

Зміни показників ендотеліальної дисфункції в динаміці лікування артеріальної гіпертензії з використанням блокаторів рецепторів ангіотензину II у хворих з недостатньою компенсацією цукрового діабету



Н.О. Перцева

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Перцева Наталія Олегівна
к. мед. н., доцент кафедри госпітальної терапії № 2

49038, м. Дніпропетровськ
вул. Пастера, 26
Тел. (056) 721-92-59
E-mail: npertseva@dsm.a.dp.ua

Стаття надійшла до редакції
30 листопада 2014 р.

Мета роботи — визначити динаміку ступеня ендотеліальної дисфункції у хворих з недостатньою компенсацією цукрового діабету (ЦД) 2 типу й артеріальною гіпертензією (АГ) під час корекції артеріального тиску із залученням блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) II протягом 1 року.

Матеріали та методи. Проведено лікування та обстеження 87 хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією глікемії з АГ протягом 1 року. Пацієнтів розподілили на основну групу і групу порівняння. В обох групах лікування проводили із застосуванням тіазидоподібних діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, блокаторів β -адренорецепторів, антагоністів кальцію. В основну групу увійшли 45 пацієнтів, у яких до антигіпертензивної терапії додали антагоніст рецепторів ангіотензину II. Визначали рівень глікованого гемоглобіну, концентрацію маркерів ендотеліальної дисфункції (ендотеліну 1, фактора Віллебранда і тромбомодуліну), а також рівень альбумінурії.

Результати та обговорення. У хворих на ЦД 2 типу й АГ з недостатньою компенсацією гіперглікемії під час стандартного лікування гіпертонії на тлі нормалізації рівня глікованого гемоглобіну у 61,9 % пацієнтів відбувається часткова редукція маркерів ендотеліальної дисфункції, у 32,3 % — регресія мікроальбумінурії. Антигіпертензивна терапія хворих з недостатньою компенсацією гіперглікемії із застосуванням БРА II істотно перевершує стандартну лікувальну тактику за ефективністю впливу на розвиток ендотеліальної дисфункції.

Висновки. Протягом 1 року лікування хворих на АГ з використанням БРА II концентрації ендотеліну 1 і тромбомодуліну зменшуються більш ніж удвічі відносно початкових значень, рівень фактора Віллебранда знижується на 67,4 % ($p < 0,05$). Рівень глікованого гемоглобіну нормалізувався у 73,3 % пацієнтів, регресії мікроальбумінурії досягнуто у 54,7 % хворих.

Ключові слова:

цукровий діабет 2 типу, недостатня компенсація, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, блокатори рецепторів ангіотензину II.

Поєднання цукрового діабету (ЦД) 2 типу та артеріальної гіпертензії (АГ) значно збільшує ризик розвитку серцево-судинних і ниркових ускладнень [2, 6]. За умов прогнозованого зростання кількості таких хворих пошук оптимальних методів контролю АГ та супутніх станів особливо актуальний. У сучасних умовах профілактика мікро- і макро-судинних ускладнень у цих хворих полягає в інтенсивному контролі за

багатьма показниками, найважливішим з яких виступає функція ендотелію [8, 9].

Корекція ендотеліальної дисфункції багато в чому визначає ефективність запобігання органним ураженням, поліпшення серцево-судинного та ниркового прогнозу. Серед препаратів, які використовують із цією метою, особливе місце посідають інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) і блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) II, що усувають надмірну активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [4]. У декількох великих рандомізованих дослідженнях доведено клінічну ефективність БРА II у хворих на ЦД 2 типу з АГ. Зокрема, у міжнародному подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні RENAAL показано, що застосування лозартану порівняно з плацебо зумовлює зниження протеїнурії на 35 %, частоти збільшення більш ніж удвічі, рівня сироваткового креатиніну на 25 % і ризику розвитку термінальної ниркової недостатності на 28 % протягом 3 років [4].

Отже, сьогодні триває активний пошук оптимальних способів корекції ендотеліальної дисфункції [5, 7], і вже зараз її ступінь враховують у виборі адекватної терапії серцево-судинних захворювань, проте потребує подальшого уточнення кількісна оцінка маркерів функції ендотелію та їх динаміки протягом тривалого лікування АГ із залученням БРА II у хворих на ЦД 2 типу.

Мета роботи — визначити динаміку ступеня ендотеліальної дисфункції у хворих із недостатньою компенсацією цукрового діабету 2 типу й артеріальною гіпертензією під час корекції артеріального тиску (АТ) із залученням блокаторів рецепторів ангіотензину II протягом 1 року.

Матеріали та методи

Проведено лікування та обстеження 87 хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією глікемії з АГ (жінок — 73, чоловіків — 14) протягом 1 року. Пацієнтів розподілили на основну групу і групу порівняння. Обидві клінічні групи були зіставними за віком, статтю, індексом маси тіла, тривалістю АГ і ЦД. В обох групах лікування АГ проводили із застосуванням тiazидоподібних діуретиків, ІАПФ, блокаторів β -адренорецепторів, антагоністів кальцію, які призначали індивідуалізовано в необхідних дозах. В основну групу ввійшли 37 пацієнтів, у котрих до антигіпертензивної терапії додали антагоніст рецепторів ангіотензину II лозартан. У контрольній групі (28 волонтерів — практично здорових осіб) вік та індекс маси тіла (ІМТ) статистично значуще не відрізнялися від показників у хворих досліджуваних клінічних груп.

Крім загальноклінічного обстеження й визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), досліджували концентрацію маркерів ендотеліальної дисфункції (ендотеліну 1, фактора Віллебранда і тромбомодуліну), а також рівень альбумінурії. Клініко-лабораторні дослідження проводили на початку, через 3, 6, 9 і 12 міс лікування відповідно до рекомендацій фірм-виробників діагностичних тест-систем на ґрунті сучасних принципів лабораторних технологій [1].

Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням пакетів ліцензійних програм Statistica 6.1 і SPSS 13.0. Вірогідність розходжень між вибірками визначали з урахуванням парного t-критерію Стьюдента, а також непараметричного критерію Вілкоксона за відсутності нормального статистичного розподілу. Дисперсійний аналіз ортогональних комплексів проводили на основі обчислення F-критерію Фішера з подальшою оцінкою сили впливу фактора проведеної терапії за методом Снедекора [3]. Згідно з процедурою ANOVA, послідовно обчислювали допоміжні параметри (дев'ять, ступенів свободи, дисперсій). Нульову гіпотезу відкидали, якщо емпірично розрахована величина F перевищувала відповідні значення для рівня значущості 0,05.

Результати та обговорення

Динаміка рівня концентрації HbA_{1c} протягом тривалого лікування АГ у пацієнтів з недостатньою компенсацією ЦД 2 типу і АГ свідчила про достовірне перевищення середнього показника в обох клінічних групах на всіх етапах дослідження (рис. 1), проте впродовж 1 року у 26 (61,9 %) з 42 хворих групи порівняння спостерігалася зменшення концентрації HbA_{1c} нижче 7 %. При застосуванні адекватної гіпоглікемічної терапії у хворих основної групи, які приймали БРА II для лікування АГ, нормалізація рівня HbA_{1c} спостерігалася у 33 (73,3 %) з 45 хворих, починаючи з 9-го місяця лікування.

Активніша динаміка зниження концентрації HbA_{1c} у хворих основної клінічної групи підтверджувалася результатами дисперсійного аналізу впливу проведеної цукрознижувальної та антигіпертензивної терапії на варіювання рівня HbA_{1c} протягом 1 року (таблиця).

Виявилось, що сила впливу стандартного лікування АГ на зміни досліджуваного параметра не досягала статистично значущого рівня, у той час як залучення БРА II до корекції АГ супроводжувалося її достовірним впливом на варіювання вмісту HbA_{1c} .

У хворих з недостатньою компенсацією гіперглікемії під час визначення середніх рівнів систоліч-

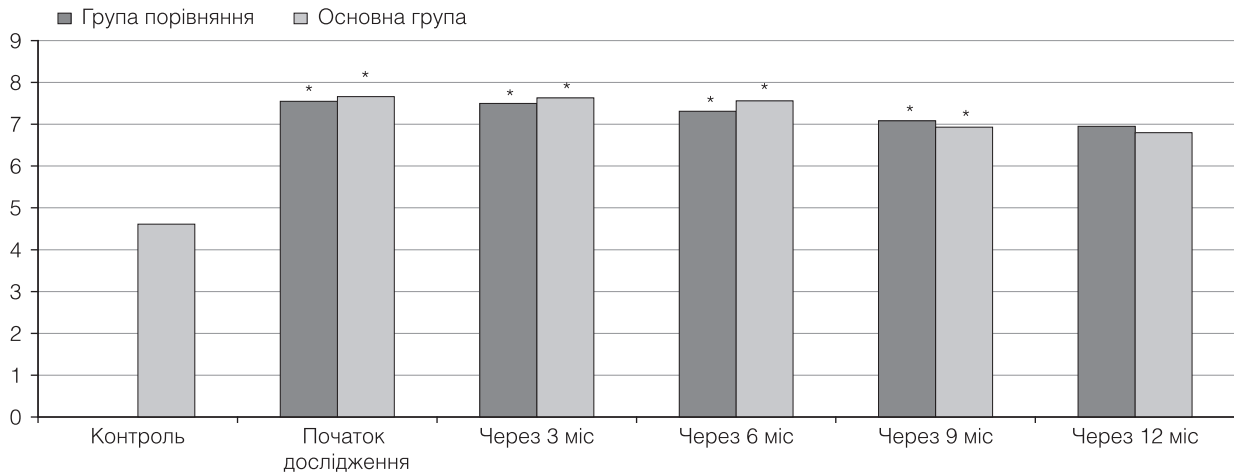


Рис. 1. Динаміка рівня HbA_{1c} (%) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ

* Різниця показників порівняно з групою контролю достовірна ($p < 0,05$).

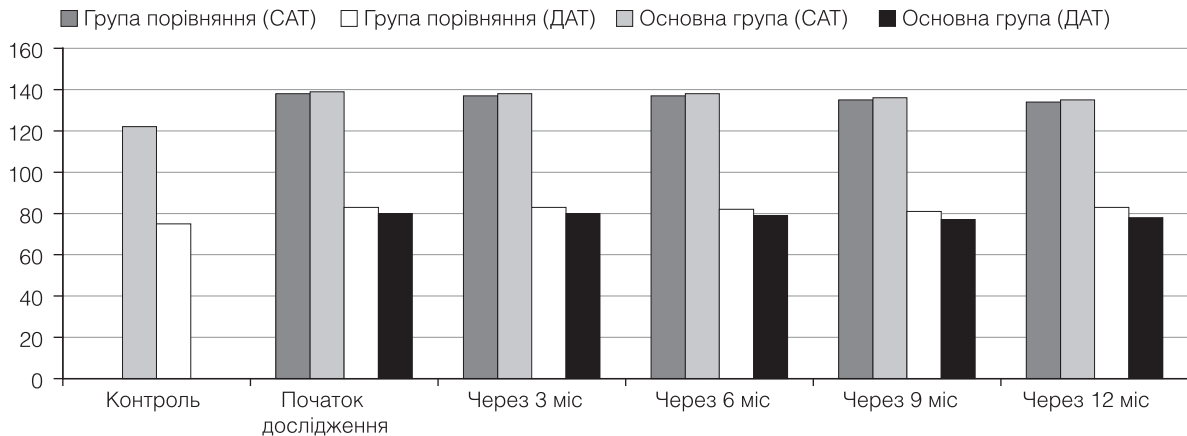


Рис. 2. Динаміка змін САТ і ДАТ (мм рт. ст.) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ

ного (САТ) і діастолічного (ДАТ) АТ в обох досліджуваних клінічних групах не спостерігалось статистично значущих змін показників протягом лікування порівняно з початковими значеннями і щодо контрольних величин АТ (рис. 2).

Таблиця. Вплив терапії протягом 1 року на варіювання клініко-лабораторних параметрів у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією та АГ за даними дисперсійного аналізу з кількісною оцінкою за методом Снедекора (%)

Параметр	Стандартна терапія	Терапія з БРА II
HbA _{1c}	38,1	53,9*
САТ	23,7	13,3
ДАТ	20,3	18,0
Ендотелін 1	73,7**	86,2**
Фактор Віллебранда	79,0**	80,7**
Тромбомодулін	75,4*	89,3**
Рівень альбумінурії	74,6*	83,5**

Примітка. * Достовірність сили впливу при рівні значущості 0,05; ** достовірність сили впливу при рівні значущості 0,01.

Через 3 і 6 міс дослідження в обох групах пацієнтів суттєві зміни САТ і ДАТ були відсутні. Через 9 міс гіпотензивний ефект проведеної терапії із застосуванням БРА II дав змогу досягти цільових значень АТ у 29 (64,4 %) хворих. У групі порівняння в цей термін пацієнтів із цільовими цифрами АТ було лише 47,6 %, як і на початку дослідження. Через 1 рік спостережень у хворих на ЦД з недостатньою компенсацією гіперглікемії в основній клінічній групі цільовий рівень АТ був досягнутий у 37 (82,2 %) пацієнтів, у групі порівняння – у 30 (71,4 %) хворих. Дисперсійний аналіз не виявив статистично значущого впливу проведеної терапії на варіювання значень САТ і ДАТ у пацієнтів обох досліджуваних клінічних груп (див. таблицю).

Визначення маркерів ендотеліальної дисфункції, рівні яких були різко підвищеними на початку дослідження у всіх хворих в обох клінічних групах, показало їх суттєву динаміку протягом тривалої терапії. У пацієнтів групи порівняння

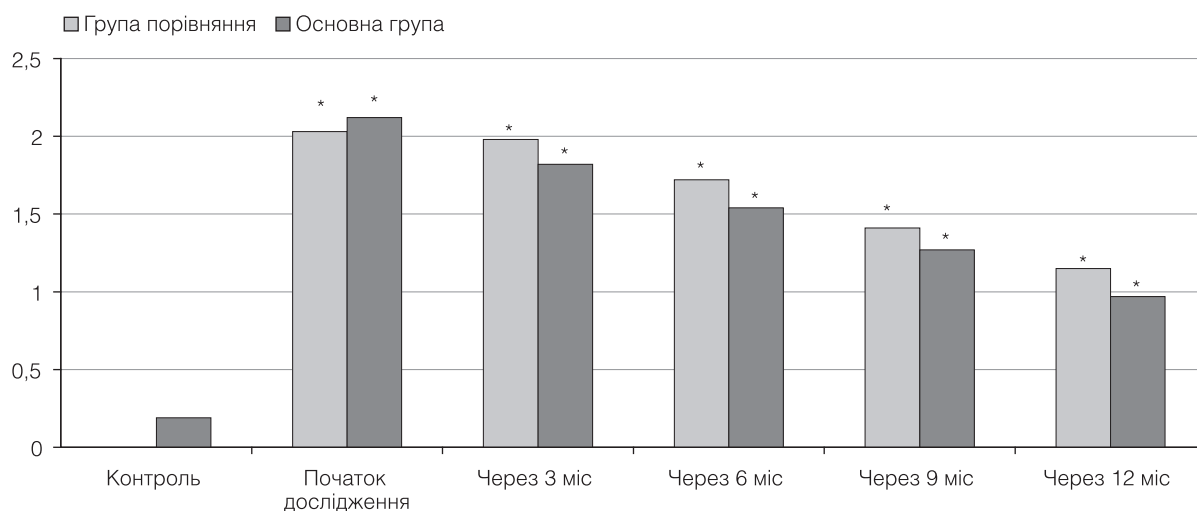


Рис. 3. Динаміка рівня ендотеліну 1 (фмоль/мл) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ

*Різниця показників порівняно з групою контролю достовірна ($p < 0,05$).

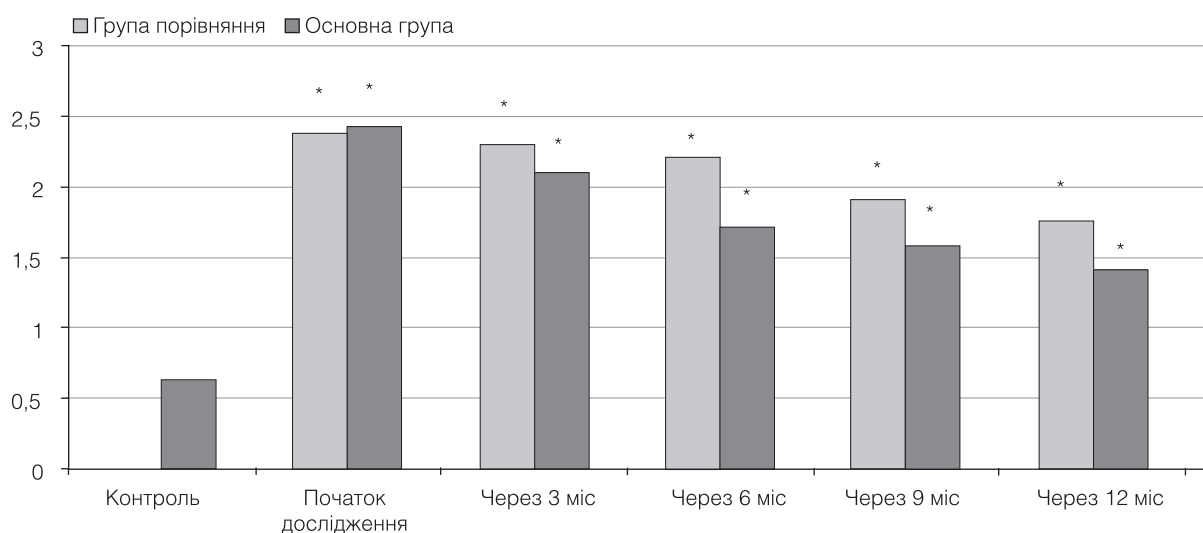


Рис. 4. Динаміка рівня фактора Віллебранда (ОД/мл) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ

*Різниця показників порівняно з групою контролю достовірна ($p < 0,05$).

через 3 і 6 міс лікування спостерігалися незначні зміни концентрації ендотеліну 1 відносно початкового рівня (рис. 3), через 9 міс відзначали достовірно зниження концентрації означеного фактора — на 30,5 %, через 1 рік лікування — на 43,3 %.

У хворих основної клінічної групи істотна редукція вмісту ендотеліну 1 відносно початкового значення спостерігалася, починаючи від 6-го місяця застосування БРА II — на 27,4 % ($p < 0,05$), через 9 міс — на 40,1 % ($p < 0,05$), через 12 міс — на 54,2 % ($p < 0,05$). Усі отримані зміни параметра в більшості хворих були в межах референсного діапазону, але на всіх етапах спостереження багаторазово й достовірно перевищували середню концентрацію ендотеліну 1 у контрольній групі.

Під час вивчення змін фактора Віллебранда як одного з маркерів ендотеліальної дисфункції отримана динаміка, що збігалася зі змінами концентрації ендотеліну 1. По-перше, вміст фактора Віллебранда залишався значно підвищеним протягом усього періоду дослідження в більшості хворих в обох клінічних групах. По-друге, протягом тривалої терапії впродовж 1 року спостерігалася істотна динаміка параметра (рис. 4). Зокрема, у перші 6 міс лікування хворих групи порівняння спостерігалися незначні коливання концентрації фактора Віллебранда, через 9 міс дослідження відзначали помірне зниження його концентрації порівняно з вихідним рівнем і лише через 1 рік у цих хворих редукція вмісту фактора сягала достовірного зниження на 26,2 %.

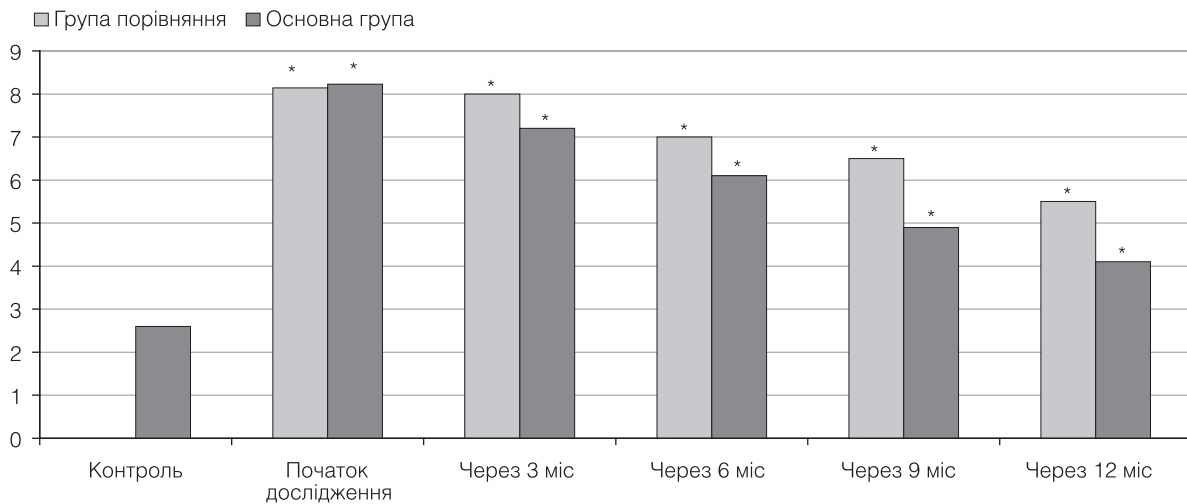


Рис. 5. Динаміка рівня тромбомодуліну (нг/мл) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ

*Різниця показників порівняно з групою контролю достовірна ($p < 0,05$).

У групі хворих, які отримували БРА II для корекції АГ, статистично значуще зниження рівня параметра спостерігалось через 6 міс лікування ($-30,0\%$) і наприкінці дослідження досягло $-42,4\%$ ($p < 0,05$). У більшості пацієнтів зміни параметра протягом 1 року перевищували верхню межу референсного діапазону, достовірно перевищуючи середню концентрацію маркера в контрольній групі; лише в основній клінічній групі у $37,8\%$ хворих відбувалася нормалізація рівня фактора Віллебранда через 9 міс лікування і у $55,5\%$ пацієнтів — після 1 року терапії АГ із застосуванням БРА II.

Визначення концентрації тромбомодуліну в динаміці терапії хворих на ЦД з недостатньою компенсацією гіперглікемії виявило суттєву стійкість його підвищеного рівня протягом 9 міс стандартного лікування АГ; у цих хворих лише наприкінці 1 року терапії спостерігалось достовірне зниження рівня маркера на $32,4\%$ порівняно з початковими значеннями (рис. 5).

У хворих основної клінічної групи редукція вмісту тромбомодуліну відбувалася активніше. Зокрема, через 3 міс лікування в більшості пацієнтів значення параметра не перевищували верхньої межі референсного інтервалу, через 6 міс концентрація маркера знижувалась на $25,9\%$ ($p < 0,05$) порівняно з вихідним рівнем, через 9 міс — на $40,5\%$ ($p < 0,05$), через 12 міс — на $50,2\%$ ($p < 0,05$).

За даними дисперсійного аналізу ANOVA, найбільша залежність варіювання маркерів ендотеліальної дисфункції в динаміці проведеної терапії була характерною для концентрації тромбомодуліну: у групі зі стандартною терапією АГ сила впливу становила $75,4\%$ ($p < 0,05$), в основ-

ній клінічній групі — $89,3\%$ ($p < 0,01$). Також значного впливу зазнавала динаміка рівнів ендотеліну 1 і фактора Віллебранда, щодо яких (порівняно з групами хворих з якісним глікемічним контролем) у пацієнтів із недостатньою компенсацією виявлялося суттєве підвищення сили впливу терапії на динаміку варіювання маркерів ендотеліальної дисфункції (див. таблицю).

На початку дослідження у $69,7\%$ хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією гіперглікемії і АГ рівень альбумінурії перевищував 20 мг/л , але протягом тривалої терапії спостерігалось суттєві зміни, що залежали від виду застосованої корекції АГ (рис. 6). Зокрема, у хворих, що отримували стандартну терапію, впродовж 6 міс спостерігалось незначні коливання альбумінурії, натомість у пацієнтів основної групи лікування із залученням БРА II супроводжувалося достовірним зниженням середнього рівня альбумінурії через 6 міс на $25,4\%$, при цьому у вказаний період вдалося досягти регресії мікроальбумінурії у $27,5\%$ хворих.

Через 9 міс рівень альбумінурії в пацієнтів основної групи продовжував достовірно перевищувати показник контрольної групи, проте порівняно з початковими значеннями знижувався в середньому на $39,0\%$ ($p < 0,05$), через 12 міс — на $45,8\%$ ($p < 0,05$). Наприкінці дослідження регресія мікроальбумінурії спостерігалась у $54,7\%$ пацієнтів. У групі порівняння динаміка альбумінурії після 6 міс стандартного лікування АГ також була позитивною, проте більш стриманою. Після 1 року терапії у цих хворих вдалося досягти регресії мікроальбумінурії у $32,3\%$ спостережень. Після лікування макроальбумінурію не виявляли в жодного хворого.

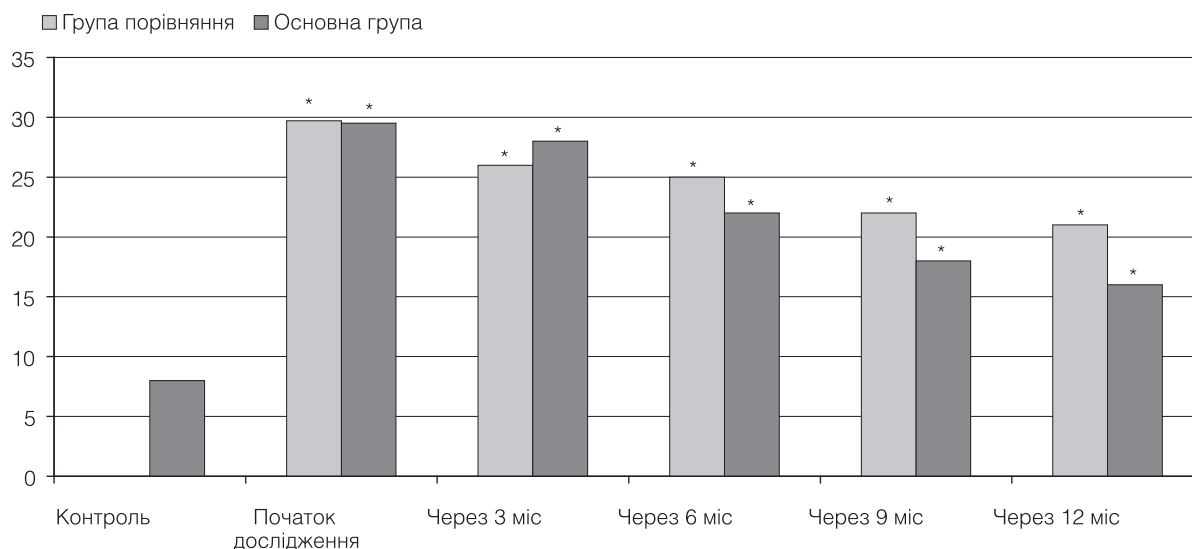


Рис. 6. Динаміка рівня альбумінурії (мг/л) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ

*Різниця показників порівняно з групою контролю достовірна ($p < 0,05$).

Висновки

1. У хворих на цукровий діабет 2 типу й артеріальну гіпертензію з недостатньою компенсацією гіперглікемії при стандартному лікуванні артеріальної гіпертензії на тлі нормалізації рівня глікованого гемоглобіну у 61,9 % пацієнтів відбувається часткова редукція маркерів ендотеліальної дисфункції, у 32,3 % — регресія мікроальбумінурії.

2. Антигіпертензивна терапія у хворих із недостатньою компенсацією гіперглікемії із застосуванням блокаторів рецепторів ангіотензину II істотно перевершує стандартну лікувальну тактику за ефективністю впливу на розвиток ендотеліальної дисфункції.

3. Протягом 1 року лікування хворих на артеріальну гіпертензію з використанням блокаторів рецепторів ангіотензину II концентрації ендотеліну 1 і тромбомодуліну зменшуються більш ніж удвічі відносно початкових значень, рівень фактора Віллебранда знижується на 67,4 % ($p < 0,05$). Рівень глікованого гемоглобіну нормалізувався у 73,3 % пацієнтів, регресії мікроальбумінурії досягнуто у 54,7 %.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні зв'язку між ступенем ушкодження ендотеліальної функції та іншими порушеннями у хворих на ЦД 2 типу і АГ за умов лікування з використанням БРА II.

Список літератури

1. Алексеев В.В., Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике: В 2 т.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.— 472 с.
2. Зимин Ю.В. Артериальная гипертония при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор) // Тер. архив.— 1999.— № 10.— С. 15—20.
3. Снедекор Д.У. Статистические методы в применении к исследованиям в сельском хозяйстве и биологии / Пер. с англ.— М.: Мир, 1961.— 262 с.
4. Brenner B.M., Cooper M.E., De Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // N. Engl. J. Med.— 2001.— Vol. 345.— P. 861—869.
5. Ceriello A., Esposito K., Piconi L. et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients // Diabetes.— 2008.— Vol. 13.— P. 1349—1354.
6. Epstein M. Diabetes and hypertension: the bad companions // J. Hypertension.— 1997.— Vol. 15 (Suppl. 2)— P. 55—62.
7. Martin-Gallan P., Carrascosa A., Gussinye M., Dominguez C. Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications // Free Rad. Biol. Med.— 2003.— Vol. 34, N 12.— P. 1563—1574.
8. Torimoto K., Okada Y., Mori H., Tanaka Y. Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus // Cardiovasc. Diabetol.— 2013.— Vol. 13.— P. 18—24.
9. Xu J., Zou M.N. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction // Circulation.— 2009.— Vol. 13.— P. 1266—1286.

Н.О. Перцева

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Изменения показателей эндотелиальной дисфункции в динамике лечения артериальной гипертензии с использованием блокаторов рецепторов ангиотензина II у больных с недостаточной компенсацией сахарного диабета 2 типа

Цель работы — определить динамику степени эндотелиальной дисфункции у больных с недостаточной компенсацией сахарного диабета (СД) и артериальной гипертензией (АГ) при коррекции артериального давления с использованием блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) II в течение 1 года.

Материалы и методы. Проведено лечение и обследование 87 больных СД 2 типа с недостаточной компенсацией гликемии с АГ в течение 1 года. Пациенты были разделены на основную группу и группу сравнения. В обеих группах лечение проводили с применением тиазидоподобных диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов β -адренорецепторов, антагонистов кальция. В основную группу вошли 45 пациентов, у которых в антигипертензивной терапии был использован антагонист рецепторов ангиотензина II. Определяли уровень гликированного гемоглобина, исследовали концентрацию маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелина 1, фактора Виллебранда и тромбомодулина), а также уровень альбуминурии.

Результаты и обсуждение. У больных СД 2 типа и АГ с недостаточной компенсацией гипергликемии при стандартном лечении гипертонии на фоне нормализации уровня гликированного гемоглобина у 61,9 % пациентов происходит частичная редукция маркеров эндотелиальной дисфункции, у 32,3 % — регрессия микроальбуминурии. Антигипертензивная терапия больных с недостаточной компенсацией гипергликемии с применением БРА II существенно превышает стандартную лечебную тактику по эффективности влияния на развитие эндотелиальной дисфункции.

Выводы. В течение 1 года лечения больных с АГ с использованием БРА II концентрации эндотелина 1 и тромбомодулина уменьшаются более чем в два раза относительно начальных значений, уровень фактора Виллебранда снижается на 67,4 % ($p < 0,05$). Уровень гликированного гемоглобина нормализовался у 73,3 % пациентов, регрессия микроальбуминурии достигнута у 54,7 % больных.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, недостаточная компенсация, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, блокаторы рецепторов ангиотензина II.

N.O. Pertseva

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Healthcare of Ukraine»

Changes of endothelial dysfunction in the dynamics of treatment of hypertension using angiotensin II receptor antagonists in patients with insufficient compensation of type 2 diabetes mellitus

Objective. The purpose of this study was to determine the dynamics of changes in the degree of endothelial dysfunction in patients with insufficient compensation of type 2 diabetes mellitus (DM) and hypertension in the correction of blood pressure with involvement of angiotensin II receptor antagonists for 1 year.

Materials and methods. The treatment and survey of 87 patients with type 2 DM with insufficient glycemic compensation and hypertension was conducted during 1 year. Patients were divided into the main group and the comparison group. In both groups treatment was performed using thiazide diuretics, angiotensin-converting enzyme, beta-adrenoceptor blockers, calcium antagonists. The main group included 45 patients, who were receiving antihypertensive therapy with angiotensin II receptor antagonists. The analyses included measurements of the levels of glycosylated hemoglobin, markers of endothelial dysfunction (endothelin-1, von Willebrand factor and thrombomodulin), and albuminuria level.

Results and discussion. It has been established that in patients with type 2 DM with insufficient compensation of hyperglycemia and hypertension, who received standard antihypertensive treatment, the normalization of the glycosylated hemoglobin levels was accompanied with partial reduction of markers of endothelial dysfunction in 61.9 % of patients, and regression of microalbuminuria in 32.3 % of patients. The antihypertensive therapy in patients with insufficient compensation of hyperglycemia with the use of angiotensin II receptor antagonists, resulted in the significantly exceeding effects in terms of influence on the development of endothelial dysfunction in comparison of the standard therapy.

Conclusions. Within 1 year of treatment of hypertension with the use of angiotensin II receptor antagonists, the levels of endothelin-1 and thrombomodulin were reduced more than doubled relative to initial values, the level of von Willebrand factor decreased by 67.4 % ($p < 0.05$). In this group the level of glycosylated hemoglobin was normalized in 73.3 % of patients; the microalbuminuria regression was achieved in 54.7 % of patients.

Key words: diabetes mellitus type 2, insufficient compensation, arterial hypertension, endothelial dysfunction, angiotensin II receptor antagonists.