

DOI: 10.26693/jmbs03.02.071

УДК 616.12-008.331.1-085-036:616.379-008.64:577.112.6.017

Коваль С. М., Юшко К. О., Старченко Т. Г.,
Милославський Д. К., Пенькова М. Ю.

ВПЛИВ БЛОКАТОРІВ РЕНІНАНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ НА ПЕРЕБІГ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА РІВНІ АПЕЛІНУ ТА АНГІОТЕНЗИНУ 1-7

Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України, Харків, Україна

yushko.ko@gmail.com

Мета роботи – дослідити вплив комбінованого лікування із застосуванням олмесартану або раміприлу на фоні прийому лерканідипіну та гіполіпідемічної та антидіабетичної терапії на перебіг гіпертонічної хвороби (ГХ) з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та рівні апеліну та ангіотензину 1-7 в крові.

Обстежено 70 хворих на ГХ з ЦД 2 типу (34 чоловіків та 36 жінок) в динаміці 12-місячного комбінованого лікування із застосуванням олмесартану або раміприлу на фоні прийому лерканідипіну, аторвастатину та метформіну. Обстеження включало клініко-лабораторні та інструментальні методи з визначенням параметрів вуглеводного та ліпідного обмінів, рівнів апеліну та ангіотензину 1-7 в крові, структурно-функціональних показників серця.

Обидва варіанти комбінованого лікування викликали співставні гіпотензивні, гіполіпідемічні та антидіабетичні ефекти, покращення показників ремоделювання лівого шлуночка серця та вірогідне збільшення рівнів апеліну. Рівні ангіотензину 1-7 вірогідно збільшувалися у хворих, які отримували олмесартан та не змінювалися при застосуванні раміприлу. У хворих з базальними рівнями ангіотензину 1-7 менше медіанних застосування олмесартану, на відміну від раміприлу, викликало достовірне зменшення індексу маси міокарду лівого шлуночка.

Комбіноване лікування із застосуванням олмесартану або раміприлу на фоні прийому лерканідипіну та гіполіпідемічної та антидіабетичної терапії є співставно ефективним у хворих на ГХ з ЦД 2 типу. Серед хворих з вираженим дефіцитом ангіотензину 1-7 більш обґрунтованим є застосування олмесартану.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2 типу, ренінангіотензинова система, апелін, ангіотензин 1-7.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках нау-

ково-дослідних робіт «Вивчити роль ендogenous пептиду апеліну в розвитку уражень серця у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу та без такого», № держ. реєстрації 0106У000598; та «Розробити способи диференційованого лікування хворих на артеріальну гіпертензію дуже високого ризику з ожирінням і порушеннями вуглеводного та пуринового обміну», № держ. реєстрації 0114У001168.

Вступ. Вибір антигіпертензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу є складною та до кінця не вирішеною задачею. Оскільки контроль артеріального тиску (АТ) є більш складним при ЦД більшість пацієнтів потребують комбіновану гіпотензивну терапію. Відповідно до ESH/ESC 2013 рекомендацій [1] всі класи антигіпертензивних препаратів можуть бути використані при поєднанні ГХ з ЦД 2 типом. Однак вибір антигіпертензивних препаратів має ґрунтуватися на їх ефективності та переносимості. При розгляді проблеми лікування хворих на ГХ з ЦД 2 типу також важливою є антидіабетична та гіполіпідемічна терапія [2].

Ключову роль в розвитку ураження органів мішеней при артеріальній гіпертензії відіграє ренінангіотензинова система (РАС) [3]. В останні роки механізми залучення РАС в розвиток серцево-судинних захворювань були розширені за рахунок відкриття та вивчення дії метаболітів ангіотензину II, до яких відноситься ангіотензин 1-7. Ангіотензин 1-7 є гептапептидом, який утворюється з ангіотензину II під впливом ангіотензинперетворюючого ферменту 2 типу (АСЕ-2) [5]. Іншим субстратом для АСЕ-2 є апелін – пептид, який виступає як медіатор кардіоваскулярного контролю [6]. Обидві пептиди виконують роль функціональних антагоністів ангіотензину II та мають гіпотензивні, кардіопротективні, антиатеросклеротичні та антидіабетичні властивості.

Призначення хворим на ГХ з ЦД 2 типу блока-торів РАС - інгібіторів ангіотензинперетворюючого

ферменту (іАПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) – вважається доцільним та патогенетично обґрунтованим, оскільки обидві антигіпертензивні класи володіють вираженими гіпотензивними та органопротективними властивостями та є метаболічно нейтральними [1]. Разом з тим є незрозумілим їх вплив на метаболізм апеліну та ангіотензину 1-7, особливо зважаючи на те, що іАПФ та БРА блокують РАС та дію ангіотензину II на різних рівнях.

Метою даного дослідження було дослідити вплив комбінованого лікування із застосуванням БРА олмесартану або іАПФ раміприлу на фоні прийому антагоніста кальцію (АК) лерканідипіну та гіполіпідемічної та антидіабетичної терапії на перебіг ГХ з ЦД 2 типу, та рівні апеліну та ангіотензину 1-7 в крові.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проведено відповідно до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину» (1997 р.) і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Протокол дослідження було затверджено етичним комітетом «НІТ ім. Л. Т. Малої НАМН України». Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Обстежено 70 хворих на ГХ II стадії 2–3 ступеня у поєднанні з ЦД 2 типу (34 чоловіків та 36 жінок) віком від 40 до 70 років в динаміці комбінованої антигіпертензивної, антидіабетичної та гіполіпідемічної терапії. Визначення стадії ГХ, її ступеню та верифікацію ЦД 2 типу проводили згідно стандартним протоколам Міністерства охорони здоров'я України. В дослідження не включались хворі на важкі захворювання нирок, печінки, крові, гострий коронарний синдром, стабільну стенокардію III-IV функціонального класу та серцеву недостатність високих градацій.

На початку дослідження хворі були рандомізовані на 2 групи: 1) група О – хворі, яким призначався БРА олмесартан в дозі 20-40 мг на добу ($n = 35$) та 2) група Р – хворі, яким призначався іАПФ раміприл в дозі 5-10 мг на добу та ($n = 35$). Додатково всі хворі отримували дигідропіридино-вий АК лерканідипін в дозі 10–20 мг на добу. В залежності від показників ліпідного обміну всім хворим була призначена гіполіпідемічне лікування аторвастатином в дозі 20–40 мг на добу. Також була назначена антидіабетична терапія з використанням дієтотерапії та метформіну в дозі 1000–2000 мг на добу. Обидві зазначені групи були співставні за гендерним співвідношенням, віком, основними анамнестичними, клінічними та лабораторно-інструментальними показниками.

Комплекс обстеження проводився на початку лікування та через 12 місяців та включав клініко-лабораторні та інструментальні методи з визначенням показників вуглеводного та ліпідного обмінів. Структурно-функціональні параметри серця вивчали ехокардіоскопічним дослідженням у В і М-режимах. Вимірювали кінцевий діастолічний розмір (КДР) лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) і задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою Devereux. Індекс ММЛШ (ІММЛШ) визначали як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла. За верхню межу норми ІММЛШ враховували 110 г/см² для жінок та 125 г/см² для чоловіків. Для виявлення різних типів гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) використовували метод A.Ganau (1992), за яким виділяли 4 типи структурно-геометричних змін ЛШ: нормальну геометрію (НГ), концентричне ремоделювання (КР), концентричну гіпертрофію (КГ) і ексцентричну гіпертрофію (ЕГ) на підставі значень ІММЛШ та індексу відносної товщини стінок (іВТС) ЛШ. Рівні апеліну та ангіотензину 1-7 в крові визначали імуноферментним методом.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програмного пакету Statistica for Windows, version 6.0. Для оцінки характеру розподілу в сукупності за вибірковими даними використовували тест Колмогорова-Смірнова. При нормальному розподілі кількісні ознаки були надані у вигляді «середнє арифметичне±стандартне відхилення». У разі ненормального розподілу отримані дані надані у вигляді медіани (Me) і інтерквартильного розмаху (25-й і 75-й процентилі). При порівнянні середніх двох вибірок використовували критерій Стьюдента. Суттєвість відмінностей для незв'язаних вибірок з ненормальним розподілом визначалася за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. Для оцінки достовірності внутрішньогрупових відмінностей показників в динаміці терапії використовували критерій Уїлкоксона. Критичний рівень значимості для всіх перевіраних статистичних гіпотез приймався $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. В динаміці 12 місячної терапії в обох зазначених групах відзначався виражений гіпотензивний ефект, який вірогідно не відрізнявся в залежності від комбінації антигіпертензивного лікування. Цільові рівні АТ були досягнуті в 76,5% ($n = 26$) в групі О та 73,5% ($n = 25$) в групі Р ($p > 0,05$). При цьому в групах О та Р систолічний АТ зменшився на 27,8%, а діастолічний АТ – на 27,3% в групі О та 23,8% в групі Р. Таким чином, обидві схеми гіпотензивної терапії із застосуванням олмесартану з лерканідипіном або раміприлу з лерканідипіном мають співставну виражену антигіпертензивну ефективність.

Таблиця 1 – Зміни показників вуглеводного та ліпідного обмінів в динаміці терапії

Показники		Група О	р	Група Р	р
глікемія	до лікування	7,91 ± 2,21	< 0,001	7,99 ± 2,38	< 0,001
	після лікування	6,55 ± 0,71		6,54 ± 0,79	
HbA1c	до лікування	7,8 (7,4; 8,8)	< 0,001	7,9 (7,3; 9,2)	< 0,001
	після лікування	7,0 (6,9; 7,4)		7,0 (6,9; 7,4)	
ЗХС	до лікування	5,35 ± 0,95	< 0,001	5,33 ± 0,76	< 0,001
	після лікування	4,73 ± 0,69		4,74 ± 0,48	
ХС ЛПВЩ	до лікування	1,05 ± 0,34	> 0,05	1,09 ± 0,24	> 0,05
	після лікування	1,08 ± 0,27		1,10 ± 0,17	
ТГ	до лікування	2,18 (1,54; 2,43)	< 0,05	2,22 (1,52; 3,2)	< 0,05
	після лікування	1,94 (1,40; 2,21)		1,97 (1,42 ; 2,57)	
ХС ЛПНЩ	до лікування	3,19 ± 0,87	< 0,001	3,16 ± 0,85	< 0,001
	після лікування	2,61 ± 0,77		2,62 ± 0,54	

Незалежно від виду антигіпертензивного лікування у хворих на ГХ з ЦД 2 типу в динаміці терапії відзначалися позитивні зміни показників вуглеводного та ліпідного метаболізмів. Так, в групі О відмічалася зменшення глікемії натще на 17,2% ($p < 0,001$ в порівнянні з базальним рівнем), а в групі Р – на 18,2% ($p < 0,001$ в порівнянні з базальним рівнем). При цьому в обох групах рівні глікемії після лікування вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$). Серед хворих групи О відмічалася вірогідне зниження рівнів загального холестерину (ЗХС) на 11,6%, тригліцеридів (ТГ) – на 11,1%, холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) – на 18,2% ($p < 0,001$, $p < 0,05$ та $p < 0,001$ відповідно в порівнянні з базальними рівнями). В групі Р спостерігалася вірогідне зменшення рівнів ЗХС на 11,1%, ТГ – на 11,3% та ХС ЛПНЩ – на 17,1% ($p < 0,001$, $p < 0,05$ та $p < 0,001$ відповідно в порівнянні з базальними рівнями). При цьому вірогідних змін в рівнях холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) не виявлено в жодній групі ($p > 0,05$) (табл. 1).

В динаміці терапії в обох групах відмічалася вірогідне збільшення рівнів апеліну в сироватці

крові. Серед хворих групи О наприкінці лікування рівні апеліну склали 0,976(0,904; 1,083) нг/мл проти 0,871(0,84; 0,924) нг/мл на початку лікування ($p < 0,01$) (збільшення рівнів на 12,1%). У хворих групи Р рівні апеліну склали 0,940 (0,866; 1,058) нг/мл проти 0,875 (0,788; 0,931) нг/мл ($p < 0,01$) (збільшення рівнів на 7,4%). При цьому рівні апеліну наприкінці лікування вірогідно не відрізнялися між собою в зазначених групах ($p > 0,05$) (рис. 1).

Рівні ангіотензину 1-7 в крові наприкінці лікування вірогідно відрізнялися лише в групі О, де спостерігалася достовірне зростання його концентрації на 20,3% – 130,43(124,42; 138,37) нг/л проти 108,39(92,32; 121,17) нг/л на початку лікування ($p < 0,01$). Серед групи Р рівні ангіотензину 1-7 склали 112,09 (104,3; 115,33) нг/л, що достовірно не відрізнялося від базальних рівнів (104,37 (87,16; 122,83) нг/л) ($p > 0,05$) та було достовірно нижче ніж в групі О в кінці терапії ($p < 0,01$) (рис. 2).

Обидві варіанти антигіпертензивного лікування показали значуще покращення параметрів серця, які характеризують патологічне ремоделювання ЛШ. Як в групі О, так і в групі Р відмічалася вірогідне зменшення КДР ($p < 0,001$ та $p < 0,01$

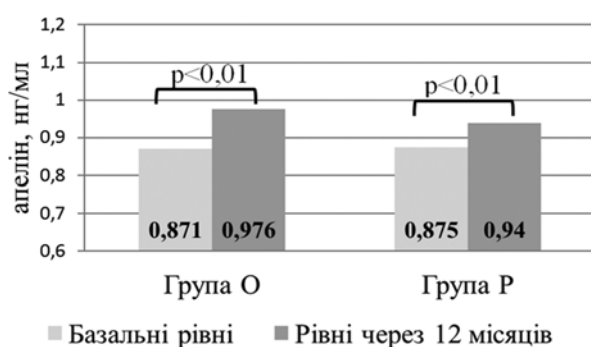


Рис. 1. Рівні апеліну крові в динаміці терапії

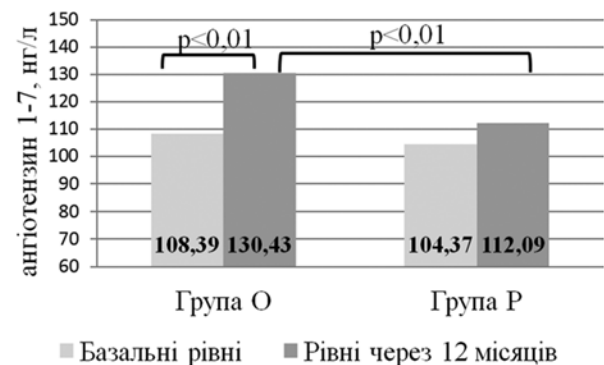


Рис. 2. Рівні ангіотензину 1-7 в динаміці терапії

Таблиця 2 – Зміни параметрів ЛШ в динаміці терапії

Параметри ЛШ		Група О	р	Група Р	р
КДР	до лікування	5,22 (5,0; 5,44)	< 0,001	5,26 (5,0; 5,46)	< 0,01
	після лікування	5,1 (5,0; 5,3)		6,54 ± 0,79	
ТМШП	до лікування	1,18 (1,13; 1,21)	< 0,001	1,2 (1,13; 1,25)	< 0,01
	після лікування	1,15 (1,09; 1,17)		1,15 (1,1; 1,22)	
ТЗСЛШ	до лікування	1,17 (1,09; 1,2)	< 0,01	1,17 (1,13; 1,2)	< 0,01
	після лікування	1,1 (1,05; 1,15)		1,13 (1,1; 1,17)	
іВТС	до лікування	0,45 ± 0,058	> 0,05	0,45 ± 0,048	> 0,05
	після лікування	0,44 ± 0,041		0,44 ± 0,041	
ММЛШ	до лікування	282,4 (252,2; 302,2)	< 0,01	291,6 (268,3; 316,4)	< 0,05
	після лікування	261,0 (244,2; 273,8)		270,2 (253,0; 296,0)	
ІММЛШ	до лікування	140,1 ± 23,26	< 0,001	145,8 ± 23,32	< 0,001
	після лікування	130,98 ± 18,95		136,72 ± 18,08	

відповідно), ТМШП (р < 0,001 та р < 0,01 відповідно), ТЗСЛШ (р < 0,01 та р < 0,01 відповідно), ММЛШ (р < 0,01 та р < 0,05 відповідно), ІММЛШ (р < 0,001 та р < 0,001 відповідно) без вірогідного змінення іВТС (р > 0,05). Поліпшення показників ЛШ серця було співставне в обох групах, при цьому ІММЛШ наприкінці лікування в групі О зменшувався 6,5%, а в групі Р – на 6,2%. (табл. 2).

Також в обох групах відзначалося змінення відношень типів геометрії ЛШ серця зі зменшенням відсоткової частки концентричної та ексцентричної гіпертрофії ЛШ (рис. 3).

При подальшому аналізі ми дослідили зміни досліджуваних пептидів та ІММЛШ в залежності від базальних значень перших. При цьому, рівні апеліну та ангіотензину 1-7 були градуйовані на ті, що менші або більші їх медіанних значень. Було виявлено, що в групі О та в групі Р не залежно від градації базальних рівнів апеліну відзначався вірогідний ріст його концентрації наприкінці лікування. При цьому в обох групах відмічалось вірогідне зменшення ІММЛШ, не залежне від вихідних рівнів апеліну. Поліпшення ІММЛШ не залежало від ва-

ріанту антигіпертензивного лікування та було співставне в обох групах (табл. 3, 4).

При аналізі динамічних рівнів ангіотензину 1-7 в залежності від його базальних значень та виду гіпотензивного лікування було виявлено, що в групі О відмічалось вірогідне збільшення концентрації даного пептиду на 6,4% (р < 0,05) при базальних рівнях більше медіанних та на 44,3% (р < 0,001) при його базальних рівнях менше медіанних. Натомість, в групі Р відмічалось вірогідне зниження рівнів ангіотензину 1-7 на 7,7% (р < 0,05) при його базальних рівнях більше медіанних та невірогідне змінення при його базальних значеннях менше медіанних (р > 0,05) (табл. 5).

Аналізуючи структурні зміни ЛШ в залежності від базальних градацій ангіотензину 1-7 було виявлено, що серед хворих з початковими рівнями даного пептиду більше медіанних значень не залежно від виду гіпотензивної терапії відмічалось вірогідне зменшення ІММЛШ – на 6,4% в групі О (р < 0,05) та 6,9% в групі Р (р < 0,05). В той же час, при рівнях ангіотензину 1-7 на початку лікування менше медіанних значень вірогідне змінення ІММЛШ спостерігалось лише серед хворих, які отримували комбінацію олмесартану з леркандипіном – зменшення на 6,7% (р < 0,01). У хворих, які лікувались комбінацією раміприлу з леркандипіном ІММЛШ вірогідно не змінювався (р > 0,05) (табл. 6).

Отримані результати викликають значний науковий та практичний інтерес. Ефективне покращення гемодинамічних параметрів, високий процент досягнення цільових рівнів АТ зв'язано із застосуванням високоєфективних антигіпертензивних засобів, які блокують РАС, в комбінації з АК. Як олмесартан, так і раміприл володіють вираженими

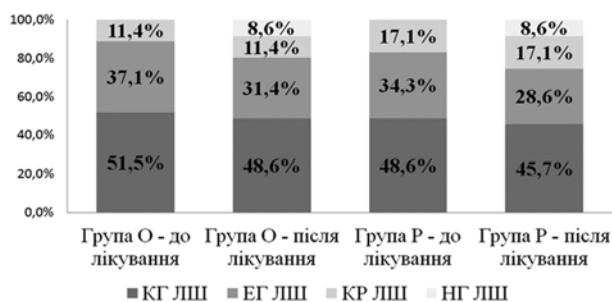


Рис. 3. Розподіл типів ремоделювання ЛШ в динаміці терапії

Таблиця 3 – Зміни рівнів апеліну в динаміці терапії в залежності від його базальних рівнів

Градації апеліну		Група О	р	Група Р	р
Апелін < Ме	до лікування	0,843 (0,713; 0,858)	< 0,01	0,788 (0,731; 0,855)	< 0,01
	після лікування	0,969 (0,902; 1,037)		0,920 (0,846; 0,986)	
Апелін > Ме	до лікування	0,924 (0,904; 0,964)	< 0,05	0,929 (0,901; 0,972)	< 0,05
	після лікування	0,984 (0,933; 1,097)		0,975 (0,926; 1,058)	

Таблиця 4 – Зміни значення ІММЛШ в динаміці терапії в залежності від базальних рівнів апеліну

Градації апеліну		Група О	р	Група Р	р
Апелін < Ме	до лікування	143,6 ± 30,08	<0,05	149,24 ± 22,45	< 0,01
	після лікування	134,02 ± 24,79		141,71 ± 17,97	
Апелін > Ме	до лікування	136,55 ± 12,69	<0,01	138,26 ± 16,33	< 0,05
	після лікування	127,76 ± 9,39		129,19 ± 15,03	

гіпотензивними властивостями, як в монотерапії, так і в комбінації з представниками інших антигіпертензивних класів [6, 7]. За нашими даними обидві антигіпертензивні схеми є співставними та ефективними, а основними чинниками, які покращували показники ліпідного та вуглеводного обмінів були раціональні гіполіпідемічна терапія аторвастатином та антидіабетична терапія метформіном.

Цікаві дані отримані про зміни рівнів апеліну та ангіотензину 1-7 в динаміці терапії. За нашими результатами застосування олмесартану або раміприлу на фоні прийому лерканідипіну та гіполіпідемічної та антидіабетичної терапії викликає збільшення в сироватці крові рівнів апеліну, яке співставне та не залежить від виду антигіпертензивного лікування. За даними літератури апелінемічними властивостями володіють як БРА, так і іАПФ, а також АК, статини та метформін [8–11]. Тому, однозначної відповіді про те, який із компонентів досліджуваних варіантів терапії був провідним в збільшенні рівнів апеліну у хворих дати неможливо, але отриманий апелінемічний результат може бути важливим чинником отриманих гіпотензивних та метаболічних результатів.

Досліджувана схема лікування із застосуванням олмесартану, на відміну від тієї із раміприлом, в динаміці 12 місяців викликала значне збільшення рівнів ангіотензину 1-7 в крові, що говорить про диференційний вплив БРА та іАПФ при блокаді РАС на метаболізм ангіотензину II та продукцію ангіотензину 1-7. За літературними даними олмесартан активує ACE-2/ангіотензин 1-7 шлях, з чим пов'язують його додаткові антигіпертензивні та антиремоделюючі властивості [12].

З нашими результатами, як застосування олмесартану з лерканідипіном, так і раміприлу з лерканідипіном викликало співставний виражений антиремоделюючий ефект, який проявлявся в покращенні структурних параметрів ЛШ, які характеризують його патологічне ремоделювання. Отримані нами дані співвідносяться з літературними даними, за якими зменшення ГЛШ тісно пов'язано зі зниженням АТ, а при однаковому зниженні АТ БРА, іАПФ та АК є більш ефективними у відношенні регресу ремоделювання ЛШ [1, 13]. Разом з тим, нами було показано, що при вираженому дефіциті ангіотензину 1-7 у хворих на ГХ з ЦД 2 типу зменшення ІММЛШ спостерігалось лише при застосування в

Таблиця 5 – Зміни рівнів ангіотензину 1-7 в динаміці терапії в залежності від градацій його базальних рівнів

Градації Анг 1-7		Група О	р	Група Р	р
Анг 1-7 < Ме	до лікування	92,3 (83,2; 100,2)	< 0,001	94,3(84,3; 98,1)	> 0,05
	після лікування	133,2 (127,9; 134,8)		104,9(102,1; 108,2)	
Анг 1-7 > Ме	до лікування	119,8 (113,2; 124,1)	< 0,05	125,7(117,4; 131,0)	< 0,05
	після лікування	127,5 (122,3; 142,4)		115,9(114,4; 123,1)	

Таблиця 6 – Зміни значення ІММЛШ в динаміці терапії в залежності від градацій базальних рівнів ангіотензину 1-7

Градації Анг 1-7		Група О	р	Група Р	р
Анг 1-7 < Ме	до лікування	140,29 ± 24,88	< 0,01	149,41 ± 24,38	> 0,05
	після лікування	130,81 ± 19,96		146,83 ± 15,34	
Анг 1-7 > Ме	до лікування	140,09 ± 22,63	< 0,01	134,51 ± 16,5	< 0,01
	після лікування	131,11 ± 18,68		125,26 ± 11,58	

схемі лікування олмесартану, що асоціюється зі значним збільшенням ангіотензину 1-7 в крові, який володіє вираженими антиремоделюючими властивостями. Тому, виходячи із цих результатів, можна припустити, що у хворих на ГХ з ЦД 2 типу з вираженим дефіцитом ангіотензину 1-7 в крові антигіпертензивними препаратами вибору є комбінація БРА олмесартану з АК лерканідипіном.

Висновки. Терапія впродовж 12 місяців із застосуванням олмесартану з лерканідипіном або раміприлу з лерканідипіном викликає виражений гіпотензивний ефект, який вірогідно не відрізняється в залежності від комбінації антигіпертензивного лікування. Обидві варіанти комбінованої гіпотензивної, гіполіпідемічної та антидіабетичної терапії співставно значуще покращують параметри ліпідного та вуглеводного обмінів та показники патологічного ремоделювання ЛШ серця. Застосування олмесартану з лерканідипіном або раміприлу з лерканідипіном на фоні антидіабетичної та гіполіпідемічної терапії викликає достовірне підвищення рівнів апеліну в крові, що може бути додатковим

фактором, який сприяє досягненню цільового АТ та нормалізації метаболічних показників. Застосування олмесартану з лерканідипіном на відміну від раміприлу з лерканідипіном викликає достовірне підвищення рівнів ангіотензину 1-7 в крові. У хворих на ГХ з ЦД 2 типу з базальними рівнями ангіотензину 1-7 менше медіанних більш обґрунтованим є застосування комбінації олмесартану з лерканідипіном, який на відміну від раміприлу з лерканідипіном викликає достовірне зменшення ІММЛШ у даної категорії пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є вивчення довгострокових кінцевих точок у вигляді серцево-судинних ускладнень та смертності в залежності від базальних рівнів апеліну та ангіотензину 1-7, дослідження змін рівнів даних пептидів в динаміці монотерапії із застосуванням представників різних антигіпертензивних класів, розробка та застосування синтетичних аналогів апеліну та ангіотензину 1-7 із вивченням їх впливу на показники гемо- та кардіодинаміки та метаболічні параметри у хворих на ГХ з коморбідною патологією.

References

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013; 31 (7): 1281-357. PMID: 23817082. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Diab Vasc Dis Res.* 2014; 11 (3): 133-73. PMID: 24800783. DOI: 10.1177/1479164114525548.
- Kovalenko VN, Talaeva TV, Bratus' VV. *Serdechno-sosudistye zabollevaniya i renin-angiotenzinovaya sistema.* Kiev: Morion, 2013. 232 s. [Russian].
- Santos R.A. Angiotensin-(1-7). *Hypertension.* 2014; 63 (6): 1138-47. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01274.
- Koval S, Yushko K, Starchenko T. Patogenetichne znachennja apelinu v rozvitku gipertenziji. *Arterial'naja gipertenzija.* 2016; 2 (46): 37-42. [Ukrainian].
- Zhang X, Zhang H, Ma Y, Che W, Hamblin MR. Management of Hypertension Using Olmesartan Alone or in Combination. *Cardiol Ther.* 2017; 6 (1): 13-32. PMID: 28258390. PMCID: PMC5446820. DOI: 10.1007/s40119-017-0087-5.
- Sirenko JuM, Rekevec' OL. Ramipril u pacientov s arterial'noj gipertenziej v kachestve monoterapii ili v kombinacii s gidrohloriazidom. *Arterial'naja gipertenzija.* 2017; 1: 81-91. [Ukrainian].
- Kadoglou NP, Sailer N, Kapelouzou A, Lampropoulos S, Vitta I, Kostakis A, Liapis CD. Effects of atorvastatin on apelin, visfatin (nampt), ghrelin and early carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetologica.* 2012; 49 (I.4): 269-76. PMID: 21748474. DOI: 10.1007/s00592-011-0310-0.
- Baysal SS, Pirat B, Okyay K, Bal UA, Uluçam MZ, Öztuna D, Müderrisoğlu H. Treatment-associated change in apelin concentration in patients with hypertension and its relationship with left ventricular diastolic function. *Anatol J Cardiol.* 2017; 17 (2): 125-31. PMID: 27599667. PMCID: PMC5336750. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.7035.
- Fan Y, Zhang Y, Li X, Hui Z, Yuping S, Ning Z, Chunfang S, Xiaofang F, et al. Treatment with metformin and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor elevates apelin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 149: 4679-83. PMID: 26316706. PMCID: PMC4544807. DOI: 10.2147/DDDT.S85740.
- Wu H, Cheng XW, Hao C, Zhi Zh, Huali Ya, Murohara T, Dai H. Regulation of apelin and its receptor expression in adipose tissues of obesity rats with hypertension and cultured 3T3-L1 adipocytes. *Exp Anim.* 2014; 63 (2): 257-67. PMCID: PMC4160987. DOI: 10.1538/expanim.63.257.
- Shimoura H, Tanaka H, Matsumoto K, Mochizuki Y, Hatani Y, Hatazawa K, Matsuzoe H, Ooka J, et al. Effects of a changeover from other angiotensin II receptor blockers to olmesartan on left ventricular hypertrophy in heart failure patients. *Heart Vessels.* 2017; 32 (5): 584-90. PMID: 27722772. DOI: 10.1007/s00380-016-0904-0.
- Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension.* 2009; 54: 1084-91. PMID: 19770405. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136655.

УДК 616.12-008.331.1-085-036:616.379-008.64:577.112.6.017

ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРОВ РЕНИНАНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ НА ТЕЧЕНИЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И УРОВНИ АПЕЛИНА И АНГИОТЕНЗИНА 1-7

Коваль С. Н., Юшко К. А., Старченко Т. Г., Милославский Д. К., Пенькова М. Ю.

Резюме. Цель работы – исследовать влияние комбинированного лечения с применением олмесартана или рамиприла на фоне приема лерканидипина и гиполипидемической и антидиабетической терапии на течение гипертонической болезни (ГБ) с сахарным диабетом (СД) 2 типа и уровни апелина и ангиотензина 1-7 в крови.

Материалы и методы. Обследовано 70 больных ГБ с СД 2 типа (34 мужчин и 36 женщин) в динамике 12 месячной терапии с применением олмесартана или рамиприла на фоне приема лерканидипина, аторвастатина и метформина. Обследование включало клинико-лабораторные и инструментальные методы с определением параметров углеводного и липидного обменов, уровней апелина и ангиотензина 1-7 в крови, структурно-функциональных показателей сердца.

Результаты. Оба варианта комбинированного лечения вызывали сопоставимые гипотензивные, гиполипидемические и противодиабетические эффекты, улучшение показателей ремоделирования левого желудочка сердца и достоверное увеличение уровней апелина. Уровни ангиотензина 1-7 достоверно увеличивались у больных, получавших олмесартан, и не изменялись при применении рамиприла. У больных с базальными уровнями ангиотензина 1-7 меньше медианных применение олмесартана, в отличие от рамиприла, вызывало достоверное уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка.

Выводы. Комбинированное лечение с применением олмесартана или рамиприла на фоне приема лерканидипина и гиполипидемической и антидиабетической терапии является сопоставимо эффективным у больных ГБ с СД 2 типа. Среди больных с выраженным дефицитом ангиотензина 1-7 более обоснованным является применение олмесартана.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, ренин-ангиотензиновая система, апелин, ангиотензин 1-7.

UDC 616.12-008.331.1-085-036:616.379-008.64:577.112.6.017

Influence of Reninangiotensin System Blockers on the Course of Hypertensive Disease with Type 2 Diabetes and Levels of Apelin and Angiotensin 1-7

Koval S., Yushko K., Starchenko T., Miloslavsky D., Penkova M.

Abstract. Both apelin and angiotensin 1-7 are functional antagonists of angiotensin II and have hypotensive, cardioprotective, antiatherosclerotic and antidiabetic properties, but the influence of different classes of the reninangiotensin system blockers on their metabolism was not conducted yet.

The purpose of the study was to investigate the effects of combined treatment with olmesartan or ramipril on the background of providing lercanidipine and lipid-lowering and antidiabetic therapy on the course of hypertensive disease (HD) with type 2 diabetes (T2D) and blood levels of apelin and angiotensin 1-7.

Material and methods. The study involved 70 patients with HD of 2-3 degrees with concomitant T2D (34 men and 36 women) aged from 40 to 70. The patients were examined before and after 12 month combined treatment with angiotensin receptor blocker olmesartan or angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril on the background of administering calcium antagonist lercanidipine and lipid-lowering therapy with atorvastatin and antidiabetic therapy with metformin. The investigation complex included clinical, laboratory and instrumental methods with determination of carbohydrate and lipid metabolism parameters, the blood levels of apelin and angiotensin 1-7, structural parameters of the heart left ventricular. The levels of apelin and angiotensin 1-7 were determined using ELISA.

Results and discussion. Both variants of combined treatment caused comparable hypotensive, hypolipidemic and antidiabetic effects, improved left ventricular remodeling. The levels of apelin were significantly increased from 0,871(0,84;0,924) ng/ml before treatment to 0,976 (0,904; 1,083) ng/ml ($p < 0,01$) after treatment with olmesartan and from 0,875 (0,788;0,931) ng/ml to 0,940 (0,866; 1,058) ng/ml ($p < 0,01$) after treatment with ramipril. The levels of angiotensin 1-7 were significantly increased in patients who received olmesartan – from 108,39 (92,32; 121,17) ng/l to 130,43 (124,42; 138,37) ng/l ($p < 0,01$) and did not change with ramipril – 104,37 (87,16; 122,83) ng/l versus 112,09 (104,3; 115,33) ng/l ($p > 0,05$) respectively. In patients with basal levels of angiotensin 1-7 less median, the use of olmesartan, in contrast to ramipril, caused a significant decrease in the left ventricular myocardial mass index from $140,29 \pm 24,88 \text{ g/m}^2$ to $130,81 \pm 19,96 \text{ g/m}^2$ ($p < 0,01$).

Conclusions. Combined treatment with olmesartan or ramipril on the background of administering lercanidipine and lipid-lowering and antidiabetic therapy is comparatively effective in patients with HD and T2D. Among patients with severe angiotensin-1-7 deficiency, the use of olmesartan is more reasonable.

Keywords: hypertension, type 2 diabetes, reninangiotensin system, apelin, angiotensin 1-7.

Стаття надійшла 11.01.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування