

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.12 – 008.331.1 – 085:616.379-008.64

Біловол О.М., Школьник В.В., Андреева А.О.

Зміни метаболічних показників під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії на тлі цукрового діабету 2 типу

Кафедра внутрішньої медицини № 1 та клінічної фармакології Харківського національного медичного університету

Резюме. Гіпертонічна хвороба займає перше місце в структурі поширеності та захворюваності хвороб системи кровообігу серед дорослих у 2010 році. У хворих на цукровий діабет 2 типу артеріальна гіпертензія, як правило, є супутнім захворюванням, істотно погіршує прогноз. Як мінімум три чинники сприяють розвитку гіпертензії при цукровому діабеті: гіперінсулінемія, дисліпідемія і мікроальбумінурія. Отримані дані свідчать про те, що у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім цукровим діабетом 2 типу, в порівнянні з пацієнтами, хворими виключно на гіпертонічну хворобу без наявності цукрового діабету, спостерігаються порушення вуглеводного і ліпідного обмінів. Зазначена комбінована антигіпертензивна терапія викликає досягнення цільових рівнів артеріального тиску у більшості хворих як на гіпертонічну хворобу, так і з поєднанням цукрового діабету, також є безпечною щодо метаболічних змін.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, гіпертонічна хвороба, комбінована антигіпертензивна терапія, ліпідний обмін, вуглеводний обмін.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) посідає перше місце в структурі поширеності і захворюваності хвороб системи кровообігу серед дорослих у 2010 році, відповідно 46,8% і 41,5% для чоловіків та жінок. Поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) в Україні у 2010 році склала 12,1 млн. чоловік, серед них працездатного віку – 5,2 млн. осіб [1]. Досить часто АГ поєднується з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Поширеність ЦД у 2010 році склала 221 млн. чоловіків з них 97% населення це ЦД 2 типу [2, 3]. У хворих на ЦД 2 типу АГ, як правило, є супутнім захворюванням, що істотно погіршує прогноз. Як мінімум три чинники сприяють розвитку АГ при ЦД: гіперінсулінемія, дисліпідемія і мікроальбумінурія. Тому зниження рівня глюкози в крові до оптимальних дозволить знизити ризик мікросудинних ускладнень ЦД, але не знижує ризик смерті та серцево-судинних ускладнень, тоді як контроль артеріального тиску (АТ) у хворих з ЦД дає достовірне зниження ризику небажаних кардіо-васкулярних подій та смерті [4, 5].

Одним із основних проявів порушення ліпідного спектру крові у хворих на ЦД 2 типу є збільшення кількості ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) фенотипа В, що мають високу атерогенність. Оскільки при ЦД переважають дрібні та щільні ЛПНЩ з низьким вмістом холестерину (ХС), то концентрація ХС ЛПНЩ у хворих на ЦД може не відрізнятися від рівня цього показника у пацієнтів без ЦД. Однак, через високу атерогенність дрібних частинок при одному й тому ж рівні ХС ЛПНЩ у хворих на ЦД «коронарний» ризик суттєво вищий [6, 7].

На сьогоднішній час до антигіпертензивних препаратів пред'являються наступні вимоги: по-перше, вони повинні забезпечувати ефективне зниження артеріального тиску (АТ) протягом доби у максимальній кількості пацієнтів; по-друге, препарат повинен мати сприятливий профіль безпеки та бути метаболічно нейтральним; по-третє препарати повинні мати органопротективну дію [8, 9]. При використанні комбінованої антигіпертензивної терапії оцінюється не тільки антигіпертензивний ефект, але і здатність препаратів впливати на зниження ризику розвитку серце-судинних

ускладнень та прогноз у хворих на АГ з ЦД [10, 11].

Тому **метою** даного дослідження була розробка ефективних медикаментозних підходів лікування хворих на ГХ з ЦД 2 типу на підставі поглибленого вивчення стану вуглеводного та ліпідного обмінів, профілю артеріального тиску.

Матеріал і методи дослідження

Загальна кількість обстежених хворих склала 81 особу, які перебували під спостереженням в стаціонарі ДУ «Інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України, що є базою кафедри ВМ №1 та клінічної фармакології Харківського національного медичного університету. Клінічна характеристика обстежених хворих наведена на рис. 1. Середній вік хворих склав (54,5±5,5) роки, що наведено на рис. 2.

Визначення стратифікації ризику для оцінки прогнозу, визначення стадії та ступеня ГХ використовували рекомендації Європейського товариства кардіологів (2007) та рекомендацій Українського товариства кардіологів (2008) [12, 13]. Показники вуглеводного обміну контролювались до та після лікування за допомогою визначення: натще глюкози крові, глюкозооксидантним методом, та за глікозильованим гемоглобіном (HbA1). Рівень загального холестерину (ХС) та тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові визначали з використанням стандартизованих наборів фірми «Human» (Німеччина). Додатково розраховували рівень ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Хіломікрони (ЛПДНЩ і ЛПНЩ) осаджувалися додаванням фосфорно-молібденової кислоти і хлориду магнію. Після центрифугування в супернатанті залишаються ліпопротеїди високої щільності, кількість яких визначалася за допомогою набору «Cholesterol liquicolor». Результати виражали в ммоль/л.

Після відбору хворих призначалась медикаментозна антигіпертензивна терапія поєднанням препаратів периндоприл 8 мг на добу та індапамід 1,5 мг на добу. Препарати призначалися раз на добу в ранковій годині (8-10 г.) в дозі, котру підбирали індивідуально шляхом титрування до отримання гіпотензивного ефекту. Тривалість лікування склала 12 тижнів. Контрольне обстеження хворих обох груп проводилося в спокої на 3-4 день при надходженні в стаціонар та через 3 місяці перебування в стаціонарі на вищезазначеній терапії.

Отримані дані оброблені статистично за допомогою стандартних пакетів програм «Microsoft Excel», «Statistics» на ЕОМ з обчисленням середньої величини M , середньоквадратичного відхилення, середньої помилки середньої величини m , критерію вірогідності t , значення вірогідності p . Розходження між порівнюваними показниками вважалися достовірними, якщо значення

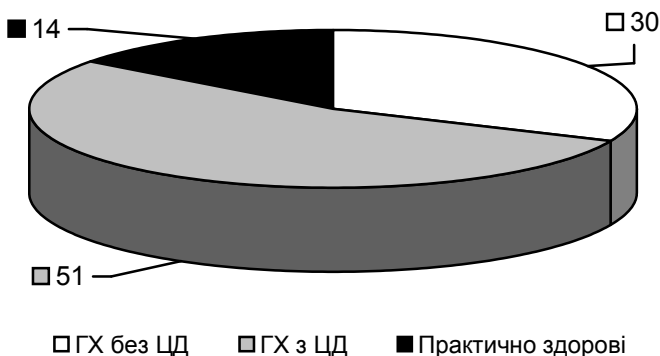


Рис 1. Розподіл на групи

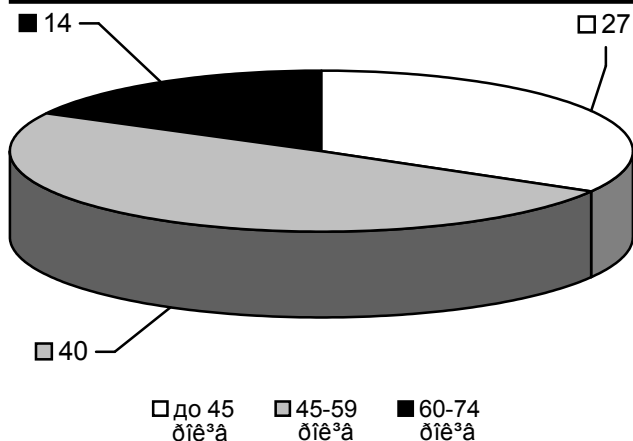


Рис. 2. Розподіл хворих за віком

імовірності було більшим або дорівнювало 95 % ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Проведено вивчення стану вуглеводного обміну в обстежених за даними визначення глюкози крові. При цьому вірогідні відмінності спостерігалися у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу у порівнянні з хворими на ГХ без ЦД. Так рівень глюкози натще відповідно склав $(8,3 \pm 1,4)$ ммоль/л та $(5,1 \pm 1,2)$ ммоль/л, $p < 0,001$. Більш детально прослідити стан вуглеводного обміну допомагає визначення глікованого гемоглобіну (НвА1с). При цьому було встановлено, що (НвА1с), склав при ГХ без ЦД $(5,4 \pm 1,1)$ мкмоль фруктози на 1 г Нв), а при ГХ з ЦД 2 типу відповідно $(7,6 \pm 1,2)$ мкмоль фруктози на 1 г Нв), $p < 0,001$.

При вивченні ліпідного обміну було встановлено, що порушення показників ліпідного профілю спостерігалось у всіх хворих на ГХ з ЦД 2 типу. Найбільш часто виявлялась гіпертригліцеридемія, підвищення ЛПДНЩ і ЛПНЩ (табл. 1).

У динаміці комбінованого антигіпертензивного лікування у хворих на ГХ як з ЦД 2 типу, так і без нього було виявлено достатній клінічний ефект, який полягав у досягненні цільового АТ у 78,3% і у 86,6% обстежених відповідно.

При цьому до кінця курсу лікування у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу вірогідно зменшився рівень глікемії натще - з $(8,3 \pm 1,4)$ ммоль/л до $6,81 \pm 0,69$ ммоль/л ($p < 0,05$). У пацієнтів на ГХ без ЦД суттєвих змін вуглеводного обміну не було виявлено: відповідно до та після лікування $(5,1 \pm 1,2)$ ммоль/л і $(4,9 \pm 0,71)$ ммоль/л, $p > 0,05$. Рівень глікозильованого гемоглобіну вірогідно зменшився на 12,7% - з $(7,6 \pm 1,2)$ мкмоль фруктози на 1 г Нв) до $(6,62 \pm 0,77)$ мкмоль фруктози на 1 г Нв. Як наслідок позитивного впливу вказаної комбінації препаратів є збільшення кількості пацієнтів, що відповідають критеріям компенсації вуглеводного обміну - з 23,5% до 33,3%, субкомпенсації - з 21,56 до 35,29%, скорочення кількості декомпенсованих пацієнтів - до 54,9%.

На тлі 12-тижневої гіпотензивної терапії периндоприлом та індапамідом виявлено суттєве покращення ліпідного обміну (табл.2). Встановлене зменшення вмісту ТГ з $(3,3 \pm$

$0,17)$ ммоль/л до $(1,69 \pm 0,25)$ ммоль/л, $p < 0,05$ та ЛПНЩ з $(3,44 \pm 0,13)$ ммоль/л до $(2,63 \pm 0,34)$ ммоль/л, $p < 0,001$, може бути пов'язане з підвищенням чутливості тканин до інсуліну, яка в значній мірі визначає метаболізм цих ліпідів в організмі. Зниження ХС та його транспортної одиниці ЛПНЩ, можливо, пов'язано з покращенням катаболізму ЛПНЩ за рахунок підвищення їх комплементарності з апоВ, Е-рецепторами клітини, що очікується при зменшенні глікозування [14, 15]. Вірогідне збільшення ЛПВЩ з $(1,02 \pm 0,05)$ ммоль/л до $(1,19 \pm 0,23)$ ммоль/л, $p < 0,05$ є наслідком збільшення кількості необхідних для синтезу ЛПВЩ субстратів, що вивільнилися із ЛПДНЩ і ЛПНЩ в процесі ліполізу, а також зниження катаболізму ЛПВЩ, що також пов'язано з покращенням вуглеводного обміну.

Висновки

1. У хворих на ГХ з супутнім ЦД 2 типу у порівнянні з пацієнтами на ГХ без ЦД спостерігаються порушення вуглеводного обміну, що проявляється як вірогідним підвищенням глюкози крові натще на 38%, так і рівня глікованого гемоглобіну на 28%, та ліпідного обміну у вигляді вірогідного збільшення рівнів тригліцеридів, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та суттєвим зниженням ЛПВЩ.

2. Хворі на ГХ з супутнім ЦД 2 типу характеризуються дисліпопротеїдемою у вигляді гіпертригліцеридемії та низького вмісту в крові ХС ЛПВЩ.

3. Комбінована антигіпертензивна терапія периндоприлом у поєднанні з індапамідом викликає досягнення цільових рівнів АТ у 78% хворих на ГХ як з ЦД 2 типу, так і без нього на 86%, не викликає погіршення вуглеводного обміну, сприяє вірогідному покращенню стану атерогенних ліпопротеїдів

Дослідження є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини №1 та клінічної фармакології Харківського національного медичного університету: "Визначити клініко-фармакогенетичні аспекти ефективності терапії пацієнтів з метаболічним синдромом" (номер держреєстрації 0108U007047).

Перспективи подальших досліджень

Продовження досліджень в даному напрямку, поглиблене вивчення вуглеводного та ліпідного обмінів, а також їх динаміка при використанні антигіпертензивної терапії дозволить більш ретельно підходити до лікування пацієнтів з розглядуваною патологією, а також виділити найбільш вагомні фактори розвитку серцево-судинного ризику та попередити можливі ускладнення.

Література

1. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України (Аналітично-статистичний посібник Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска») – Київ.- «Медінформ».- 2011.- 165с.
2. Всероссийское научное общество кардиологов. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации // Приложение 2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» - Москва – 2011-№ 10 (6)- с.35-37
3. Сіренко Ю.М. «Метаболічний синдром у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічні ефекти різних антигіпертензивних препаратів» / Рековець О.Л., Савицький С.Ю., Павлюк Є.А. и др. // Артериальная Гипертензия / Клинические исследования. - 2010. - №4, том 12, С. 40-43.
4. Коваленка В.М., Лутай М.І. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування – Київ – «МОРИОН» - 2011- 407с.
5. De Silva N.M. Mendelian Randomization Studies

Таблиця 1. Показники ліпідного обміну в обстежених групах

Показник	ХС, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	ЛПДНЩ, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
ГХ без ЦД	$5,24 \pm 0,26$	$2,85 \pm 0,12$	$0,86 \pm 0,09$	$1,52 \pm 0,04$	$1,71 \pm 0,13$
ГХ з ЦД 2 типу	$6,23 \pm 0,29$	$3,44 \pm 0,13^{**}$	$1,14 \pm 0,09^*$	$1,02 \pm 0,05^*$	$3,3 \pm 0,17^{**}$

Примітки: **- $p < 0,001$, *- $p < 0,05$; p - достовірність різниці показників у хворих на ГХ та ЦД 2 типу у порівнянні з групою хворих на ГХ

Таблиця 2 - Показники ліпідного обміну у обстежених в динаміці антигіпертензивної терапії (M+m)

Показник		ХС, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПДН Щ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
ГХ з ЦД 2 типу	До лікування	6,23 ± 0,29	1,02 ± 0,05*	3,44 ± 0,13	1,14 ± 0,09	3,3 ± 0,17
	Після лікування	5,26 ± 0,65*,**	1,19 ± 0,23**	2,63 ± 0,34*,**	0,72 ± 0,36*,**	1,69 ± 0,25*,**
ГХ без ЦД	До лікування	5,24 ± 0,26*	1,26 ± 0,04*	2,85 ± 0,12*	0,86 ± 0,09*	1,71 ± 0,13*
	Після лікування	5,01 ± 0,51	1,31 ± 0,25	2,72 ± 0,33	0,78 ± 0,34	1,28 ± 0,19*,**

Примітки: 1)* - $p < 0,05$ - достовірність різниці показників у хворих на ГХ з ЦД 2 типу у порівнянні з хворими на ГХ без ЦД; 2) ** - $p_1 < 0,05$ - достовірність різниці показників до і після лікування

Do Not Support a Role for Raised Circulating Triglyceride Levels Influencing Type 2 Diabetes, Glucose Levels, or Insulin Resistance / R.M. Freathy, T.M. Palmer [et al.] // *Diabetes*.- 2011.- Vol. 1.- P. 22-28.

6. 4. De Fronze R. A. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose / M. Abdul-Ghauy // *Am. J. Cardiol*.- 2011.- Vol. 108, Suppl. III.- P. 3-24.

7. Moristita R. Association of serum oxidized lipoprotein(a) concentration with coronary artery disease: potential role of oxidized lipoprotein(a) in the vascular wall / J. Ishii, Y. Kusumi [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb*.- 2009.- Vol. 16 (4).- P.410-418.

8. Оганов Р.Г. Проявление метаболического синдрома при сочетании артериальной гипертензии с отдельными факторами коронарного риска / Н.В. Перова, Н.В. Щельцына и др. // *Кардиология*.-2005.-N7.-С.27-33.

9. Ruiz J. Treatments for cardiovascular risk factors and screening for coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus / M. Egli, F. Gianinazzi [et al.] // *Revue Medical Suisse*.- 2010.- Vol.6, N 253.- P. 1176-1181.

10. Bansal S. Five-year outcomes in high-risk participants in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study: a post hoc analysis / F.J. Wackers, S.E. Inzucchi [et al.] // *Diabetes Care*.-2011.-Vol.34, N 1.-P. 204-209.

11. Braunwald E. Angiotensin-converting-enzyme inhibitor in stable coronary artery disease / M. Domanski, S. Fowler [et al.] // *N. Engl. S. Med*. - 2004.-Vol. 351 - P.2058-2068.

12. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly. *J. Am. Coll. Cardiol*. Published online Apr. 25, 2011; doi: 10.1016/j.jacc. 2011.01.008.

13. Mancia G. ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Reproduced with permission from 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the management of arterial hypertension // *Blood Press*.- 2007- Vol. 16.- P. 135-232.

14. Талаева Т.В. Проатерогенные нарушения обмена липопротеидов и системный воспалительный процесс как следствие хронической алиментарной углеводной загрузки / И.В.Третьяк, В.В. Братусь // *Ukrainian Journal of Cardiology*.- 2007.- №2.- С.- 20-24.

15. Lukacova-Zib I. Therapeutic options for the prevention of type 2 diabetes mellitus in the metabolic syndrome / G. Gopalakrish-

nan // *The Mount Sinai Journal of Medicine*.-2010.-Vol. 77, N. 5.-P. 524-532.

Беловол А.Н., Школьник В.В., Андреева А.А.

Изменения метаболических показателей под влиянием комбинированной антигипертензивной терапии на фоне сахарного диабета 2 типа

Резюме. Гипертоническая болезнь занимает первое место в структуре распространенности и заболеваемости болезней системы кровообращения среди взрослых в 2010 году. У больных сахарным диабетом 2 типа артериальная гипертензия, как

правило, является сопутствующим заболеванием, существенно ухудшает прогноз. Как минимум три фактора способствуют развитию гипертензии при сахарном диабете: гиперинсулинемия, дислипидемия и микроальбуминурия. Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных гипертонической болезнью с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа по сравнению с пациентами больными исключительно гипертонической болезнью без наличия сахарного диабета наблюдаются нарушения углеводного и липидного обменов. Указанная комбинированная антигипертензивная терапия вызывает достижение целевых уровней артериального давления у большинства больных как гипертонической болезнью, так и с сочетанием сахарного диабета, также является безопасной в отношении метаболических изменений.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гипертоническая болезнь, комбинированная антигипертензивная терапия, липидный обмен, углеводный обмен.

Bilovol O.M., Shkolnik V.V., Andreeva A.O.

Changes in Metabolic Parameters Under the Influence of Combined Antihypertensive Therapy against the Background of Type 2 Diabetes Mellitus

Summary. Arterial hypertension ranks first place in the structure of the prevalence and incidence of circulatory system diseases among adults in 2010. In patients with type 2 diabetes hypertension, is usually associated diseases, which significantly worsens the prognosis. At least three factors contribute to the development of hypertension in diabetes: hyperinsulinemia, dyslipidemia, and microalbuminuria. These data suggest that in patients with essential hypertension with concomitant type 2 diabetes compared with patients with only essential hypertension without diabetes observed violations of carbohydrate and lipid metabolism. The above combination antihypertensive therapy is to achieve target levels of blood pressure in most patients with essential hypertension as well as the combination of diabetes, is also relatively safe metabolic changes.

Key words. Type 2 diabetes, hypertension, combination antihypertensive therapy, lipid metabolism, carbohydrate metabolism.

Надійшла 23.01.2012 року.