



УДК 616.12-008.331.1-085:616.379-008.64

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ, ГИПОЛИПЕДЕМИЧЕСКОЙ И АНТИДИАБЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

**Л.А. РЕЗНИК**

*ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины» г. Харьков, Украина*

*e-mail: it\_library@mail.ru*

Комбинированная терапия больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа с использованием периндоприла, амлодипина и аторвастатина, к которой добавлялся метформин в виде монотерапии или в комбинации с гликлазидом продленного действия, оказывала выраженный антигипертензивный эффект, способствовала улучшению показателей углеводного и липидного метаболизма, улучшала показатели диастолической функции левого желудочка и замедляла процессы кардиоваскулярного ремоделирования. Использование метформина приводило к достоверному снижению уровня инсулиноподобного фактора роста-1 в крови, преимущественно за счет пациентов с исходно высокими его уровнями. В то же время при добавлении к метформину гликлазида продленного действия снижения уровня ИФР-1 в крови больных после лечения не наблюдалось.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, инсулиноподобный фактор роста – 1, кардиоваскулярное ремоделирование.

Проблема сочетания гипертонической болезни (ГБ) и сахарного диабета (СД) 2 типа является одной из важнейших для современной медицинской науки. Актуальность данной проблемы обусловлена не только неуклонным ростом распространенности этой нозологической комбинации, но и тем, что ГБ и СД 2 типа являются двумя взаимоотягощающими заболеваниями, поскольку они поражают общие органы-мишени [1, 2, 3]. Увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений при сочетании ГБ и СД 2 типа в значительной степени связано с патологическими изменениями со стороны сердца и сосудов, которые объединяются термином «ремоделирование» сердечно-сосудистой системы [4]. В настоящее время ведутся исследования по изучению роли генетических, гемодинамических, метаболических и ряда нейро-гуморальных факторов в патологической структурно-функциональной перестройке сердца и сосудов при ГБ, в том числе при ее сочетании с СД 2 типа [5, 6, 7]. Особое внимание привлекают новые биологически активные вещества. К таким веществам относится инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) – один из представителей полипептидных ростовых факторов, близкий по своим физиологическим эффектам к инсулину. Этому фактору отводится важная роль в механизмах регуляции структуры и функции миокарда и сосудов [8, 9, 10]. Установлена ИФР-1 в процессах гипертрофии сердца и сосудов [11, 12]. Ряд авторов относят ИФР-1 к прогностически значимым биологическим маркерам развития сердечной недостаточности [13,14].

Основной целью современного медикаментозного лечения больных ГБ является снижение риска кардиоваскулярных осложнений путем назначения патогенетически обоснованных схем терапии [3]. Особенно это касается больных ГБ в сочетании с СД 2 типа, поскольку в соответствии с современными представлениями данная категория пациентов относится к группе очень высокого риска кардиоваскулярных осложнений. Важная роль в снижении указанного риска отводится своевременному торможению темпов прогрессирования патологической структурно-функциональной перестройки сердечно-сосудистой системы. Более того, есть данные о возможности регресса патологического сердечно-сосудистого ремоделирования. По результатам ряда клинических исследований выявлена возможность улучшения прогноза у больных ГБ при реверсии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и уменьшении толщины интимы-медии (ТИМ) сонных артерий (СА) на фоне антигипертензивного и гиполипидемического лечения [15,16]. Однако при сочетании ГБ с СД 2 типа достичь замедления темпов прогрессирования сердечно-сосудистого ремоделирования особенно трудно, чем, в частности, и обусловлен очень высокий риск кардиоваскулярных осложнений у этой категории больных [17, 18].

На сегодняшний день патогенетическая роль ИФР-1 в развитии поражений сердечно-сосудистой системы, в том числе при ГБ, СД 2 типа и их сочетании, остается не выясненной. Значительный научный интерес в связи с этим представляет определение взаимосвязи между



уровнем ИФР-1 в крови и структурно-функциональными показателями сердца и СА у больных ГБ с СД 2 типа.

В связи с этим целью данного исследования было определение влияния комбинированной терапии на показатели кардиоваскулярного ремоделирования у больных ГБ с СД 2 типа во взаимосвязи с динамикой уровня ИФР-1.

**Материалы и методы.** Комплексно обследовано 39 больных ГБ с сопутствующим СД 2 типа (18 (46%) мужчин и 21 (54%) женщин) в возрасте от 51 до 73 лет в динамике регулярной длительной (12 месяцев) комбинированной терапии). Длительность ГБ была от 7 до 21 года, средняя длительность – 13,5(1,6) лет, длительность СД 2 типа – от впервые выявленного до 12 лет, средняя длительность – 7,9(0,9) лет.

Уровень гликемии и липидный спектр крови определяли ферментативным методом на биохимическом анализаторе «Humalyzer 2000». Уровень ИФР -1 в крови определяли иммуноферментным методом на фотометре – анализаторе «Humareader» с использованием наборов фирмы DRG (США).

Изучение морфо-функциональных параметров сердца проводили с помощью эхокардиографического исследования в В и М-режимах по стандартной методике. Диастолическую функцию (ДФ) левого желудочка (ЛЖ) оценивали по данным доплерографического исследования трансмитрального потока в импульсном режиме в четырехкамерный пересечении сердца с положением контрольного объема на уровне концов створок митрального клапана. Оценивали максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е, м/с), максимальную скорость волны позднего диастолического наполнения (А, м/с), их соотношение (Е/А), а также время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT, мс). Ремоделирование сосудов оценивали на основании определения ТИМ общих СА, СА в месте бифуркации и внутренних СА по результатам ультразвукового исследования с цветным доплеровским картированием кровотока. Нормальной считали ТИМ менее 0,9 мм. Утолщение сосудистой стенки СА диагностировали при ТИМ от 0,9 до 1,3 мм. ТИМ большую или равную 1,3 мм, локальное утолщение ТИМ на 0,5 мм или на 50% в сравнении с ближайшими сегментами артерии расценивали как атеросклеротическую бляшку.

Антигипертензивное лечение проводилось с использованием периндоприла в суточной дозе 10 мг и амлодипина в дозе 5-10 мг. В качестве гиполипидемического средства использовался аторвастатин в дозе 10-20 мг. В зависимости от вида антидиабетического лечения больные были разделены на две группы: 21 пациент получал метформин в дозе 1000-2000 мг и 18 пациентов – метформин в дозе 1000 мг в комбинации с гликлазидом длительного действия в дозе 30-90 мг. Длительность лечения составила 12 месяцев.

Для статистической обработки данных использовали пакет программ общего назначения Statistica for Windows версии 6.0. Данные представлялись в виде М(м) или медиана (Ме) (50-й процентиль), 25-й (LQ) и 75-й процентиля (UQ) (верхний и нижний квартили), которые по тексту представлены в виде: Ме(LQ ÷ UQ).

**Результаты и их обсуждение.** После 12-месячной комбинированной терапии зарегистрировано достоверное снижение офисных показателей артериального давления (АД). Так, средние показатели систолического АД (САД) снизились с 204,8 (3,8) до 142,4 (4,3) мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), средние показатели диастолического АД (ДАД) – с 116,2 (1,3) до 86,4 (1,4) мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Частота сердечных сокращений достоверно не изменилась – 83,2 (3,2) ударов в минуту до лечения и 78,3 (4,8) ударов в минуту после лечения ( $p > 0,05$ ). Целевые уровни АД (снижение САД < 135 и ДАД < 85 мм рт.ст.) были достигнуты у 29 больных (74%).

Указанная терапия приводила к позитивным изменениям показателей углеводного и липидного метаболизма. Так, в группе больных ГБ с сопутствующим СД 2 типа комбинированное лечение вызвало достоверное снижение уровня глюкозы натощак с 8,54 (0,50) до 6,81(0,47) ммоль/л,  $p < 0,05$ . Применение указанной комбинированной терапии способствовало улучшению показателей липидного обмена у обследованных больных – достоверное уменьшение уровней общего холестерина (ОХС) на 12% ( $p < 0,05$ ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 18% ( $p < 0,05$ ) и триглицеридов (ТГ) на 16% ( $p < 0,05$ ). При этом существенных изменений в уровне ЛПВП не обнаружено.

В динамике терапии не установлено статистически достоверных изменений таких морфо-функциональных показателей сердца, как толщина задней стенки левого желудочка (ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки, конечно-диастолический размер ЛЖ, масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и ИММЛЖ ( $p > 0,05$ ). Остались на том же уровне показатель фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) ( $p > 0,05$ ) и размер полости левого предсердия (ЛП) ( $p > 0,05$ ).

Указанная терапия приводила к улучшению показателей ДФ ЛЖ у обследованных больных. Так, в динамике терапии установлено достоверное увеличение соотношения Е/А (0,99 (0,03) – до начала лечения и 1,12 (0,04) – после проведенного лечения,  $p < 0,05$ ) и досто-



верное уменьшение показателя изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) (103,1 (0,5) мс – до начала лечения и 95,0 (0,6) мс – после проведенного лечения,  $p < 0,05$ ).

Указанная терапия не вызывала существенного регресса сосудистого ремоделирования у больных ГБ с СД 2 типа, о чем свидетельствует отсутствие достоверных различий между ТИМ, как левой, так и правой СА, до и после терапии. Так, средние показатели ТИМ левой СА до начала лечения составили 0,98 (0,04) мм, в конце лечения – 0,97 (0,03) мм ( $p > 0,05$ ), средние показатели ТИМ правой СА до начала лечения составили 0,92 (0,03) мм, после проведенного лечения – 0,91 (0,04) мм ( $p > 0,05$ ). В то же время у обследованных больных не установлено признаков прогрессирования каротидного атеросклероза: количество больных с наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях не изменилось – 15% пациентов до и после лечения.

В целом по группе больных уровень ИФР-1 в крови достоверно не изменился: 158,2 (132,1÷175,3) нг/мл – до лечения и 152,1 (128,2÷165,5) нг/мл – в динамике терапии,  $p > 0,05$ . Но углубленное изучение динамики уровней ИФР-1 в крови под влиянием комбинированной терапии позволило выявить существенные различия в динамике этого показателя в зависимости от характера антидиабетической терапии. Так, использование в схеме комбинированной терапии метформина сопровождалось достоверным снижением уровня ИФР-1 – 66,8 (108,5÷180,5) нг/мл до лечения и 124,0 (62,7÷103,6) нг/мл в динамике терапии,  $p < 0,01$ .

В то же время при добавлении к метформину гликлазида достоверных изменений уровня ИФР-1 в крови у больных через 12 месяцев лечения не установлено. Так, уровень ИФР-1 до лечения составил 115,2 (75,0÷143,2) нг/мл, после 12-месячной терапии – 122,0 (67,7÷101,6) нг/мл,  $p > 0,05$ .

Выявлены определенные особенности динамики уровня ИФР-1 в крови в зависимости от характера ремоделирования ЛЖ и исходного уровня этого фактора. Так, уровень ИФР-1 в крови больных с концентрической ГЛЖ до лечения был достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у больных ГБ с СД2 типа с эксцентрической ГЛЖ (табл.1). В динамике 12-месячного лечения было установлено достоверное снижение уровня ИФР-1 в крови у больных с концентрической ГЛЖ ( $p < 0,05$ ) и отсутствие достоверных изменений уровня ИФР-1 в крови у больных с эксцентрической ГЛЖ ( $p > 0,05$ ). При анализе характера терапии, которую получали указанные подгруппы больных с концентрической ГЛЖ и эксцентрической ГЛЖ, было обнаружено, что 79% больных с концентрической ГЛЖ получали метформин в виде монотерапии. В то же время среди больных с эксцентрической ГЛЖ метформин в виде монотерапии получали 13% пациентов, а комбинацию метформина и гликлазида – 87% пациентов.

Таблица 1

**Изменение уровня ИФР-1 (нг/мл) в зависимости от типа ремоделирования левого желудочка Me(LQ ÷ UQ)**

Группа больных (n=39)	До лечения	После лечения
Концентрическая ГЛЖ (n=24)	156,2(121,5÷195,2)*	** 138,2(107,5÷173,0)
Эксцентрическая ГЛЖ (n=15)	119,3(72,4÷141,5)	120,1(70,0÷145,1)

Примечание: \* – достоверность различий между показателями у больных с концентрической и эксцентрической ГЛЖ ( $p < 0,05$ );

\*\* – достоверность различий между показателями в динамике терапии ( $p < 0,05$ ).

При оценке динамики уровня ИФР-1 с помощью кластерного анализа было установлено, что уровень ИФР-1 достоверно уменьшался преимущественно у больных с высоким исходным уровнем этого ростового фактора – большим, чем 180 нг/мл.

Таким образом, комбинированная терапия с использованием периндоприла, амлодипина и аторвастатина, к которым добавлялся метформин в виде монотерапии или в комбинации с гликлазидом, в целом положительно влияла на течение ГБ у больных с СД 2 типа. Это выражалось в значительном снижении уровней САД и ДАД с достижением у большинства больных целевых уровней АД, в позитивных изменениях уровней липидов крови (достоверном снижении уровней ОХС, ТГ и ХС ЛПНП), в улучшении параметров углеводного обмена. Положительными можно считать и результаты указанной 12-месячной терапии, которые проявлялись в торможении дальнейшего прогрессирования патологического ремоделирования сердца (сдерживалось дальнейшее увеличение ИММЛЖ, не возрастала частота ГЛЖ, не увеличивались полости ЛЖ и ЛП, не снижалась ФВ ЛЖ). Также важным положительным следствием применения комбинированной терапии было достоверное улучшение показателей ДФ ЛЖ (увеличение соотношения Е/А и уменьшение показателя IVRT). Апробированная терапия способствовала торможению дальнейшего ремоделирования СА: после 12 месяцев терапии не заре-



гистрировано увеличение ТИМ и не зарегистрированы новые случаи выявления атеросклеротических бляшек.

Такие позитивные сдвиги гемодинамических, структурно-функциональных и метаболических показателей происходили на фоне отсутствия достоверных изменений уровней ИФР-1 в крови в целом по группе больных. С учетом важности предотвращения уменьшения продукции этого фактора ниже нормального уровня, полученные в работе данные об отсутствии снижения ИФР-1 в крови в целом по группе больных являются положительным проявлением влияния данной терапии [19].

Полученные данные свидетельствуют о различном характере влияния на уровень ИФР-1 комбинированной терапии в зависимости от вида антидиабетического лечения у больных ГБ с СД 2 типа. Применение в качестве противодиабетического препарата бигуанида метформина способствует снижению уровня ИФР-1 в крови больных в основном за счет пациентов с концентрической ГЛШ и высоким исходным уровнем данного ростового фактора. В то же время при добавлении к метформину препарата сульфанилмочевины гликлазида не наблюдалось снижение уровня ИФР-1 в крови. Такое поддержание продукции ИФР-1 у больных с исходными низкими уровнями ИФР-1, в частности у пациентов с эксцентрической ГЛШ, является прогностически благоприятным в этой ситуации и может предупреждать прогрессирование расширения полости ЛЖ.

#### **Выводы:**

1. Комбинированная терапия больных ГБ с СД 2 типа с применением антигипертензивных средств – периндоприла и амлодипина, гиполипидемического средства – аторвастатина и противодиабетических препаратов – метформина или комбинации метформина с гликлазидом вызвала выраженный антигипертензивный эффект, способствовала улучшению показателей глюкозного и липидного метаболизма, улучшала показатели диастолической функции ЛЖ и тормозила процессы кардиоваскулярного ремоделирования.

2. Комбинированная терапия больных ГБ с СД 2 типа с применением метформина приводила к достоверному снижению уровня ИФР-1 в крови. Это проявлялось особенно выражено при наличии у больных концентрической ГЛЖ и повышенного уровня ИФР-1 до лечения. В то же время при добавлении к метформину гликлазида продленного действия снижение уровня ИФР-1 в крови у больных после лечения не наблюдалось.

#### **Литература**

1. Свищенко Е.П. Коморбидность артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа. Взгляды на подходы сквозь призму специальности /Е.П. Свищенко, Б.Н. Маньковский, Д.Д. Иванов // Здоровье Украины. – 2013. – №1(302). – С. 14-15.
2. Сиренко Ю.Н. Гипертензивная болезнь и артериальные гипертензии / Ю.Н.Сиренко. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2011. – 288 с.
3. Mancia G. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G.Mancia, R.Fagard, K.Narkiewicz et al. // J. Hypertens. – Vol.31(7). – pp. 1281–1357.
4. Дзяк Г.В. Применение спекл-трекинг эхокардиографии для оценки ремоделирования миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью на фоне антигипертензивной терапии / Г.В.Дзяк, М.Ю. Колесник // Запорожский медицинский журнал – 2012. -№ 5. – С. 22-24.
5. Артериальная гипертензия у особых категорий больных/ Под ред. В.Н. Коваленко, Е.П. Свищенко. – К.: МОРИОН, 2009. – 375 с.
6. Братусь В.В. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты / В.В. Братусь, Т.В. Талалаева, В.А. Шумаков. – К. : Четверта хвиля, 2009. – 416 с.
7. Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению / Ж.Д. Кобалава. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 864 с.
8. Гимаев Р.Х. Роль инсулиноподобного фактора роста в процессах структурно-функционального ремоделирования миокарда у больных артериальной гипертензией / Р.Х. Гимаев, В.А. Разин // Научно-практическая конференция «Кардионеврология – 2011». – г.Самара, 2011.- 17 с.
9. Groban L. Early-onset growth hormone deficiency results in diastolic dysfunction in adult-life and is prevented by growth hormone supplementation /L.Groban, M.Lin, K.Kassik et al. // Growth Horm IGF Res. – 2011. – Vol. 21, № 2. – pp. 81-88.
10. Ungvari Z. The emerging role of IGF-1 deficiency in cardiovascular aging: recent advances / Z. Ungvari, A. Csiszar // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 2012. – Vol. 67, № 6. – pp. 599-610.
11. Пронин В.С. Инсулиноподобные ростовые факторы в клинической практике: биологическая роль и перспективы использования / В.С. Пронин, Д.Е. Колода, Е.В. Чаплыгина // Клиницист. – 2008. – № 1. – С. 18-27.
12. Von der Thüsen J.H. IGF-1 has plaque-stabilizing effects in atherosclerosis by altering vascular smooth muscle cell phenotype / J.H. Von der Thüsen, K.S.Borenszajn, S.Moimas et al.] // Am J Pathol. – 2011. – Vol. 178, №2. – pp. 924–934.



13. Березин А.Е. Биологические маркеры при хронической сердечной недостаточности: ожидания, реальность, перспективы / А.Е. Березин // Серцева недостатність. – 2013. – №1. – С. 5-14.
14. Tang W.H. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: utilization of cardiac biomarker testing in heart failure / W.H. Tang, G.S. Francis, D.A. Morrow et al. // Clin Biochem. – 2008. – Vol. 41, № 4-5. – pp. 210-221.
15. Crouse J. R. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trail FREE / J. R. Crouse, J. S. Raichlen, W.A. Riley et al. // JAMA. – 2007. – Vol. 297, № 12. – pp. 1344-1353.
16. Cobble M. Carotid intima-media thickness: knowledge and application to everyday practice / M. Cobble, B. Bale // Postgrad Med. – 2010. – Vol. 122, №1. – pp. 10-18.
17. Коваль С.Н. Особенности ремоделирования левого желудочка сердца у больных гипертонической болезнью, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа / С.Н. Коваль, Т.Г. Старченко // Український терапевтичний журнал. – 2010. – №1. – С.68-72.
18. Baguet J. Effects of candesartan cilexetil on carotid remodeling in hypertensive diabetic patients: the MITEC study / J. Baguet, R. Asmar, P. Valensi et al. // Vasc. Health Risk Manag. – 2009. – Vol. 5, № 1. – pp. 175-183.
19. Разин В.А. Миокардиальный фиброз и инсулиноподобный фактор роста-1 при артериальной гипертензии, связь со структурно-функциональными изменениями сердца / В.А.Разин, Р.Х.Гимаев, Е.В.Мовчан // Терапевт. – 2012. – № 3. – С.4-8.

## **EFFICIENCY OF COMBINED ANTIHYPERTENSIVE, LIPID-LOWERING AND ANTI-DIABETIC THERAPY IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

**L.A. REZNIK**

*State organization "National institute of therapy named after L.T. Malaya of Ukrainian National Academy of medical Sciences"*

*e-mail: it\_library@mail.ru*

Combined therapy of hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus that included perindopril, amlodipine, atorvastatin and added to metformine or metformine combined with long acted gliclazide was shown to provide a significant antihypertensive effect, improved carbohydrate and lipid metabolism as well as diastolic left ventricle function and showed the process of cardiovascular remodeling. The use of metformin resulted to a significant decrease of IGF-1 blood level, especially in patients with concentric left ventricular hypertrophy. At the same time we did not find a reduction of IGF-1 levels in patients after addition a long acted gliclazide to metformin.

Keywords: essential hypertension, type 2 diabetes mellitus, insulin-like growth factor-1, cardiovascular remodeling.