

ЛІПІДЕМІЧНИЙ ПРОФІЛЬ І ФУНКЦІЯ НИРОК У ХВОРИХ ІЗ КОМПЕНСАЦІЄЮ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТОНІЇ БЛОКАТОРАМИ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II*

Перцева Н. О.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
npertseva@dsm.a.dp.ua

Підвищений ризик розвитку серцево-судинних і ниркових ускладнень, який спостерігається при поєднанні цукрового діабету (ЦД) 2 типу та артеріальної гіпертензії (АГ), обумовлює необхідність активного пошуку оптимальних способів їх корекції [1–3]. За умов прогнозованого зростання числа хворих даного контингенту пошук оптимальних методів контролю АГ та супутніх станів представляється особливо актуальним. У сучасних умовах профілактика мікро- і макросудинних ускладнень у цих хворих полягає в інтенсивному контролі за багатьма показниками, в тому числі пов'язаними з розладами функції ендотелію, нирок, дисліпідемією [4–6].

Корекція ендотеліальної дисфункції багато в чому визначає ефективність попередження органних уражень, поліпшення серцево-судинного та ниркового прогнозу. Серед препаратів, які використовуються з цією метою, особливе місце посідають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту і блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II),

що усувають надмірну активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [7]. У декількох крупних рандомізованих дослідженнях доведено клінічну ефективність БРА II у хворих на ЦД 2 типу з АГ. Зокрема, у міжнародному подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні RENAAL було показано, що застосування лозартану у порівнянні з плацебо викликає зниження протеїнурії на 35 %, частоти збільшення більш ніж удвічі рівня сироваткового креатиніну на 25 % і на 28 % ризику розвитку термінальної ниркової недостатності протягом 3,4 років [7].

Проте, сучасні уявлення про патогенез формування та прогресування ендотеліальної дисфункції носять фрагментарний характер і стосуються впливу окремих факторів: гіперхолестеринемії, гіперглікемії, високої напруги гемодинамічного зсуву [8, 9]. Крім того, потребують вивчення питання, що пов'язані зі станом нефропатичних і дисліпідемічних розладів протягом тривалого лікування артеріальної гіпертензії із залу-

* Дослідження виконано в рамках НДР ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Особливості перебігу, діагностики та лікування супутньої патології при ендокринних захворюваннях», (державний реєстраційний № 0111U001372) на кафедрі госпітальної терапії № 2 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Дослідження виконано повністю за власні кошти автора.

Автор гарантує відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Стаття надійшла в редакцію 28.11.2014 р.

ченням БРА II у хворих на ЦД 2 типу з компенсацією глікемії.

Мета даного дослідження полягала у визначенні динаміки змін ступеня нефропатичних і дисліпідемічних розладів у хворих

із компенсацією цукрового діабету 2 типу і артеріальної гіпертензії при корекції артеріального тиску із залученням блокаторів рецепторів ангіотензину II протягом одного року.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено лікування і обстеження протягом одного року 69 хворих на ЦД 2 типу з компенсацією глікемії з АГ (жінок — 54, чоловіків — 15). Пацієнти були розподілені на основну групу і групу порівняння. Обидві клінічні групи були аналогічними за віком, статтю, індексом маси тіла, тривалістю АГ і ЦД. В обох групах лікування АГ проводили із застосуванням тiazидоподібних діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторів β -адренорецепторів, антагоністів кальцію, що призначалися індивідуалізовано у необхідних дозах. До основної групи увійшли 37 пацієнтів, у яких до антигіпертензивної терапії був залучений антагоніст рецепторів ангіотензину II лозартан (Лозап®, Zentiva). У контрольній групі (28 волонтерів — практично здорових осіб) вік та індекс маси тіла також не відрізнялися статистично значуще від показників хворих досліджуваних клінічних груп.

Крім загальноклінічного обстеження і визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), проводили дослідження рівня альбумінурії, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), концентрацій сечовини і креатиніну, а також визначення ліпідемічного спектру — рівнів загального холестерину, холестерину

ліпопротеїдів високої та низької щільності (ЛПВЩ і ЛПНЩ), тригліцеридів. Клініко-лабораторні дослідження проводили на початку дослідження, через 3, 6, 9 і 12 місяців лікування у відповідності з рекомендаціями фірм-виробників діагностичних тест-систем на підґрунті сучасних принципів лабораторних технологій [10].

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакетів ліцензійних програм Statistica 6.1 і SPSS 13.0. Визначення вірогідності розходжень між вибірками проводили з урахуванням парного t-критерію Стюдента, а також непараметричного критерію Вілкоксона у разі 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 [11]. Згідно з процедурою ANOVA, проводили послідовне обчислення допоміжних параметрів (девят, ступенів свободи, дисперсій). Нульову гіпотезу відкидали, якщо емпірично розрахована величина F перевищувала відповідні значення для рівня значущості 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначення рівнів альбумінурії, які у 34,8% хворих на початку дослідження перевищували 20 мг/л, показало їх суттєву динаміку протягом тривалого лікування АГ. Зокрема, впродовж 6 місяців терапії спостерігалися незначні коливання альбумінурії у хворих, що отримували стандартну терапію, але у пацієнтів основної групи ефект лікування із залученням БРА II призводив до статистично вагомого зниження параметра: через 3 місяці — на 22,5%,

через 6 місяців — на 39,8%, через 9 місяців — на 46,0%, наприкінці дослідження — на 52,6%. У хворих групи порівняння позитивна динаміка альбумінурії була більш стриманою, проте також призводила до досягнення суттєвого нефропротекторного ефекту (табл. 1). Загалом, у групі порівняння не вдалося викликати регресію МАУ у 6 з 32 хворих (18,8%), в основній клінічній групі — у 5 з 37 пацієнтів (13,5%). Макроальбумінурія (МАУ) не була зафіксо-

Таблиця 1

Динаміка рівня альбумінурії у хворих на компенсований цукровий діабет 2 типу і артеріальну гіпертензію, мг/л

Термін дослідження	Стандартна терапія	Терапія з БРА II
На початку дослідження	26,2 ± 4,1*	28,9 ± 3,7*
Через 3 місяці	24,5 ± 3,3*	22,4 ± 2,4*
Через 6 місяців	22,1 ± 2,5*	17,4 ± 2,2*
Через 9 місяців	18,8 ± 1,6*	15,6 ± 1,8*
Через 12 місяців	16,1 ± 2,0*	13,7 ± 1,7*

Примітка. БРА — блокатори рецепторів ангіотензину; значення групи контролю становило 8,1 ± 1,3 мг/л; * — статистично значуща відмінність від групи контролю.

Таблиця 2

Динаміка швидкості клубочкової фільтрації у хворих на компенсований цукровий діабет 2 типу і артеріальну гіпертензію, мл/хв.

Термін дослідження	Стандартна терапія	Терапія з БРА II
На початку дослідження	93,5 ± 6,1	91,5 ± 5,4
Через 3 місяці	94,2 ± 7,5	93,3 ± 6,7
Через 6 місяців	94,6 ± 5,5	94,1 ± 5,4
Через 9 місяців	96,5 ± 6,9	96,2 ± 5,8
Через 12 місяців	97,2 ± 6,3	97,0 ± 7,2

Примітка. БРА — блокатори рецепторів ангіотензину; значення групи контролю становило 98,1 ± 10,8 мл/хв.

Таблиця 3

Динаміка концентрації сечовини у хворих на компенсований цукровий діабет 2 типу і артеріальну гіпертензію, ммоль/л

Термін дослідження	Стандартна терапія	Терапія з БРА II
На початку дослідження	5,78 ± 0,86	5,80 ± 0,74
Через 3 місяці	6,05 ± 0,63	5,72 ± 0,66
Через 6 місяців	5,86 ± 0,78	5,92 ± 0,70
Через 9 місяців	5,61 ± 0,65	5,74 ± 0,59
Через 12 місяців	5,43 ± 0,59	5,37 ± 0,62

Примітка. БРА — блокатори рецепторів ангіотензину; значення групи контролю становило 5,62 ± 0,96 ммоль/л.

вана в жодного з хворих обох клінічних груп.

Дослідження ШКФ і концентрації сечовини, які на початку дослідження в основній групі й у групі порівняння не відрізнялись від контрольних величин, не виявило

будь-яких істотних змін параметрів протягом всього періоду спостережень (табл. 2, 3).

При визначенні концентрації креатиніну в обох досліджуваних клінічних групах спостерігався дещо підвищений рівень показника як на початку лікування, так і впродовж

Таблиця 4

Динаміка концентрації креатиніну у хворих на компенсований цукровий діабет 2 типу і артеріальну гіпертензію, ммоль/л

Термін дослідження	Стандартна терапія	Терапія з БРА II
На початку дослідження	76,5 ± 9,4	76,1 ± 8,3
Через 3 місяці	76,1 ± 8,2	78,0 ± 8,1
Через 6 місяців	77,3 ± 9,0	76,6 ± 6,8
Через 9 місяців	78,6 ± 6,7	77,1 ± 8,4
Через 12 місяців	79,7 ± 7,4	78,5 ± 8,2

Примітка. БРА — блокатори рецепторів ангіотензину; значення групи контролю становило 63,2 ± 8,8 ммоль/л.

Таблиця 5

Клініко-лабораторні параметри хворих на компенсований цукровий діабет 2 типу і артеріальну гіпертензію після проведення терапії протягом одного року♦

Термін дослідження	Стандартна терапія	Терапія з БРА II
Рівень альбумінурії	76,0*	81,8**
ШКФ	35,9	23,3
Сечовина	19,6	32,5
Креатинін	23,1	30,1
Загальний холестерин	47,2*	59,5*
Холестерин ЛПВЩ	35,5	26,9
Холестерин ЛПНЩ	79,8**	84,2**
Тригліцериди	64,9*	73,4*

Примітка. ♦ — за даними дисперсійного аналізу з кількісною оцінкою за критерієм Снедекора (%); БРА — блокатори рецепторів ангіотензину; * — статистична значимість сили впливу при рівні значущості 0,05; ** — статистична значимість сили впливу при рівні значущості 0,01.

першого року спостереження, проте за рахунок широкого варіювання величин різниці з контрольним рівнем не сягала статистичної значущості (табл. 4). Слід відзначити, що в жодного хворого досліджуваних груп рівень креатиніну не виходив за межі референсної норми.

Застосування дисперсійного аналізу показало, що фактор проведеної терапії протягом 1 року надзвичайно сильно впливав на динаміку варіювання рівня альбумінурії (81,8%; $p < 0,01$), проте не визначав коливань інших досліджуваних показників функції нирок (ШКФ, концентрацій сечовини і креатиніну). На динаміку МАУ сила впли-

ву терапії із залученням БРА II була вищою, ніж у клінічній групі із застосуванням стандартного лікування АГ (табл. 5). На наш погляд, нормальний рівень креатиніну, сечовини і ШКФ за наявності МАУ на тлі підвищених значень маркерів ендотеліальної функції відображає її ушкодження у хворих при нормальній функції нирок.

На початковому етапі дослідження аналіз ліпідемічного профілю крові не виявив статистично значущих відмінностей у пацієнтів із добре компенсованим ЦД 2 типу і АГ від середніх значень контрольної групи за виключенням рівня холестерину ЛПНЩ: підвищення параметра на

Таблиця 6

Динаміка змін концентрації загального холестерину у хворих на компенсований цукровий діабет 2 типу і артеріальну гіпертензію, ммоль/л

Термін дослідження	Стандартна терапія	Терапія з БРА II
На початку дослідження	5,64 ± 0,80	5,74 ± 0,73
Через 3 місяці	5,68 ± 0,61	5,72 ± 0,65
Через 6 місяців	5,70 ± 0,76	5,44 ± 0,72
Через 9 місяців	5,41 ± 0,77	5,27 ± 0,69
Через 12 місяців	5,26 ± 0,63	4,83 ± 0,64

Примітка. БРА — блокатори рецепторів ангіотензину; значення групи контролю становило 4,10 ± 0,62 ммоль/л.

Таблиця 7

Динаміка змін концентрації холестерину ліпопротеїдів високої щільності у хворих на компенсований цукровий діабет 2 типу і артеріальну гіпертензію, ммоль/л

Термін дослідження	Стандартна терапія	Терапія з БРА II
На початку дослідження	1,32 ± 0,41	1,33 ± 0,47
Через 3 місяці	1,34 ± 0,36	1,36 ± 0,41
Через 6 місяців	1,40 ± 0,33	1,37 ± 0,37
Через 9 місяців	1,43 ± 0,28	1,49 ± 0,42
Через 12 місяців	1,46 ± 0,30	1,51 ± 0,35

Примітка. БРА — блокатори рецепторів ангіотензину; значення групи контролю становило 1,61 ± 0,35 ммоль/л.

58,1% ($p < 0,05$) у хворих групи порівняння і на 64,8% ($p < 0,05$) у пацієнтів основної групи. У більшості обстежуваних спостерігалася тенденція до підвищеної концентрації загального холестерину вище цільових значень (табл. 6), передбачуваних рекомендаціями ESC (2007), а також до високої концентрації холестерину ЛПНЩ, підвищеного ступеня тригліцеридемії на тлі зниженої концентрації холестерину ЛПВЩ (табл. 7–9). Протягом лікування означена тенденція суттєво змінювалась у напрямку відновлення нормального ліпідемічного спектру. Рівень холестерину ЛПНЩ у групі порівняння втрачав статистично значуще підвищені значення з дев'ятого місяця лікування, в основній клінічній групі, де корекція АТ включала застосування БРА II, — з шостого місяця терапії.

За даними дисперсійного аналізу, най-

більша залежність варіювання у динаміці проведеної терапії була характерною для концентрації холестерину ЛПНЩ: у групі зі стандартною терапією вона складала 79,8% ($p < 0,01$), в основній клінічній групі — 84,2% ($p < 0,01$). Вплив середньої сили зазнавала динаміка рівнів загального холестерину і тригліцеридів (див. табл. 1), в той час як варіювання концентрації холестерину ЛПВЩ не залежало у вірогідному ступені від лікування в обох клінічних групах.

Зважаючи на роль гіперхолестеринемії, гіперглікемії і високої напруги гемодинамічного зсуву у розвитку серцево-судинних і ниркових ускладнень [1, 2, 8], а також враховуючи дані наукової літератури про вплив БРА II на функції нирок [7], можна зробити висновок про виразну клінічну ефективність застосованої терапії у хворих основної клінічної групи.

Динаміка змін концентрації холестерину ліпопротеїдів низької щільності у хворих на компенсований цукровий діабет 2 типу і артеріальну гіпертензію, ммоль/л

Термін дослідження	Стандартна терапія	Терапія з БРА II
На початку дослідження	3,32 ± 0,52*	3,46 ± 0,49*
Через 3 місяці	3,31 ± 0,44*	3,38 ± 0,42*
Через 6 місяців	3,24 ± 0,41*	2,84 ± 0,37
Через 9 місяців	3,09 ± 0,57	2,81 ± 0,35
Через 12 місяців	2,89 ± 0,38	2,62 ± 0,31

Примітка. БРА — блокатори рецепторів ангіотензину; значення групи контролю становило 2,10 ± 0,41 ммоль/л; * — статистично значуща відмінність від групи контролю.

Динаміка змін концентрації тригліцеридів у хворих на компенсований цукровий діабет 2 типу і артеріальну гіпертензію, ммоль/л

Термін дослідження	Стандартна терапія	Терапія з БРА II
На початку дослідження	1,98 ± 0,46	2,14 ± 0,59
Через 3 місяці	1,86 ± 0,38	1,89 ± 0,40
Через 6 місяців	1,88 ± 0,36	1,82 ± 0,34
Через 9 місяців	1,84 ± 0,29	1,63 ± 0,37
Через 12 місяців	1,72 ± 0,27	1,60 ± 0,22

Примітка. БРА — блокатори рецепторів ангіотензину; значення групи контролю становило 1,39 ± 0,18 ммоль/л.

Таким чином, у хворих із компенсацією ЦД 2 типу і АГ тривала стандартна антигіпертензивна терапія на тлі якісного глікемічного контролю дозволяє попередити прогресування нефропатичних і дисліпідемічних розладів і викликати регресію мікроальбумінурії у переважної більшості пацієнтів.

У порівнянні зі стандартним лікуванням АГ, залучення до корекції артеріального тиску БРА II супроводжується більш виразним і ефективним (починаючи з 6-го місяця лікування) зниженням концентрації холестерину ЛПНЩ.

ВИСНОВКИ

1. Стандартна антигіпертензивна терапія у хворих із компенсацією гіперглікемії протягом 1 року супроводжується регресією мікроальбумінурії у 81,2% пацієнтів і статистично значущим зменшенням концентрації холестерину ліпопротеїдів низької щільності відносно початкових значень.
2. Застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II у пацієнтів із якісним глікемічним контролем забезпечує регресію мікроальбумінурії у 86,5% хворих і обумовлює ефективну редукцію рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності починаючи з 6-го місяця лікування.

**ЛІТЕРАТУРА
(REFERENCES)**

1. Zimin JuV. *Terapevt Arh* 1999; 10:15-20.
2. Dedov II, Shestakova MV. Saharnyj diabet: ostrye i hronicheskie oslozhnenija, *Moskva*, 2011: 480 p.
3. Epstein MJ. *Hypertension* 1997; 15(2):55-62.
4. Ametov AS. Saharnyj diabet 2 tipa. Problemy i reshenija, *Moskva*, 2012: 704 p.
5. Torimoto K, Okada Y, Mori H, Tanaka Y. *Cardio-vasc Diabetol* 2013; 13:18-24.
6. Xu J, Zou MN. *Circulation* 2009; 13:1266-1286.
7. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D, et al. *N Engl J Med* 2001; 345:861-869.
8. Martin-Gallan P, Carrascosa A, Gussinye M, Dominguez C. *Free Rad Biol Med* 2003; 34(12):1563-1574.
9. Mathewkutty S, McGuire DK. *Expert Rev Cardio-vasc Ther* 2009; 7(5):541-549.
10. Alekseev VV, Karpishhenko AI. Medicinskie laboratornye tehnologii. Rukovodstvo po klinicheskoj laboratornoj diagnostike, *Moskva*, 2012: 472 p.
11. Snedekor DU. Statisticheskie metody v primenenii k issledovanijam v sel'skom hozjajstve i biologii, *Moskva*, 1961: 262 p.

ЛІПІДЕМІЧНИЙ ПРОФІЛЬ І ФУНКЦІЯ НИРОК У ХВОРИХ ІЗ КОМПЕНСАЦІЄЮ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТОНІЇ БЛОКАТОРАМИ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II

Перцева Н. О.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
npertseva@dsm.a.dp.ua

Мета даного дослідження полягала у визначенні динаміки змін ступеня нефропатичних і дисліпідемічних розладів у хворих із компенсацією цукрового діабету 2 типу і артеріальною гіпертензією при корекції артеріального тиску із залученням блокаторів рецепторів ангіотензину II протягом одного року. Стандартна антигіпертензивна терапія у хворих із компенсацією гіперглікемії протягом одного року супроводжується регресією мікроальбумінурії у 81,2% пацієнтів і статистично значущим зменшенням концентрації холестерину ліпопротеїдів низької щільності відносно початкових значень. Застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II у пацієнтів з якісним глікемічним контролем забезпечує регресію мікроальбумінурії у 86,5% хворих і обумовлює ефективну редукцію рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності починаючи з шостого місяця лікування.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, компенсація, артеріальна гіпертензія, нефропатія, дисліпідемія, блокатори рецепторів ангіотензину II.

**ЛИПИДЕМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И ФУНКЦИЯ ПОЧЕК
У БОЛЬНЫХ С КОМПЕНСАЦИЕЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА
В УСЛОВИЯХ КОРРЕКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
БЛОКАТОРАМИ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II**

Перцева Н. О.

*ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
npertseva@dsm.a.dp.ua*

Цель данного исследования заключалась в определении динамики изменений степени нефропатических и дислипидемических нарушений у больных с компенсацией сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензией при коррекции артериального давления с использованием блокаторов рецепторов ангиотензина II в течение одного года. Стандартная антигипертензивная терапия у больных с компенсацией гипергликемии на протяжении одного года сопровождается регрессией микроальбуминурии у 81,2% пациентов и статистически значимым уменьшением концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности относительно исходных значений. Использование блокаторов рецепторов ангиотензина II у пациентов с качественным гликемическим контролем обеспечивает регрессию микроальбуминурии у 86,5% больных и обуславливает эффективную редукцию уровня холестерина липопротеидов низкой плотности начиная с шестого месяца лечения.

К л ю ч е в ы е с л о в а: сахарный диабет 2 типа, компенсация, артериальная гипертензия, нефропатия, дислипидемия, блокаторы рецепторов ангиотензина II.

**LIPIDEMIC PROFILE AND RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH
A COMPENSATION IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN A CORRECTION OF
HYPERTENSION WITH ANTAGONISTS RECEPTOR ANGIOTENSIN II**

N. O. Pertseva

*SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health Care of Ukraine»
npertseva@dsm.a.dp.ua*

The object of this study was to determine the dynamics of change the degree of neuropathic and dyslipidemic disorders in patients with compensation of type 2 diabetes and arterial hypertension in the correction of blood pressure with the use of Angiotensin II receptor blockers during one year. Standard antihypertensive therapy in patients with hyperglycemia compensation during one year is accompanied by regression of microalbuminuria in 81.2% of patients and significant decrease in the concentration of low-density lipoprotein cholesterol relative to original values. Using of Angiotensin II receptor blockers in patients with high-quality glycemic control provides regression of microalbuminuria in 86.5% of patients and results in an effective reduction of low-density lipoprotein cholesterol from the 6th month of treatment.

Key words: type 2 diabetes, compensation, arterial hypertension, nephropathy, dyslipidemia, Angiotensin II receptor blockers.