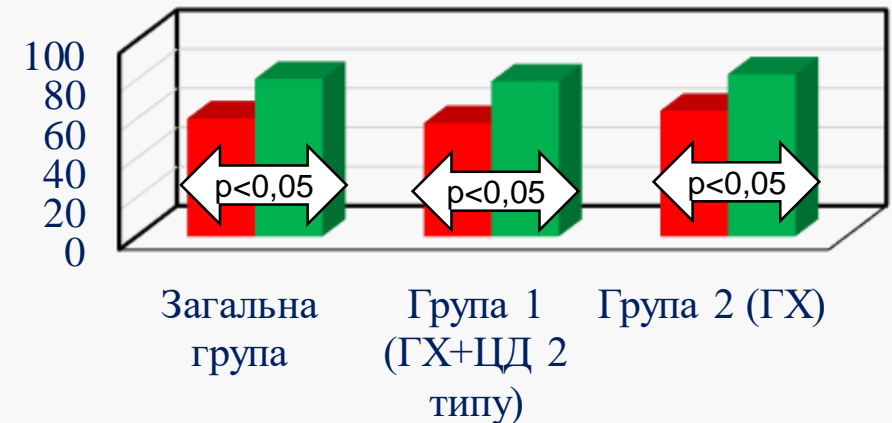
■ Інсомнія є ■ Інсомнії немає

ДАТ в залежності від наявності інсомнії



■ Інсомнія є ■ Інсомнії немає

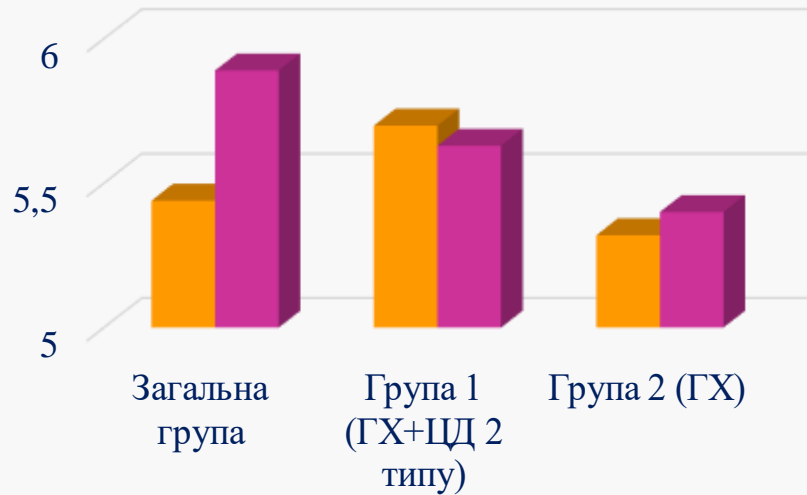
Якість життя в залежності від наявності інсомнії



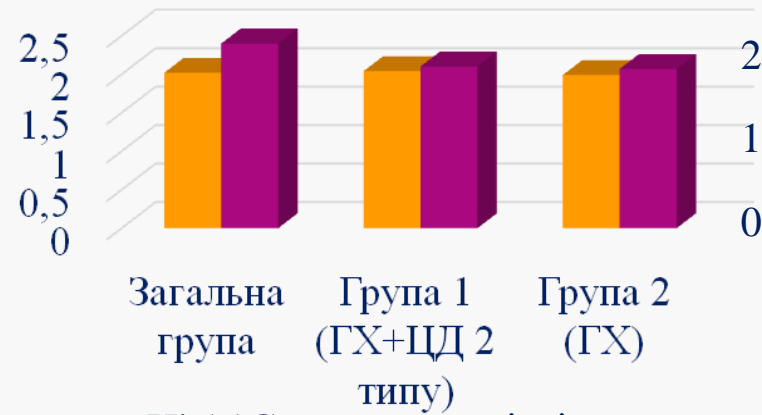
■ Інсомнія є ■ Інсомнії немає

Показники ліпідного та вуглеводного обмінів та якості життя в залежності від наявності циркадних порушень сну

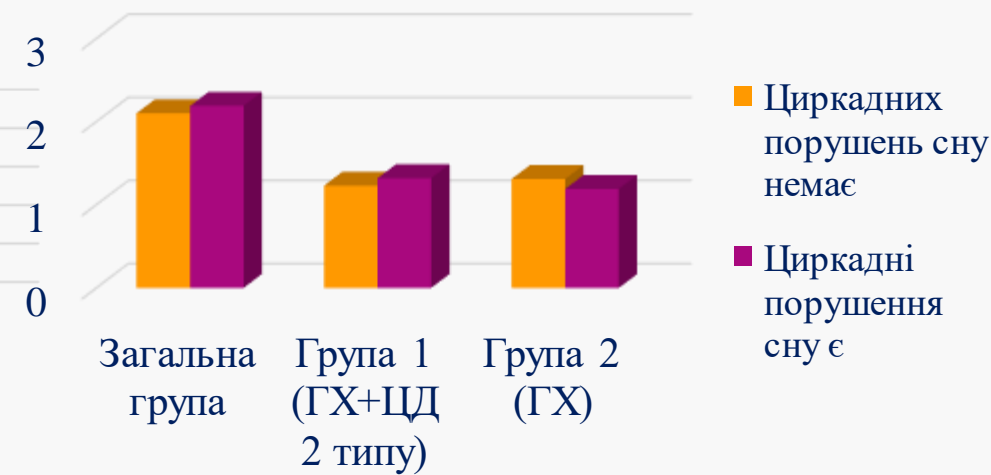
Загальний холестерин в залежності від наявності циркадних порушень сну



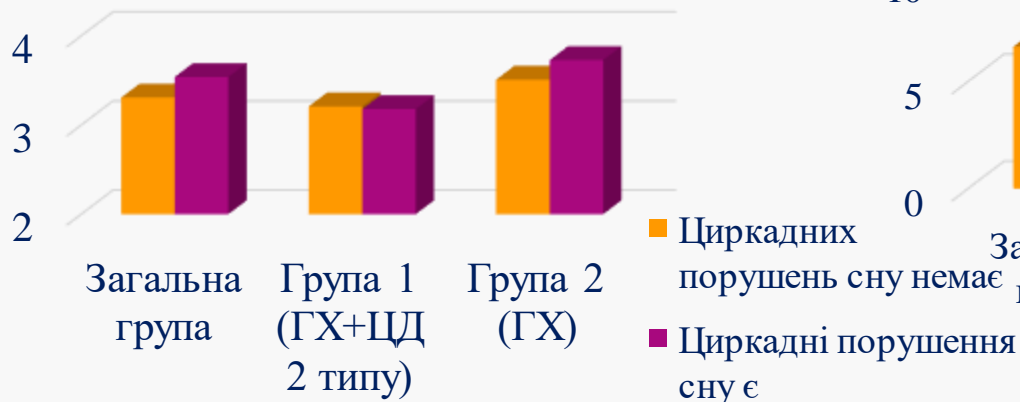
Тригліцериди в залежності від наявності циркадних порушень сну



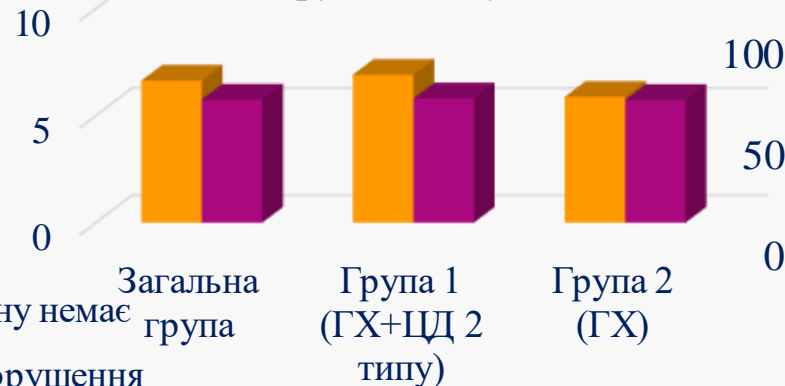
ЛПВЩ в залежності від наявності циркадних порушень сну



ЛПНЩ в залежності від наявності циркадних порушень сну



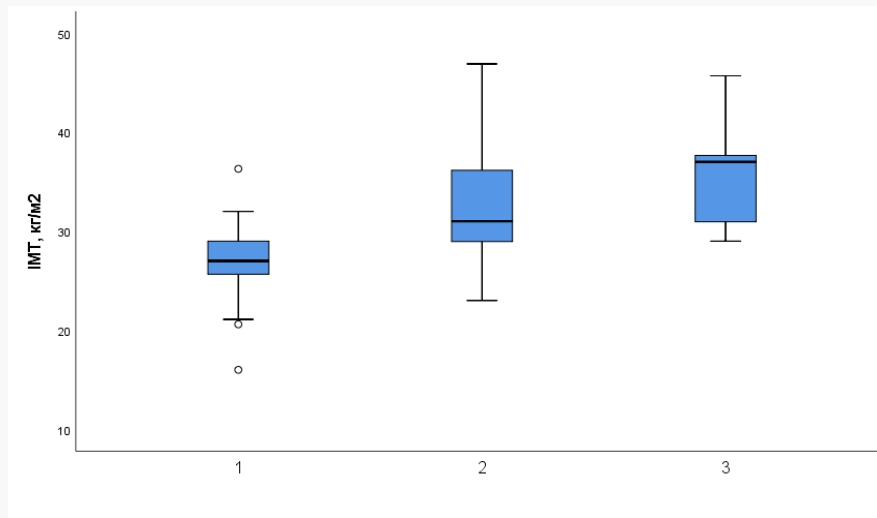
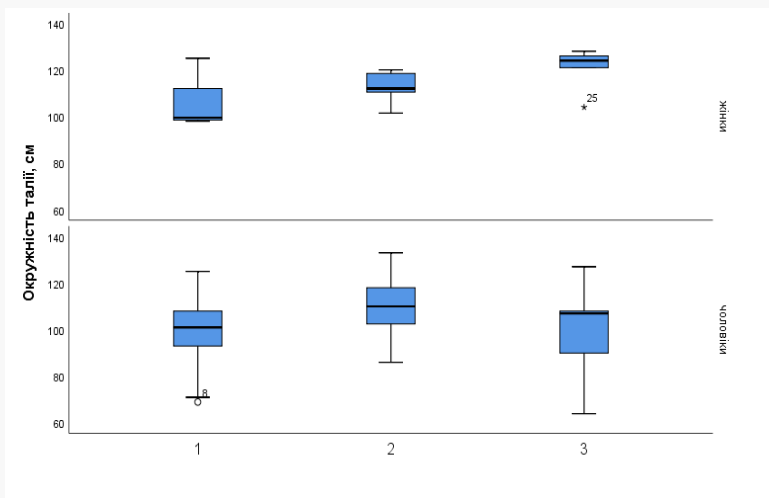
НbA1C в залежності від наявності циркадних порушень сну



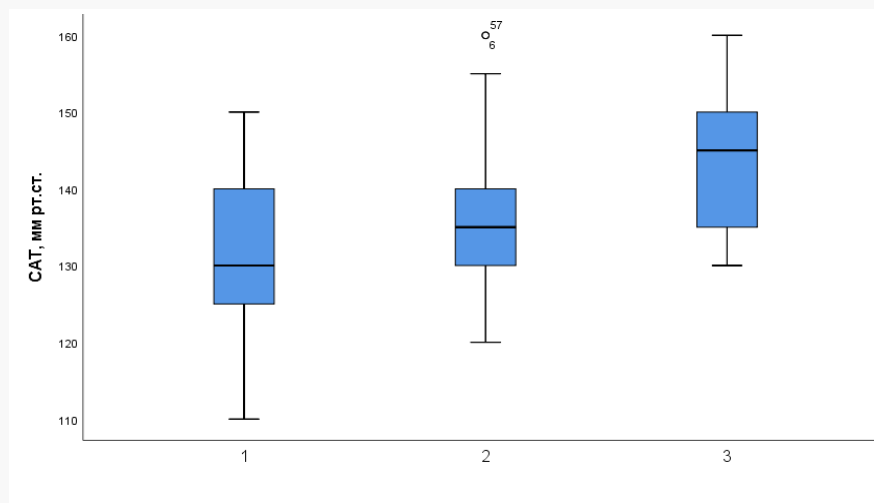
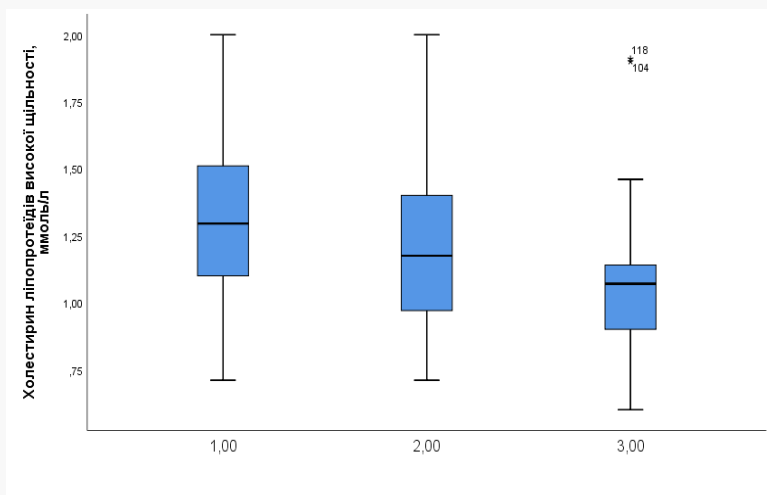
Якість життя в залежності від наявності циркадних порушень сну



Антропометричні, гемодинамічні та біохімічні показники в залежності від ступеню денної сонливості за шкалою Епворту



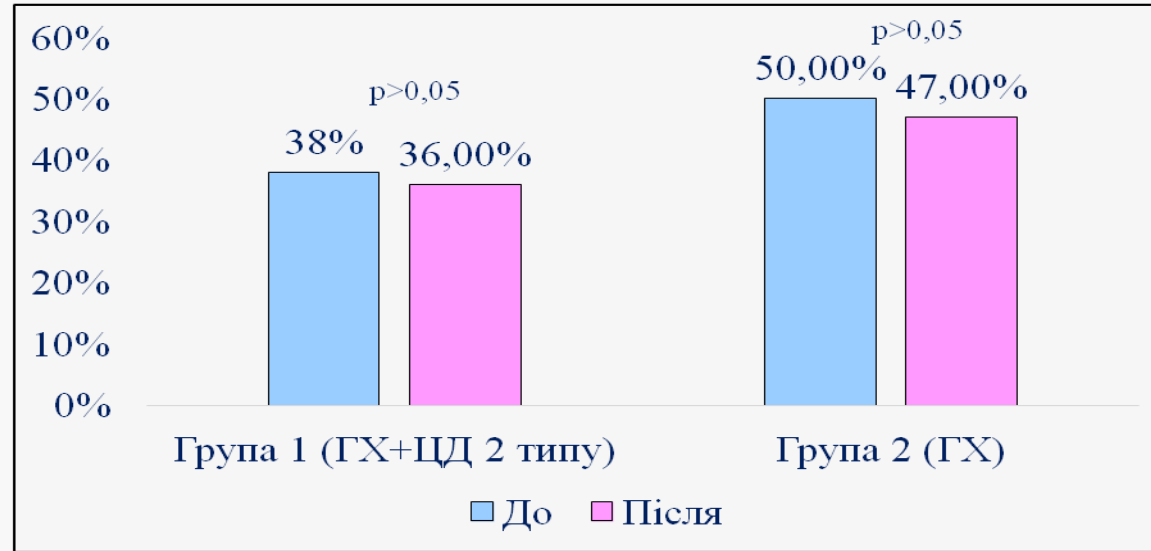
1 – не має денної сонливості (до 6 балів); 2 – помірна денна сонливість (7-8 балів);
3 - тяжка денна сонливість (більше 9 балів)



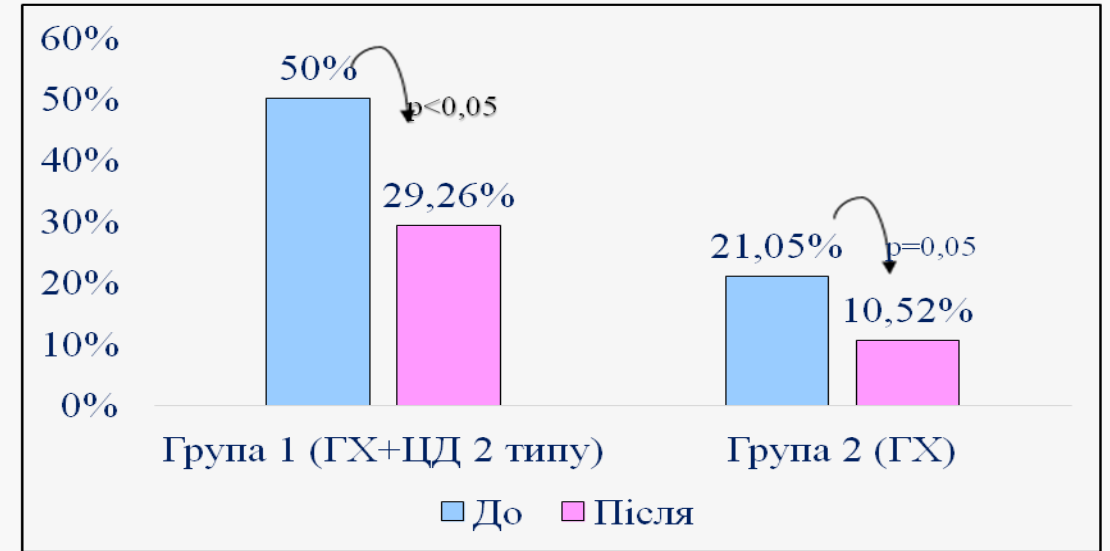
Встановлено, що в залежності від важкості денної сонливості вірогідно відрізнялись тільки рівні систолічного артеріального тиску, холестерину ЛПВЩ, індекс маси тіла та окружність талії.

Результати 2 етапу дослідження – немедикаментозної корекції. Вплив навчання в «Школах для пацієнтів» на якість сну та якість життя

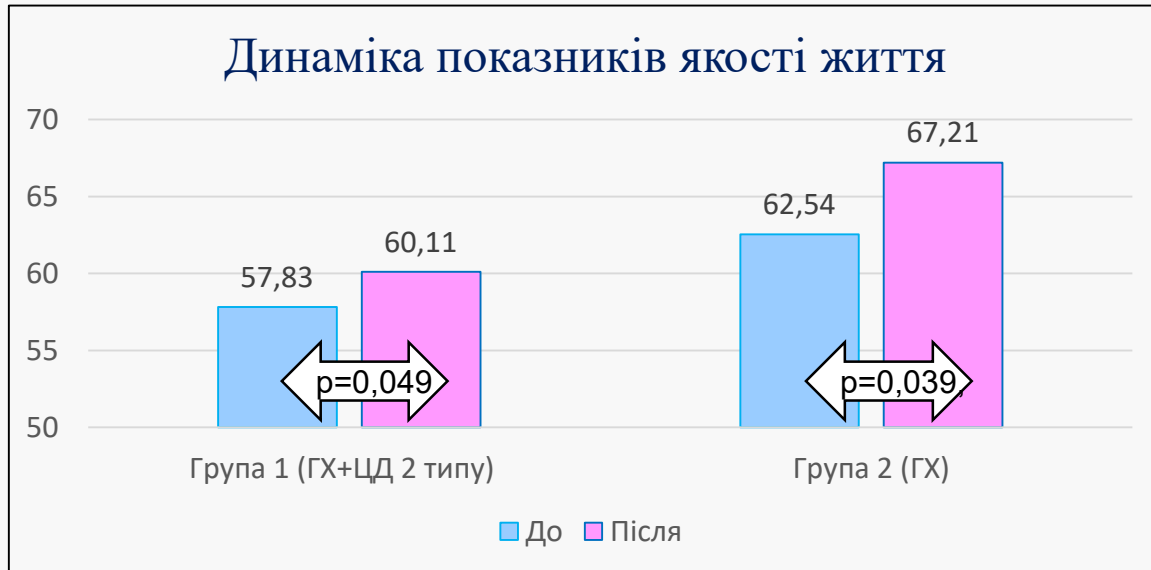
Динаміка інсомнії



Динаміка циркадних порушень сну на бадьорості

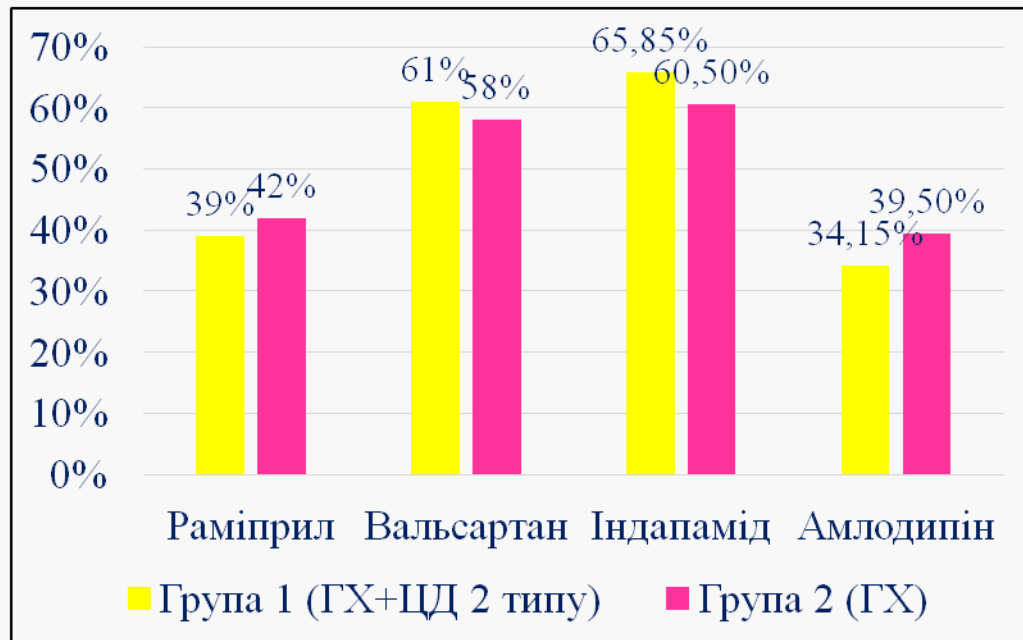
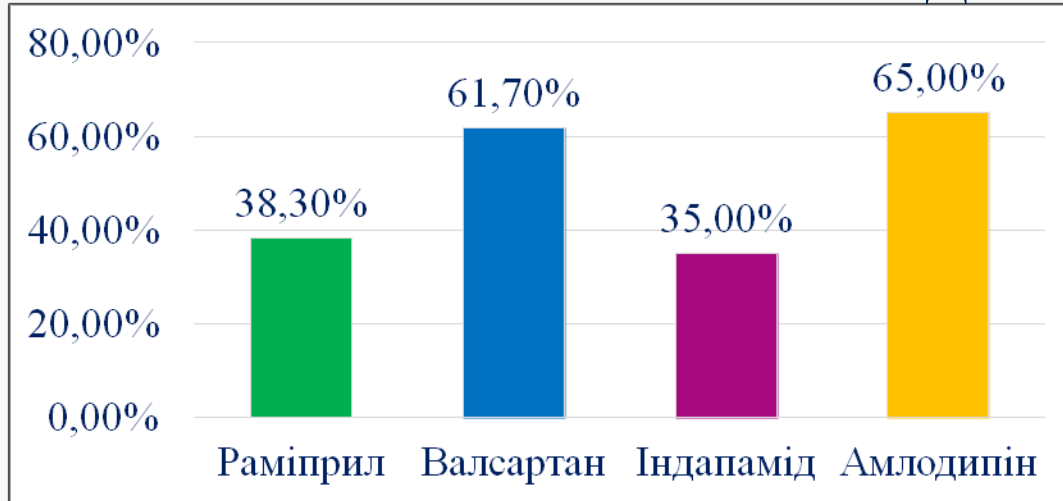


Динаміка показників якості життя



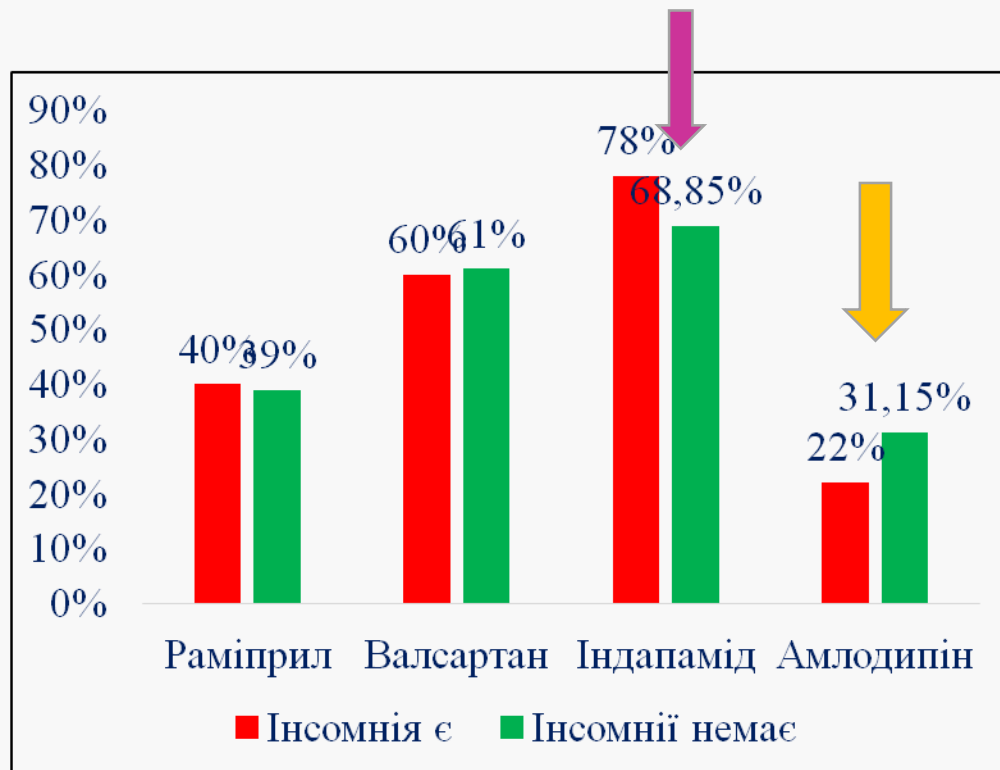
Після навчання на протязі 3 місяців в «Школах здоров'я» для пацієнтів достовірно знизилась кількість пацієнтів з циркадними порушеннями сну та неспання. Хоча на рівень інсомнії навчання в «Школах здоров'я» не вплинуло. Також було встановлене достовірне покращення якості життя після завершення навчання.

Терапія досліджуваних пацієнтів на етапі включення до дослідження

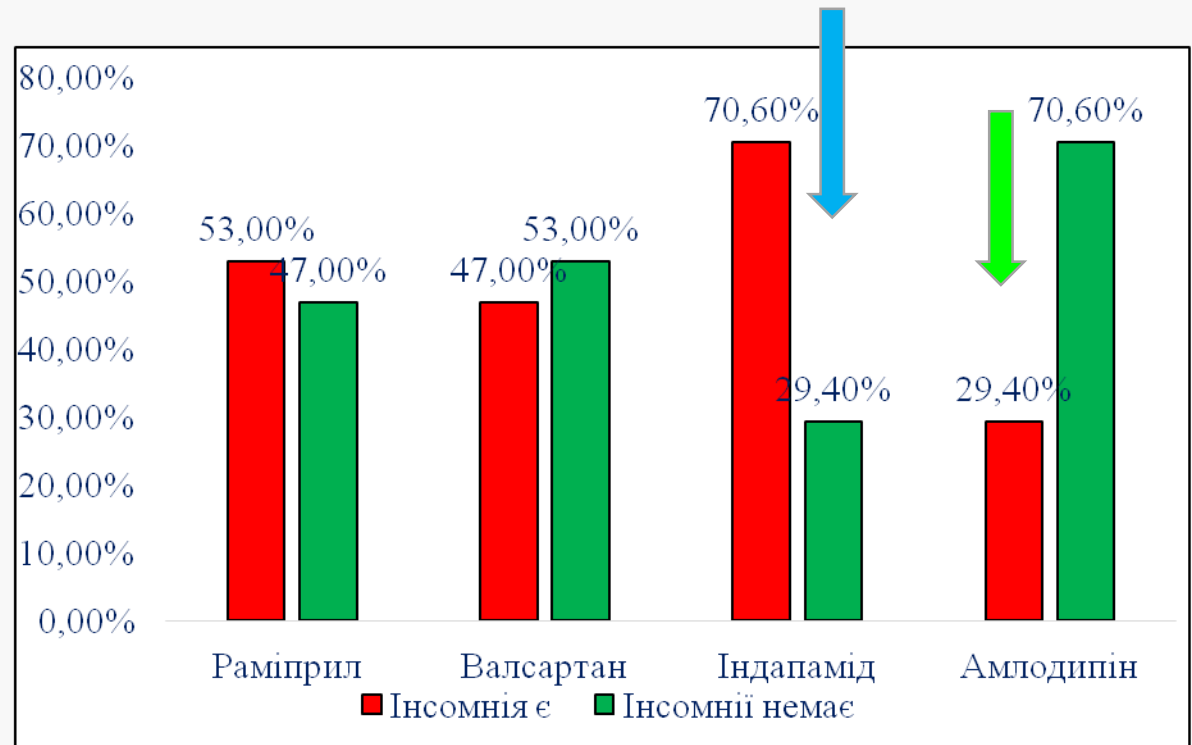


Препарат та його доза	ГХ+ЦД 2 типу (n=82) (група 1)	ГХ (n=38) (група 2)	p
Раміприл, мг	8,64±2,34	6,67±2,73	0,450
Валсартан, мг	272,68±98,57	268±88,41	0,904
Індапамід, мг	2,25±1,02	2,38±1,75	0,940
Амлодипін, мг	6,05±2,30	6,0±2,64	0,946
Аторвастатин, мг	22,52±10,95	22,92±9,99	0,319
Метформін, мг	1350,0±732,9 0	0	0,0005

Терапія та інсомнія



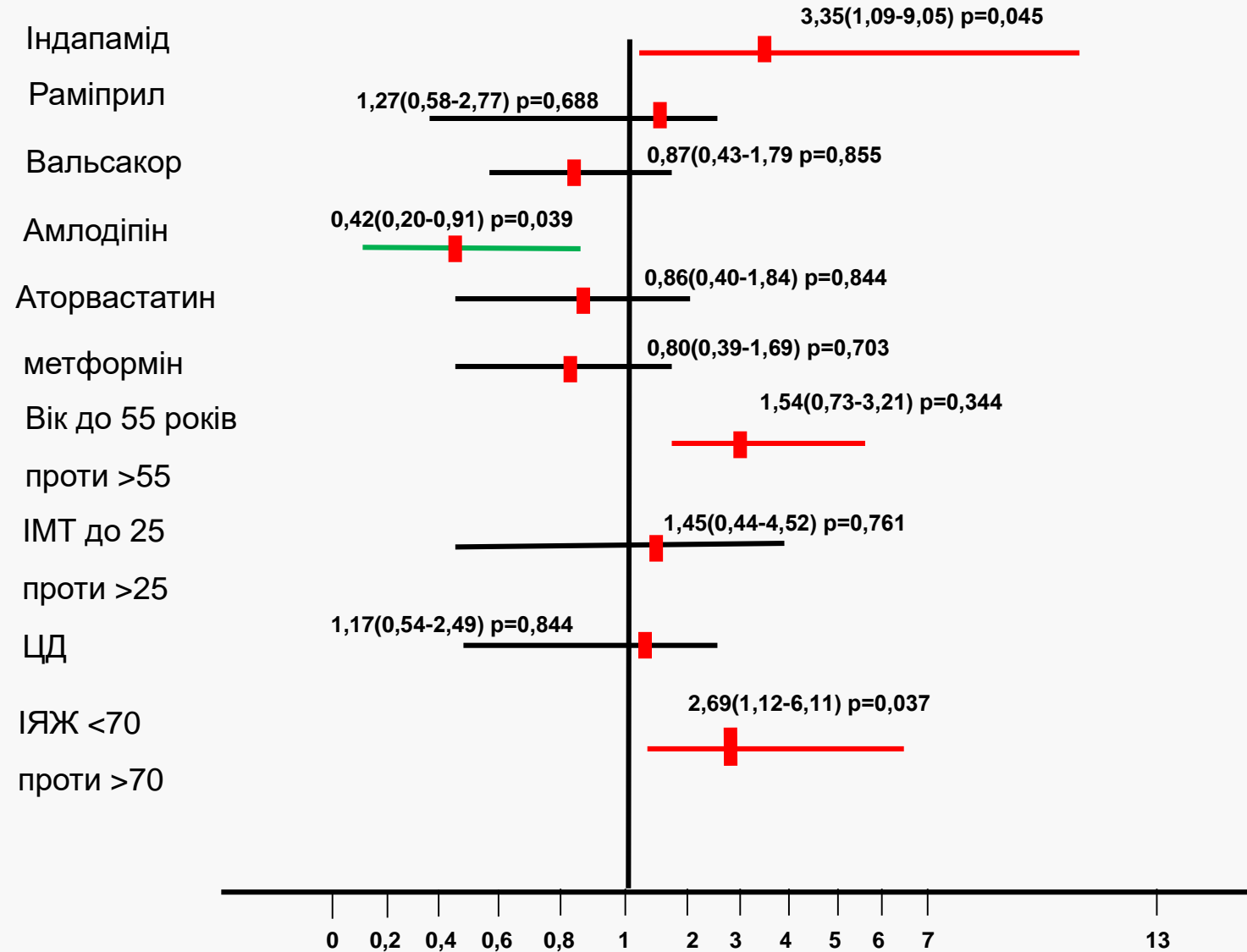
Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу)



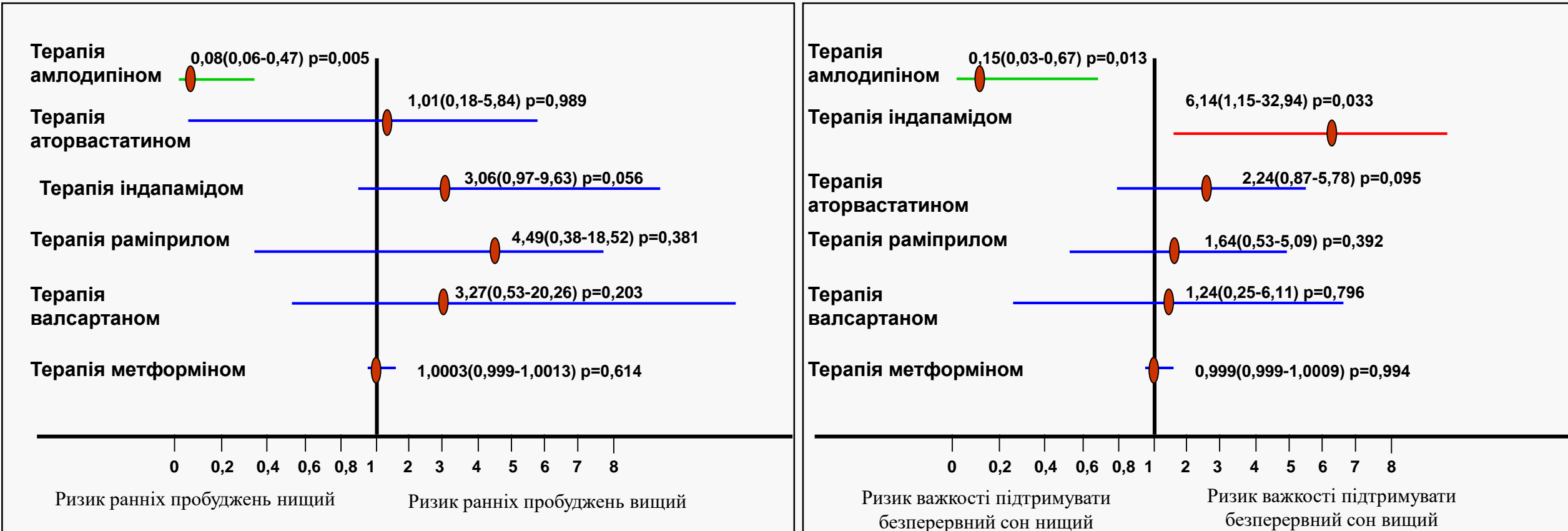
Група 2 (ГХ)

Встановлено, що серед досліджуваних пацієнтів, що отримували амлодипін, рідше діагностувалась інсомнія.

Фактори, що впливають на розвиток інсомнії

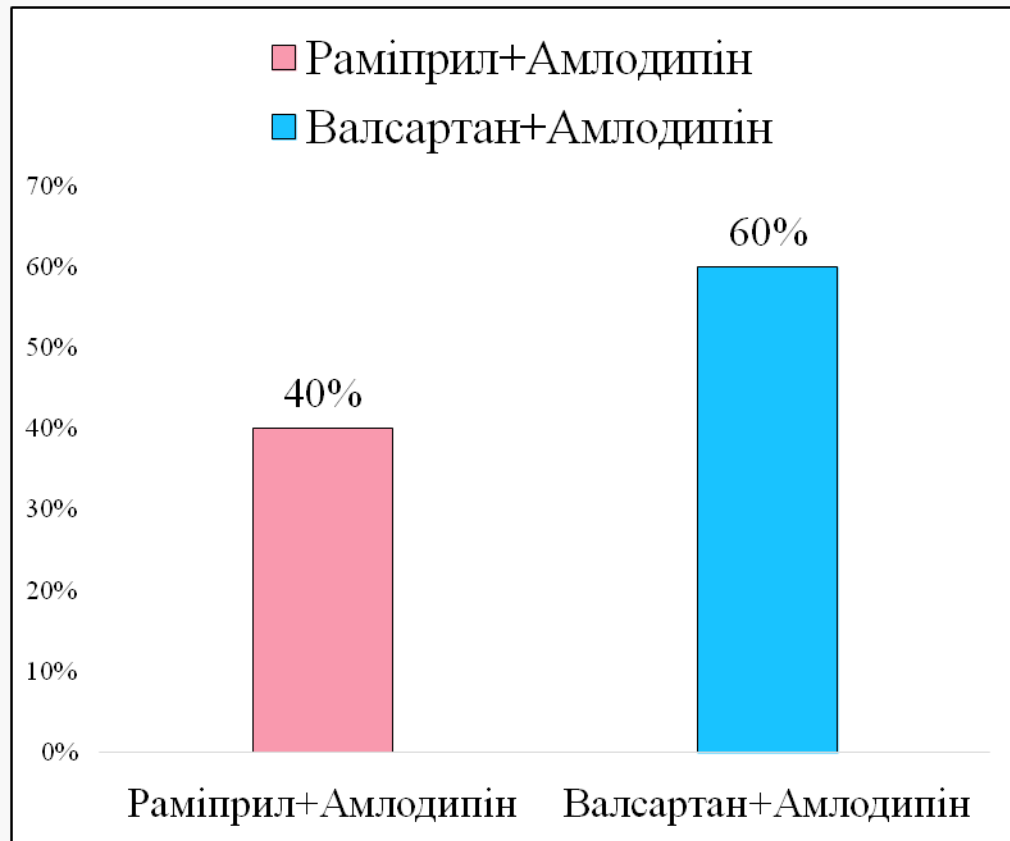


Вплив антигіпертензивної терапії на частоту зустрічаємості пробуджень раніше запланованого часу та важкості підтримувати безперервний сон

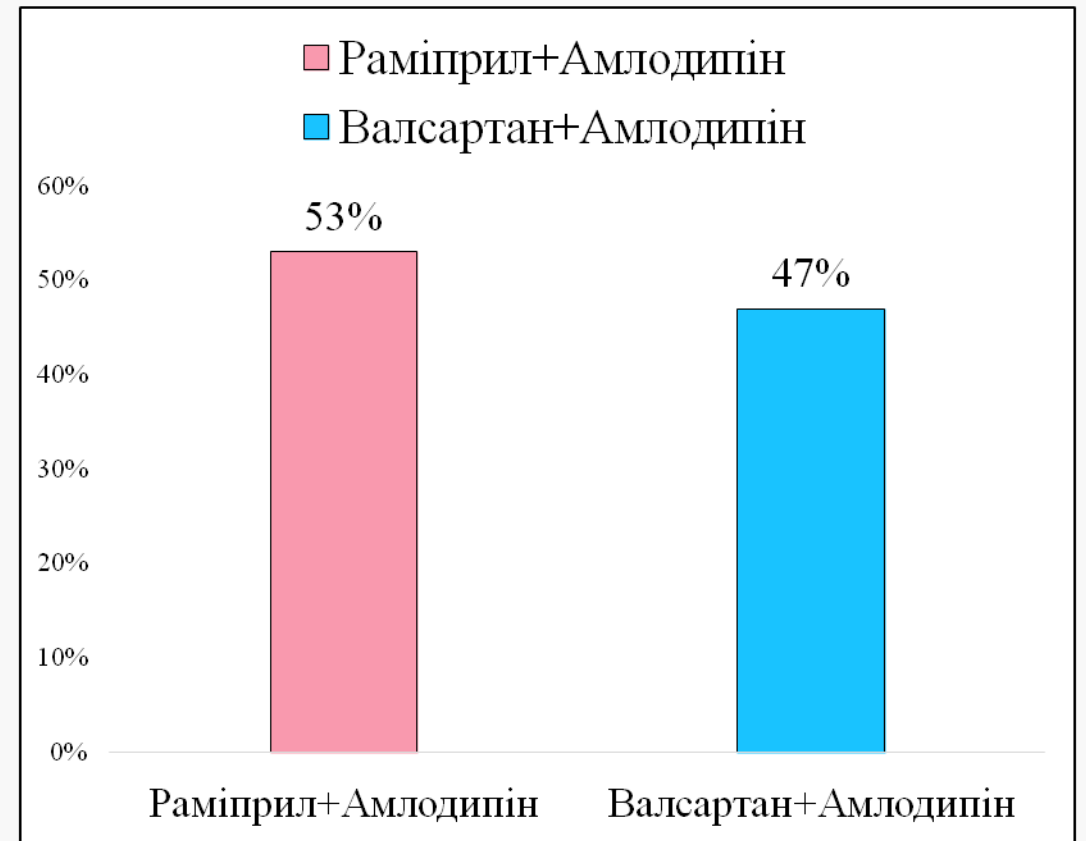


Прийом амлодипіну асоційований з меншою частотою розвитку ранніх пробуджень та важкості підтримувати безперервний сон. Тоді як прийом індапаміду достовірно підвищує ризик важкості підтримувати безперервний сон.

Склад антигіпертензивної терапії після заміни індапаміду на амлодипін



Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу)

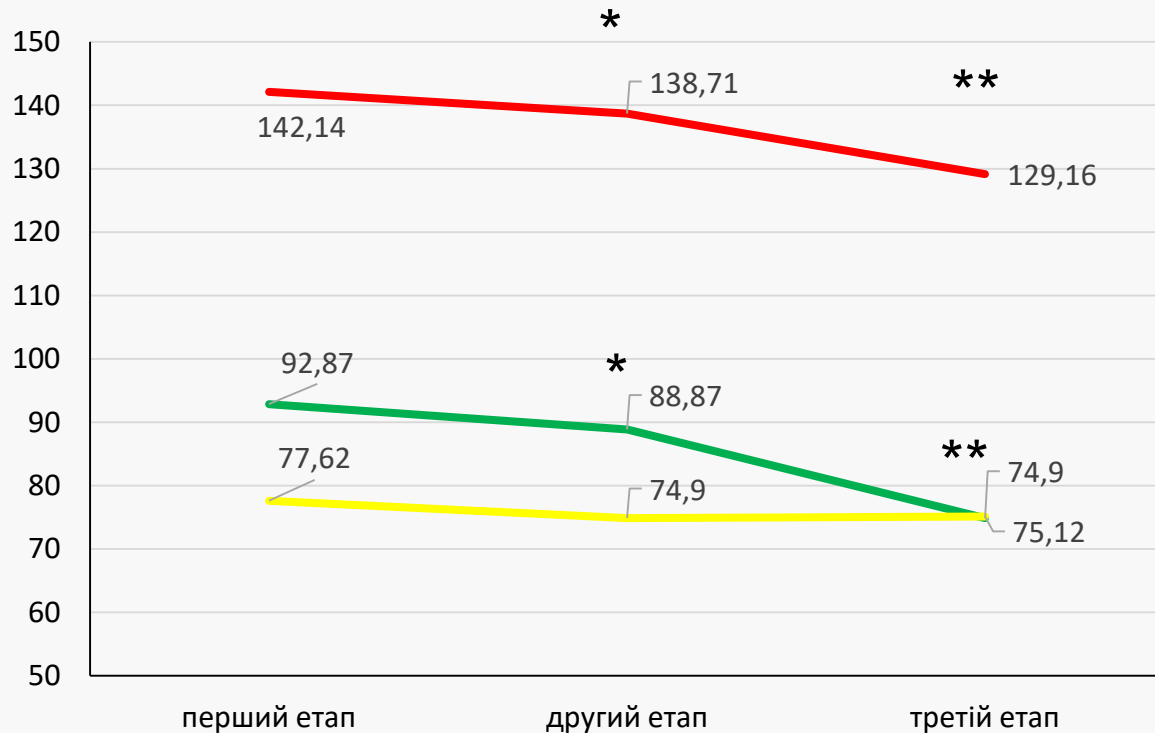


Група 2 (ГХ)

Результати 3 етапу дослідження – заміни індапаміду на амлодипін

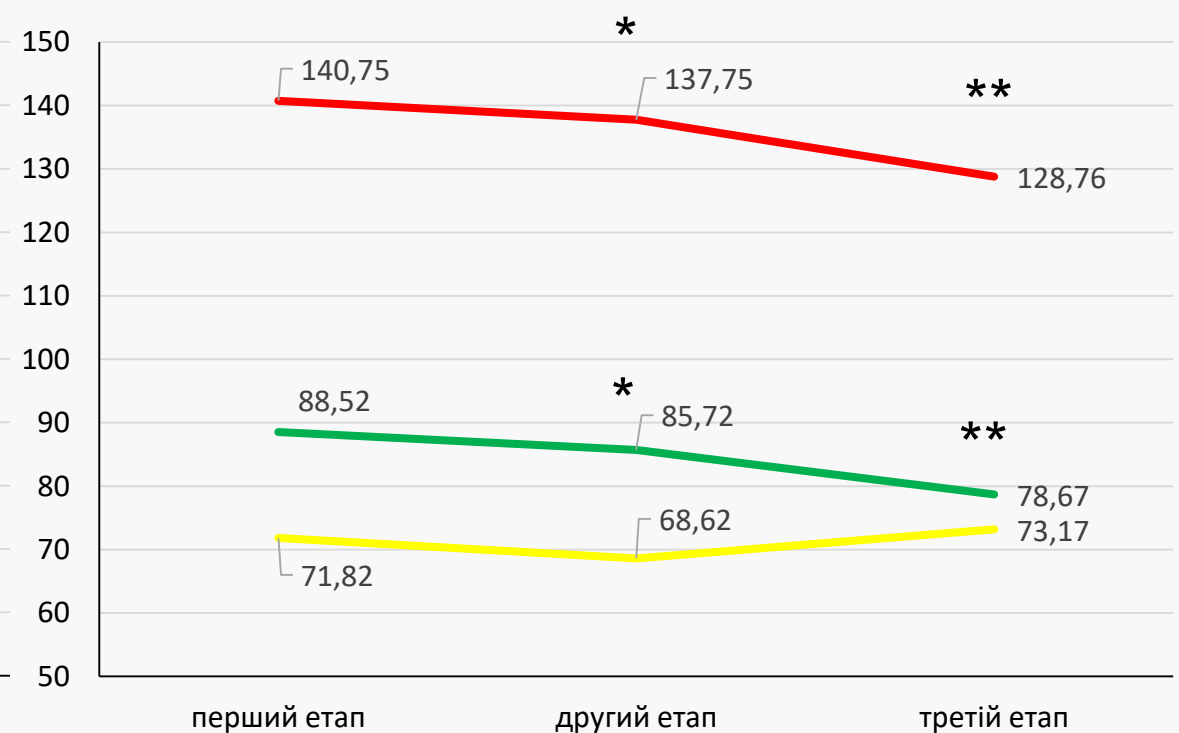
Динаміка гемодинамічних показників

ГХ+ЦД 2 тип



— САД, мм рт.ст — ДАТ, мм рт.ст — ЧСС, за 1 хв

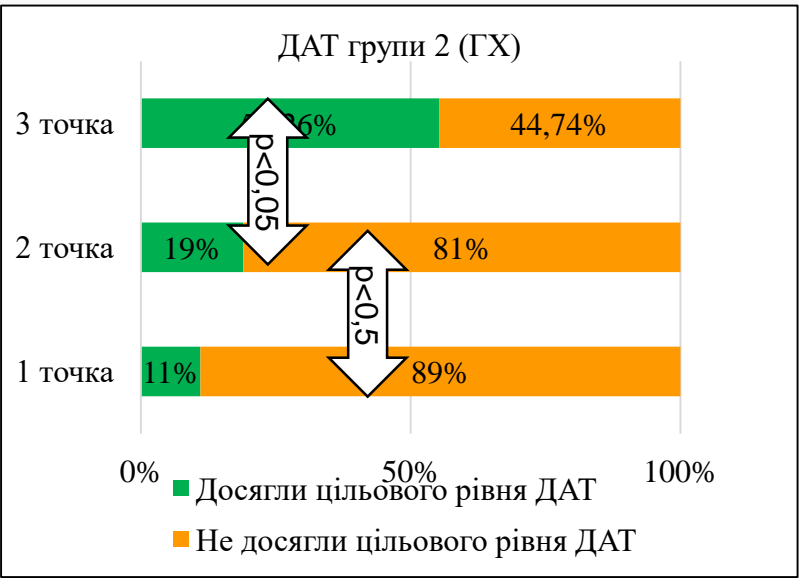
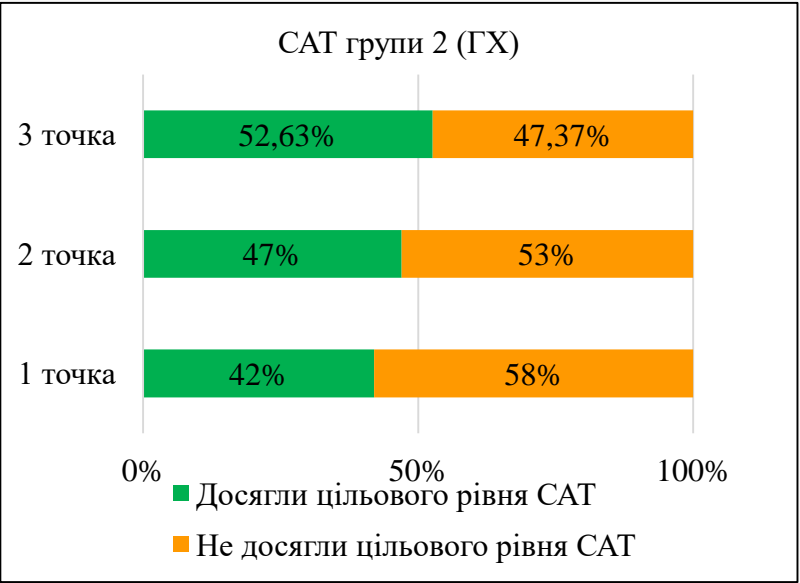
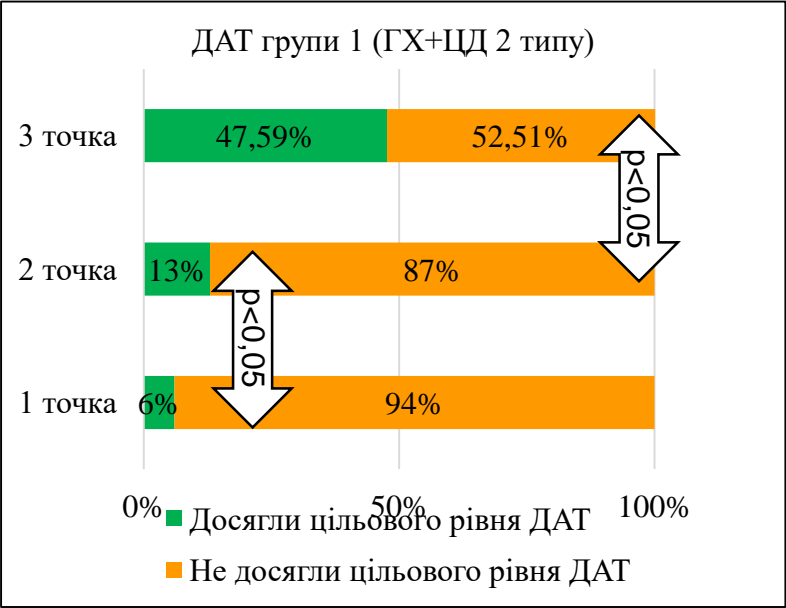
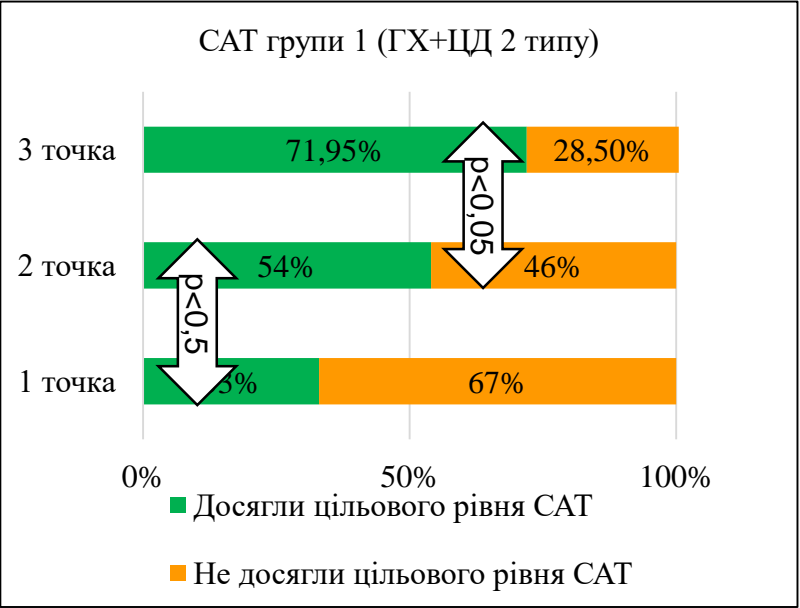
ГХ



— САД, мм рт.ст — ДАТ, мм рт.ст — ЧСС, за 1 хв

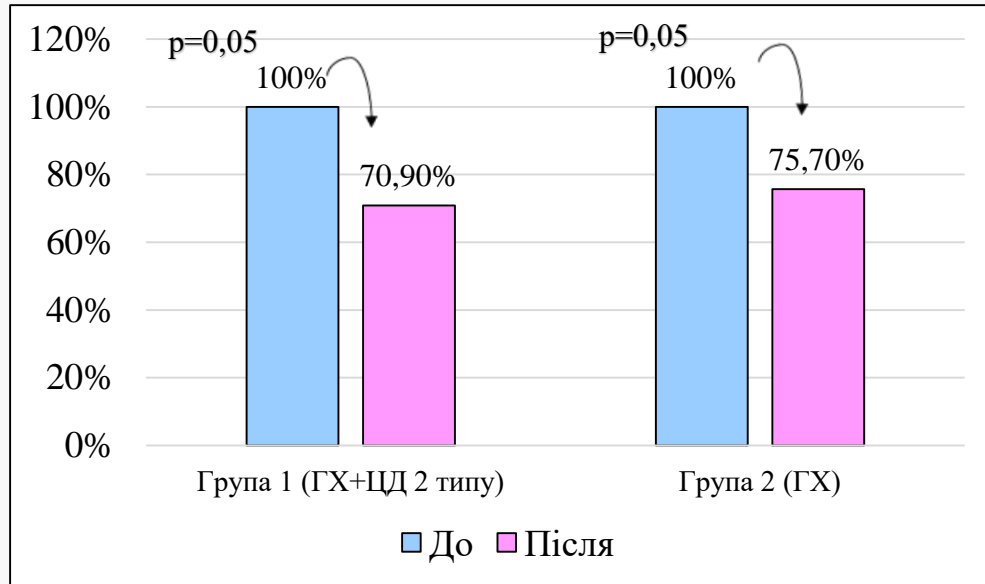
* - $p < 0,01$ між першим і другим етапами; ** - $p < 0,01$ між другим і третім етапами

Доля пацієнтів з цільовим рівнем АТ на різних етапах дослідження

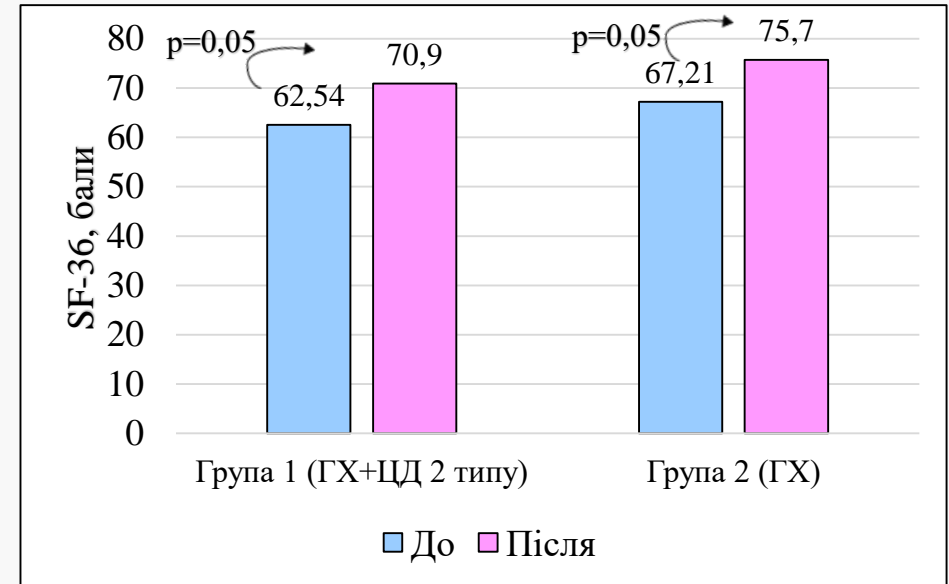


Результати 3 етапу дослідження – заміни індапаміду на амлодипін на якість сну та якість життя

Динаміка інсомнії



Динаміка показників якості життя



Через 12 місяців після заміни індапаміду на амлодипін достовірно знизились прояви інсомнії зі 100% до 70,9% в групі ГХ та зі 100% до 75,7% в групі ГХ та ЦД 2 типу та достовірно покращилась якість життя.

Алгоритм корекції порушень сну

Порушення сну у пацієнтів з ГХ або ГХ+ЦД 2 типу

Циркадні порушення
сну та неспання

Навчання в «Школах здоров'я»:

- Необхідність засинати та прокидатись в один і той самий час
- Не використовувати гаджети за 1 годину до сну
- Уникати прийому їжі за 2 години до сну (у тому числі тваринних жирів та вуглеводів)
- Спати без світла або при жовтому світлі
- Добре провітрювати приміщення

Інсомнія

Початок антигіпертензивної
терапії з комбінації
іАПФ/БРА та амлодипіну

Більш ретельне
спостереження:
часті візити

Обструктивне
апноє сну

Дія згідно зі
стандартного
протоколу:

- Зниження ваги
- Використання
CPAP-терапії

Висновки

1. Виявлена частота порушень сну у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу та ізольованим перебігом ГХ у порівнянні з контрольною групою. У пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу інсомнія зустрічалась у 37,8% пацієнтів, обструктивне апное сну – у 18,3%, циркадні порушення сну та неспання – у 50%, рухові розлади, асоційовані зі сном – у 6,1%. В групі пацієнтів з ізольованим перебігом ГХ інсомнія зустрічалась у 44,7% пацієнтів, обструктивне апное сну – у 7,9%, циркадні порушення сну та неспання – у 21,1%, парасомнії – у 2,6% пацієнтів. Підвищення рівню ЧСС було асоційовано з симптомами безсоння групи поєданого перебігу ГХ та ЦД 2 типу у порівнянні з пацієнтами, що не мали безсоння цієї ж групи ($p=0,05$). Встановлено, що хворі на ГХ та при її поєднанні з ЦД 2 типу з симптомами безсоння мали достовірно нижчі показники холестерині ЛПВЩ ($p=0,02$). Також виявлена асоціація між показниками денної сонливості за шкалою Епворту та САТ ($p=0,05$), холестеринном ЛПВЩ ($p=0,05$), ІМТ ($p=0,01$) та окружністю талії ($p=0,04$).
2. Терапія амлодипіном позитивно впливала на здібність підтримувати безперервний сон у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу ($p=0,005$, OR, 0,08; 95% ДІ, 0,015-0,47). Терапія індапамідом ($p=0,005$, OR, 3,06; 95% ДІ, 0,97-9,63) мала достовірно негативний вплив на якість сну у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу.
3. Немедикаментозна терапія, а саме навчання в «Школах здоров'я» для пацієнтів достовірно знижувала частоту циркадних порушень сну з 50% до 29,26% у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу ($p=0,05$) та з 21,05% до 10,52% у пацієнтів з ізольованою ГХ ($p=0,05$).
4. Заміна індапаміду на амлодипін призводила до зниження проявів інсомнії зі 100% до 70,9% в групі ГХ та зі 100% до 75,7% в групі ГХ та ЦД 2 типу. Також заміна індапаміду на амлодипін призводила до зниження артеріального тиску та якості життя в обох досліджуваних групах.