

## ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ І ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА РІВНІ АДІПОНЕКТИНЕМІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Деримедвідь Л.В., Снігурська І.О., Грозна Л.М., Хіжняк В.М.,  
Завгородній О.О., Зівзах М.В.

Державна установа «Інститут терапії імені Л.Т. Малої  
НАМН України», (м. Харків),

Національний фармацевтичний університет, (м. Харків),  
Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків)

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найпоширенішим неінфекційним захворюванням людства і в більшості клінічних випадків асоціюється з цілою низкою метаболічних порушень. При поєднанні АГ з абдомінальним ожирінням (АО) та порушенням вуглеводного обміну ризик розвитку серцево-судинних ускладнень збільшується в два рази [1-3, 5]. На теперішній час вивчення ролі адипокінів є одним із ефективних підходів до поглибленого розуміння складних механізмів розвитку цих метаболічних порушень. Адипонектин є специфічним продуктом клітин жирової тканини. Встановлено, що адипонектин має багато позитивних з фізіологічної точки зору властивостей: він поліпшує чутливість тканин до інсуліну, сприяє нормалізації обміну ліпідів і знижує гіперліпідемію, суттєво знижує активність прозапальних факторів. У цілому ефекти адипонектину кваліфікуються як антидіабетичні, протизапальні і антиатерогенні [1, 3, 5].

З урахуванням вищевикладеного, актуальним питанням є вивчення можливості підвищення продукції адипонектину у хворих з метаболічним синдромом за допомогою сучасних медикаментозних методів лікування. У зв'язку з цим, метою даного дослідження було вивчення впливу комбінованого лікування інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (і-ІАПФ) периндоприлом, тіазидоподібним діуретиком індапамідом та кардіоселективним  $\beta$  – адреноблокатором з NO-активністю небівололом на тлі гіполіпідемічної терапії статином на рівні адипонектину в сироватці крові обміну у хворих на АГ.

**Матеріали і методи.** Обстежено в 57 хворих на есенціальну АГ (32 чоловіків та 25 жінок) віком від 28 до 56 років. АГ 1 ступеня діагностована у 12 хворих (21%), АГ 2 ступеня – у 45 хворих (79%), (відповідно до Рекомендацій Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування АГ, 2011 р.). Тривалість гіпертензивного анамнезу у обстежених хворих була від 2 до 13 років. У 32 хворих (55%) діагностовано АО (окружність талії (ОТ) у чоловіків > 94 см, у жінок > 80 см), у 44 хворих на АГ (77 %) виявлено раннє порушення вуглеводного обміну – порушення толерантності до глюкози (ПТГ). Дисліпідемія (ДЛП) була діагностована у 55 (98%) хворих. При цьому гіперхолестеринемія виявлена у 5 (9%) хворих, гіпертригліцеридемія – у 8 (24 %) хворих, комбінована ДЛП – у 41 (67%) хворого. При стратифікації ризику серцево-судинних ускладнень у обстежених хворих на АГ (відповідно до Рекомендацій Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії, 2011) «помірний» ризик був визначений у 13 (23 %) хворих, «високий» – у 36

(63%) хворих, «дуже високий» – у 9 (15%) хворих. Всім хворим проводили загальне клінічне обстеження. Дослідження проводили до і після 16-ти тижневого курсу лікування. Хворі на АГ були поділені на 2 підгрупи, в залежності від варіанту комбінованої антигіпертензивної терапії. Перший (I) варіант терапії: інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (і-АПФ) периндоприл – 5-10 мг на добу та тiazидоподібний діуретиком індапамідом в дозі 1,5 мг на добу. Другий (II) варіант терапії включав периндоприл в дозі 5-10 мг на добу в поєднанні з кардіоселективним бета-адреноблокатором з NO-активністю небівололом в дозі 5 мг на добу з додаванням тiazидоподібного діуретика індапаміду в дозі 1,5мг на добу, декілька разів на тиждень. Перший та другий варіант терапії проводили на тлі застосування гіполіпідемічної терапії аторвастатином в дозі 10 мг на добу. Медикаментозна терапія у хворих на АГ проводилась на тлі рекомендацій стосовно раціональної дієти із зниженням загального калоражу та виключенням із раціону вуглеводів, які легко засвоюються, особливо це стосувалось хворих на АГ з АО чи ПТГ. До обстеження не включали хворих на ЦД.

**Результати та їх обговорення.** Аналіз антигіпертензивної ефективності 16-ти тижневої терапії у хворих на АГ виявив суттєву антигіпертензивну дію обох варіантів терапії. Так після проведення першого варіанту комбінованої антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії у хворих на АГ цільові рівні артеріального тиску (АТ) були досягнуті у 20 хворих, що становило 63% від кількості хворих в даній підгрупі. У хворих на АГ, які отримували другий варіант лікування цільові рівні АТ були досягнуті у 22 пацієнтів (88%), що було достовірно більше, ніж після першого варіанту терапії ( $P < 0,05$ ). Проаналізувавши ефективність двох варіантів антигіпертензивної терапії у хворих на АГ в підгрупах з АО та без АО, встановили, що у хворих на АГ з АО при першому варіанті терапії цільові рівні АТ було досягнуто у 75% хворих і у 83% хворих після II варіанту терапії. В підгрупах хворих на АГ без АО достовірних відмінностей у відсотках досягнення цільових рівнів АТ після різних варіантів терапії не було виявлено.

Проведена протягом 16 тижнів комбінована антигіпертензивна та гіполіпідемічна терапії наступним чином вплинули на рівень адипонектину в крові обстежених хворих на АГ.

У хворих на АГ, яким проводився перший варіант терапії рівень адипонектину в сироватки крові достовірно збільшився у чоловіків в цілому по підгрупі – від  $(9,9 \pm 0,85)$  нг/мл до  $(12,05 \pm 0,88)$  нг/мл ( $p < 0,05$ ) і достовірно не змінився у жінок. У хворих на АГ, яким проводився другий варіант терапії, рівень адипонектину в сироватці крові достовірно зріс і у чоловіків (від  $(6,93 \pm 0,68)$  нг/мл до  $(9,89 \pm 0,91)$  нг/мл,  $p < 0,05$ ), і у жінок (від  $(7,65 \pm 0,82)$  нг/мл до  $(12,59 \pm 1,09)$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). При цьому треба відмітити, що ступінь приросту рівня адипонектину в сироватці крові був достовірно вищим у хворих після проведення другого варіанту терапії, ніж після першого. Так приріст рівня адипонектину в сироватці крові у хворих після першого варіанту терапії склав у чоловіків:  $+(29,4 \pm 0,9)\%$ , у жінок:  $+(18,2 \pm 0,46)\%$ ; після другого варіанту терапії – у чоловіків:  $+(46,6 \pm 0,87)\%$ ,  $p < 0,05$ , в порівнянні з першим варіантом терапії), у жінок:  $+(67 \pm 0,69)\%$ ,  $p < 0,05$  – в порівнянні з першим варіантом терапії).

**Рівні адипонектину крові у хворих на АГ з АО і у хворих на АГ без АО в динаміці антигіпертензивної терапії**

Групи хворих	1 варіант терапії		% приросту	2 варіант терапії		% приросту
	До лік	Після лік		До лік	Після лік	
ГХ + АО						
Чол.	9,14±0,85	11,38±0,88	25,5±0,76*	7,03±0,68	10,3±0,91	46,5±0,2**
Жін	11,29±1,23	12,56±0,88	9,8±0,23*	7,45±0,9	12,32±1,02	65,4±0,54**
ГХ -АО						
Чол.	12,37±1,49	14,24±1,18	17,6±0,8*	5,51±1,7	7,2±2,53	30,9**
Жін	10,96±1,3	13,45±1,21	22,7±0,54*	8,45±2,01	13,67±4,34	61,8**

P – достовірність різниці показників до та після лікування:

\*- P>0,05; \*\* – P<0,05

Провівши детальний аналіз зміни рівнів адипонектину під впливом лікування двома варіантами антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії в підгрупах, в залежності від наявності АО, виявлені деякі особливості. Так у підгрупах хворих на АГ як з АО, так і без АО після першого варіанту терапії підвищення рівнів адипонектину крові (у чоловіків, і у жінок) не носило достовірного характеру. Також необхідно відзначити, що після першого варіанту терапії у хворих на АГ жінок з АО відмічено менш суттєвий приріст рівня адипонектину, ніж у жінок без АО (табл.1). Лише другий варіант терапії у хворих на АГ з АО і у хворих на АГ без АО призводив до достовірного зростання продукції адипонектину, як у чоловіків, так і у жінок (табл.1).

З метою з'ясування внеску зміни маси тіла у виявлені зміни показників АТ, рівнів адипонектину крові та параметрів вуглеводного і ліпідного обміну у хворих на АГ під впливом терапії, були проаналізовані зміни маси тіла через 16 тижнів після початку лікування. Достовірних змін вказаного показника у хворих на АГ виявлено не було. Разом з тим, відмічено, що у хворих, які отримували перший варіант терапії, маса тіла в цілому зменшилась: у чоловіків на 4,0±0,64%, у жінок – на 3,5±0,59%. У хворих, яким проводився другий варіант терапії, маса тіла також в цілому зменшилась: у чоловіків – на 4,0±0,95%, а у жінок – на 5,0±0,01%. Однак, встановлено, що у випадках, коли маса тіла зменшувалась більше, ніж на 6%, у хворих на АГ це супроводжувалось достовірним зниженням ІР та збільшенням рівня адипонектину, як при першому, так і при другому варіанті лікування, але % приросту адипонектину при другому варіанті терапії був більшим.

Підсумовуючі отримані в роботі дані, треба відмітити наступне. Застосування раціональних комбінацій сучасних антигіпертензивних препаратів першої лінії: і-АПФ периндоприлу, тiazидоподібного діуретику індапаміду та бета-блокатора з NO активністю – небівололу в поєднанні із статином – аторвастатином, на тлі дотримання дієтичних рекомендацій у хворих на АГ, має високу антигіпертензивну ефективність, призводить до суттєвого покращання стану

вуглеводно і ліпідного обмінів. Тільки після другого варіанту антигіпертензивної терапії відмічено достовірне зниження ІР. Особливо це важливо у хворих на АГ з АО та початковим порушенням вуглеводного обміну.

Важливе значення мають отримані нами дані про вплив комбінованої терапії на рівні адипонектину в крові у хворих на АГ. Виявлено, що комбінована антигіпертензивна терапія периндоприлом, небівололом з додаванням індапаміду в більшій мірі підвищує рівень адипонектину в крові і у чоловіків, і у жінок, ніж терапія периндоприлом та індапамідом. Необхідно відзначити, що достовірне підвищення рівня адипонектину в крові після терапії було відмічено тільки в підгрупах хворих на АГ, у яких було виявлене достовірне зниження індексу ІР, а саме: у чоловіків при першому варіанті терапії і у чоловіків і жінок при другому варіанті терапії. Наявність АО у хворих на АГ знижувала ступінь позитивного впливу терапії на продукцію адипонектину, особливо у жінок після першого варіанту терапії. Застосування в комбінованій терапії у хворих на АГ аторвастатину, як і незначна редукція маси тіла за тривалий період лікування, можуть робити свій внесок у підвищення продукції адипонектину, що особливо важливо у хворих на АГ з АО чи ПТГ.

#### Висновки:

1. Застосування комбінованої антигіпертензивної терапії периндоприлом, індапамідом в поєднанні з небівололом і індапамідом на тлі застосування гіполіпідемічного препарату аторвастатину у хворих на АГ приводила до досягнення цільових рівнів АТ у більшості хворих і до покращання показників вуглеводного та ліпідного обміну.

2. Антигіпертензивна терапія периндоприлом і індапамідом у поєднанні з небівололом на тлі застосування аторвастатину у хворих на АГ супроводжувалась достовірним підвищенням рівнів адипонектину і у чоловіків, і у жінок, а терапія без небіволулу – тільки у чоловіків. Наявність АО знижувала ступінь позитивного впливу терапії на продукцію адипонектину.

3. Результати проведеного дослідження вказують на те, що перспективним напрямком в лікуванні АГ є пошук шляхів підвищення рівня адипонектину в сироватці крові, що дасть змогу зменшити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень та ЦД 2 типу.

#### Список літератури

1. Бабак О. Я., Клименко Н. Н. Физиологическая и патофизиологическая роль адипонектина в комплексном регулировании обмена веществ и развитии сердечно-сосудистых заболеваний // Укр. терапевт. журн. – 2010. – № 2. – С. 94-100.

3. Вербовой А.Ф. Скудаева Е.С. Уровни адипонектина, резистина и инсулинорезистентность у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе.// Медицинский альманах.-2011.-№5.-С.164 – 166.

4. Горшунська М.Ю. Рівні адипонектину у хворих на цукровий діабет 2 типу за зіставленням з класичними та новітніми чинниками атеросклерозу./ М.Ю. Горшунська, Ю.І. Караченцев, Н.С. Красова та ін. // Ендокринологія.-2007.-Т.12.-№2.-С.252-261.

4. Догадин С.А. Роль адипокинов в нейроэндокринной регуляции энергетического обмена / С. А. Догадин, М. В Екимова, Л. Н.Боева, Л. А. Чапышева // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – № 6. – С. 3–7.

5. Djaberi R. Low plasma adiponectin is associated with obstructive coronary disease in asymptomatic patients with diabetes /R. Djaberi, J.D. Schuijf, C.J. Roos., [et.al.]// European Heart Journal.-2010.-Vol.31(Abstract Supplement).-P.253