

Комбінована терапія хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу

Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, трансформувальний фактор росту – $\beta 1$.

Артеріальна гіпертонія (АГ) в економічно розвинених країнах вважається одним із найпоширеніших хронічних неінфекційних захворювань і характеризується високим ризиком ураження органів-мішеней [7]. Особливо небезпечне поєднання АГ із цукровим діабетом (ЦД), оскільки при цьому спостерігається більш раннє ураження серцево-судинної системи, що потребує комбінації антигіпертензивних, гіполіпідемічних та антидіабетичних препаратів [2, 4]. Основна проблема в лікуванні цієї поєданої патології полягає в досягненні цільових рівнів артеріального тиску (АТ) [1, 12]. Застосовуючи монотерапію, досягти поставленої мети досить важко, тому така категорія хворих потребує призначення комбінації кількох антигіпертензивних препаратів, що дає змогу впливати на різні ланцюги патогенезу АГ — ренін-ангіотензинову систему, ендотеліальну дисфункцію, гіпертрофію міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) тощо [6,8]. Відомо, що до чинників розвитку ГЛШ у хворих на АГ належать ростові фактори, зокрема трансформувальний фактор росту — $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$), патогенетична роль якого в розвитку ураження серця та його регресу під впливом антигіпертензивного лікування активно з'ясовується.

Мета роботи — вивчити вплив різних комбінацій антигіпертензивних препаратів (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту з небівололом, з індапамідом чи без нього) на тлі антидіабетичного та гіполіпідемічного лікування на структурно-функціональні показники лівого шлуночка серця, метаболічні параметри та рівень трансформувального фактора росту — $\beta 1$.

Матеріали та методи

В умовах спеціалізованого відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» обстежено 28 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) із ЦД 2 типу (чоловіків — 13, жінок — 15). Середній вік хворих становив $(61,0 \pm 3,4)$ року. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Усім пацієнтам проводили стандартні клініко-лабораторні й інструментальні дослідження, які дозволяють підтвердити діагноз ГХ та ЦД 2 типу.

Структурно-функціональні параметри ЛШ серця визначали методом ехокардіографії у В- і М-режимах за стандартною методикою. При цьому визначали кінцево-діастолічний розмір ЛШ (КДР), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) і задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ). Індекс відносної товщини стінок ЛШ (ІВТС) розраховували за формулою: $ІВТС = (ТМШП + ТЗСЛШ) / КДР$. Масу міокарда ЛШ



**С.М. Коваль,
К.С. Першина,
Т.Г. Старченко**

ДУ «Інститут терапії
імені Л.Т. Малої
НАМН України»,
Харків

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Коваль Сергій Миколайович
д. мед. н., проф., зав. відділу
артеріальної гіпертензії

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а
Тел. (057) 373-90-14

Стаття надійшла до редакції
29 грудня 2012 р.

Таблиця 1. Показники ліпідного обміну в обстежених у динаміці комбінованої терапії ($M \pm m$)

Показник	Периндоприл + небіволол + аторвастатин + антидіабетична терапія, n = 12	Периндоприл + небіволол + індапамід + аторвастатин + антидіабетична терапія, n = 16
ЗХС, ммоль/л		
До лікування	6,20 \pm 0,38	6,60 \pm 0,42
Через рік	5,3 \pm 0,44*	5,10 \pm 0,26*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л		
До лікування	0,92 \pm 0,05	1,0 \pm 0,13
Через рік	1,2 \pm 0,06*	1,3 \pm 0,09*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л		
До лікування	4,1 \pm 0,13	4,10 \pm 0,25
Через рік	2,7 \pm 0,16*	3,0 \pm 0,18*
ТГ, ммоль/л		
До лікування	4,42 \pm 0,28	3,99 \pm 0,76
Через рік	1,84 \pm 0,35*	2,24 \pm 0,34*

Примітка. * — вірогідність різниці показників порівняно з періодом до лікування, $p < 0,05$.

(ММЛШ) розраховували за формулою R. Devereux [10]. Індекс ММЛШ (ІММЛШ) визначали як співвідношення ММЛШ до площі поверхні тіла. Оцінку діастолічної функції ЛШ здійснювали за величиною трансмітрального діастолічного кровотока в імпульсному доплерівському режимі. При цьому розраховували максимальну швидкість раннього діастолічного потоку (пік Е), максимальну швидкість потоку передсердної систоли (пік А), співвідношення Е/А і час сповільнення швидкості кровотока у фазу ранньої діастолі (DcT) [11].

Рівень глюкози плазми крові натщесерце визначали глюкозооксидазним методом. Ліпідний спектр крові обстежених визначали ферментним засобом. Вивчали рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої (ХС ЛПВЩ), низької (ХС ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ). Рівень ТФР- β 1 у сироватці крові встановлювали імуноферментним методом з використанням наборів стандартних тест-систем «ТФР- β 1 ELISA» фірми «DRG Instruments» (Німеччина). Хворих обстежували до лікування й через рік прийому комбінованої антигіпертензивної, антидіабетичної та гіполіпідемічної терапії. Антигіпертензивна терапія передбачала два варіанти: двокомпонентну терапію комбінацією ІАПФ периндоприлу (5–10 мг на добу) з високоселективним β -адреноблокатором вазодилатаційної дії небівололом (5 мг на добу) і трикомпонентну комбінацію — периндоприл (5–10 мг на добу) з небівололом (5 мг на добу) та додаванням тіазидоподібного діуретика індапаміду в дозі 1,5 мг на добу. Для компенсації вуглеводного обміну

застосовували антидіабетичні препарати: метформін 500–850 мг на добу або гліклазид модифікованого вивільнення 30–60 мг на добу. Гіполіпідемічна терапія проводилась препаратом «Аторвастатин» у дозі 10 мг на добу.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою статистичних програм «Statistica».

Результати та обговорення

Аналіз ефективності терапії залежно від використання двох або трьох антигіпертензивних препаратів показав достовірне зниження рівнів систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) АТ у середньому по групах хворих за обох варіантів терапії: відповідно при комбінації периндоприлу з небівололом САТ зменшився з (163,3 \pm 5,4) до (141,6 \pm 4,0) мм рт. ст. ($p < 0,05$), ДАТ — з (93,8 \pm 3,8) до (81,2 \pm 3,6) мм рт. ст. ($p < 0,05$); при додаванні до цих препаратів індапаміду відповідно — САТ з (168,4 \pm 5,1) до (137,4 \pm 4,6) мм рт. ст. ($p < 0,05$), ДАТ — з (96,0 \pm 4,0) до (81,2 \pm 3,3) мм рт. ст. ($p < 0,05$). Слід зазначити, що цільових рівнів АТ було досягнуто в разі трикомпонентної терапії у 77 % випадків порівняно з двокомпонентною — у 60 % ($p < 0,05$).

Застосування комбінованої терапії за вказаними двома варіантами антигіпертензивного лікування на тлі аторвастатину та метформіну або гліклазиду модифікованого вивільнення зумовлювало вірогідне поліпшення стану ліпідного обміну в обстежених (табл. 1).

Водночас у всіх хворих, яким проводили описану комбіновану терапію (двома чи трьома антигіпертензивними препаратами та із застосуванням метформіну або гліклазиду модифікованого вивільнення), було досягнуто компенсації вуглеводного обміну за даними оцінки глікемічного профілю та глікозильованого гемоглобіну, який достовірно знизився в цілому по групі хворих з 7,3 до 6,2 % ($p < 0,05$), у підгрупі пацієнтів, у яких застосовували метформін, — з 7,1 до 6,5 % ($p < 0,05$), у підгрупі хворих, що отримували гліклазид модифікованого вивільнення, — з 7,5 до 6,1 % ($p < 0,05$), що свідчить про високу ефективність зазначеної антидіабетичної терапії.

Вивчення впливу курсової антигіпертензивної терапії з індапамідом чи без нього на структурно-функціональні показники серця не виявило суттєвої різниці ТМШП, ТЗСЛШ та ММЛШ порівняно з вихідними даними, що свідчить про гальмування серцевого ремоделювання. У той же час обидва варіанти терапії суттєво покращували діастолічну функцію ЛШ. При цьому ступінь підвищення показника Е/А ((0,12 \pm 0,03) мс) у динаміці трикомпонентної антигіпертензивної

Таблиця 2. Вплив курсової комбінованої терапії на структурно-функціональні показники лівого шлуночка в обстежених ($M \pm m$)

Показник	Периндоприл + небіволол + аторвастатин + + антидіабетична терапія, n = 12		Периндоприл + небіволол + індапамід + + аторвастатин + антидіабетична терапія, n = 16	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
КДР, мм	$5,5 \pm 0,48$	$5,3 \pm 0,67$	$5,6 \pm 0,67$	$5,4 \pm 0,72$
ТМШП, мм	$1,18 \pm 0,09$	$1,17 \pm 0,13$	$1,22 \pm 0,13$	$1,18 \pm 0,11$
ТЗСЛШ, мм	$1,21 \pm 0,06$	$1,19 \pm 0,11$	$1,21 \pm 0,18$	$1,17 \pm 0,15$
ММЛШ, г	$275,19 \pm 6,14$	$269,4 \pm 5,62$	$284,6 \pm 6,05$	$273,4 \pm 5,12$
ІММЛШ, г/м ²	$154,3 \pm 3,1$	$147,2 \pm 3,8$	$154,2 \pm 3,1$	$149 \pm 4,1$
ФВ, %	$56,44 \pm 0,81$	$61,12 \pm 1,06$	$57,82 \pm 0,81$	$61 \pm 1,22$
Е/А	$0,94 \pm 0,03$	$1,04 \pm 0,03^*$	$0,99 \pm 0,04$	$1,12 \pm 0,05^*$
ДсТ, мс	$264,3 \pm 5,2$	$228 \pm 4,9^*$	$257,3 \pm 4,6$	$236,2 \pm 6,12^*$

Примітка. * — різниця вірогідна порівняно з періодом до лікування, $p < 0,05$.**Таблиця 3.** Рівні ТФР-β1 у сироватці крові обстежених у динаміці курсової комбінованої терапії ($M \pm m$)

ТФР-β1, нг/мл	Периндоприл + небіволол + аторвастатин + + антидіабетична терапія, n = 12	Периндоприл + небіволол + індапамід + + аторвастатин + антидіабетична терапія, n = 16
До терапії	$11,69 \pm 0,51$	$14,98 \pm 0,46$
Після терапії	$7,49 \pm 0,44, p < 0,05$	$6,01 \pm 0,38, p < 0,05$

Примітка. p — вірогідність різниці показників у хворих порівняно з періодом до терапії.

Таблиця 4. Особливості змін рівнів ТФР-β1 у сироватці крові обстежених у динаміці терапії залежно від виду антидіабетичної терапії ($M \pm m$)

ТФР-β1, нг/мл	Антидіабетичне лікування	
	Метформін, n = 16	Гліклазид модифікованого вивільнення, n = 12
До лікування	$14,8 \pm 0,62$	$13,8 \pm 0,75$
Після лікування	$7,9 \pm 0,82, p < 0,05$	$11,4 \pm 0,64, p < 0,05$

Примітка. p — вірогідність різниці між показниками до і після лікування, $p < 0,05$.

терапії був достовірно вищий ($p < 0,05$), ніж у випадку застосування двох антигіпертензивних препаратів ($(0,06 \pm 0,02)$ мс) (табл. 2). Достовірних змін КДР ЛШ та фракції викиду (ФВ) в динаміці терапії не виявлено.

Проведена комбінована терапія за наведеними варіантами зумовила в обстежених достовірне зниження рівня ТФР-β1 у сироватці крові (табл. 3).

Як свідчать отримані дані, більш виражене зниження цього фактора росту спостерігалось в разі введення до терапії індапаміду, незважаючи на вищі вихідні показники в цієї групи хворих. Вивчення взаємозв'язків ТФР-β1 з гемодинамічними та ехокардіографічними показниками після проведеної терапії виявило позитивний кореляційний зв'язок з САТ ($r = +0,36; p < 0,05$), ДАТ ($r = +0,30; p < 0,05$), ІММЛШ ($r = +0,34; p < 0,05$) та ступенем підвищення показника діастолічної дисфункції Е/А ($r = -0,40; p < 0,05$). Слід зазначити, що на рівень ТФР-β1 наприкінці терапії впливав також засіб антидіабетичного лікування (табл. 4).

Отже, отримані дані свідчать про високу ефективність комбінованої терапії, яка вміщувала антигіпертензивні, гіполіпідемічні й антидіабетичні засоби, на клінічні, гемодинамічні, метаболічні та структурно-функціональні показники серця. Органопротекторні властивості такої комбінованої терапії, імовірно, зумовлені пригніченням синтезу одного з потужних профіброгенних чинників — ТФР-β1 [13]. Відомо, що ІАПФ периндоприл безпосередньо гальмує ефекти А-ІІ, який здатний активізувати утворення цього профіброзуючого фактора з проатерогенними властивостями [3].

Важливе також розуміння механізмів впливу антидіабетичних препаратів на продукування ТФР-β1 в обстежених хворих. У літературі наявні відомості про активацію синтезу ТФР-β1 під впливом гіперінсулінемії та гіперглікемії. Тобто і метформін, і гліклазид завдяки їх вираженій гіпоглікемічній дії можуть сприяти зниженню рівня в крові ТФР-β1. Але вплив метформіну і гліклазиду на продукування ТФР-β1, імовірно, нерівнозначний. Хоча й метформін, і гліклазид ефективно знижують гіперглікемію, лише метформін здатний знижувати гіперінсулінемію [9]. Крім того, в експериментальних дослідженнях, проведених на щурах, було продемонстровано виражену протизапальну дію метформіну та його здатність значно знижувати продукування

ТФР- β 1 і гальмувати фіброзування міокарда [14]. Наведені дані значною мірою пояснюють виявлене в нашому дослідженні більш виражене зниження рівнів ТФР- β 1 у сироватці крові хворих на ГХ із ЦД 2 типу під впливом комбінованої терапії із застосуванням метформіну, ніж під впливом комбінованої терапії з гліклазидом модифікованого вивільнення. Отримані дані висвітлюють ще один позитивний ефект метформіну у хворих на ЦД 2 типу та обґрунтовують доцільність застосування цього препарату не лише для корекції вуглеводного обміну, а й для гальмування процесів фіброзування серця.

Таким чином, у результаті здійсненого дослідження виявлено достатньо виражену ефективність застосованих схем комбінованої терапії у хворих на ГХ із ЦД 2 типу: антигіпертензивних засобів периндоприлу з небівололом і периндоприлу з небівололом та індапамідом у поєднанні зі статином аторвастатином та з антидіабетичними препаратами гліклазидом або метформіном. Ця ефективність виражалась не лише у високому відсотку нормалізації АТ, суттєвому поліпшенні діастолічної функції ЛШ, гальмуванні ГЛШ, а й у значному зниженні рівнів у крові профіброгенного фактора ТФР- β 1. Саме зниження рівня в крові цього фактора і, ймовірно, його продукції може відігравати значну роль у нормалізації вказаних параметрів у хворих на ГХ із ЦД 2 типу.

Отримані дані обґрунтовують доцільність найбільш ранньої та адекватної корекції підвищено-

го продукування ТФР- β 1 у хворих на ГХ із ЦД 2 типу для зниження ризику ураження в них серця й покращення прогнозу.

Висновки

1. Курсова дво- і трикомпонентна антигіпертензивна терапія (периндоприл з небівололом та периндоприл і небіволол із додаванням індапаміду) на тлі застосування гіполіпідемічних (аторвастатин) та антидіабетичних (метформін або гліклазид) препаратів у хворих на гіпертонічну хворобу із цукровим діабетом 2 типу приводила до достовірного зниження артеріального тиску, гальмування ремоделювання лівого шлуночка з покращенням його діастолічної функції та зниження рівнів у сироватці крові трансформувального фактора росту — β 1, ступінь зменшення якого та поліпшення діастолічної функції лівого шлуночка були більш вираженими в разі призначення трикомпонентної антигіпертензивної терапії.

2. Застосування у хворих на гіпертонічну хворобу із цукровим діабетом 2 типу як антидіабетичного препарату «Метформін» зумовлювало істотніше зниження рівня трансформувального фактора росту — β 1 порівняно з гліклазидом. Це свідчить про додатковий антиремоделювальний ефект метформіну на тлі органопротекторної дії антигіпертензивних препаратів, що обґрунтовує патогенетичне застосування його при гіпертонічній хворобі в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу.

Список літератури

- Амосова Е.Н. Лечение артериальной гипертензии — 2010: комментарии к основным положениям последних (2009) рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии. Часть II. Фокус на комбинированную антигипертензивную терапию // Серце і судини.— 2010.— № 3.— С. 17—28.
- Ахмедова О.О., Гаврилов Ю.В., Маколкин Ю.В. и др. Антигипертензивная эффективность бета-блокаторов моноприла и небиволола при монотерапии у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Российский кардиологический журнал.— 2003.— № 2.— С. 43—47.
- Бабак О.Я., Кравченко И.Г., Виноградова С.В. Эффективность ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы в снижении риска развития сахарного диабета 2-го типа. Фармакокинетика // Український терапевтичний журнал.— 2006.— № 1.— С. 85—91.
- Бритов А.Н., Уметов М.А. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме. Возможности антигипертензивной терапии // РМЖ.— 2005.— № 26.— С. 1713—1720.
- Дзяк Г.В., Коваль Е.А., Колесник Т.В. Ренин-ангиотензиновая система и гипертрофия левого желудочка: возможности предотвращения и обратного развития с помощью ингибиторов АПФ // Український кардіологічний журнал.— 2002.— № 6.— С. 20—26.
- Мамедов М.Н. Артериальная гипертензия в рамках метаболического синдрома: особенности течения и принципы медикаментозной коррекции // Кардиология.— 2004.— № 4.— С. 95—100.
- Масляева Л.В., Резник Л.А., Коваль С.Н. и др. Особенности ремоделирования сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа // Український терапевтичний журнал.— 2005.— № 3.— С. 62—66.
- Шляхто Е.В., Конради А.О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни — патогенетические факторы и прогностическое значение // Научный сборник «Кардиология СНГ».— 2003.— Т. 1.— С. 20—25.
- Despres J.P. Potential contribution of metformin to the management of cardiovascular disease risk in patients with abdominal obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes. — Diabetes metab., 2003. — P. 6553—6561.
- Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method // Circulation.— 1977.— Vol. 55.— P. 613—618.
- EAE/ASE Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / Sherif F. Nagueh, Chair Christopher P. Appleton et al. // European Journal of Echocardiography. — 2009.— N 10. — P. 165—193.
- Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.— 2007.— P. 1—75.
- Kuwahara F., Kai H., Tokuda K. Transforming growth factor- β 1 function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats // Circulation.— 2002.— Vol. 106 (1).— P. 130—138.
- Xiao H., Xiaowei Ma, Wei Feng et al. Metformin attenuates cardiac fibrosis by inhibiting the TGF β 1-Smad3 signalling pathway // Cardiovascular Research. — 2010. — Vol. 37. — P. 504—513.

С.Н. Коваль, Е.С. Першина, Т.Г. Старченко

Комбинированная терапия больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

В работе представлены результаты применения комбинации антигипертензивных, антидиабетических и гиполипидемических средств у больных гипертонической болезнью с сахарным диабетом 2 типа. Показана высокая антигипертензивная эффективность периндоприла с небивололом и их сочетания с индапамидом. Доказано их органопротекторное действие и на основании изучения ростового фактора ТФР- β 1 патогенетически обоснована целесообразность преимущественного использования метформина у этой категории больных.

S.M. Koval, K.S. Pershina, T.G. Starchenko

The combined therapy of patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus

The article presents the results of the use of combination of antihypertensive, hypolipidemic and anti-diabetic agents for the treatment of patients with essential hypertension and type 2 DM. The high antihypertensive efficacy of perindopril and nebivolol in combination with indapamide has been shown, their organoprotective action has been confirmed; the pathogenetic substantiation for the predominant use of metformin for this group of patients has been given on the basis of the investigation of the growth factor TNF- α .