

ДИНАМІКА ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА РІВНЮ АДІПОНЕКТИНУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ НА ФОНІ КОМБІНОВАНОЇ ГІПОТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Деримедвідь Л.В.¹, Грозна Л.М.², Князькова І.І.², Снігурська І.О.³,
Завгородній О.О.⁴

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

³Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої
НАМН України », м. Харків, Україна

⁴Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Гіпертонічна хвороба (ГХ), яка є основною формою артеріальної гіпертензії (АГ), не дивлячись на суттєве удосконалення методів її лікування, залишається одним з найбільш поширених серцево-судинних захворювань у розвинутих країнах світу, в тому числі і в Україні. В Україні АГ діагностують більш, ніж у 30% дорослого населення. При поєднанні АГ з абдомінальним ожирінням (АО) та порушенням вуглеводного обміну ризик розвитку серцево-судинних ускладнень збільшується у два рази. В розвитку ускладнень АГ також значну роль приділяють порушення вуглеводного обміну, у тому числі і його початковим проявам, а саме: інсулінорезистентності (ІР), гіперглікемії натще та порушенням толерантності до глюкози (ПТГ) [1, 2].

Одним з ключових адипокінів є адипонектин. Адипонектин структурно належить до сімейства 1q, має молекулярну масу 30 kDa, його секреція адипоцитами стимулюється інсуліном [3]. Кількість адипонектину в крові досягає близько 0,01% загального білка плазми. Адипонектин відіграє важливу роль в регуляції енергетичного обміну і володіє низкою позитивних метаболічних ефектів. Виявлено, що адипонектин сприяє покращенню чутливості тканин до інсуліну, має гіполіпідемічний, протизапальний та антиатерогенний ефекти. Встановлена асоціація поліморфізму гена адипонектина з показниками вуглеводного обміну.

Також виявлено, що адипонектин може приймати участь у формуванні гіпертензії: гальмувати проліферацію гладенько-м'язових клітин судинної стінки, знижувати АТ, сповільнювати гіпертензивне і атерогенне ремоделювання судин (формування атеросклеротичної бляшки) [3].

Встановлено, що гіпоадипонектинемія асоціюється з формуванням інсулінорезистентності, причому зниження рівню адипонектину в крові передуює розвитку ожиріння та є раннім фактором виникнення інсулінорезистентності [4,5].

Мета: вивчення впливу комбінованого лікування β – адреноблокаторами (небіволोल), інгібіторами АПФ (периндоприл), та тіазидоподібним діуретином (індапамід) у поєднанні зі статинами (аторвастатин) на показники вуглеводного обміну та рівень адипонектину у хворих АГ.

Матеріали і методи: обстежено 25 жінок і 32 чоловіків хворих на гіпертонічну хворобу у віці від 28 до 56 років.

Діагностику порушень вуглеводного обміну проводили за критеріями ВООЗ (1999) та за рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2008, 2011). ПТГ діагностували у разі виявлення рівня глюкози крові натще не вище 7,0 ммоль/л та показника глюкози крові після стандартного перорального тесту з навантаженням глюкозою в межах: $\geq 7,8$ ммоль/л $< 11,1$ ммоль/л. За нормальний рівень глюкози натще вважали рівень $\leq 5,6$ ммоль/л. За нормальний рівень глюкози крові після стандартного перорального тесту з навантаженням глюкозою $< 7,8$ ммоль/л. Гіперглікемію натще діагностували при рівні глюкози крові натще $\geq 5,6$ ммоль/л але $< 7,0$ ммоль/л та при рівні глюкози крові через 2 години після стандартного перорального тесту з навантаженням глюкозою $< 7,8$ ммоль/л. На підставі даних рівнів глюкози і інсуліну крові натще обчислювали індекс інсулінорезистентності (IP) - HOMA – IR за формулою: $\text{HOMA – IR} = (\text{глюкоза крові натще} \times \text{інсулін натще}) / 22,5$.

Рівень адипонектину в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору DHT ELISA KIT, виробництва компанії DRG (США).

АО діагностували у разі виявлення у хворого підвищення ОТ більше 94 см (у чоловіків) та більше 80 см (у жінок) і підвищення показника індексу маси тіла (ІМТ) (індексу Кетле) ≥ 30 кг/м². При цьому у разі виявлення $\text{ІМТ} \geq 30$ кг/м² але < 35 кг/м² діагностували АО I ступеня, при виявленні $\text{ІМТ} \geq 35$ кг/м² але < 40 кг/м² - II ступінь АО.

Статистичну обробку даних здійснювали на персональному комп'ютері за допомогою пакетів „Excel”, програмного забезпечення Atte Stat, версія 9.7.2., з використанням непараметричних методів – двохстороннього критерію Манна-Уїтні, методів варіаційної статистики (t критерій Ст'юдента) та багатофакторного лінійного регресійного аналізу.

АГ 1 ступеня діагностована у 12 хворих (21%), АГ 2 ступеня - у 45 хворих (79%), тривалість гіпертонічного анамнезу у обстежених хворих була від 2 до 13 років. У 32 хворих (55%) діагностовано АГ (окружність талії (ОТ) у чоловіків > 94 см, у жінок > 80 см), у 44 хворих АГ (77%) виявлено раннє порушення вуглеводного обміну - порушення толерантності до глюкози (НТГ). Дисліпідемія (ДЛП) була діагностована у 55 (98%) хворих, з них: гіперхолестеринемія виявлена у 9% хворих, гіпертригліцеридемія - у 24% хворих, комбінована ДЛП - у 67% хворого.

Пацієнти з АГ були розподілені на 2 підгрупи, в залежності від варіанту комбінованої АТ. Перший (I) варіант терапії: периндоприл у дозі 5 -10 мг на добу і індапамід в дозі 1,5 мг на добу. Другий (II) варіант терапії включав периндоприл в дозі 5-10 мг на добу в поєднанні з небівололом в дозі 5 мг на добу з додаванням індапаміду в дозі 1,5 мг на добу, кілька разів на тиждень. I перший і другий варіант терапії проводили на фоні застосування гіполіпідемічної терапії аторвастатином у дозі 10 мг на добу. Медикаментозна терапія у хворих АГ проводилася на тлі рекомендацій щодо раціональної дієти. У дослідження не включали хворих на цукровий діабет.

Результати та їх обговорення: аналіз гіпотензивної ефективності 16-ти тижневої терапії у хворих АГ виявив виражену гіпотензивну дію обох варіантів

терапії. Після проведення I варіанту комбінованої антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії у хворих АГ цільові рівні артеріального тиску (АТ) були досягнуті у 63% від числа хворих в даній підгрупі. У хворих АГ, які отримували II варіант лікування цільові рівні АТ були досягнуті у 88%, що було достовірно вище, ніж після I варіанту терапії ($P < 0,05$). При цьому у хворих АГ з АТ при I варіанті терапії цільові рівні АТ було досягнуто у 75% хворих і у 83% хворих після II варіанту терапії. У підгрупах хворих АГ без АТ достовірних відмінностей у відсотках досягнення цільових рівнів АТ після різних варіантів терапії не було виявлено.

Також було детально проаналізовано стан вуглеводного обміну в динаміці терапії. Вихідні дані рівня глюкози натще і через 2:00 години після цукрового навантаження, рівні інсуліну і відповідно – індексу НОМА, у чоловіків і у жінок обох груп терапії не мали достовірної різниці.

Через 16 тижнів лікування у пацієнтів обох підгруп, як у чоловіків, так і у жінок, виявлено поліпшення показників вуглеводного обміну. Так, у чоловіків хворих АГ після проведення I варіанту терапії виявлено достовірне зниження рівнів інсуліну натще та індексу НОМА, як по підгрупі в цілому, так і в підгрупах з АТ і без АТ. Достовірних змін рівня глюкози сироватки крові натще і через 2:00 години після навантаження глюкозою у хворих в динаміці зазначеного I варіанту терапії не виявлено.

У хворих АГ після проведення II варіанту комбінованої терапії отримані більш виражені позитивні зміни показників вуглеводного обміну, ніж у хворих, які отримували перший варіант терапії. Так, у них спостерігалось достовірне ($p < 0,05$) зниження рівня глюкози сироватки крові через 2:00 години після навантаження глюкозою, рівнів інсуліну натще та індексу НОМА. Причому, ці зміни були характерні для хворих АГ як з АТ так і без АТ. Рівні глюкози в сироватці крові натще в динаміці другого варіанту терапії достовірно не змінилися, але мали чітку тенденцію до зниження.

У роботі встановлені певні особливості впливу комбінованої терапії на рівні адипонектину в крові у хворих на ГХ в поєднанні з ПТГ в залежності від наявності або відсутності АО. Так, проведення першого варіанту терапії у хворих на ГХ з ПТГ без АО в більшій мірі сприяло підвищенню рівнів адипонектину в крові ($+33,4\%$, $p < 0,05$), ніж у хворих на ГХ, у яких ПТГ поєднувалась з АО ($+19,0\%$).

В той же час, наявність або відсутність АО у хворих на ГХ з ПТГ, яким проводився другий варіант терапії, не впливала на ступінь підвищення у них рівнів адипонектину в крові: при наявності АО $+54,2\%$, без АО $+49,0\%$ ($p > 0,05$).

Комбінована антигіпертензивна та гіполіпідемічна терапія позитивно вплинула на рівень адипонектину в крові обстежених хворих на ГХ з ПТГ. У хворих на ГХ з ПТГ, яким проводився перший варіант терапії, рівень адипонектину в сироватці крові достовірно збільшився у чоловіків - з $9,9 \pm 0,85$ нг/мл до $12,05 \pm 0,88$ нг/мл ($p < 0,05$) і достовірно не змінився у жінок. У хворих, яким проводився другий варіант терапії, рівень адипонектину в сироватці крові до-

стовірно зріс і у чоловіків (з $6,93 \pm 0,68$ нг/мл до $9,89 \pm 0,91$ нг/мл, $p < 0,05$), і у жінок (з $7,65 \pm 0,82$ нг/мл до $12,59 \pm 1,09$ нг/мл, $p < 0,05$).

При цьому ступінь приросту рівня адипонектину в сироватці крові була достовірно вища (рис.) у хворих після проведення другого варіанту терапії (у чоловіків $+46,6\%$ ($p < 0,05$), у жінок $+67,0\%$ ($p < 0,05$), ніж після першого (у чоловіків $+29,4\%$, у жінок $+18,2\%$).

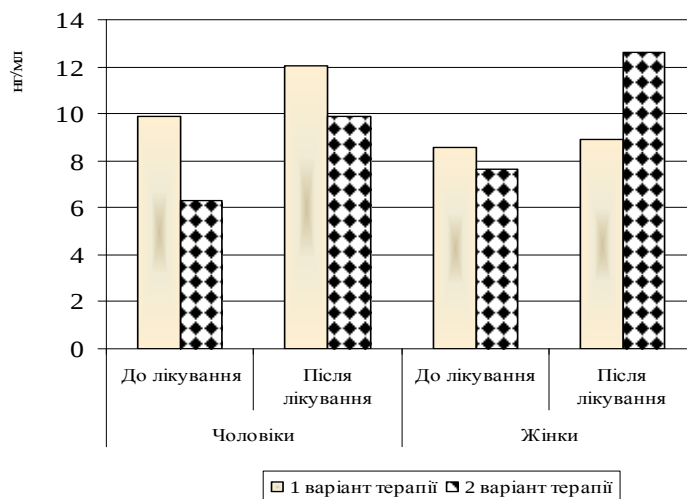


Рис. Рівень адипонектину у хворих з АГ на тлі комбінованої терапії

Нами встановлені певні особливості впливу комбінованої терапії на рівні адипонектину в крові у хворих на ГХ в поєднанні з ПТГ в залежності від наявності або відсутності АО. Так, проведення першого варіанту терапії у хворих на ГХ з ПТГ без АО в більшій мірі сприяло підвищенню рівнів адипонектину в крові ($+33,4\%$, $p < 0,05$), ніж у хворих на ГХ, у яких ПТГ поєднувалась з АО ($+19,0\%$).

В той же час, наявність або відсутність АО у хворих на ГХ з ПТГ, яким проводився другий варіант терапії, не впливала на ступінь підвищення у них рівнів адипонектину в крові: при наявності АО $+54,2\%$, без АО $+49,0\%$ ($p > 0,05$).

Висновки:

1. Застосування комбінованої антигіпертензивної терапії периндоприлом, індапамідом в поєднанні з небівололом та індапамідом на тлі застосування гіполіпідемічної препарату аторвастатину у хворих АГ приводила до досягнення цільових рівнів АТ у більшості хворих.

2. Вищевказані комбінація сприяє поліпшенню показників вуглеводного обміну у хворих АГ.

3. Виявлена гендерна специфічність впливу різних видів комбінованої фармакотерапії на динаміку змін рівню адипонектину.

Література:

1. Eynatten M. Atherogenic dyslipidaemia but not total — and high-molecular weight adiponectin are associated with the prognostic outcome in patients with coronary

heart disease/ M Eynatten. A. von Hamann. D. Twardella, [et al.] // Eur.Heart J. — 2008. — Vol. 29. — P. 1307–1315.

2. 2013 ESH/ESC Guidelines for management of arterial hypertension// J.of Hypertension.- 2013.-№31.- P.1281-1357.

3. Адипонектин та його роль у внутрішній патології / Л.М. Радченко, О.Р. Слаба, Н.С. Бек // Медична гідрологія та реабілітація. — 2012. — Т. 10, № 1. — С. 11-18.

4.Гормональний дисбаланс жирової тканини та кардіогемодинамічні зміни на тлі порушень вуглеводного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу / О.М. Біловол, В.В. Школьник, Є.О. Болокадзе // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Том 16, № 1 (61). – С.6–9.

5. Ouchi N. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. Curr Opin Lipidol / N.Ouchi, S. Kihara, T. Funahashi [et al.] // - 2003; Vol.14: P.561–566.