

УДК: 616.12-008.331.1-085:616.379-008.64

**РАЦИОНАЛЬНАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 2 ТИПА****RATIONAL COMBINATION THERAPY IN PATIENTS WITH HYPERTENSION IN
COMBINATION WITH TYPE 2 DIABETES****С.Н. Коваль, Т.Г. Старченко, К.А. Юшко, М.Ю. Пенькова
S.N. Koval, T.G. Starchenko, K.A. Yushko, M.Yu. Penkova***Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины
Украина, 61039, г. Харьков, проспект Постышева, 2 а**Government Institution "L.T. Malaya Therapy National Institute
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"
Ukraine, 61039, Kharkov, Postysheva Av., 2a**E-mail: penkova71@mail.ua*

Аннотация. В статье изложены данные о влиянии блокатора рецепторов А-II олмесартана медоксомила в комбинации с антагонистом кальция III поколения лерканидипином на гемодинамические, метаболические параметры и структурно-функциональные показатели ЛЖ сердца у больных ГБ с СД 2 типа. Показано, что данная комбинированная терапия, приводит к компенсации углеводного обмена у большинства больных, тормозит прогрессирование патологического ремоделирования ЛЖ сердца, улучшает его диастолическую функцию. Начало формы способствует достоверному снижению атерогенных фракций липидов крови с повышением уровней антиатерогенного ЛПВП.

Resume. The article presents data on the influence of angiotensin-II receptor blocker olmesartan medoxomil in combination with a calcium antagonist of III generation lercanidipine on hemodynamic, metabolic parameters, and structural and functional indicators of the left ventricle in hypertensive patients with type 2 diabetes. It is shown that this combination therapy leads to a compensation of carbohydrate metabolism in most patients, delays the progression of pathological remodeling of the left ventricle of the heart, improves diastolic function, contributes to a significant reduction in atherogenic lipid fractions of blood with increased levels of anti-atherogenic HDL cholesterol.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет, комбинированная терапия.
Keywords: hypertension, diabetes mellitus, combination therapy.

Введение

Известно, что сочетание гипертонической болезни (ГБ) и сахарного диабета (СД) 2 типа приводит к более раннему поражению органов-мишеней и значительно повышает риск тяжелых сердечно-сосудистых и почечных осложнений [Сиренко, 2011]. Одним из наиболее ранних и прогностически неблагоприятных проявлений поражения органов-мишеней при ГБ, и особенно при ее сочетании с СД 2 типа, является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), характеризующаяся его патологической перестройкой с последующим формированием диастолического и систолической дисфункции [Коваль и др., 2013]. Патогенетические механизмы этих осложнений включают процессы гипертрофии кардиомиоцитов и фиброзирования миокарда, которые у больных ГБ с СД 2 типа обусловлены не только гемодинамическими, но и нейрогуморальными факторами (катехоламины, ренин-ангиотензиновая система, мощные вазоконстрикторными пептиды и факторы роста (эндотелин-1, уротензин-II), провоспалительные цитокины и др.), а также характерными для этой сочетанной патологии метаболическими нарушениями (гипергликемия, инсулинорезистентность, патологическая гликозиляция белков и др.) [Шляхто и др., 2004]. При этом, ключевую роль в процессах гипертрофии и фиброзирования в миокарде при ГБ и при СД 2 типа прежде всего играет ренин-ангиотензиновая система (РАС). В связи с этим обоснованным представляется применение препаратов, блокирующих эффекты РАС. Эти препараты не только проявляют выраженный антигипертензивный эффект, но и вызывают достоверное снижение активности других вазоконстрикторных, провоспалительных и ростовых факторов [Свищенко и др., 2012]. Однако монотерапия этими препаратами у больных ГБ в большинстве случаев не достаточна эффективна. В связи с этим возникает необходимость в комбинированной терапии, особенно у боль-

ных очень высокого риска, числу которых относятся больные ГБ с СД 2 типа. Патогенетически обоснованной считается комбинация блокаторов РАС с антагонистами кальция [Miura S. et al, 2008]. При рассмотрении проблемы лечения больных ГБ с СД 2 типа следует отметить важность рациональной антидиабетической терапии [Izzo et al, 2011]. В настоящее время существуют доказательства существенного преимущества применения при СД 2 типа, особенно при абдоминальном ожирении (АО), препарата из группы бигуанидов-метформина [Frid et al, 2010].

Цель

Цель исследования - изучение влияния одного из представителей группы блокаторов РАС – блокатором рецепторов А-II олмесартана медоксомила в комбинации с антагонистом кальция III поколения лерканидипином на гемодинамические, метаболические параметры и структурно-функциональные показатели ЛЖ сердца у больных ГБ с СД 2 типа.

Материал и методы исследования

В условиях специализированного отделения гипертензий и заболеваний почек ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины» обследовано 38 больных (мужчин-18 женщин-20) ГБ II стадии 2-3 степени с СД 2 типа. Длительность ГБ составила (9.9 ± 0.9) лет, при сочетании ГБ с СД – (14.6 ± 1.1) лет. Продолжительность СД составила (5.25 ± 0.75) лет.

Контрольную группу составили 14 практически здоровых лиц. Средний возраст больных ГБ с СД 2 типа составил (63.3 ± 3.5) года. У всех обследованных больных ГБ был диагностирован субкомпенсированный СД 2 типа средней степени тяжести. Всем больным проводились стандартные клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования, позволяющие установить диагноз ГБ и СД 2 типа. До включения в исследование больные получали стандартную антигипертензивную и антидиабетическую терапию.

Для оценки степени компенсации углеводного обмена оценивали уровень глюкозы в сыворотке крови натощак, уровень гликированного гемоглобина в сыворотке крови фотоколориметрическим методом с использованием специальных тест-наборов.

Структурно-функциональные параметры сердца определяли методом эхокардиографии в В- и М-режимах по стандартной методике. При этом определяли конечно-диастолический размер (КДР), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗС). Индекс относительной толщины стенок ЛЖ (ИОТС) рассчитывали по формуле: $ИОТС = (ТМЖП + ТЗС) / КДР$. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.Devereux. Индекс ММЛШ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛШ к площади поверхности тела. На основании значений ИММЛЖ и ВТС выделяли следующие типы ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия ЛЖ (НГЛЖ) - ИММЛЖ в пределах нормы и ИОТС менее 0.45; концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ) - ИММЛЖ в пределах нормы и ИОТС более 0.45; концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ) - ИММЛЖ больше нормальных значений и ИОТС более 0.45; эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЕГЛЖ) - ИММЛЖ больше нормы, а ИОТС менее 0.45. Диастолическую функцию определяли в импульсном доплеровском режиме. При этом рассчитывали максимальную скорость раннего диастолического потока (пик Е), максимальную скорость потока предсердной систолы (пик А), соотношение Е/А и время замедления скорости кровотока в фазу ранней диастолы (DcT).

Всем больным проводили комбинированную терапию с использованием двух антигипертензивных препаратов - БРА-II олмесартана медоксомила (в суточной дозе 20-40 мг однократно) и антагониста кальция лерканидипина (в дозе 10-20 мг однократно) в сочетании с аторвастатином (в суточной дозе 20 мг однократно) и противодиабетических препаратов из группы бигуанидов - метформин (в суточной дозе 500-1000 мг) или сочетание метформина с гликлазидом (в суточной дозе 30-60 мг). Обследование больных проводили до назначения и после 12-ти месяцев лечения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистических программ «Statistica7».

Результаты и обсуждение

В результате исследования установлена высокая антигипертензивная эффективность проводимой комбинированной терапии у обследованных больных: целевые уровни АД установлены у 77% пациентов. При этом выявлено достоверное снижение уровней САД и ДАД после лечения: САД с (170.4 ± 4.8) мм рт. ст. до (141.1 ± 2.3) мм рт.ст., ($p < 0.05$), ДАД - с (98.2 ± 5.6) мм рт.ст. до (83.2 ± 1.6) мм рт.ст., ($p < 0.05$).

Проведение данной комбинированной терапии с применением 2х гипотензивных препаратов (олмесартана и лерканидипина), статина (аторвастатина) и метформина в качестве антидиабетогенной терапии на протяжении 12 месяцев у 33 больных (87%) была достигнута компенсация углеводного обмена. В целом по группе больных показатель гликированного гемоглобина досто-

верно снизился после завершения срока наблюдения с (8.1 ± 0.4) мкмоль фруктозы на 1 г гемоглобина до (6.5 ± 0.5) мкмоль фруктозы на 1 г гемоглобина ($p < 0.001$).

Указанная терапия также приводила к достоверному улучшению состояния липидного обмена у обследованных. Выявлено достоверное снижение в сыворотке крови в целом по группе больных ГБ с СД 2 типа уровней ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП и повышение содержания ХС ЛПВП (табл. 1). В результате изучения структурно-функциональных показателей сердца у больных ГБ с СД 2 типа были получены следующие данные. До лечения было выявлено наличие ГЛЖ у 33 пациентов (87%). При этом ММЛЖ составляла (268.2 ± 6.6) г, а ИММЛЖ - (159.3 ± 3.9) г/м², что было достоверно выше, чем у практически здоровых лиц ($p < 0.01$). Соответственно отмечались достоверно большие ($p < 0.05$) показатели ТМЖП (1.21 ± 0.22) см и ТЗСЛЖ (1.18 ± 0.23) см по сравнению со здоровыми (табл. 2). При этом, фракция выброса, характеризующая сократительную способность миокарда, существенно не отличалась от практически здоровых лиц ($p < 0.05$).

При анализе типов ремоделирования ЛЖ установлено, что у пациентов с ГБ с СД 2 типа НГЛЖ не выявлялась, в то время как КРЛЖ, КГЛЖ и ЭГЛЖ встречались соответственно у 13% больных, у 50% и 37% случаев.

Таблица 1
Table. 1

Динамика липидов в крови у больных под влиянием комбинированной терапии ($M \pm m$)
Dynamics of lipids in the blood of patients under the influence of a combination therapy ($M \pm m$)

| Показатель | До лечения | После лечения |
|-------------------|-----------------|-------------------|
| ОХС, ммоль/л | 6.15 ± 0.17 | $4.92 \pm 0.17^*$ |
| ТГ, ммоль/л | 2.41 ± 0.18 | $1.60 \pm 0.10^*$ |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1.04 ± 0.04 | $1.24 \pm 0.11^*$ |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 3.36 ± 0.13 | $2.72 \pm 0.14^*$ |
| ХС ЛПОНП, ммоль/л | 1.14 ± 0.09 | $0.72 \pm 0.09^*$ |

Примечание: * - разница достоверна по сравнению с периодом до лечения ($p < 0.05$)

Нарушение диастолической функции ЛЖ диагностировано у 34 больных - 89.5% случаев. Так, среднее значение одного из основных показателей диастолической функции ЛЖ - E/A в группе больных ГБ с СД 2 типа составляло (0.82 ± 0.07) , что было достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц контрольной группы ($p < 0.05$). Среднее значение другого показателя DcT равнялось в среднем по группе (268 ± 12) мс, что было достоверно выше, чем у здоровых лиц ($p < 0.05$). По данным проведенного анализа отмечалось нарушение диастолической функции ЛЖ по типу аномального расслабления. При этом показатель E/A достоверно положительно коррелировал с уровнем ТЗСЛЖ - ($r = +0.35$, $p < 0.05$).

В динамике 12-ти месячного назначения комбинированной антигипертензивной терапии олесаратом в сочетании с лерканидипином на фоне статинотерапии и антидиабетического лечения у больных ГБ с СД 2 типа установлены положительные изменения в структурно-функциональных показателях ЛЖ. Так, обнаружено выраженное улучшение параметров диастолической функции ЛЖ у обследованных (табл. 2), что приводило к достоверному снижению частоты диастолической дисфункции с 89.5% до 68.4% ($p < 0.05$).

Таблица 2
Table. 2

Структурно-функциональные параметры ЛЖ сердца у больных в динамике терапии ($M \pm m$)
Structural and functional parameters of the left ventricle of the heart in patients in the dynamics of treatment ($M \pm m$)

| Показатели | ГБ+СД 2 типа, (n=38) | |
|-------------------------|----------------------|-------------------|
| | До лечения | После лечения |
| ММЛЖ, г | 268.21 ± 6.64 | 232.11 ± 4.12 |
| ИММЛЖ, г/м ² | 159.2 ± 3.9 | $128.3 \pm 3.2^*$ |
| ТМЖП, см | 1.25 ± 0.22 | 1.13 ± 0.18 |
| ТЗСЛЖ, см | 1.23 ± 0.15 | 1.14 ± 0.15 |
| DcT | 268 ± 12 | $236 \pm 6^*$ |
| E/A | 0.82 ± 0.07 | $1.09 \pm 0.05^*$ |

Примечание: * - разница достоверна в сравнении с показателями до лечения ($p < 0.05$)

Анализ показателей, характеризующих выраженность ГЛЖ и типы его ремоделирования, показал, что указанная комбинированная терапия тормозит прогрессирование степени ГЛЖ и развитие патологических вариантов ремоделирования ЛЖ у обследованных больных, что подтверждается достоверным снижением ИММЛЖ и отсутствием дальнейшего увеличения ММЛШ, ТМШП, ТЗСЛШ и частоты патологических типов ремоделирования - КГЛЖ и ЭГЛЖ (табл. 2). Важным является установленная трансформация КГЛЖ в КРЛЖ у 10.52% больных и КРЛЖ в НГЛЖ в 5.26% случаев. Таким образом, в проведенном исследовании у больных ГБ с СД 2 установлена высокая антигипертензивная эффективность комбинированной терапии БРА-II олдесартаном в сочетании с антагонистом кальция лерканидипином на фоне применения статинотерапии (аторовастатином) и антидиабетического лечения (метформин). В динамике лечения произошла компенсация углеводного обмена, достоверно снизились атерогенные фракции липидов на фоне повышения уровней ЛПВП. Важным результатом проведенного исследования было выявленное на фоне терапии статистически значимое улучшение диастолической функции, снижение выраженности ГЛЖ в целом по группе больных и торможение прогрессирования патологического ремоделирования ЛЖ.

В литературе имеются данные о том, что использованная нами комбинация антигипертензивных препаратов не вызывает негативных метаболических изменений со стороны липидного и углеводного обмена у больных ГБ [Евдокимова, 2011]. Более того, имеются указания на возможность улучшения под влиянием такой комбинированной терапии чувствительности тканей к инсулину у больных МС и СД 2 типа. В этом плане данные препараты могут быть наиболее эффективными, поскольку в ряде исследований продемонстрирована их антиатерогенное и антиоксидантное действия и возможность уменьшения ИР [Аметов, 2011].

Следует отметить, что основную роль в нормализации углеводного и липидного обмена у больных ГБ с СД 2 типа отводят адекватной антидиабетической терапии. Данные литературы свидетельствуют о том, что именно на фоне приема метформина значительно улучшаются показатели ИР, липидного обмена, что способствует профилактике развития у этих больных сердечно-сосудистых осложнений [Ferrannini, 2014].

Рассматривая проблему улучшения структурно-функциональных показателей сердца у больных ГБ с СД 2 типа особенно необходимо отметить важную роль БРА II. Это подтверждает результаты экспериментальных и клинических исследований о том, что БРА II, и в частности олдесартан, позволяет блокировать гипертрофию кардиомиоцитов и аккумуляцию экстрацеллюлярного матрикса в миокарде с развитием его фиброза при гипертонии [Satio et al, 2008].

Важно отметить, что в проведенном нами исследовании применение статина – аторовастатина у больных ГБ с СД 2 типа не было выявлено отрицательного влияния данного статина на показатели углеводного обмена. Вероятно, это в значительной степени связано с тем, что выбранная нами рациональная комбинация олдесартана, лерканидипина и метформина нивелировала проявление данного эффекта.

В последние годы получены также данные о возможном влиянии метформина на структурно-функциональные параметры сердца. Так, в эксперименте был показан его выраженный антифиброзирующий эффект, что обусловлено его способностью существенно тормозить образование пролиферативного и пролиферативного фактора-трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ [Pscherer et al., 2013].

С учетом приведенных литературных данных и результатов исследования данная комбинированная терапия является патогенетически обоснованной. Она является высокоэффективной в плане антигипертензивного действия, вызывает существенное улучшение углеводного и липидного обмена, способствует нормализации диастолической функции ЛЖ, торможению его гипертрофии и ремоделирования, что способствует профилактике развития сердечной недостаточности у больных ГБ в сочетании с СД 2 типа.

Выводы

1. Больные ГБ с СД 2 типа характеризуются высокой частотой развития ГЛЖ и его патологических типов ремоделирования, что способствует раннему формированию диастолической дисфункции ЛЖ.
2. Комбинированная терапия БРА II олдесартаном в сочетании с антагонистом кальция III поколения лерканидипином на фоне антидиабетической и гиполипидемической терапии проявляет высокую антигипертензивную эффективность у данной категории больных.
3. Длительное (12-ти месячное) проведения указанной комбинированной терапии у больных ГБ с СД 2 типа приводит к компенсации углеводного обмена у большинства больных, тормозит прогрессирование патологического ремоделирования ЛЖ сердца, улучшает его диастоличе-

скую функцию, Начало формы способствует достоверному снижению атерогенных фракций липидов крови с повышением уровней антиатерогенного ЛПВП.

Список литературы References

- Сиренко Ю.Н. 2011. Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии. Издательство: Заславский А.Ю. 351.
- Sirenko Yu.N. 2011. Gipertonicheskaya bolezni' i arterialnyie gipertenzii [Hypertensive heart disease and arterial hypertension]. Izdatelstvo: Zaslavskiy A.Yu. 351. (in Russian)
- Коваль С.Н., Старченко Т.Г., Першина Е.С. 2013. Диастолическая функция левого желудочка сердца и маркеры фиброобразования миокарда в динамике терапии у больных гипертонической болезнью с сахарным диабетом 2 типа и без него. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. 25 (24): 55-59.
- Koval S.N., Starchenko T. G., Pershina E. S. 2013. Diastolicheskaya funktsiya levogo zheludochka serdtsa i markeryi fibrozirovaniya miokarda v dinamike terapii u bolnyih gipertonicheskoy boleznyu s saharным diabetom 2 tipa i bez nego [Left ventricular diastolic function and markers of fibrosis of myocardial in dynamic therapy in patients with hypertension and with or without type 2 diabetes]. Nauchnyie vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Meditsina. Farmatsiya. 25 (24): 55-59. (in Russian)
- Шляхто Е.В., Конради А. О., Моисеева О. М. 2004. Молекулярно-генетические и клеточные аспекты ремоделирования сердца и сосудов при гипертонической болезни (обзор). Терапевтический архив. (6): 51-58.
- Shlyahito E.V., Conradi A. O., Moiseeva O. M. 2004. Molekulyarno-geneticheskie i kletochnyie aspekty remodelirovaniya serdtsa i sosudov pri gipertonicheskoy bolezni (obzor) [Molecular genetic and cellular aspects of the remodeling of the heart and vascular in hypertension (Review)]. Terapevticheskiy arhiv. (6): 51-58. (in Russian)
- Свищенко Е.П., Безродная Л.В. 2012. Блокаторы рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии. Донецк: Издатель Заславский А.Ю. 72.
- Svischenko E.P., Bezrodnaya L.V. 2012. Blokatoryi retseptorov angiotenzina II v lechenii arterialnoy gipertenzii [Aniotensin II receptor blockers in the treatment of arterial hypertension]. Donetsk. Izdatel Zaslavskiy A.Yu. 72. (in Russian)
- Евдокимова А.Г. 2010. Современное лечение артериальной гипертензии дигидропиридинами III поколения с учетом доказанных преимуществ: фокус на лерканидипин. Consilium medicum. (10): 18-22.
- Evdokimova A.G. 2010. Sovremennoe lechenie arterialnoy gipertonii digidropiridinami III pokoleniya s uchetom dokazannyih preimuschestv: fokus na lerkanidipin [Modern treatment of hypertension III generation dihydropyridines given the proven benefits: Focus on lercanidipine.]. Consilium medicum. (10): 18-22. (in Russian)
- Аметов А.С. 2011. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М. ГЭОТАР - Медиа. 704.
- Ametov A.S. 2011. Saharnyy diabet 2 tipa. Problemyi i resheniyayu. [Type 2 diabetes. Problems and solutions]. M.: GEOTAR. - Media. 704. (in Russian)
- Miura S., Kiya Y, Kanazawa T, Imaizumi S, Fujino M, Matsuo Y, Karnik S., Saku K 2008. Differential bonding interactions of inverse agonists II type 1 receptor in stabilizing the anactive state. Mol. Endocrinol. 22: 139-146.
- Izzo JL, Zion AS Value of Angiotensin receptor blocker therapy indiabetes. J Clin Hypertens. 13(4): 290-295.
- Frid A., Gunnar N.Sterner, M.Londahe, C.Wiklander., A.Cato, F.Vinge., A.Andersson. 2010. Novel assay of metformin levels in patients with type 2 diabetes mellitus and varying levels of renal function. Diabetes Care. 33: 1291-1293.
- Ferrannini E. 2014. The target of metformin in type 2 diabetes. N Engl J Med. 371: 3547.
- Saito I, Kushihiro T., Ishikawa M. 2008. Early antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil. J. Clin. Hypertension. 10: 930-935.
- Pscherer S. 2013. Anti-diabetic treatment regulates pro-fibrotic TGF- β serum levels in type 2 diabetics. Diabetol Metab Syndr. 31. 5(1):48.