DOI: http://doi.org/10.30978/UTJ2018-2-74

УДК 616.12-008.46-085.225.2:616.379-008.64

ISSN 1605-7295 (Print)
ISSN 2522-1175 (Online)

Ефективність диференційованої терапії блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у пацієнтів із серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2 типу

Ю.С. Рудик, О.О. Меденцева, І.Г. Кравченко, Т.В. Лозик

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

Мета роботи — оцінити ефективність диференційованої терапії іАПФ та БРА II пацієнтів із серцевою недостатністю із збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (СНзберФВ ЛШ) та цукровим діабетом (ЦД 2) типу в залежності від поліморфізму M235T гена ATG.

Матеріали та методи. Досліджували 83 хворих із СНзберФВ ЛШ II—II ФК за класифікацією NYHA з ФВ ≥ 45 % та ЦД 2 типу. Для визначення генотипів поліморфного гена АТГ M235T проводили молекулярно-генетичне тестування ДНК методом ПЛР. Рівень NT-proBNP, ST2 у сироватці крові визначали методом ІФА. Допплєрокардіографічне дослідження проводили ультразвуковим методом за допомогою апарата Vivid 3. Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета статистичних програм Statistica v.10.0.

Результати та обговорення. Після визначення генотипу хворих було розподілено на чотири групи: перша — носії алеля T, яким призначено раміприл, друга — носії алеля T, яким призначено валсартан, третя та четверта — пацієнти з генотипом MM, які отримували раміприл та валсартан відповідно. Через 12 міс терапії пацієнти були обстежені повторно. Виявлено, що у носіїв алеля T, що приймали валсартан, артеріальний тиск (АТ) знижувався краще, ніж при терапії раміприлом ($p < 0,05$). Методом багатофакторного регресійного аналізу отримано модель оцінки розвитку несприятливих подій у хворих із СНзберФВ та ЦД 2 типу, що характеризувалась високим ступенем достовірності ($p < 0,0001$) і пояснювала більше 86 % розвитку подій (коефіцієнт детермінації скоригований $R_2 = 0,867931$). Прогностичними факторами ризику розвитку несприятливих подій у хворих із СНзберФВ ЛШ та ЦД 2 типу є ІММЛШ, вищий рівень NT-proBNP та ST2, генотип MT + TT, прийом іАПФ, вік, стаж СН, більша кількість балів за Міннесотським опитувальником.

Висновки. У носіїв алеля T поліморфізму АТГ M235T, що приймали валсартан, АТ знижувався достовірно краще, ніж при терапії раміприлом. Прийом валсартану знижував ризик розвитку несприятливих подій упродовж 12 міс спостереження.

Ключові слова:
серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду, цукровий діабет 2 типу, ST2, генетичний поліморфізм ATG M235T.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Меденцева Олена Олександрівна
мол. наук. співр., заочний аспірант відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань

61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2А
Тел. (0951) 140-46-69
E-mail: medentseva.e.a@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 19 вересня 2018 р.

Серцева недостатність (СН) є важливою глобальною проблемою охорони здоров'я більшості країн світу, яка поглиблюється із старінням населення і є одним з найбільших тягарів економіки. Незважаючи на значні успіхи в лікуванні серцево-судинних захворювань, рівень смертності від СН залишається високим, при цьому майже половина хворих помирають протягом 5 років з моменту діагностики СН. Як багатофакторний клінічний синдром СН є епідемічною загрозою в усьому світі, що зумовлює необхідність більш глибокого розуміння механізмів захворювань, які призводять до виникнення СН, а також

розробки терапевтичних стратегій для лікування та профілактики цього захворювання [1].

Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (СНзберФВ ЛШ) є складним клінічним станом як із точки зору діагностики, так і терапії цього синдрому. В реальній практиці лікаря виявляється, що пацієнти із СНзберФВ отримують те саме лікування, що й хворі із СН зі зниженою ФВ (СНзнижФВ) [1]. Але якщо для хворих із СНзнижФВ доведено покращення прогнозу при лікуванні блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), β-адреноблокаторами чи антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів, то для пацієнтів із СНзберФВ ЛШ доказів ефективності застосування цих препаратів немає.

Останні рекомендації щодо діагностики та лікування СН приділяють особливу увагу коморбідним захворюванням при СН [1]. Супутні стани, такі як цукровий діабет (ЦД), анемія, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, дисбаланс мікробіоти кишечнику, ожиріння та інші, ускладнюють перебіг СН, роблячи вагомий внесок у частоту госпіталізацій та смертності хворих із СН.

Епідеміологічні та клінічні дані останніх десятиліть показали, що поширеність СН при ЦД дуже висока, а прогноз хворих із СН, які страждають на ЦД, є гіршим, ніж у тих, у кого немає діабету. Експериментальні дані дозволяють припустити, що різні механізми сприяють погіршенню систолічної та діастолічної функції у хворих на ЦД. З'являються все більше відомостей про те, що у цих пацієнтів СН розвивається незалежно від наявності уражень коронарних артерій або інших факторів ризику [3]. Передбачається, що кількість європейців з діабетом збільшиться з 52 млн у 2011 р. до 64 млн до 2030 р. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), кількість смертей від діабету буде невпинно зростати в період з 2005 до 2030 р. [4]. Ці невтішні статистичні дані вказують на прогалини в наших знаннях про патогенез СН, що призводить до незадовільних результатів лікування.

Мета сучасного лікування СН — звести до мінімуму фактори ризику, зменшити симптоми, сповільнити прогресування захворювання і покращити виживання хворих. Клініцист має широкий діапазон методів лікування СН, від модифікації способу життя до хірургічних втручань та пристроїв. Але клінічні випробування показали, що у більшості пацієнтів досягнення вищеназваних цілей можливе і шляхом фармакологічного лікування [11].

Згідно із сучасними рекомендаціями, іАПФ та БРА II, поряд з β-адреноблокаторами та антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів, є основними лікарськими засобами, що використовуються в лікуванні СН як зі зниженою, так і збереженою фракцією викиду лівого шлуночка [2]. Проведені рандомізовані клінічні дослідження, метою яких було порівняння ефективності та безпечності іАПФ та БРА II у лікуванні СН та запобіганні її розвитку, не показали переконливої переваги того чи іншого класу препаратів. На сьогодні відсутні будь-які біомаркери, які б дозволили прогнозувати ефективність тих чи інших лікарських засобів, зокрема блокаторів РААС, або розвиток побічних явищ внаслідок їх застосування. Часто індивідуальний режим прийому препарату встановлюється лікарем шляхом проб та помилок, але такий підхід пов'язаний з ризиком виникнення тяжких побічних реакцій. Тому одним з раціональних вирішень цієї проблеми може бути вивчення залежності реакції на лікарський препарат від генетичних особливостей конкретного хворого.

Мета роботи — оцінити ефективність диференційованої терапії іАПФ та БРА II пацієнтів із СНзберФВ ЛШ та ЦД 2 типу в залежності від поліморфізму M235T гена ATG.

Матеріали та методи

Науково-дослідна робота була схвалена Комісією з питань етики та деонтології при ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Після підписання інформованої згоди у дослідженні взяли участь 83 стабільних пацієнти із ХСНзберФВ ЛШ II—III ФК за класифікацією NYHA з ФВ ≥ 45 % та ЦД 2 типу. Хворі пройшли обстеження на базі ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Середній вік досліджуваних склав (61,8 ± 9,7) року. Середня тривалість ХСН — (7,48 ± 5,3) року. Серед досліджуваних було 58 (43,9 %) чоловіків та 74 (56,1 %) жінки. У досліджувану групу ввійшли переважно хворі з ІХС — 73 пацієнти (88 %), з АГ — 59 (71 %) і 15 (18 %) з ІМ в анамнезі.

Усім хворим проводилося стандартне клініко-лабораторне обстеження відповідно до діючих рекомендацій. Антропометричні обстеження проводилися за стандартними методиками з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) за формулою:

ІМТ = (маса тіла (кг))/(зріст (м))^2.

Додатково проводився тест 6-хвилинної ходьби для оцінки фізичної толерантності та об'єктивізації функціонального статусу хворих із ХСН. Якість життя пацієнтів із ХСН визначали за допомогою Міннесотського опитувальника якості життя хворих із ХСН (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). Даний опиту-

вальник містить 21 запитання, відповіді оцінюються в балах від 0 до 5, кращий варіант — 0 балів, гірший — 5 балів. Кількість балів відображає якість життя хворого. Велика кількість набраних балів свідчить про низький рівень якості життя, і навпаки, найменша кількість — про високий його рівень. Робота з опитувальником проводилася хворими самостійно.

Для оцінки ліпідного обміну досліджували рівень загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) з використанням реактивів CORMAY (Польща) колориметричним ензиматичним методом на біохімічному аналізаторі Humalyser-2000. Вміст холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) обчислювали за формулою W.T. Friedewald:

ХС ЛПНЩ = ЗХС — (ХС ЛПВЩ + ТГ/2,22).

З метою дослідження вуглеводного обміну визначали глюкозу крові глюкозооксидантним методом за допомогою реактивів «СпайнЛаб», HbA_1 — імуноферментним методом з використанням реактивів Human (Німеччина), в сироватці крові методом ІФА визначали вміст інсуліну — Інсулін ELISA (DRG Instruments GmbH, Німеччина). Для визначення інсулінорезистентності обчислювали індекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assesstment of Insulin Resistanse) за формулою:

HOMA = глюкоза крові натще (ммоль/л) × × інсулін крові натще (мкОД/л) / 22,5.

Для визначення алелей та генотипів поліморфного гена АТГ M235T проводили виділення геномної ДНК з венозної крови. Молекулярно-генетичне тестування ДНК виконували з використанням набору реагентів для виявлення поліморфізмів у геномі людини методом ПЛР з електрофоретичною схемою детекції результату «СНП-ЕКСПРЕС» із подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів на ампліфікаторі «Терцик». Правильність розподілу частот генотипів визначали за відповідністю до рівноваги Харді—Вайнберга.

Зразки крові для визначення рівнів біомаркерів відбирали, центрифугували та заморожували до виконання тестів. Рівень NT-proBNP у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою реактивів «NT-proBNP-БЕСТ-ІФА» (Росія). ФНП-α у сироватці крові визначали методом ІФА за допомогою реактивів «α-ФНП-ІФА-БЕСТ» (Росія). ST2 у сироватці крові визначали методом ІФА за допомогою реактивів PresageST2 Critical Diagnostics (США). Дослідження проводилися в лабораторії біохімічних та імуноферментних методів дослідження з клінічною морфологією ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Допплєрокардіографічне дослідження проводили ультразвуковим методом за допомогою апарата Vivid3 (Японія) з механічним датчиком 3,5 МГц. Реєстрація зображення здійснювалася в М- і В-режимах. Визначали лінійні розміри порожнин серця: передньозадній розмір лівого передсердя (ЛП), правого передсердя (ПП) і правого шлуночка (ПШ), кінцевосистолічний і кінцеводіастолічний розміри лівого шлуночка (КСР, КДР ЛШ). Для оцінки систолічної функції ЛШ визначали ФВ.

Діастолічну функцію (ДФ) ЛШ оцінювали шляхом визначення співвідношення швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ до швидкості потоку в систолу (Е/А), часу ізоволюмічного розслаблення (IRVT) і часу уповільнення трансмітрального кровотоку раннього діастолічного наповнення (ДсТ). Згідно Рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності (2016) виділяли наступні типи порушення діастолічної функції (ДФ):

- «порушення розслаблення» вважали при зниженні піку Е, співвідношення Е/А < 1; ДсТ > > 220 мс, IVRT > 110 мс;
- порушення ДФ за типом «псевдонормалізації» вважали при Е > А, Е/А = 1,0—2,0; ДсТ — 140—220 мс, IVRT = 60—100 мс;
- «рестриктивний» тип визначали при співвідношенні Е/А > 2; ДсТ < 140 мс, IVRT < 60 мс.

Для диференціації типів порушення ДФ проводили додаткове дослідження — пробу Вальсальви.

Пацієнти отримували стандартну терапію згідно з національними рекомендаціями щодо діагностики та лікування ХСН, як гіпоглікемічний засіб хворі отримували метформін.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета статистичних програм Statistica v.10.0.

Результати та обговорення

З урахуванням відомостей про те, що у носіїв алеля Т гена ATG спостерігається вищий рівень ангіотензиногену в крові як у гомозигот, так і у гетерозигот, і асоціація з артеріальною гіпертензією, ІХС та фібриляцією передсердь [9], ми розділили хворих на дві групи за генотипом: носіїв алеля Т (ТТ + МТ) і гомозигот за алелем М (ММ). Згідно з нашими даними, що вже були описані раніше [7], та даними літератури, генетичні поліморфізми ТТ та МТ гена ATG є «несприятливими» за багатьма показниками та

Таблиця 1. Порівняльна характеристика груп за генотипами ММ и МТ + ТТ

Показник	Пацієнти із СНзберФВ ЛШ та ЦД 2 типу					
	ММ генотип (n = 20)			МТ + ТТ-генотип (n = 63)		
	Me	Процентилі		Me	Процентилі	
		25 %	75 %		25 %	75 %
Зріст, см	166,5	164,0	174,6	170,0	164,0	174,0
Вага, кг	95,0	86,0	104,7	91,0	85,0	102,0
ІМТ, кг/м^2	34,8	31,8	36,2	32,3	30,0	35,2
САД, мм рт. ст.	165,0	152,5	179,0	160,0	150,0	180,0
ДАД мм рт. ст.	100,0	90,0	100,0	100,0	90,0	100,0
ЧСС, уд/хв	70	64	85	74	68	84
6-хвилинний тест, м	326,5	250,0	397,5	335,0	235,0	390,0
Міннесотський опитувальник із СН, бали	60,5	52,0	73,5	63,0	54,0	75,0
ЗХС, ммоль/л	5,9	4,6	7,1	6,0	5,0	6,8
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,4	1,9	4,7	3,4	2,6	4,3
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,0	0,9	1,1	1,2	0,9	1,4
ХС ЛПДНП, ммоль/л	0,9	0,7	1,2	0,9	0,6	1,3
ТГ, ммоль/л	2,1	1,8	2,6	2,1	1,5	2,9
HbA_{1}, %	6,7	5,9	7,1	6,3	5,6	7,0
Глюкоза, ммоль/л	6,7	6,2	9,3	7,1	6,1	8,7
Інсулін, мкОД/мл	27,1	18,2	35,2	31,9	19,2	47,3
HOMA-IR	7,5	5,2	13,9	8,8	5,3	17,8
Креатинін, ммоль/л	89,0	74,5	105,0	86,0	74,0	95,0
Сечовина, ммоль/л	6,3	5,7	8,6	6,8	5,3	8,3
ШКФ	66,0	58,5	88,5	74,0	64,5	89,0
АлАТ, ОД	27,5	22,1	46,5	28,1	22,0	37,0
АсАТ, ОД	31,0	20,0	39,0	24,2	20,9	34,1
NT-proBNP, пг/мл	151,7	142,2	813,9	144,8	141,3	162,1
ST2, нг/мл	17,7•	8,9	24,2	19,9•	18,6	30,4
ФНО-α, пг/мл	4,7	4,5	7,6	5,7	3,6	6,6
КДР, см	4,9	4,8	5,3	4,9	4,8	5,2
КСР, м	3,4	3,2	3,6	3,4	3,2	3,6
ФВ, %	60,5	55,0	62,0	60,0	57,0	63,0
ЛП, см	3,8	3,5	4,2	3,7	3,5	4,0
ПЖ, см	2,6•	2,6	2,6	2,4•	2,4	2,6
ПП, см	3,5	3,4	3,7	3,5	3,3	3,6
Е/А, од.	0,9	0,8	1,1	0,8	0,7	0,9
IVRT, с	70,0	68,0	80,0	71,0	64,0	80,0
ДсТ, м/с	215,5	195,3	259,	245,0	208,0	259,0

Примітка. • — статистично значущі відмінності.

пов'язаними з несприятливим перебігом СН, на відміну від носіїв генотипу ММ.

Групи за генотипом відрізнялися між собою тільки за рівнем ST2 та розміром правого шлуночка (табл. 1).

Пацієнти кожної підгрупи отримували 2 варіанти терапії блокаторами РААС (рис. 1) упродовж 12 міс на тлі базисної терапії, після чого були обстежені повторно. Оцінювалася ефективність призначення комплексної терапії, а також порівнювалися зміни показників при застосуванні ІАПФ або БРА II.

Оцінка динаміки показників АТ пацієнтів з ММ-генотипом показала, що незалежно від того, який препарат отримували хворі — раміприл чи валсартан, АТ знижувався, але достовірної різ-

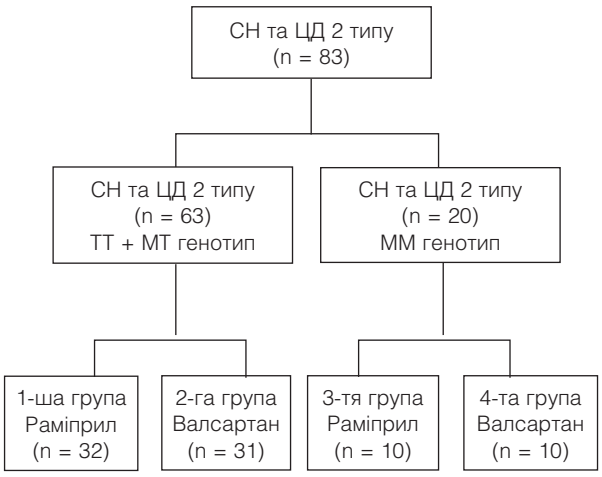

Рис. 1. Дизайн дослідження

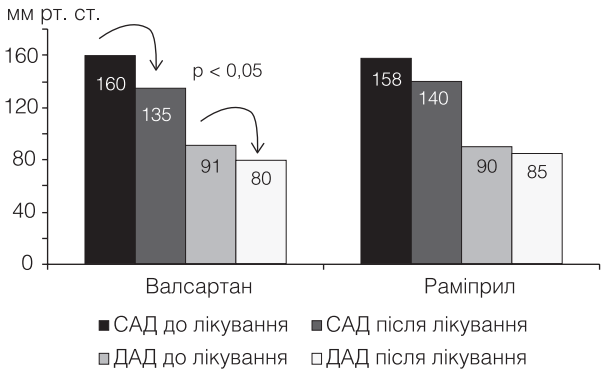

Рис. 2. Динаміка показників АТ у хворих із СНзберФВ ЛШ та ЦД 2 типу, носіїв алеля Т, що отримували терапію блокаторами РААС

ниці між групами не було ($p > 0,05$). Водночас у хворих із СНзберФВ ЛШ та ЦД 2 типу — носіїв алеля Т, що приймали валсартан, АТ знижувався достовірно краще, ніж при проведенні терапії раміприлом ($p < 0,05$) (рис. 2).

У дослідженнях, що вивчали ефективність інгібіторів РААС у зниженні АТ залежно від генетичного поліморфізму ATG, отримані суперечливі результати. Згідно з даними грецьких вчених, жоден з поліморфізмів AGT M235T, AGT T174M та ACE I/D не впливав на ефективність раміприлу [12]. Ефективність валсартану вивчали серед хворих з п'ятьма різними генетичними варіантами РААС: ренін (REN) C-5312T, АПФ, ангіотензиноген M235T, рецептор A11166C ангіотензину II типу 1 та рецептор типу 2 ангіотензину II C3123A. Кращими респондерами на валсартан виявилися гомозиготи за алелем C гена REN C-5312T [10]. З іншого боку, валсартан є одним з препаратів класу БРА II, які широко використовуються у світі при лікуванні СН. У зв'язку з цим значний інтерес становлять результати дослідження VAL-HeFT у підгрупі хворих із СН, які не отримували іАПФ через наявність протипоказань. Призначення валсартану знижувало ризик загальної смертності на 33,1 % і частоти комбінованої кінцевої точки (загальної смертності та несприятливих серцево-судинних подій) — на 44 % [13].

На наступному етапі дослідження аналізувався вплив комплексної терапії СН на динаміку ехокардіографічних показників у пацієнтів з різними генотипами. У хворих з несприятливим поліморфізмом ATG, що приймали раміприл, зменшився час уповільнення трансмітрального кровотоку раннього діастолічного наповнення. Водночас у пацієнтів з генотипом MM цей показник збільшувався як на тлі тієї ж терапії, так і при лікуванні валсартаном. IVRT зменшився, а показник співвідношення E/A збільшився у пацієнтів — носіїв алеля Т, що приймали валсартан ($p < 0,05$) (табл. 2). Слід зазначити, що в дослідженні VALIDD, в якому оцінювався вплив валсартану на діастолічну функцію ЛШ, не було знайдено жодних достовірних змін показників діастолічної функції та покращення релаксації ЛШ у порівнянні з плацебо [8].

Для оцінки сукупного впливу досліджуваних факторів (клініко-анамнестичні показники, глюкоза крові натще, дані Міннесотського опитувальника, ІММЛШ, генотип, прийом іАПФ, NT-proBNP, ST2) на розвиток несприятливих подій у хворих із СНзберФВ та ЦД 2 типу впродовж 12 міс спостереження нами був проведений покроковий багатофакторний регресійний аналіз, результати якого наведені у табл. 3.

Отримана модель характеризувалась високим ступенем достовірності ($p < 0,0001$) і пояснювала більше 86 % розвитку подій (коефіцієнт детермінації скоригований $R_2 = 0,867931$). Найбільш значущими прогностичними факторами ризику

Таблиця 2. Динаміка ехокардіоскопічних показників пацієнтів з СНзберФВ ЛШ та ЦД 2 типу та різним генотипом у динаміці лікування

Показник	1-ша група		2-га група		3-тя група		4-та група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
КСР, см	3,4	3,3	3,4	3,4	3,6	3,7	3,5	3,6
КДР, см	5,2	4,9	4,9	4,9	5,2	5,1	4,9	5,3
ФВ, %	60	59	59	58	57	52	62	58
ЛП, см	3,8	4,0	3,6	3,7	4,3	3,8	3,6	3,6
ПЖ, см	2,4	2,6	2,4	2,4	2,6	2,6	2,6	2,6
ПП, см	3,5	3,5	3,3	3,4	3,8	3,6	3,5	3,5
E/A, од.	0,92	0,93	0,73•	0,97•	0,94	0,99	0,86	0,80
IVRT, с	72,7	70,5	76,6•	70,7•	74,4	77,0	71,6	65,0
ДсТ, м/с	233,0•	208,5•	247,75	232,3	224,0•	247,0•	240,2•	260,0•
ІММЛШ	125,4	125,8	115,8	116,1	123,2	123,1	109,7	109,3

Примітка. • — статистично значущі відмінності.

Таблиця 3. Залежність досліджуваних факторів від несприятливих подій за результатами багатофакторного регресійного аналізу у хворих із СНзберФВ ЛШ та ЦД 2 типу

Показник	β ± стандартна помилка	В ± стандартна помилка	p
ІММЛШ	0,62 ± 0,11	0,011 ± 0,002	0,000008
NT-proBNP, пг/мл	0,45 ± 0,14	0,017 ± 0,005	0,003505
ST2, нг/мл	1,14 ± 0,12	0,071 ± 0,007	0,000000
Генотип МТ + ТТ	0,21 ± 0,08	0,212 ± 0,084	0,018559
Прийом іАПФ	0,57 ± 0,15	0,604 ± 0,168	0,001390
Вік, роки	0,17 ± 0,08	0,957 ± 0,213	0,000145
Стаж СН, роки	0,75 ± 0,15	0,326 ± 0,065	0,000043
Міннесотський опитувальник, бали	0,55 ± 0,15	0,586 ± 0,161	0,001261
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	–0,22 ± 0,12	–0,423 ± 0,246	0,098480
Глюкоза, ммоль/л	0,13 ± 0,14	0,022 ± 0,023	0,354673

розвитку несприятливих подій виявились: ІММЛШ, рівень NT-proBNP, ST2, генотип МТ + + ТТ, прийом іАПФ, вік, стаж СН, кількість балів за Міннесотським опитувальником ($p < 0,05$). ХС ЛПВЩ та глюкоза, хоча і ввійшли в модель, однак їх вплив на розвиток несприятливих подій був недостовірним ($p > 0,05$) (див. табл. 2).

У зв'язку з існуючою концепцією про те, що у пацієнтів з ГХ гіперактивована РААС, і що препарати, орієнтовані на блокування ефектів РААС, є успішними в лікуванні гіпертонії, були ініційовані і завершені численні клінічні випробування, які вивчали саме інгібіцію системи РААС у пацієнтів із СНзберФВ. На жаль, у цих дослідженнях не було виявлено позитивного ефекту у хворих із СНзберФВ, на відміну від пацієнтів із СНзнижФВ ЛШ. Усе це спонукає дослідників переглянути напрямки досліджень препаратів, враховуючи інші потенційні патофізіологічні механізми розвитку СНзберФВ, такі як міокардіальний фіброз, ендотеліальна дисфункція та запалення [5].

На сьогодні заплановані та проводяться кілька досліджень вже з урахуванням коморбідних захворювань, нових механізмів патогенезу СН, що дає надію на більш диференційовану терапію та кращий прогноз для пацієнтів із СНзберФВ ЛШ.

Висновки

У нашому дослідженні встановлено, що прийом валсартану хворими із СНзберФВ ЛШ та ЦД 2 типу, які є носіями алеля Т поліморфізму М235Т гена ангіотензиногену, супроводжується більш вираженим гіпотензивним ефектом порівняно з раміприлом, тоді як у пацієнтів з ММ генотипом здатність знижувати АТ у цих препаратів була одинаковою.

Найбільш значущими прогностичними факторами ризику розвитку несприятливих подій у хворих із СНзберФВ ЛШ та ЦД 2 типу є ІММЛШ, вищий рівень NT-proBNP та ST2, генотип МТ + ТТ, прийом іАПФ, вік, стаж СН, більша кількість балів за Міннесотським опитувальником.

Виявлення комплексу клініко-генетичних факторів, що дозволяють прогнозувати ймовірність розвитку несприятливих подій, необхідне для проведення своєчасних і ефективних заходів, спрямованих на оптимізацію спостереження і лікування хворих із СНзберФВ ЛШ та супутнім ЦД 2 типу та профілактику їх ускладнень.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні прогностичної ролі чинників, що здатні допомогти в розробці персоналізованого підходу до профілактики та уповільнення еволюції СН у хворих на ЦД 2 типу.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: *концепція і дизайн дослідження — Ю.С. Рудик, О.О. Меденцева; збір та обробка матеріалу — Ю.С. Рудик, О.О. Меденцева, Т.В. Лозик, І.Г. Кравченко; статистична обробка матеріалу — Ю.С. Рудик, О.О. Меденцева; написання тексту — Ю.С. Рудик, О.О. Меденцева; редагування — Ю.С. Рудик, О.О. Меденцева, Т.В. Лозик, І.Г. Кравченко.*

Список літератури

1. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture // Lancet.— 2015.— Vol. 385.— P. 812—824.
2. Berezyn A.E. Khronicheskaya blokada izbytochnoi aktivnosti renin-angiotenzinovoi sistemy — optimal'naya mishen' dlya sovremennoi strategii lecheniya serdechnoi nedostatochnosti? // Therapia. Ukrainskyi medychnyi visnyk. (Rus.).— 2009.— N 1.— S. 32—38.
3. Lehrke M., Marx N.Am. Diabetes Mellitus and Heart Failure // J. Med.— 2017.— Vol. 130 (6S)— P. S40—S50.
4. Michael Drozd, Mark T. Kearney. Diabetes mellitus and heart failure: a deadly duo // Thorac. Dis.— 2017.— Vol. 9 (1).— P. 16—18.
5. Parikh K.S., Sharma K., Fiuzat M. et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Expert Panel Report. Current Controversies and Implications for Clinical Trials // JACC: Heart Failure.— 2018.— Vol. 6, N 8.— P. 619—632.
6. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology // Eur. J. Heart Fail. 2016.— Vol. 18 (8).— P. 891—975.
7. Rudyk Yu.S., Medentseva E.A. Rol markera fibroza ST2 i polimorfizma gena angiotenzinogena v progressirovanii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u bol'nykh s sakharnym diabetom 2 tipa // Georgian Med. News.— 2018.— P. 105—112.
8. Solomon S.D., Janardhanan R., Verma A. et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial // Lancet.— 2007.— Vol. 369.— P. 2079—2087.
9. Song Chen, Lan Zhang, Hong-Wei Wang et al. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and heart failure: a meta-analysis // Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.— 2014.— Vol. 15 (2) — P. 190—195.
10. Tadashi Konoshita, Norihiro Kato, S'Ebastien Fuchs et al. Genetic Variant of the Renin-Angiotensin System and Diabetes Influences Blood Pressure Response to Angiotensin Receptor Blockers // Diabetes Care.— 2009.— Vol. 8.— P. 32.

11. Tham Y.K., Bernardo B.C., Jy O.O. et al. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets // Arch. Toxicol.— 2015.— Vol. 89.— P. 1401—1438.
12. Vana Kolovou Evangelia Lagou, Constantinos Mihas, Giannakopoulou Vasiliki et al. Angiotensinogen M235T, AGT T174M and Angiotensin-1-Converting Enzyme (ACE) I/D Gene Polymorphisms in Essential Hypertension: Effects on Ramipril Efficacy // Open Cardiovasc. Med. J.— 2015.— Vol. 9.— P. 118—126.
13. Wong M., Staszewsky L., Latini R. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study // J. Am. Coll. Cardiol.— 2002.— Vol. 40, N 5.— P. 970—975.

Ю.С. Рудык, Е.А. Меденцева, И.Г. Кравченко, Т.В. Лозик
ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Эффективность дифференцированной терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

Цель работы — оценить эффективность дифференцированной терапии иАПФ и БРА II пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсохрФВ ЛЖ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа в зависимости от полиморфизма M235T гена ATG.

Материалы и методы. Исследовали 83 больных с СНсохрФВ ЛЖ II—III ФК по классификации NYHA с ФВ ≥ 45 % и СД 2 типа. Для определения генотипов полиморфного гена АТГ M235T проводили молекулярно-генетическое тестирование ДНК методом ПЦР. Уровень NT-proBNP, ST2 в сыворотке крови определяли методом ИФА. Допплерокардиографическое исследование проводили ультразвуковым методом с помощью аппарата Vivid 3. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ Statistica v.10.0.

Результаты и обсуждение. После определения генотипа больные были распределены на четыре группы: первая — носители аллеля Т, которым назначен рамиприл, вторая — носители аллеля Т, которым назначен валсартан, третья и четвертая — пациенты с генотипом ММ, которые получали рамиприл и валсартан соответственно. Через 12 мес терапии пациенты обследованы повторно. Выявлено, что у носителей аллеля Т, принимавших валсартан, артериальное давление (АД) снижалось лучше, чем при терапии рамиприлом ($p < 0,05$). Методом многофакторного регрессионного анализа получена модель оценки развития неблагоприятных событий у больных с СНсохрФВ и СД 2 типа, которая характеризовалась высокой степенью достоверности ($p < 0,0001$) и объясняла более 86 % развития событий (коэффициент детерминации скорректированный $R_2 = 0,867931$).
Прогностическими факторами риска развития неблагоприятных событий у больных с СНсохрФВ ЛЖ и СД 2 типа являются ИММЛЖ, высокий уровень NT-proBNP и ST2, генотип МТ + ТТ, прием иАПФ, возраст, стаж СН, наибольшее количество баллов по Миннесотскому опроснику.

Выводы. У носителей аллеля Т полиморфизма АТГ M235T, принимавших валсартан, АД снижалось достоверно лучше, чем при терапии рамиприлом. Прием валсартана снижал риск развития неблагоприятных событий в течение 12 мес наблюдения у больных с СНсохрФВ ЛЖ и СД 2 типа.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сахарный диабет 2 типа, ST2, генетический полиморфизм ATG M235T.

Yu.S. Rudyk, O.O. Medentseva, I.G. Kravchenko, T.V. Lozyk
SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

The effectiveness of differentiated therapy with renin-angiotensin-aldosterone blockers in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus

Objective — to evaluate the efficacy of differentiated therapy for ACE inhibitors and ARB II in patients with HFpEF and type 2 diabetes mellitus (DM 2), depending on the M235T polymorphism of the ATG gene.

Materials and methods. Examinations involved 83 patients with HFpEF and T2DM II—III class NYHA. To determine genotypes of ATG M235T gene, molecular-genetic testing of DNA by PCR was carried out. The level of NT-proBNP, ST2 in serum was determined by ELISA. Doppler cardiography was performed with ultrasonic method. Statistical data processing carried out using Statistica v.10.0.

Results and discussion. After determining the genotype, the patients were divided into 4 groups: the 1 group included carriers of the T allele to which ramipril was assigned, group 2 received valsartan, patients of 3 and 4 group with the genotype MM, received ramipril, and valsartan, respectively. After 12 months of therapy, patients were re-examined. It has been established that in patients with the T allele who took valsartan, the blood pressure decrease was more significant than in the ramipril group ($p < 0.05$). The method of multifactorial regression analysis was used to obtain a model for assessing the development of adverse events in patients with HFpEF and type 2 DM. It was characterized by a higher significance degree ($p < 0.0001$) and accounted for more than 86 % of events (the coefficient of determination adjusted $R_2 = 0.867931$). The prognostic factors of the risk of adverse events in patients with HFpEF and type 2 DM was LVMMI, a high level of NT-proBNP and ST2, the genotype of MT + TT, the intake of ACE inhibitors, the age, the experience of HF, and the higher score for the Minnesota questionnaire.

Conclusions. In T allele carriers of polymorphism ATG M235T, who took valsartan, the blood pressure decreased significantly better than with the therapy with ramipril. The use of valsartan reduced the risk of developing adverse events during 12 months of follow-up in patients with chronic LVSCH and LV type 2 diabetes.

Key words: heart failure with preserved ejection fraction, diabetes mellitus, ST2, genetic polymorphism M235T ATG.