

## ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ СТАТИНОМ ТА МЕТФОРМІНОМ НА ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ СТАТИНОМ ТА МЕТФОРМІНОМ НА ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ – Вивчено вплив поєднано антигіпертензивно терапі з включенням статину та метформіну на показники ліпідного спектра крові залежно від рівня ендogenous інсуліну в крові у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) з метаболічним синдромом (МС).

Доведено, що атерогенність крові збільшується по мірі наростання тяжкості інсулінорезистентності. Поєднане антигіпертензивне лікування з включенням статину та метформіну сприяє нормалізації ліпідного профілю крові та регресу чи зниження рівня мікроальбумінури (МАУ) у хворих на АГ з МС.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ СО СТАТИНОМ И МЕТФОРМИНОМ НА ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР КРОВИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ – Изучено влияние комбинированного лечения со статином и метформином на показатели липидного спектра крови в зависимости от уровня endogenous инсулина в крови у больных артериальной гипертензией с метаболіческим синдромом.

Доказано, что атерогенность крови увеличивается по мере возрастания тяжести инсулинорезистентности. Комбинированное лечение с включением статина и метформина благоприятно влияет на нормализацию липидного профиля крови и регресс или снижение уровня микроальбуминурии (МАУ) у больных АГ с МС.

THE INFLUENCE OF COMBINE THERAPY WITH STATIN AND METFORMIN ON LIPID BLOOD LEVELS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENTION WITH METABOLIC SYNDROME – It this work it has been learn't the influence on lipid blood level at antihypertensive therapy including atorvastatin and metformin depending on insulin levels in hypertensives with metabolic syndrome.

It is established that blood atherogenesis is increased with insulin resistance. Antihypertensive therapy which includes atorvastatin and metformin contribute to normalization of lipid blood level and decreasing of mikroalbuminuria level in hypertensives with metabolic syndrome.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, ендogenous інсулін, статин, метформін.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, метаболіческий синдром, ендogenous инсулин, статин, метформин.

**Key words:** arterial hypertention, metabolic syndrome, insulin, statin, metformin.

**ВСТУП** Серед предикторів розвитку серцево-судинних подій чільне місце належить МАУ. Доведено, що навіть незначне збільшення МАУ відображає пошкодження нирок і збільшення серцево-судинних фатальних і нефатальних подій не тільки у хворих на цукровий діабет, але також у хворих на есенціальну АГ [9].

Одним із найважливіших факторів кардіометаболічного ризику є порушення ліпідного обміну, яке проявляється підвищенням рівня тригліцеридів (ТГГ), загального холестерину (ЗХ), ліпопроте нів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопроте нів дуже низької щільності

(ЛПДНЩ), зниженням вмісту ліпопроте нів високої щільності (ЛПВЩ). Відомо, що низький вміст ЛПВЩ, навіть при відсутності підвищення рівня ЛПНЩ, чітко вказує на підвищену можливість розвитку серцево-судинних подій [1, 2].

Багатоцентрові клінічні дослідження [7, 8, 10] доводять, що ліпідознижуюча терапія (перш за все статини) сприятливо впливає на показники ліпідного спектра крові і тим самим значно зменшує кардіометаболічний ризик. Відкриття ролі статинів у зменшенні серцево-судинно захворюваності і смертності стало одним із найважливіших досягнень медичної науки останніх десятиліть. Для ефективного використання такого лікування необхідно чітко визначити його переваги як для серцево-судинно системи, так і для обміну речовин, вивчити важливі нюанси практики коригування ліпідного профілю, в тому числі і у здорово людини, але з підвищеним кардіометаболічним ризиком. Дія статинів направлена перш за все на зниження рівня ЛПНЩ, за рахунок чого відбувається значне покращання прогнозу для пацієнтів із кардіометаболічним ризиком [3, 6].

Для корекції інсулінорезистентності у хворих із МС рекомендують глітазони (піоглітазон, росіглітазон) та метформін (сіофор) [4]. Метформін – це бігуанід, який знижує продукцію глюкози в печінці (глюконеогенез). Вважають також, що метформін підвищує чутливість до інсуліну, знижує інсулінорезистентність, а також концентрацію циркулюючого інсуліну, ЛПНЩ, ТРГ, сприяє зменшенню маси тіла.

Згідно з рекомендаціями щодо діагностики, оцінки і лікування дисліпідемій у дорослих пацієнтів Національно освітньо програми США по холестерину III перегляду (NCEP ATP III) при наявності гіпертригліцеридемії чи МС в якості другого критерію слід враховувати також вміст ЛПДНЩ, а також ароВ-ліпопроте нів. Вони точніше відображають атерогенність ліпідного профілю, ніж рівень ЛПНЩ і потребують корекції. Особливо це є актуальним для пацієнтів з ожирінням, цукровим діабетом, інсулінорезистентністю та іншими факторами кардіометаболічного ризику [5].

Метою роботи стало оцінення впливу поєднано антигіпертензивно терапі з включенням аторвастатину та метформіну на показники ліпідного спектра крові у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) з метаболічним синдромом (МС).

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 90 хворих (23 чоловіки, 67 жінки) на АГ II–III стадії, середній вік – (59,93±12,09) роки. Всі хворі мали 3 і більше ознак МС за АТР III (2001) та критеріями ВООЗ (1998).

За рівнем ЕІ хворих поділено на 3 групи. У I групу включено 42 хворих із нормальним натще та після навантаження глюкозою рівнем ЕІ, в II групу – 17 хворих із реактивною гіперінсулінемією, в III групу – 31 хво-

рий із спонтанною гіперінсулінемією та порушеною толерантністю до глюкози.

Проводили добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ), пероральний глюкозо-толерантний тест (ПГТТ) з паралельним визначенням рівня глюкози, ЕІ (натще та через 2 год після навантаження 75 г цукру), біохімічне дослідження крові з визначенням ЗХ, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ТРГ. Наявність МАУ визначали за тест-полосками. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку.

Всі хворі отримували антигіпертензивні препарати першо лінії: тiazидові діуретики, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ)/блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II), антагоністи кальцію (АК) IIa і III покоління у терапевтично ефективних дозах та аторвастатин по 10-20 мг на добу протягом 2 місяців. Хворим із порушеною толерантністю до глюкози

призначали метформін у дозі 500-1000 мг на добу. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel з використанням методів варіаційної статистики та t-критерію Стьюдента. Різницю вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Виявили достовірно підвищені вихідні середньодобові показники ДМАТ в усіх групах ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Причому у хворих I групи середньодобові рівні систолічного/діастолічного артеріального тиску (АТ) були підвищеними на 7,69 %/ 1,42 % ( $p < 0,05$ ), у хворих II групи – на 9,31 %/6,54 % ( $p < 0,05$ ), у хворих III групи – на 11,14 %/6,8 % відповідно порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 1. Показники добового моніторування систолічного і діастолічного АТ у хворих на АГ з МС ( $M \pm m$ )**

Показники	Контроль, n=20	I група, n=42	II група, n=17	III група, n=31
САТсд, мм рт.ст.	125,20±4,15	134,84±19,67*	136,86±27,36*	139,15±17,86*
СрднСАТ, мм рт.ст.	121,14±3,21	137,16±20,02*	140,23±26,42*	144,3±20,41*
СрнчСАТ, мм рт.ст.	118,12±2,13	129,71±20,18*	129,64±22,73*	131,22±15,87*
ДАТсд, мм рт.ст.	77,36±3,19	78,46±13,57	82,42±14,73*	82,88±9,31*
СрднДАТ, мм рт.ст.	72,41±4,15	79,23±14,57*	82,00±17,32*	85,45±10,66*
СрнчДАТ, мм рт.ст.	69,16±2,31	73,54±14,20*	73,8±9,46*	74,37±9,43*

Примітки: САТсд – середньодобовий систолічний АТ; ДАТсд – середньодобовий діастолічний АТ; СрднСАТ – середньоденний систолічний АТ;

СрнчСАТ – середньонічний систолічний АТ; СрднДАТ – середньоденний діастолічний АТ; СрнчДАТ – середньонічний діастолічний АТ; \* – достовірність різниці порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ).

При оцінці показників вуглеводного обміну інсулінорезистентність із гіперінсулінемією виявилась характерною для 48 (53,33 %) хворих. Причому рівень глюкози натще був у межах норми ( $< 5,6$  ммоль/л) в I групі у 16 (38,0 %); у II групі – в 5 (29,41 %); у III групі – в 9 (22,58 %) випадках. Рівень ЕІ натще та через 2 год у хворих I групи коливався в межах контролю (12,16±2,16) мкОД/мл ( $p > 0,05$ ); в II групі рівень ЕІ натще

складав (10,81±5,44) мкОД/мл, через 2 год – підвищений в 3 рази ( $p < 0,05$ ); в III групі – підвищений в 3 і 3,5 рази відповідно порівняно з рівнем у контролі ( $p < 0,05$ ).

При оцінці ліпідного спектра крові залежно від рівня ЕІ у хворих I групи виявлено підвищення рівня ЗХ на 37,8 %, у хворих II та III груп – на 55,34 % і 48,2 % відповідно порівняно з контролем – (3,65±1,84) ммоль/л ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

**Таблиця 2. Ліпідний спектр крові у хворих на АГ з різними типами інсулінемії ( $M \pm m$ )**

Показник	Контроль, n=20	I група, n=42	II група, n=17	III група, n=31
ЗХ, ммоль/л	3,65±1,84	5,03±1,47	5,67±1,88	5,41±1,42
ЛПВЩ, ммоль/л	1,32±0,39	1,21±0,53	1,15±0,89*	1,05±0,59*
ЛПНЩ, ммоль/л	2,11±1,29	2,94±1,31*	3,16±1,63*	3,62±1,69*
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,52±0,24	0,60±0,42*	0,66±0,64*	0,74±0,46*
Тригліцериди, ммоль/л	1,14±0,80	1,32±0,93	1,46±1,40*	1,53±0,98*

Примітки: ЗХ – загальний холестерин; ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності;

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності; ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності;

n – кількість обстежених; I група – з нормальним рівнем ЕІ; II група – з реактивною гіперінсулінемією; III група – із спонтанною гіперінсулінемією;

\* – достовірність різниці порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ).

У хворих I групи виявлено зниження ЛПВЩ на 8,33 % ( $p < 0,05$ ), в II і III групах – на 12,88 % і 20,45 % порівняно із контролем – (1,32±0,39) ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

Показник ЛПНЩ в I групі виявився достовірно вищим на 39,34 %; в II групі – на 49,76 %; у III групі – на 71,56 % порівняно з контролем – (2,11±1,29) ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

У I групі показник ЛПДНЩ перевищував на 15,08 %, у II і III групах – на 26,92 % і 42,3 % відповідно рівень у контролі – (0,23±0,01) ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

Рівень ТРГ у I групі перевищував на 15,38 %, в II групі – на 26,92 %, в III групі – на 42,3 % в контролі – (1,14±0,80) ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

Під впливом курсу лікування у всіх хворих відмічалась позитивна динаміка АТ. У 18 (58 %) хворих із спонтанною гіперінсулінемією та порушеною толерантністю до глюкози було досягнуто контролю АТ ( $p < 0,05$ ).

При оцінці впливу поєднаного антигіпертензивного лікування на ліпідний спектр крові залежно від гру-

пи антигіпертензивних засобів, які отримували хворі, виявлено характерні зміни показників ліпідного спектра крові. Так, у хворих після лікування із включенням АК, БРА II та статину показник ЗХ знизився на 31,73 % ( $p < 0,05$ ), при застосуванні ІАПФ, тіазидового діуретика і статину – на 26,19 % ( $p < 0,05$ ).

Показники ЛПВЩ мали тенденцію до збільшення відповідно на 33,86 % і 26,32 % ( $p > 0,05$ ), а показники ЛПНЩ – до зниження на 36,5 % і 32,38 % ( $p > 0,05$ ) в обох групах.

Після лікування із застосуванням АК, БРА II і статину рівень ТРГ знизився на 21,31 % ( $p < 0,05$ ), при використанні ІАПФ, тіазидового діуретика і статину – на 27,32 % ( $p < 0,05$ ).

У хворих із порушеною толерантністю до глюкози відмічено позитивний вплив поєднано антигіпертензивно терапі з включенням аторвастатину та метформіну не тільки на показники гемодинаміки, а також на показники ліпідного спектра крові (зниження рівня ЗХ, ТРГ, ЛПНЩ і підвищення ЛПВЩ) та корекцію МАУ.

**ВИСНОВКИ** 1. Нормальний рівень глюкози натще не завжди свідчить про відсутність порушення толерантності до глюкози.

2. Атерогенність крові збільшується по мірі наростання тяжкості інсулінорезистентності.

3. Поєднане антигіпертензивне лікування з включенням статину та метформіну сприяє досягненню контролю АТ у 58 % хворих із порушеною толерантністю до глюкози, нормалізації ліпідного профілю крові, що знижує ризик виникнення серцево-судинних подій у хворих на АГ з МС.

**Перспективним** є вивчення динаміки показників біомаркерів, зокрема, С-реактивного протеїну у хворих із високим ризиком під впливом статину на тлі комбіновано антигіпертензивно терапі.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Карташова А. Менеджмент дислипидемий у пацієнтів високого кардіометаболічного ризику. Консенсус ADA и ACC (2008) / А. Карташова // *Medicine review*. – 2008. – №3 (03). – С.14–21.
2. Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия у особых категорий больных / В.Н. Коваленко, Е.П. Свищенко // Киев: Морион, 2009. – 376 с.
3. Лутай М.И. Применение аторвастатина у больных с нарушениями липидного обмена / М.И. Лутай, А.Ф. Лысенко, Г.В. Пономарева, О.И. Моисеенко // *Укр. кардіол. журнал*. – 2006. – № 5. – С. 68–73.
4. Митченко Е.И. Опыт применения метформина у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом / Е.И. Митченко, В.Ю. Романов // *Здоров'я України*. – 2006. – № 5 (138). – С. 64–65.
5. Томашевська О.Я. Кореляція показників інсулінорезистентності з антропометричними параметрами та рівнями ліпідів крові при метаболічному синдромі / О.Я. Томашевська // *Архів клінічної медицини*. – 2007. – № 2. – С. 49–51.
6. Хохлов А.Л. Аторвастатин в коррекции метаболического синдрома: клинико-экономическая оценка эффективности / А.Л. Хохлов, А.Н. Жилина, Т.А. Буйдина // *Кардиология*. – 2006. – № 11. – С. 57–62.
7. Швидка поява ефекту лікування аторвастатином на серцево-судинні наслідки в дослідженні CARDS // *Медицина світу*. – 2005. – № 6. Т. XIX. – С. 398–402.
8. Brunzell J.D. Lipoprotein Management in Patients With Cardiometabolic Risk. Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation / J.D. Brunzell, M. Davidson, C.D. Furberg [et al.] // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 31. – P. 811–822.
9. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 35. – P. 898–903.
10. Mora S, Ridker PM. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)—can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? / Mora S, Ridker PM. // *Am J Cardiol*. – 2006 Jan 16. – 97(2A). – P. 33A–41A.

Отримано 19.10.10