

АНОТАЦІЯ

Буряковська О.О. «Оптимізація терапії гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом на підставі корекції порушень сну» - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» 2021.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків, 2021.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі сучасної внутрішньої медицини – підвищенню ефективності лікування гіпертонічної хвороби (ГХ) в поєднанні з цукровим діабетом другого (ЦД) типу у пацієнтів з порушеннями сну. Актуальність проблеми обумовлена широкою розповсюдженістю всіх трьох станів та їх взаємообтяжуючим перебігом. За даними Non-communicable Diseases Risk Factor Collaboration group на гіпертонічну хворобу страждають до 35-45% дорослого населення в світі. За даними тієї же дослідницької групи на цукровий діабет другого типу страждають більше 9% населення, а в країнах з низьким соціально-економічним статусом цей показник може досягати до 25%. Порушення сну є однією з найбільш частих некардіальних скарг серед пацієнтів цих груп. Так, за даним Taylor D.J. et al 40% пацієнтів з встановленими захворюваннями серцево-судинної системи мають проблеми з якістю або тривалістю сну (Taylor D.J., Mallory L.J., Lichstein K.L., 2007). Порушення сну представляють собою гетерогенну групу станів, до якої належить безсоння (інсомнія), порушення циркадного ритму сну, синдром нічного апное, порушення сну центрального генезу. Якщо роль синдрому нічного апное у формуванні гіпертензії, ожиріння, цукрового діабету другого типу доведена в великій кількості робіт, то досліджень присвячених інсомнії, або циркадним

порушенням сну в літературі представлено недостатньо. Хоча, роль безсоння, як фактора ризику гіпертонічної хвороби продемонстрована рядом авторів. Fernandez-Mendoza J et al. встановили, що інсомнія є незалежним фактором ризику розвитку гіпертонічної хвороби (Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Liao D, Shaffer ML, Vela-Bueno A, Basta M 2018). Більш високий ризик розвитку гіпертонічної хвороби в осіб з інсомнією показано і в роботі Lin et al. Так, за даними авторів хворі на безсоння мають на 21% більш високий ризик розвитку гіпертонічної хвороби у порівнянні з тими особами, що мають якісний сон (Lin P., Chang K.T., Lin Y.A., 2017). В той же час Wang et al. виявили, що інсомнія зустрічається значно частіше у хворих на гіпертонічну хворобу (36,5%) в порівнянні із загальною популяцією (28,9%) (Wang Q, Xi B, Liu M, Zhang Y, Fu M., 2012). Схожі дані було представлено і в роботі Bathgate et al., автори встановили, що майже 36,9% пацієнтів з гіпертонічною хворобою мали ті чи інші прояви інсомнії (Bathgate CJ, Edinger JD, Krystal AD, 2017).

Безумовно, в основі формування порушень сну, гіпертонічної хвороби та цукрового діабету другого типу лежать кілька загальних механізмів патогенезу. В першу чергу слід враховувати можливу активацію симпатoadреналової системи, що лежить, як в основі патогенезу гіпертонії, так і завжди супроводжуючу відсутність якісного сна (Meghna P. Mansukhani, Naima Covassin, Virend K. Somers, 2019). Встановлено, що маркери системного запалення підвищуються як при хронічному порушенні сну, так і гіпертонічній хворобі і цукровому діабеті другого типу (Petrie JR, Irwin MR, 2018). Ще одним об'єднуючим фактором є підвищення альдостерону, що характерно, як для порушень сну, так і для гіпертонічної хвороби і цукрового діабету (Kanno Y, 2017). В ряді досліджень продемонстровано роль порушення ендотеліальної функції в розвитку хронічних порушеннях сну. Порушення харчової поведінки, а саме прийняття висококалорійної їжі перед сном є як фактором ризику розвитку цукрового діабету, так і порушень сну. Слід зазначити, що в нормі існують циркадні ритми регуляції артеріального тиску, продукції і секреції інсуліну, які можуть спостерігатись при циркадних порушеннях сну.

Важливим моментом, що сприяє формуванню порушень сну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом, є зростання тривожності і депресії, які також часто супроводжують обидва стану.

Представлені дані демонструють, що безсоння може виступати як фактором ризику гіпертонічної хвороби та цукрового діабету, так і часто супроводжувати їх, значно впливаючи на якість життя хворих, ефективність лікування, прогноз у цієї групи пацієнтів.

В той же час не встановлено, які саме фактори спричиняють розвиток безсоння у хворих на гіпертонічну хворобу і цукровий діабет, не має даних щодо зустрічаємості різних порушень сну у цієї групи хворих в українській популяції, не встановлено роль гормонів стресу у формуванні хронічних порушень сну. Найбільш важливим фактором з точки зору практикуючого лікаря, є дані щодо впливу препаратів для лікування гіпертонічної хвороби і цукрового діабету на якість сну. Не вивчена роль немедикаментозної корекції, а саме навчання пацієнтів основами гігієни сну в лікуванні і профілактиці порушень сну.

Таким чином, метою роботи стало підвищення ефективності лікування гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу шляхом корекції порушень сну.

Для досягнення запланованої мети нами були обстежено 143 особи. До першої групи увійшли 82 хворих з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу, до другої групи - 38 хворих з ізольованою гіпертонічною хворобою без цукрового діабету 2 типу та контрольну групу склали 23 практично здорові особи відповідного віку. Пацієнти проходили амбулаторне лікування у Державній установі «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Середній вік пацієнтів в загальній групі спостереження склав $57,93 \pm 10,66$ років. Вік пацієнтів в групі поєданого перебігу ГХ та ЦД 2 типу склав $59,15 \pm 10,86$ років, в групі з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби - $57,05 \pm 9,57$ ($p=0,17$). В контрольній групі середній вік - $53,96 \pm 9,06$ ($p=0,572$). На момент включення у дослідження усі

пацієнти дослідження для зниження артеріального тиску (АТ) отримували інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента (іАПФ) - раміприл або антагоніст рецепторів ангіотензину II типу - валсартан, діуретик - індапамід або антогоніст кальцію - амлодипін. В якості ліпідознижуючої терапії всі пацієнти отримували аторвастатин. Корекція рівня глікемії проводилась за допомогою метформіну.

Дослідження складалось з 3 етапів: 1 етап – включення у дослідження, оцінка відповідності критеріям включення та виключення, аналіз порушення сну та якості життя, гемодинамічних та біохімічних показників, а також склад терапії за препаратами та дозами. До другого етапу включались тільки пацієнти з інсомнією та циркадними порушеннями сну. В третьому етапі дослідження брали участь тільки пацієнти з інсомнією, з них 39 пацієнтів мали поєднання гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу та 21 пацієнт – ізольовану гіпертонічну хворобу. На 2 етапі всі пацієнти, у яких були діагностовані порушення сну були залучені до навчання в «Школах здоров'я» на протязі 3 місяців, після чого були оцінені порушення сну, якість життя, антропометричні, гемодинамічні та біохімічні показники. Після завершення навчання в «Школах здоров'я» пацієнтів з симптомами інсомнії було 56 в загальній групі, з них серед пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу – 36, а з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби – 20. В ході дослідження була проведена корекція антигіпертензивної терапії – індапамід у всіх пацієнтів з інсомнією було замінено на амлодипін. Дану терапію пацієнти отримували 12 місяців. Після закінчення строку спостереження повторно були оцінені порушення сну, індекс якості життя, гемодинамічні показники та було розраховано відсоток пацієнтів, які досягли цільового АТ.

Було проаналізовано зустрічаємость всіх видів порушень сну у досліджуваних групах. Так, виявлено, що інсомнія достовірно частіше зустрічалась у пацієнтів з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби та з її поєднанням з цукровим діабетом у порівнянні з контрольною групою (p_1 -

$p_{3=0,001}$, $p_{2-3=0,005}$). При порівнянні ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та її поєднаного перебігу з цукровим діабетом 2 типу встановлено, що інсомнія зустрічалась частіше у пацієнтів на гіпертонічну хворобу ($p=0,471$). Виявлено, що обструктивне апное сну достовірно частіше зустрічалось у пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу у порівнянні з групою контролю ($p_{1-3}=0,018$) та групою пацієнтів з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби ($p_{1-2}=0,130$). При аналізі циркадних порушень сну та неспання виявлено, що пацієнти контрольної групи мали достовірно нижчу частоту зустрічаємості цих порушень ($p_{1-3}=0,001$, $p_{2-3}=0,017$). Тоді як, при порівнянні групи 1 та 2 виявлено, що в групі поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу циркадних порушень сну було достовірно більше ніж в групі ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби. При аналізі рухових розладів, асоційованих зі сном не виявлено достовірної різниці між групами. В групі хворих на гіпертонічну хворобу превалювала інсомнія, тоді як в групі поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу – циркадні порушення сну та неспання, а також обструктивне апное сну.

Було розроблено та запатентовано авторським твором шкалу факторів ризику порушень сну. Туди увійшли такі показники, як нічна/позмінна робота, звичка до денного сну, прийом їжі вночі, порушення сну після пологів, зловживання кавою, часті зміни часових поясів. Виявлено, що по зустрічаємості між досліджуваними групами достовірно відрізнявся лише один фактор ризику порушень сну - порушення сну після пологів. Пацієнти з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу частіше мали порушення сну після пологів у порівнянні з пацієнтами на гіпертонічну хворобу ($p=0,001$).

При аналізі антропометричних, біохімічних та гемодинамічних показників не було встановлено зв'язку між інсомнією та показниками холестерину й глікемії як у хворих на гіпертонічну хворобу так і у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу. Тільки підвищення рівню

частоти серцевих скорочень (ЧСС) було асоційовано з симптомами безсоння групи поєднаного перебігу гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу у порівнянні з пацієнтами, що не мали безсоння цієї ж групи ($p=0,05$).

При оцінці якості життя за допомогою опитувальника SF-36 «Health Status Survey» виявлено, що пацієнти з симптомами безсоння мали нижчий бал – $60,11 \pm 15,66$ у порівнянні з пацієнтами без безсоння – $66,13 \pm 12,17$, $p=0,05$.

В загальній групі обстежених пацієнтів середній бал за шкалою денної сонливості Епворту склав $6,17 \pm 3,73$ бали, що відповідає нормі. При аналізі цього показника за групами, виявлено, що в групі 1 (поєднання перебігу ГХ та ЦД 2 типу) бал денної сонливості за шкалою Епворту склав $6,53 \pm 3,57$, а в групі 2 (ізолюваний перебіг ГХ) – $5,38 \pm 4,02$ бали ($p=0,047$), що на 21,37% менше ніж в групі 1.

При аналізі антропометричних, гемодинамічних та біохімічних показників виявлена асоціація між показниками денної сонливості за шкалою Епворту та систолічним артеріальним тиском САТ ($p=0,05$), холестерином ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) ($p=0,052$), індексом маси тіла (ІМТ) ($p=0,013$) та окружністю талії ($p=0,041$).

Наступним етапом нашої роботи було дослідити зв'язок між порушенням сну та гормонального статусу у хворих на ізолювану ГХ та при її поєднанні з ЦД 2 типу. Встановлено, що в загальній групі на формування такої складової інсомнії, як важкість підтримувати безперервний сон, достовірно впливав на вміст кортизолу ($p=0,05$). Виявлено, що рівень пролактину у чоловіків з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу з симптомами безсоння достовірно вищий у порівнянні з чоловіками без симптомів безсоння ($p=0,041$). Пацієнти з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу, що страждали ранніми пробудженнями, мали достовірно більш високий рівень кортизолу сироватки крові ($p=0,05$).

При подальшому спостереженні виявлено, що в групі поєднаного перебігу ГХ та ЦД 2 типу з симптомами безсоння індапамід отримували 78%

пацієнтів, а амлодипін – 22% ($p=0,05$). Такі ж зв'язки між прийомом індапаміду і більш високою частотою інсомнії встановлено і в групі ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби з інсомнією: індапамід отримували 70,6% пацієнтів з інсомнією, а амлодипін – 29,4% ($p=0,05$). Так, при аналізі впливу базисної терапії, що отримували пацієнти загальної групи, на формування розвитку пробуджень раніше запланованого часу встановлений достовірний вплив амлодипіну та індапаміду. А саме, прийом амлодипіну був асоційований з нижчим рівнем пробуджень раніше запланованого часу ($p=0,013$), а прийом індапаміду був асоційований з більш високим рівнем пробуджень раніше запланованого часу ($p=0,05$). Було проаналізовано такий показник, як важкість підтримування безперервного сну та можливий вплив терапії на нього. Встановлено, що терапія амлодипіном позитивно впливала на здібність підтримувати безперервний сон у пацієнтів загальної групи ($p=0,005$). Тоді як, терапія індапамідом ($p=0,0559$) мала достовірно негативний вплив на формування важкості підтримувати безперервний сон.

Всі пацієнти, у яких були виявлені порушення сну, брали участь у «школах здоров'я» з метою посилення обізнаності пацієнтів щодо фаз сну; факторів, що сприяють порушенням сну; правилам відходу до сну та пробудження. Обсяг групового навчання передбачав 3 заняття із частотою 1 раз на місяць. Тривалість занять – 3 місяці. В групу пацієнтів, що відвідували «школи здоров'я» увійшло 109 пацієнтів. З них 60 пацієнтів страждали на інсомнію та 49 – циркадними порушеннями сну. Серед пацієнтів з інсомнією та поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу було 39 осіб, з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби – 21 особа. Серед пацієнтів з циркадними порушеннями циклу «сон-бадьорість» було 41 особа з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу та 8 осіб з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби. До початку навчання групи 1 і 2 статистично значно ні розрізнялись за антропометричними показниками між собою.

Антропометричні показники пацієнтів першої групи вірогідно не змінилися. У той же час в групі ізолюваного перебігу гіпертонічної хвороби встановлено зниження вмісту жирової тканини на 16,36% ($p=0,033$).

В групі навчання встановлено вірогідне зниження рівнів артеріального тиску. Також встановлено збільшення хворих з цільовими показниками артеріального тиску наприкінці навчання в «школах здоров'я». Рівні САТ і діастолічного артеріального тиску (ДАТ) знизилися на 10,18% ($p=0,001$) і 12,12% ($p=0,004$) у хворих групи 1 і на 10,23 % ($p=0,002$) і 11,51% ($p=0,001$) у хворих групи 2.

В групі гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу показник якості життя, оцінений за даними анкетування з використанням опитувальника SF-36 «Health Status Survey», вірогідно не змінився ($57,83\pm 15,51$ та $62,54\pm 16,39$, $p=0,062$), в групі ізолюваної ГХ вірогідно збільшився - з $60,11\pm 15,74$ до $67,21\pm 14,34$ ($p=0,04$).

В ході навчання не було встановлено достовірного зниження кількості пацієнтів з інсомнією ($p=0,239$), тоді як було встановлено достовірне зниження кількості пацієнтів, що страждають на циркадні порушення циклу сон-бадьорість після завершення навчання. В групі 1 відбулося зниження зустрічальності циркадних порушень на 20,74% ($p<0,05$), а в групі 2 – на 10,5% ($p=0,05$).

Після завершення навчання в «Школах здоров'я» пацієнтів з симптомами інсомнії було 50% ($n=60$) в загальній групі, з них серед пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу – 39, а з ізолюваним перебігом гіпертонічної хвороби – 21. На підставі того, що серед пацієнтів обох груп, що отримували амлодипін, рідше зустрічалась інсомнія, терапія індапамідом була замінена на амлодипін у пацієнтів, що мали інсомнію. Після корекції терапії в групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу 40% пацієнтів ($n=14$) отримували комбінацію раміприлу та амлодипіну, та 60 % пацієнтів ($n=22$) – комбінацію валсартану та амлодипіну. А в групі ізолюваної гіпертонічної хвороби 53%

пацієнтів (n=11) отримували комбінацію раміприлу та амлодипіну та 47% пацієнтів (n=9) отримували комбінацію валсартану та амлодипіну.

При аналізі гемодинамічних показників на всіх трьох етапах дослідження встановлено, що у пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу САТ ($p_{1-2}=0,136$, $p_{1-3}=0,001$, $p_{2-3}=0,001$) та ДАТ ($p_{1-2}=0,342$, $p_{1-3}=0,001$, $p_{2-3}=0,027$) достовірно знизились на 3 етапі дослідження відносно 1 та 2. Та сама тенденція спостерігалася і у пацієнтів з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби (САТ: $p_{1-2}=0,336$, $p_{1-3}=0,001$, $p_{2-3}=0,014$; ДАТ: $p_{1-2}=0,272$, $p_{1-3}=0,003$, $p_{2-3}=0,001$). ЧСС достовірно не відрізнялась в обох групах до та після заміни антигіпертензивної терапії.

В ході дослідження встановлене збільшення долі пацієнтів з цільовими цифрами АТ. Якщо на початку дослідження кількість пацієнтів в групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу з цільовими рівнями САТ склала 33%, на 2 етапі спостереження – 54%, то наприкінці дослідження цей показник вірогідно збільшився до 71,95% ($p=0,0001$); та кількість пацієнтів цієї ж групи з цільовими рівнями ДАТ також вірогідно збільшилась з 6% на початку дослідження до 13% на 2 етапі спостереження та до 47,59% наприкінці дослідження ($p=0,001$). В групі ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби на початку дослідження кількість пацієнтів з цільовими рівнями САТ склала 42%, на 2 етапі спостереження – 47%, то наприкінці дослідження цей показник вірогідно збільшився до 52,63% ($p=0,05$); та кількість пацієнтів цієї ж групи з цільовими рівнями ДАТ також вірогідно збільшилась з 11% на початку дослідження до 19% на 2 етапі спостереження та до 55,26% наприкінці дослідження ($p=0,03$).

Через 12 місяців терапії в групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу показник якості життя, оцінений за даними анкетування з використанням опитувальника SF-36 «Health Status Survey», вірогідно підвищився з $62,54 \pm 16,39$ до $70,9 \pm 7,43$, ($p=0,05$), в групі ізольованої гіпертонічної хвороби цей показник також вірогідно збільшився - з $67,21 \pm 14,34$ до $75,7 \pm 6,39$ ($p=0,05$).

Заміна індапаміду на амлодипін призводила до зниження проявів інсомнії зі 100% до 70,9% ($p=0,05$) в групі 2 та зі 100% до 75,7% ($p=0,05$) в групі 1.

Вперше виявлений зв'язок між порушеннями сну та терапією амлодипіном та індапамідом.

Отримані нові дані, які дозволили оптимізувати терапію гіпертонічної хвороби при її ізольованому перебігу та при комбінації з цукровим діабетом 2 типу. Встановлено, що заміна індапаміду на амлодипін призводила до зниження проявів інсомнії.

Ключові слова: інсомнія, денна сонливість, гіпертонічна хвороба, порушення сну, цукровий діабет 2 типу, амлодипін, індапамід.

ANNOTATION

Buryakovska O. "Optimization of therapy of hypertension in combination with diabetes on the basis of sleep disorders correction" - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The thesis for a scientific degree of the candidate of medical sciences (doctor of philosophy) on a specialty 14.01.02 - internal diseases. - State Institution "National Institute of Therapy named after L. Mala NAMN of Ukraine" 2021.

Defence of a thesis will take place in the specialized scientific council of the State Institution "National Institute of Therapy named after L. Mala NAMN of Ukraine", Kharkiv, 2021.

The thesis is devoted to the topical problem of the modern internal medicine – increasing the effectiveness of treatment of hypertension (HD) in combination with type 2 diabetes mellitus (DM) in patients with sleep disorders. The urgency of the problem is explained by the widespread prevalence of all three conditions and their aggravating course. According to the Non-communicable Diseases Risk Factor Collaboration group, up to 35-45% of the world's adult population suffers from hypertension. According to the same research group, more than 9% of the population suffers from type 2 diabetes, and in countries with low socio-economic status, this figure can reach up to 25%. Sleep disorders are one of the most common noncardiac complaints among patients in these groups. So, according to Taylor D.J. et al 40% of patients with confirmed diseases of the cardiovascular system have problems with the quality or duration of sleep (Taylor D.J., Mallory L.J., Lichstein K.L., 2007). Sleep disorders are a heterogeneous group of conditions, which includes insomnia, circadian rhythm disorders, sleep apnea, sleep disorders of central genesis. If the role of the night apnea syndrome in formation of hypertension, obesity, type 2 diabetes has been proven in a large number of works, the studies on insomnia or circadian sleep disorders in the literature are insufficient. Although, the role of insomnia as a risk factor for hypertension has been demonstrated by a number of authors. Fernandez-Mendoza J et al. found that insomnia is an independent risk factor for hypertension (Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Liao D, Shaffer ML, Vela-

Bueno A, Basta M 2018). A higher risk of developing the hypertension in people with insomnia is shown in the work of Lin et al. Thus, according to the authors, insomnia patients have a 21% higher risk of developing hypertension compared with those who have good quality sleep (Lin P., Chang K.T., Lin Y.A., 2017). At the same time, Wang et al. found that insomnia is much more common in patients with hypertension (36.5%) compared with the general population (28.9%) (Wang Q, Xi B, Liu M, Zhang Y, Fu M., 2012). Similar data were presented in the work of Bathgate et al., the authors found that almost 36.9% of patients with hypertension had some manifestation of insomnia (Bathgate CJ, Edinger JD, Krystal AD, 2017).

Of course, the formation of sleep disorders, hypertension and type 2 diabetes are based on several common mechanisms of pathogenesis. First of all, it is necessary to take into account the possible activation of the sympathoadrenal system, which underlies both the pathogenesis of hypertension and the constantly accompanying lack of good quality sleep (Meghna P. Mansukhani, Naima Covassin, Virend K. Somers, 2019). Markers of systemic inflammation have been proven to increase in both chronic sleep disorders and hypertension and type 2 diabetes (Petrie JR, Irwin MR, 2018). Another unifying factor is the increase in aldosterone, which is characteristic of both sleep disorders and hypertension and diabetes (Kanno Y, 2017). A number of studies have demonstrated the role of endothelial dysfunction in the development of chronic sleep disorders. Eating disorders, such as eating high-calorie meals at bedtime, are both a risk factor for diabetes and sleep disorders. It should be noted that normally there are circadian rhythms of regulation of blood pressure, production and secretion of insulin, which can be observed in circadian sleep disorders. An important factor that contributes to the formation of sleep disorders in patients with hypertension and diabetes is the increase in anxiety and depression, which also often accompany both conditions.

The presented data demonstrate that insomnia can be a risk factor for hypertension and diabetes, and often accompany them, significantly affecting the quality of life of patients, treatment effectiveness, prognosis in this group of patients.

At the same time, it is not established what factors cause the development of insomnia in patients with hypertension and diabetes, there is no data on the occurrence of various sleep disorders in this group of patients in the Ukrainian population, the role of stress hormones in formation of chronic sleep disorders. The most important factor from the point of view of a practitioner is the data on the effect of medicinal products for the treatment of hypertension and diabetes on sleep quality. The role of non-medicinal correction, namely teaching of patients the basics of sleep hygiene in the treatment and prevention of sleep disorders, has not been studied.

Thus, the aim of the work was to increase the effectiveness of treatment of hypertension in combination with type 2 diabetes by correcting sleep disorders.

To achieve the planned goal, we surveyed 143 people. The first group included 82 patients with a combined course of hypertension and type 2 diabetes, the second group - 38 patients with isolated hypertension without type 2 diabetes and the control group consisted of 23 healthy individuals of the appropriate age. Patients underwent outpatient treatment at the State Institution "National Institute of Therapy named after L. Mala NAMN of Ukraine". The mean age of patients in the general observation group was 57.93 ± 10.66 years. The age of patients in the group of combined course of HD and type 2 diabetes was 59.15 ± 10.86 years, in the group with isolated hypertension - 57.05 ± 9.57 ($p = 0.17$). In the control group, the mean age was 53.96 ± 9.06 ($p = 0.572$). At the time of enrollment, all patients in the blood pressure (BP) study received angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, ramipril, or type II angiotensin receptor antagonist, valsartan, indapamide diuretic, or calcium antagonist, amlodipine. As lipid-lowering therapy, all patients received atorvastatin. Glycemic correction was performed with metformin.

The study consisted of 3 stages: stage 1 - inclusion in the study, assessment of compliance with the criteria of inclusion and exclusion, analysis of sleep disorders and quality of life, hemodynamic and biochemical parameters, as well as composition of therapy by products and doses. The second stage included only patients with insomnia and circadian sleep disorders. In the third phase of the study,

only patients with insomnia participated, of which 39 patients had a combination of hypertension and type 2 diabetes and 21 patients had isolated hypertension. In stage 2, all patients diagnosed with sleep disorders were enrolled in Health Schools for 3 months, after which sleep disorders, quality of life, anthropometric, hemodynamic and biochemical parameters were assessed. After graduating from the Schools of Health, there were 56 patients with symptoms of insomnia in the general group, including 36 patients with combined hypertension and type 2 diabetes, and 20 with isolated hypertension. During the study, antihypertensive therapy was adjusted - indapamide in all patients with insomnia was replaced by amlodipine. Patients received this therapy for 12 months. At the end of the follow-up period, sleep disturbances, quality of life index, hemodynamic parameters were re-evaluated and the percentage of patients who reached the target blood pressure was calculated.

The incidence of all types of sleep disorders in the study groups was analyzed. Thus, it was found that insomnia was significantly more common in patients with an isolated course of hypertension and its combination with diabetes compared with the control group ($p_{1-3}=0,001$, $p_{2-3}=0,005$). When comparing the isolated course of hypertension and its combined course with type 2 diabetes mellitus, it was found that insomnia was more common in patients with hypertension ($p = 0.471$). It was found that obstructive sleep apnea was significantly more common in patients with combined hypertension and type 2 diabetes compared with the control group ($p_{1-3}=0.018$) and the group of patients with isolated hypertension ($p_{1-2}=0.130$). In the analysis of circadian disorders of sleep and wakefulness, it was found that patients in the control group had a significantly lower incidence of these disorders ($p_{1-3}=0,001$, $p_{2-3}=0,017$). However, when comparing groups 1 and 2, it was found that in the group of combined hypertension and type 2 diabetes, circadian sleep disorders were significantly more than in the group of isolated hypertension. The analysis of motor disorders associated with sleep did not reveal a significant difference between the groups. Insomnia predominated in the group of patients with hypertension, while in the group of combined hypertension and type 2 diabetes - circadian sleep and wakefulness disorders, as well as obstructive sleep apnea.

A scale of risk factors for sleep disorders was developed and patented by the author's paper work. These include indicators such as night/shift work, the habit of daytime sleep, eating at night, sleep disturbances after childbirth, coffee abuse, frequent changes in time zones. It was found that by incidence between the studied groups significantly only one risk factor differed for sleep disorders - sleep disorders after childbirth. Patients with a combined course of hypertension and type 2 diabetes were more likely to have postpartum sleep disorders compared with patients with hypertension ($p = 0.001$).

In the analysis of anthropometric, biochemical and hemodynamic parameters, no relationship was found between insomnia and cholesterol and glycemia in patients with hypertension and in patients with hypertension and type 2 diabetes. Only an increase in heart rate (HR) was associated with symptoms of insomnia in the combined group of hypertension and type 2 diabetes compared with patients who did not have insomnia in the same group ($p = 0.05$).

When assessing the quality of life using the questionnaire SF-36 "Health Status Survey" it was found that patients with insomnia symptoms had a lower score - 60.11 ± 15.66 compared with patients without insomnia - 66.13 ± 12.17 , $p = 0.05$.

In the general group of examined patients, the average score on the scale of daytime sleepiness by Epworth was 6.17 ± 3.73 points, which corresponds to the norm. When analyzing this indicator by groups, it was found that in the group 1 (combination of HD and type 2 diabetes) the daily drowsiness on the Epworth scale was 6.53 ± 3.57 , and in group 2 (isolated HD) - 5.38 ± 4.02 points ($p = 0.047$), which is 21.37% less than in the group 1.

The analysis of anthropometric, hemodynamic and biochemical parameters revealed an association between daytime sleepiness on the Epworth scale and systolic blood pressure SAT ($p = 0.05$), high-density lipoprotein cholesterol (HDL) ($p = 0.052$), body mass index $p = 0.013$) and waist circumference ($p = 0.041$).

The next stage of our work was to investigate the relationship between sleep disorders and hormonal status in patients with isolated HD and its combination with type 2 diabetes. It was found that in the general group on formation of such a

component of insomnia as difficulty in maintaining a continuous sleep, significantly affected the cortisol content ($p = 0.05$). It was found that the level of prolactin in men with a combined course of hypertension and type 2 diabetes with symptoms of insomnia was significantly higher compared to men without symptoms of insomnia ($p = 0.041$). Patients with combined hypertension and type 2 diabetes mellitus who suffered from early awakenings had significantly higher serum cortisol levels ($p = 0.05$).

Subsequent follow-up revealed that in the group of combined HD and type 2 diabetes with symptoms of insomnia, 78% of patients received indapamide and 22% of amlodipine ($p=0.05$). The same relationship between indapamide and a higher incidence of insomnia was found in the group of isolated hypertension with insomnia: indapamide was received by 70.6% of patients with insomnia, and amlodipine – 29.4% ($p = 0.05$). Thus, in analysis of influence of the basic therapy received by patients of the general group on the formation of the development of awakenings earlier than planned, a significant effect of amlodipine and indapamide was established. Namely, amlodipine was associated with a lower level of wake-ups ($p = 0.013$), and indapamide was associated with a higher level of wake-ups ($p = 0.05$). An indicator such as difficulty of maintaining continuous sleep and the possible effect of therapy on it was analyzed. It was found that amlodipine therapy had a positive effect on the ability to maintain continuous sleep in patients of the general group ($p = 0.005$). However, indapamide therapy ($p = 0.0559$) had a significantly negative effect on the formation of difficulty in maintaining a continuous sleep.

All patients with sleep disorders participated in "health schools" to raise patients' awareness of sleep phases; factors that contribute to sleep disorders; rules of going to sleep and waking up. The volume of group training included 3 classes with a frequency of 1 time per month. Classes duration - 3 months. The group of patients attending "health schools" included 109 patients. Of these, 60 patients suffered from insomnia and 49 from circadian sleep disorders. Among patients with insomnia and combined course of hypertension and type 2 diabetes there were 39 people, with isolated course

of hypertension - 21 person. Among patients with circadian disorders of the "sleep-alertness" cycle, there were 41 person with a combined course of hypertension and type 2 diabetes and 8 people with an isolated course of hypertension. Prior to the study, groups 1 and 2 did not differ statistically significantly in anthropometric indicators.

Anthropometric parameters of patients of the first group probably did not change. At the same time, in the group of isolated hypertension, a decrease in adipose tissue content by 16.36% ($p = 0.033$) was found.

In the training group, a probable decrease in blood pressure levels was found. There was also an increase in patients with target blood pressure at the end of training in "health schools". Levels of SAT and diastolic blood pressure (DBP) decreased by 10.18% ($p = 0.001$) and 12.12% ($p = 0.004$) in patients of group 1 and by 10.23% ($p = 0.002$) and 11.51% ($p = 0.001$) in patients of group 2.

In the group of hypertension and type 2 diabetes mellitus, the quality of life, assessed according to the questionnaire using the questionnaire SF-36 "Health Status Survey", probably did not change (57.83 ± 15.51 and 62.54 ± 16.39 , $p = 0.062$), in the group of isolated HD probably increased from 60.11 ± 15.74 to 67.21 ± 14.34 ($p = 0.04$).

During the study, there was no significant reduction in the number of patients with insomnia ($p = 0.239$), while there was a significant reduction in the number of patients suffering from circadian disorders of the sleep-wake cycle after training. In the group 1 there was a decrease in the incidence of circadian disorders by 20.74% ($p < 0.05$), and in the group 2 - by 10.5% ($p = 0.05$).

After graduating from the Schools of Health, 50% ($n = 60$) of patients with symptoms of insomnia were in the general group, including 39 patients with combined hypertension and type 2 diabetes, and 39 patients with isolated hypertension. 21. Due to the fact that insomnia was less common among patients in both groups receiving amlodipine, indapamide therapy was replaced by amlodipine in patients with insomnia. After correction of therapy in the group of combined hypertension and type 2 diabetes mellitus, 40% of patients ($n = 14$) received a combination of ramipril and amlodipine, and 60% of patients ($n = 22$) received a

combination of valsartan and amlodipine. And in the group of isolated hypertension 53% of patients (n = 11) received a combination of ramipril and amlodipine and 47% of patients (n = 9) received a combination of valsartan and amlodipine.

In the analysis of hemodynamic parameters at all three stages of the study it was found that in patients with combined hypertension and type 2 diabetes SAT ($p_{1-2} = 0.136$, $p_{1-3} = 0.001$, $p_{2-3} = 0.001$) and DBP ($p_{1-2} = 0.342$, $p_{1-3} = 0.001$, $p_{2-3} = 0.027$) significantly decreased in stage 3 of the study relative to 1 and 2. The same trend was observed in patients with isolated hypertension (SAT: $p_{1-2}=0,336$, $p_{1-3}=0,001$, $p_{2-3}=0,014$; DAT: $p_{1-2}=0,272$, $p_{1-3}=0,003$, $p_{2-3}=0,001$). Heart rate did not differ significantly in both groups before and after replacement of antihypertensive therapy.

The study found an increase in the proportion of patients with the target blood pressure. If at the beginning of the study the number of patients in the group of combined hypertension and type 2 diabetes mellitus with target SAT levels was 33%, at the 2nd stage of observation - 54%, at the end of the study this indicator probably increased to 71.95% ($p = 0, 0001$); and the number of patients in the same group with target DBP levels also increased significantly from 6% at the beginning of the study to 13% at follow-up and to 47.59% at the end of the study ($p = 0.001$). In the group of isolated hypertension at the beginning of the study the number of patients with target levels of SAT was 42%, at stage 2 of observation - 47%, then at the end of the study this indicator probably increased to 52.63% ($p = 0.05$); and the number of patients in the same group with target DBP levels also significantly increased from 11% at the beginning of the study to 19% at stage 2 and to 55.26% at the end of the study ($p = 0.03$).

After 12 months of therapy in the group of combined hypertension and type 2 diabetes, the quality of life, assessed according to the questionnaire using the questionnaire SF-36 "Health Status Survey", probably increased from 62.54 ± 16.39 to 70.9 ± 7.43 , $p = 0.05$), in the group of isolated hypertension this indicator also significantly increased - from 67.21 ± 14.34 to 75.7 ± 6.39 ($p = 0.05$).

Replacement of indapamide with amlodipine reduced insomnia from 100% to 70.9% ($p = 0.05$) in group 2 and from 100% to 75.7% ($p = 0.05$) in group 1.

For the first time the connection between sleep disturbances and therapy by amlodipine and indapamide is revealed.

New data were obtained, which allowed to optimize the therapy of hypertension in its isolated course and in combination with type 2 diabetes. Replacement of indapamide with amlodipine was found to reduce the manifestations of insomnia.

Key words: insomnia, daytime sleepiness, hypertension, sleep disorders, type 2 diabetes mellitus, amlodipine, indapamide.