

Вплив дисліпідемії на ефективність гіпотензивної терапії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і гіпертонічною хворобою

Мета роботи – з'ясування впливу показників ліпідного обміну та окремих ліпідних співвідношень на ефективність зниження артеріального тиску (АТ) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу і гіпертонічну хворобу (ГХ) при різних варіантах комбінованої антигіпертензивної терапії.

Матеріали та методи. Під двотижневим стаціонарним спостереженням перебували 124 пацієнти (59 жінок і 65 чоловіків) у віці від 41 до 59 років (середній вік – $(53,7 \pm 1,9)$ року) з ГХ II стадії та 1–2 ступенем підвищення АТ у поєднанні з компенсованим ЦД 2 типу. 51 (41,1%) пацієнт отримував інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) разом із β -адреноблокатором (БАБ), 17 (13,7%) пацієнтів – ІАПФ разом з антагоністом кальцію (АК), 38 (30,6%) осіб – комбінацію ІАПФ + БАБ + АК і решта 18 (14,5%) хворих – блокатор рецепторів до ангіотензину II разом з АК. Антидіабетична (метформін та комбінація метформіну з гліклазидом або глімепіридом) і гіполіпідемічна (симвастатин, аторвастатин, розувастатин) терапія, яку пацієнти отримували до залучення у дослідження, не змінювалась упродовж двотижневого терміну спостереження.

Показники ліпідного обміну (загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ) і холестерин (ХС) ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ)) визначалися ферментативним методом на автоаналізаторі в сироватці крові натще.

За відомими формулами визначався вміст ХС у складі не-ЛПВЩ, ліпопротеїдів дуже низької (ЛПДНЩ) і низької щільності (ЛПНЩ), коефіцієнт атерогенності. Обчислювалися ліпідні співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ, що асоціюються з діабетичною дисліпідемією (ДЛП).

Систолічний (САТ) і діастолічний (ДАТ) АТ вимірювали за методом М.С. Короткова до призначення гіпотензивної терапії і через 2 тиж лікування.

Результати та обговорення. Встановлено, що незалежно від варіанта комбінованої антигіпертензивної терапії фенотип ДЛП, притаманний ЦД 2 типу, впливає на ефективність зниження ДАТ ($\chi^2 = 14,709$; $p = 0,04$), а статинотерапія – на ефективність зниження САТ ($\chi^2 = 6,991$; $p = 0,02$). Перешкоджають ефективному зниженню САТ підвищені рівні ЗХС ($\chi^2 = 8,073$; $p = 0,045$), ХС ЛПНЩ ($\chi^2 = 8,102$; $p = 0,044$), ХС не-ЛПВЩ ($\chi^2 = 9,551$; $p = 0,023$) та величина ліпідного співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ ($\chi^2 = 10,076$; $p = 0,018$). На ефективність зниження ДАТ негативний вплив чинять підвищення концентрації ТГ і ХС ЛПДНЩ в сироватці крові ($\chi^2 = 7,857$; $p = 0,02$), зниження вмісту ХС у складі ЛПВЩ ($\chi^2 = 8,220$; $p = 0,042$) й величина ліпідного співвідношення ТГ / ХС ЛПВЩ ($\chi^2 = 8,434$; $p = 0,038$).

Висновки. Визначення впливу ліпідних чинників на ефективність зниження АТ у хворих на ЦД 2 типу і ГХ може бути використано в оптимізації антигіпертензивної терапії за рахунок диференційованих підходів до корекції порушень ліпідного обміну.

Ключові слова: гіпотензивна терапія, цукровий діабет 2 типу, дисліпідемія.



**В.А. Чернишов,
О.В. Бабенко,
І.А. Валентинова**

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Чернишов Володимир Анатолійович
д. мед. н., пров. наук. співр.
відділу популяційних досліджень

61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2а
Тел. (057) 373-90-66

Стаття надійшла до редакції
12 жовтня 2016 р.

Контроль артеріального тиску (АТ) у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу становить особливу проблему, оскільки підвищення АТ, з одного боку, виявляється у 50–80% хворих на ЦД 2 типу, а з другого боку, незважаючи на необхідність контролю АТ для зниження

кардіоваскулярного ризику (КВР), рівень АТ в реальній практиці залишається далеким від ідеального і часто значно більш високим, ніж у гіпертензивній популяції без діабету [9].

Водночас очевидним є взаємозв'язок гіпертонічної хвороби (ГХ) з різними патологічними станами, які визначають її прогресування та виникнення серцево-судинних ускладнень, зумовлених артеріальною гіпертензією (АГ). Інсулінорезистентність (ІР) — одне з порушень метаболізму, яке частіше асоціюється з ГХ, супроводжує ЦД 2 типу і має такі негативні метаболічні наслідки, як гіперглікемія і дисліпідемія (ДЛП). Остання характеризується підвищенням вмісту в сироватці крові загального холестерину (ЗХС) за рахунок збільшення концентрації холестерину (ХС) у складі ліпопротеїдів низької (ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і зниження вмісту ХС у складі ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) на тлі підвищення сироваткового рівня тригліцеридів (ТГ) [4].

Сьогодні доведено надзвичайну несприятливість поєднаної дії АГ і ДЛП, зокрема гіперхолестеринемії (ГХС) та гіпертригліцеридемії (ГТГ) через зменшення продукції оксиду азоту (NO), вивільнення реніну в плазму крові, підвищення рівня тканинного ендотеліну. При ГТГ підвищений рівень вільних жирних кислот (ВЖК), які утворюються внаслідок ліполізу, сприяє підвищенню АТ через активацію симпатичної нервової системи та α -адренорецепторів судинної стінки [10].

У хворих на ЦД 2 типу одночасне поєднання гіперглікемії з ДЛП сприяє активації симпатoadреналової і ренін-ангіотензинової систем з підвищенням вмісту в крові реніну, ангіотензину II і катехоламінів: адреналіну та норадреналіну. Подібні порушення обміну вуглеводів і ліпідів посилюють перебіг атеросклеротичного процесу, що у свою чергу веде до підвищення ригідності судин і зниження ефективності антигіпертензивної терапії [4].

Усе це визначає наукову і практичну необхідність з'ясування впливу показників ліпідного профілю, що утворюють певний фенотип ДЛП, на ефективність зниження систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ) при проведенні антигіпертензивної терапії. У цьому випадку отримані результати можуть покращити гіпотензивний ефект за рахунок диференційованого додавання гіполіпідемічного засобу до комбінованої антигіпертензивної терапії.

Мета роботи — з'ясування впливу показників ліпідного обміну та окремих ліпідних співвідношень на ефективність зниження АТ у хворих на

ЦД 2 типу і ГХ при різних варіантах комбінованої антигіпертензивної терапії.

Матеріали та методи

Під двотижневим стаціонарним спостереженням у клініці ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» перебували 124 пацієнти (59 жінок і 65 чоловіків) у віці від 41 до 59 років (середній вік — $(53,7 \pm 1,9)$ року) з ГХ II стадії та 1–2 ступенем підвищення АТ у поєднанні з компенсованим ЦД 2 типу. Діагностику стадії ГХ і визначення ступеня підвищення АТ здійснювали згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2008). Наявність у залучених в дослідження осіб ЦД 2 типу та його компенсації підтверджували діагностичними критеріями, викладеними в Європейських рекомендаціях по діабету, переддіабету і серцево-судинних захворюваннях (EADS/ESC, 2013) [14].

Рівні глюкози в сироватці крові натще визначали глюкозооксидазним методом. Усім пацієнтам ферментативним методом на автоаналізаторі не раніше 12 год після останнього приймання їжі в сироватці крові визначали концентрації ЗХС, ТГ та ХС ЛПВЩ. Вміст ХС ЛПНЩ (ммоль/л) розраховували за формулою W.T. Friedewald:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,22),$$

де ТГ/2,22 відповідає концентрації ХС у складі ЛПДНЩ. Коефіцієнт атерогенності (КА) обчислювали за формулою А.М. Клімова:

$$\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ})/\text{ХС ЛПВЩ}.$$

Фенотип ДЛП визначали за класифікацією D.S. Fredrickson із сучасними доповненнями. Критеріями ДЛП в обстежених хворих з урахуванням наявності високого КВР вважали рівні $\text{ЗХС} > 4,5$ ммоль/л, $\text{ТГ} > 1,7$ ммоль/л, $\text{ХС ЛПВЩ} < 1,0$ ммоль/л у чоловіків та $< 1,2$ ммоль/л у жінок і $\text{ХС ЛПНЩ} > 2,6$ ммоль/л (ESC/EAS, 2011) [18].

Додатково визначали вміст ХС у складі не-ЛПВЩ (різниця між рівнями ЗХС і ХС ЛПВЩ) як потужніший, ніж ХС ЛПНЩ предиктор серцево-судинних подій. Для залучених в дослідженні осіб з урахуванням високого КВР підвищеним вважали рівень $\text{ХС не-ЛПВЩ} > 3,3$ ммоль/л (ESC/EAS, 2011) [18].

З урахуванням патофізіологічних механізмів діабетичної ДЛП аналізувався стан ліпідотранспортних систем за допомогою ліпідних співвідношень $\text{ХС ЛПНЩ}/\text{ХС ЛПВЩ}$ і $\text{ТГ}/\text{ХС ЛПВЩ}$. Перше свідчить про перевагу надходження ХС до судинної стінки і тканин над його виведенням, друге — про ефективність внеску ліпопротеїдлі-

Таблиця 1. Показники ліпідного обміну у хворих на ГХ із ЦД 2 типу на тлі гіполіпідемічної терапії статинами

Група хворих	Склад АГТ	Показники ліпідного обміну (M ± m)								
		ЗХС	ХС ЛПВЩ	ТГ	ХС ЛПДНЩ	ХС ЛПНЩ	КА	ХС не-ЛПВЩ	ТГ ХСЛПВЩ	ХСЛПНЩ ХСЛПВЩ
I (n = 51)	ІАПФ + БАБ	5,1 ± 0,1	1,1 ± 0,04	1,8 ± 0,2	0,8 ± 0,09	3,1 ± 0,3	3,7 ± 0,3	3,9 ± 0,1	1,9 ± 0,4	2,8 ± 0,2
II (n = 17)	ІАПФ + АК	5,3 ± 0,1	1,2 ± 0,05	1,7 ± 0,1	0,7 ± 0,04	3,3 ± 0,1	3,4 ± 0,1	4,0 ± 0,1	1,5 ± 0,1	2,7 ± 0,1
III (n = 38)	ІАПФ + БАБ + АК	5,3 ± 0,1	1,2 ± 0,04	1,9 ± 0,1	0,8 ± 0,07	3,3 ± 0,1	3,5 ± 0,2	4,1 ± 0,1	1,6 ± 0,2	2,8 ± 0,2
IV (n = 18)	БРАІІ + АК	5,5 ± 0,1**	1,2 ± 0,04	1,8 ± 0,1	0,8 ± 0,05	3,5 ± 0,1**	3,8 ± 0,2	4,3 ± 0,1**	1,6 ± 0,1	3,0 ± 0,1*

Примітка. Відмінності вірогідні при *p < 0,05; **p < 0,01; * p < 0,05 при порівнянні груп II і IV; ** p < 0,01 при порівнянні груп I і IV. АГТ—антигіпертензивна терапія.

Таблиця 2. Динаміка рівнів АТ у стаціонарних хворих на ГХ із ЦД 2 типу під впливом двотижневої антигіпертензивної терапії

Група хворих	Склад АГТ	САТ		% зниження САТ	р	ДАТ		% зниження ДАТ	р
		вихідне мм рт. ст.	кінцеве мм рт. ст.			вихідне мм рт. ст.	кінцеве мм рт. ст.		
I (n = 51)	ІАПФ + БАБ	159,2 ± 6,0	129,3 ± 2,2	18,8	= 0,001	95,9 ± 2,8	81,6 ± 1,6	14,9	= 0,001
II (n = 17)	ІАПФ + АК	177,7 ± 5,6	135,6 ± 2,9	23,7	< 0,001	103,1 ± 2,7	86,0 ± 1,8	16,6	< 0,001
III (n = 38)	ІАПФ + БАБ + АК	177,2 ± 5,3	141,7 ± 3,4	20,0	= 0,001	103,6 ± 3,1	86,5 ± 2,0	16,5	= 0,001
IV (n = 18)	БРАІІ + АК	171,9 ± 4,4	131,9 ± 3,3	23,3	< 0,001	97,5 ± 3,0	83,7 ± 1,2	14,1	= 0,003

Примітка. АГТ—антигіпертензивна терапія.

полізу ТГ-вмісних ЛПДНЩ в утворення ЛПВЩ. Додатковими ознаками атерогенності ДЛП вважали перевищення величин співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ понад 2,6 од. у чоловіків і понад 2,16 од. у жінок та аналогічно величин співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ відповідно понад 1,7 од. у чоловіків і 1,4 од. у жінок.

АТ вимірювали за методом М.С. Короткова до призначення гіпотензивної терапії і через 2 тиж лікування.

Залежно від варіанта комбінованої антигіпертензивної терапії 51 (41,1 %) пацієнт отримувал інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) разом із β-адреноблокатором (БАБ) — I група, 17 (13,7 %) пацієнтів — ІАПФ разом з антагоністом кальцію (АК) — II група, у 38 (30,6 %) осіб у складі комбінованої антигіпертензивної терапії були присутніми 3 препарати: ІАПФ, БАБ і АК — III група, у решти 18 (14,5 %) хворих блокатор рецепторів до ангіотензину II (БРАІІ) приймався разом з АК — IV група пацієнтів.

Антидіабетична і гіполіпідемічна терапія, яку пацієнти отримували до залучення у дослідження, не змінювалася упродовж двотижневого терміну спостереження. За даними анамнезу, 39 (31,4 %) осіб приймали метформін, 52 (41,9 %) хворих — комбінацію метформіну з гліклазидом і 33 (26,6 %) пацієнти комбінували прийом метформіну з глімепіридом. Із гіполіпідемічних ліків 27 (21,8 %) хворих продовжували приймати симвастатин, 54 (43,5 %) особи — аторвастатин і 43 (34,7 %) пацієнти — розувастатин.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм SPSS. Для груп обчислювали середні значення показників та стандартні похибки (M ± m), де M — середня величина, m — її стандартна похибка). Для порівняння середніх величин використовували непараметричні критерії Манна — Уїтні та Краскела — Уоллеса (χ²) для незалежних вибірок. Про достовірність змін показників дізнавалися за непараметричним критерієм Вілкоксона для зв'язаних вибірок. Достовірними вважали результати, для яких рівень значущості не перебільшував 0,05.

Результати та обговорення

Як свідчать дані табл. 1, достовірні відмінності за окремими показниками ліпідного профілю пацієнтів з ЦД 2 типу на тлі гіполіпідемічної терапії, яка продовжувалася, виявлено між I і IV та II і IV групами пацієнтів. Так, величина співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ у хворих IV групи була достовірно вище, ніж у осіб II групи (p < 0,05), а такі показники ліпідного спектра, як ЗХС, ХС ЛПНЩ і ХС не-ЛПВЩ у пацієнтів IV групи достовірно (p < 0,01) перевищували аналогічні у осіб I групи.

За даними табл. 2, двотижнева гіпотензивна терапія за динамікою САТ опинилася майже однаково ефективною у зниженні цього показника серед пацієнтів I і III груп (на 18,8 і 20 % відповідно, p = 0,001) та II і IV груп (САТ знизився на 23,7 і 23,3 % відповідно; p < 0,001). Аналогічно за динамікою ДАТ через 2 тиж ліку-

вання спостерігався майже однаковий гіпотензивний ефект в I і IV групах пацієнтів (зниження показника на 14,9 і 14,1 %; $p = 0,001$ і $p = 0,003$ відповідно) та II і III групах хворих на ЦД 2 типу (ДАТ знизився на 16,6 і 16,5 % відповідно; $p < 0,001$ і $p = 0,001$ відповідно).

Таким чином, за більшістю параметрів ліпідного профілю, наведених у табл. 1, в усіх групах пацієнтів виявлено схожість за винятком незначних достовірних відмінностей окремих показників.

Аналіз даних табл. 2 дозволяє зробити висновок, що комбінації препаратів ІАПФ + АК та БРАП + АК однаково ефективно впливають на зниження САТ, а поєднане застосування ІАПФ з АК ненабагато ефективніше знижує ДАТ порівняно з комбінованим призначенням БРАП і АК (на 16,6 проти 14,1 %; $p < 0,05$). Призначення ІАПФ разом з БАБ ненабагато поступається у зниженні САТ комбінованому застосуванню трьох препаратів ІАПФ + БАБ + АК і не має переваг у зниженні ДАТ перед комбінацією БРАП + АК.

Отримані дані можуть свідчити про ймовірний взаємозв'язок стану ліпідного обміну з ефективністю зниження АТ у хворих на ЦД 2 типу під впливом антигіпертензивного лікування. Це пов'язано з тим, що атерогенною можна вважати не тільки гіперліпідемію з підвищеними рівнями ЗХС і ХС ЛПНЩ, а й ДЛП з підвищеним рівнем ТГ і зниженим рівнем ХС ЛПВЩ, особливо при їх поєднанні. Така ДЛП часто зустрічається при ЦД 2 типу і метаболічному синдромі (МС), пов'язаному з порушенням вуглеводного обміну [12]. Більш того, при АГ існує реальна ймовірність збільшення атерогенного потенціалу ліпопротеїдів [8, 11].

У нашому дослідженні незалежно від варіанта комбінації антигіпертензивних засобів фенотип ДЛП, притаманний ЦД 2 типу, впливав на зниження ДАТ ($\chi^2 = 14,709$; $p = 0,04$). Ймовірно, це пов'язано з тим, що такі складові фенотипу ДЛП, як ЗХС і ХС ЛПНЩ тісно корелюють зі ступенем дисфункції судинного ендотелію, абсолютною величиною системного АТ та підвищенням ДАТ як у стані спокою, так і при субмаксимальному фізичному навантаженні. Більш того, вміст ЗХС у сироватці крові разом з індексом ІР виступають належними предикторами підвищення ДАТ [13].

Статинотерапія в усіх групах пацієнтів незалежно від комбінації антигіпертензивних препаратів впливала на зниження САТ ($\chi^2 = 6,991$; $p = 0,02$). За даними метааналізу 20 рандомізованих досліджень, відомими є невеликий, але достовірний, вплив статинів на зниження САТ

та тенденція до зниження ДАТ. Стосовно впливу статинотерапії на системний АТ, то, як свідчать дані регресійного аналізу, чим вище початковий рівень АТ, тим ефективніше його зниження на тлі прийому статинів [8]. Ймовірні механізми зниження АТ на тлі статинотерапії вивчено в експериментальних дослідженнях. Продемонстровано, що статини підвищують продукцію NO ендотеліальними клітинами, що сприяє вазодилатації, та зменшують вивільнення вазоконстриктора ендотеліну-1, що покращує ендотеліальну функцію. Причому ці ефекти є ранніми, виникають одразу після прийому статинів і не пов'язані з гіполіпідемічною дією цих препаратів [13].

Як відомо, серед переваг комбінованого застосування антигіпертензивних препаратів зазначено їх здатність впливати на різні патогенетичні механізми АГ, потенціювання органопротекторної дії, сумачію антигіпертензивного ефекту, зменшення побічних явищ та запобігання активності контррегуляторних механізмів у відповідь на зниження АТ [5].

Комбінація ІАПФ та АК заслуговує на особливу увагу в зв'язку з виразною антигіпертензивною, вазо-, нефро- та кардіопротекторною дією препаратів цих класів. Комбінація ІАПФ разом з АК є оптимальним вибором для лікування АГ у пацієнтів з ЦД, ІР та ДЛП. Її складові не впливають або мають позитивний ефект на рівні ЗХС і ХС ЛПВЩ, ІР і сироватковий рівень сечової кислоти [1, 5, 6].

Доцільність поєднаного застосування ІАПФ і АК має достатньо вагоме теоретичне обґрунтування. Обидва класи препаратів являють собою вазодилатори з різними механізмами дії. АК реалізують свій антигіпертензивний ефект за рахунок блокади входу іонів кальцію до клітини, ІАПФ — за рахунок зниження активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що дозволяє цим двом класам препаратів доповнювати дію один одного. Так, при низькому рівні реніну плазми крові АК може поповнити недостатню ефективність ІАПФ. З іншого боку, негативний баланс натрію, спричинений АК, може сприяти збільшенню ефективності ІАПФ. Крім того, ІАПФ опосередковано через зниження активності РААС можуть нівелювати стимулюючий вплив АК на симпатoadреналову систему (САС) [1, 5].

Двотижневе приймання комбінації ІАПФ + АК сприяло вірогідному зниженню САТ і ДАТ у хворих на ЦД 2 типу відповідно на 23,7 і 16,6 % ($p < 0,001$). При цьому на ефективність зниження ДАТ впливав вміст ХС ЛПВЩ у сироватці крові ($\chi^2 = 8,220$; $p = 0,042$). Впливу ліпідних чинників на ефективність зниження САТ не виявлено.

Щодо цільового рівня АТ у пацієнтів із ЦД в останніх рекомендаціях щодо лікування АГ (2013) відбулися деякі зміни. Якщо раніше вважалося, що оптимальним для цієї категорії хворих є досягнення рівня АТ < 130/80 мм рт. ст., то нині цільові значення АТ складають < 140/85 мм рт. ст., а при наявності у пацієнта протеїнурії можливим є зниження САТ < 130 мм рт. ст. [15].

У нашому дослідженні за двотижневий період перебування в стаціонарі цільовий АТ на комбінації ІАПФ + АК досягнуто у 6 (35,3 %) із 17 пацієнтів.

На сьогодні отримано велику кількість доказів того, що АК, ІАПФ та БРАП покращують кардіоваскулярні, цереброваскулярні та ренальні наслідки у пацієнтів з АГ. Недивно, що ці класи препаратів розглядаються нині як препарати першої лінії при лікуванні пацієнтів з АГ. БРАП не тільки не поступаються ІАПФ, а й мають певні переваги щодо толерантності. Кашель і ангіоневротичний набряк, які пов'язані з прийманням ІАПФ, не спостерігаються при застосуванні БРАП [3, 5].

Комбінація БРАП + АК характеризується вазопротективними властивостями, які реалізуються через різні механізми. Доведено, що АК можуть знижувати ступінь ураження судинної стінки шляхом впливу на ендотелій, тоді як вазопротективні ефекти БРАП пов'язані з впливом цих препаратів на тканинну РААС. Особливо комбінація БРАП + АК показана пацієнтам високого ризику, які мають серцево-судинні захворювання, ЦД, ознаки ураження органів-мішеней. Багатьма дослідженнями встановлено, що комбінація БРАП + АК має адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи АТ більшою мірою, ніж кожен з компонентів окремо [1, 3].

Стаціонарне спостереження за пацієнтами з ГХ і ЦД 2 типу, котрі упродовж 2 тиж приймали комбінацію БРАП + АК, свідчить про зниження САТ наприкінці лікування на 23,3 % ($p < 0,001$) і ДАТ на 14,1 % ($p = 0,003$) відповідно. Отже, в нашому дослідженні за спроможністю знижувати САТ комбінація БРАП + АК майже еквівалентна комбінованому призначенню ІАПФ + АК і ненабагато (2,5 %) поступається останньому у зниженні ДАТ (табл. 2).

Цікаво, що в групі пацієнтів з комбінованим застосуванням БРАП + АК на зниження САТ впливали такі параметри ліпідного спектра крові, як ЗХС ($\chi^2 = 8,073$; $p = 0,045$) і величина КА ($\chi^2 = 7,901$; $p = 0,048$). На ефективність зниження ДАТ чинили вплив ХС не-ЛПВЩ ($\chi^2 = 9,551$; $p = 0,023$) і значення ліпідного співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ ($\chi^2 = 10,076$; $p = 0,018$).

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що ефективному зниженню АТ у хворих на ГХ і ЦД 2 типу можуть перешкоджати дисбаланс надходження ХС до тканин і його виведення, сумарна концентрація ХС у сироватці крові, на яку безпосередньо впливають низький вміст ХС у складі ЛПВЩ та підвищення концентрації ХС у складі атерогенних класів ліпопротеїдів (ЛПДНЩ і ЛПНЩ). Незважаючи на те, що гіпотензивні ефекти статинотерапії не залежать від гіполіпемічної дії цих препаратів, корекція показників ліпідного спектра крові, які впливають на ефективність зниження АТ за допомогою статинів, є очевидною.

Імовірно, що виявлені ліпідні чинники певною мірою перешкоджали досягненню цільових значень АТ при застосуванні комбінації БРАП + АК, яка, як відомо, добре переноситься хворими, сприяє ранньому досягненню цільового рівня АТ і не супроводжується небажаними ефектами, що потребують припинення терапії [1, 3]. У нашому дослідженні через 2 тиж стаціонарного лікування досягти цільового рівня АТ, приймаючи БРАП разом з АК, вдалося 8 (44,4 %) з 18 пацієнтів із ГХ і ЦД 2 типу.

ІАПФ володіють безсумнівними перевагами в лікуванні АГ у хворих з метаболічним синдромом МС і ЦД 2 типу за рахунок сприятливих патогенетичних ефектів (блокади РААС, пригнічення активності САС). Гемодинамічною основою зниження АТ при застосуванні ІАПФ є зменшення загального периферичного судинного опору. ІАПФ володіють також сприятливими метаболічними ефектами: не чинять негативного впливу на ліпідний і пуриновий обміни, знижують ІР, покращують глікемічний контроль у результаті підвищення чутливості тканин до інсуліну за рахунок вазодилатації, яка збільшує надходження крові до скелетних м'язів [6].

БАБ пригнічують активність САС і показані для лікування АГ, однак при наявності метаболічних порушень можуть їх поглиблювати. Відомо, що при застосуванні БАБ внаслідок блокади β -адренорецепторів можливе виникнення несприятливих метаболічних ефектів (підвищення рівня ТГ і зниження вмісту в сироватці крові ХС ЛПВЩ, зменшення толерантності до глюкози, посилення ІР, підвищення рівня сечової кислоти). Погіршення вуглеводного і ліпідного обмінів опосередковується блокадою β_2 -адренорецепторів, які не тільки регулюють вивільнення інсуліну із β -клітин підшлункової залози, а й впливають на чутливість до інсуліну на рівні периферичних тканин. Активність ліпопротеїд-ліпази регулюється як β_1 -, так і β_2 -адренорецепторами, тому неселективні БАБ чинять більш

виражений вплив на ліпідний склад крові [7]. Незважаючи на можливі негативні метаболічні ефекти, доведено, що призначення БАБ у пацієнтів з уже присутнім ЦД зменшує ризик виникнення серцево-судинних ускладнень та смерті (результати дослідження UKPDS) [15, 16].

У нашому дослідженні комбіноване застосування ІАПФ разом з кардіоселективним БАБ упродовж 2 тиж перебування пацієнтів у стаціонарі сприяло зниженню САТ і ДАТ на 18,8 та 14,9 % відповідно ($p = 0,001$), досягненню цільового рівня АТ у 16 (31,4 %) хворих. На ефективність зниження САТ у разі приймання комбінації ІАПФ + БАБ чинили вплив величина КА сироватки крові ($\chi^2 = 9,271$; $p = 0,026$) і вміст у сироватці крові ХС не-ЛПВЩ ($\chi^2 = 7,999$; $p = 0,046$), а на ефективність зниження ДАТ — концентрація ТГ і ХС ЛПДНЩ у сироватці крові ($\chi^2 = 7,857$; $p = 0,02$) та величина ліпідного співвідношення ТГ / ХС ЛПВЩ ($\chi^2 = 7,188$; $p = 0,027$).

У контексті обговорення отриманих даних варто пам'ятати, що ХС не-ЛПВЩ — це маркер підвищеного вмісту в сироватці крові збагачених на ТГ ліпопротеїдів та їх ремнантів і вторинна мета гіполіпідемічної терапії (ГЛТ) [18]. Існують докази того, що рівень ХС не-ЛПВЩ може розглядатися як більш потужний чинник КВР, ніж рівні ХС ЛПНЩ чи ЗХС, особливо у пацієнтів, які приймають статини [19]. Для всіх хворих на ЦД з високим КВР рівень ХС не-ЛПВЩ не повинен перевищувати 3,3 ммоль/л [18]. У нашому дослідженні в усіх групах пацієнтів незалежно від варіанта антигіпертензивної терапії концентрація в сироватці крові ХС не-ЛПВЩ не відповідала чинним Європейським рекомендаціям (див. табл. 1). Звідси випливає, що як з метою підвищення ефективності антигіпертензивного лікування, так і для редукції КВР через зниження АТ і концентрації ліпідів у сироватці крові, необхідна ефективна корекція вмісту ХС у складі не-ЛПВЩ гіполіпідемічними засобами.

Також відомо, що між рівнем ТГ у сироватці крові і вираженістю ІР існує прямий кореляційний взаємозв'язок, а підвищення співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ понад 3,5 од. може виявитися валідним предиктором ІР. Не виключається, що моніторування цього ліпідного співвідношення дозволить достатньо точно судити про зміни чутливості тканин до інсуліну при проведенні гіполіпідемічних втручань [12].

У нашому дослідженні величина ліпідного співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ була нижче за 3,5 од., що пояснюється впливом на цей показник антидіабетичної та гіполіпідемічної терапії (див. табл. 1). Взаємозв'язок ліпідного співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ з ефективністю зни-

ження ДАТ у хворих на ЦД 2 типу свідчить про асоціацію ліпідних порушень з АГ через ІР і притаманну останній гіперінсулінемію, яка сприяє підвищенню АТ внаслідок стимуляції інсуліном САС і РААС, призводячи до гіперволемії за рахунок підвищеної реабсорбції натрію і води, гіпертрофії судинної стінки і зростання периферичного опору судин, порушень функції ендотелію і підвищення чутливості судин до вазоконстрикторів [6].

Застосування АК у складі комбінованої антигіпертензивної терапії, що включає ІАПФ і БАБ (III група хворих), за результатами проведеного двотижневого стаціонарного лікування, не багато покращувало ефективність зниження САТ і ДАТ у порівнянні з пацієнтами I групи, в яких застосовувалася комбінація ІАПФ + БАБ (див. табл. 2). Посилення гіпотензивного ефекту для САТ складало додатково 1,2 % ($p = 0,001$), для ДАТ — 1,6 % ($p = 0,001$), що сприяло в цілому досягненню цільового АТ наприкінці лікування у 18 (47,4 %) із 38 пацієнтів.

У групі осіб, котрі приймали комбінацію трьох гіпотензивних препаратів ІАПФ + БАБ + АК, на зниження САТ впливав вміст ХС у складі ЛПНЩ ($\chi^2 = 8,102$; $p = 0,044$), а на зниження ДАТ — величина співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ ($\chi^2 = 8,434$; $p = 0,038$), що свідчить про необхідність ефективної корекції зазначених ліпідних чинників гіполіпідемічними засобами. Можна припустити, що в даному випадку метаболічних ефектів ІАПФ, таких як посилення розпаду ЛПДНЩ, зменшення синтезу ТГ, збільшення утворення ЛПВЩ, підвищення чутливості рецепторів до інсуліну й посилення споживання глюкози периферичними тканинами [13], імовірно, недостатньо для зменшення впливу ліпідних чинників на ефективність зниження АТ. Оскільки сучасні БАБ є передусім β_1 -адреноблокаторами, а фармакологічна блокада β_1 - та β_2 -адренорецепторів супроводжується компенсаторною активацією незаблокованих β -адренорецепторів і призводить до пригнічення ліпопротеїдліпази, яка відповідає за розщеплення ТГ та відповідне зменшення концентрації ВЖК у крові [7], можна очікувати збереження негативного впливу на ефективність зниження АТ таких ліпідних чинників, як ТГ, ХС ЛПВЩ або їх співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ. Одночасне застосування АК і статинів вважається сьогодні частиною антиатеросклеротичної терапії, оскільки препарати цих класів мають додаткову синергічну дію щодо запобігання новим атеросклеротичним ураженням. Доведено, що статин і АК додатково підвищують концентрацію NO та посилюють сприятливий ефект NO при ендоте-

ліальній дисфункції. Застосування ІАПФ або БРАП разом з АК на тлі статинотерапії посилює синергічний НО-стимулюючий вплив препаратів і покращує зниження АТ внаслідок вазодилатації [2, 3, 5, 8].

При обговоренні питання, чи може статинотерапія посилювати антигіпертензивний ефект базової терапії у пацієнтів з АГ, можна зробити посилення на результати великого (більше 45 тис. пацієнтів) метааналізу [11], за даними якого супутня терапія статинами була пов'язана зі зниженням САТ на 3,07 мм рт. ст. порівняно з антигіпертензивним лікуванням, яке не поєднувалося з прийманням статинів. Так, відносно невелике зменшення рівня АТ, виходячи з даних великих багатоцентрових досліджень, може мати сприятливі клінічні наслідки у вигляді додаткового зниження ризику кардіоваскулярних ускладнень [2].

У нашому дослідженні комбінації ІАПФ + АК і БРАП + АК виявилися найбільш ефективними у зниженні САТ, а комбінації ІАПФ + АК і ІАПФ + БАБ + АК — у зниженні ДАТ (див. табл. 2).

Найбільш вагомими ліпідними чинниками, які перешкоджали ефективному зниженню САТ у проведеному нами дослідженні, були підвищені рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС не-ЛПВЩ та величина ліпідного співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ. На ефективність зниження ДАТ найбільш суттєвий негативний вплив чинили підвищені рівні ТГ і ХС ЛПДНЩ, зниження концентрації ХС ЛПВЩ у сироватці крові та величина співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ. Щодо останнього, то найбільш доречним підходом до корекції порушень ліпідного обміну у пацієнтів з МС або ЦД з категорії високого ризику повинна бути терапія, яка була б спрямована на корекцію співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ, оскільки відмінною рисою ДЛП, що асоціюється з цими станами, є одночасне порушення метаболізму ЛПВЩ і ТГ [12, 19].

У нашому дослідженні, незважаючи на терапію статинами, такі ліпідні чинники, як ЗХС, ХС ЛПНЩ, співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ, що перешкоджали ефективному зниженню САТ у хворих на ЦД 2 типу і ГХ, перебували поза межами цільових значень (див. табл. 1). Оскільки ХС ЛПНЩ залишається основною ціллю ГЛТ при ЦД, то продовження приймання статинів, яке спрямоване на досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ, буде залишатися пріоритетною стратегією лікування таких хворих [17, 18]. Важливим є те, що переваги статинів при ЦД не залежать від вихідних показників ХС ЛПНЩ чи інших параметрів ліпідного про-

філю [16]. Інтенсифікація зниження ХС ЛПНЩ у залучених в дослідження хворих на ЦД 2 типу згідно чинних Європейських рекомендацій (EASD/ESC, 2013) може бути досягнута додаванням езетимібу до статинів, однак досі відсутні дані рандомізованих клінічних досліджень про те, що така комбінація має вагомий вплив на серцево-судинні наслідки. Перед тим як розпочинати комбіновану ГЛТ з додаванням езетимібу, слід розглянути доцільність підвищення добової дози статину, який приймають пацієнти (рівень доказовості Іа, С) [14].

Сьогодні до ліпідних маркерів КВР при МС і ЦД 2 типу (ESC/EAS, 2011) віднесено ХС не-ЛПВЩ як маркер підвищеного вмісту в сироватці крові збагачених на ТГ ліпопротеїдів та їх ремнантів і вторинна мета ГЛТ [18]. Для пацієнтів з ЦД 2 типу високого КВР бажаним вважається рівень ХС не-ЛПВЩ < 3,3 ммоль/л [18], що не відповідало чинним вимогам у хворих, залучених у дослідження (див. табл. 1).

Оскільки в нашому дослідженні рівень ХС не-ЛПВЩ негативно впливав на ефективність зниження САТ, корекція цього показника ліпідного обміну є очевидною. У такому випадку можна запропонувати інтенсифікацію статинотерапії, якщо показник підвищений за рахунок ХС ЛПНЩ, або перейти на приймання фібрatów (фенофібрату), якщо підвищення ХС не-ЛПВЩ зумовлено зростанням сироваткової концентрації ХС ЛПДНЩ, а рівень ХС ЛПНЩ відповідає цільовому. Терапію фібратами при наявності ДЛП у пацієнтів з ЦД 2 типу і високим резидуальним КВР можна розпочинати при рівні ХС не-ЛПВЩ > 4,0 ммоль/л [18]. Оскільки в нашому дослідженні в усіх групах пацієнтів вміст ХС ЛПНЩ у сироватці крові перевищував його цільовий рівень (< 2,6 ммоль/л), їм показана інтенсифікація статинотерапії, яка полягає в підвищенні добової дози статину.

Корекція дисбалансу між надходженням і виведенням ХС із судинної стінки й периферичних тканин (ліпідне співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ), яка сприятиме ефективному зниженню САТ у хворих, залучених у наше дослідження, може бути досягнута за допомогою продовження статинотерапії або її інтенсифікації.

Низькі рівні ХС ЛПВЩ асоціюються з підвищенням ТГ і часто виявляються у пацієнтів із МС або ЦД. Багаті на ТГ ЛПДНЩ є атерогенними і можуть бути вторинною метою ГЛТ. Найбільш селективний вплив на рівень ТГ, як відомо, чинять фібрати, оцінці ефектів яких було присвячено чотири великих дослідження (VA-HIT, VIP, FIELD і ACCORD-LIPID) за участю хворих на ішемічну хворобу серця або ЦД 2 типу.

У трьох дослідженнях VIP, FIELD і ACCORD-LIPID не виявлено користі від застосування фібрів для пацієнтів із ЦД. Однак незважаючи на негативні загальні результати, подальші ретроспективні аналізи цих трьох досліджень показали, що пацієнтам з ГТГ і зниженням (FIELD, ACCORD-LIPID) або без зниження (VIP) рівнів ХС ЛПВЩ застосування фібрів приносить певну користь. Метааналізи підтвердили клінічну ефективність фібрів щодо великих серцево-судинних подій, але не щодо серцево-судинної смертності, що, ймовірно, обумовлено нормалізацією сироваткового вмісту ТГ [12, 19].

Згідно діючій настанові Американської діабетичної асоціації (ADA), комбінована ГЛТ (статин + фібрат чи статин + ніацин) не довела здатності забезпечувати додаткову серцево-судинну користь, яка перевершує користь, пов'язану з монотерапією статинами, і тому, як правило, не рекомендується для рутинного застосування (рівень доказовості А). На сьогодні пацієнтам із ЦД і рівнем ТГ натще $> 2,25$ ммоль/л, які отримують статини, додавання фібрату для зниження КВР не рекомендується [16].

Підвищення ХС ЛПВЩ з метою запобігання серцево-судинним захворюванням поки не має доказової бази. Два нещодавно завершених дослідження з інгібіторами білка, що переносять ефіри ХС — торцетрапібом і далцетрапібом — не продемонстрували зниження ризику серцево-судинних подій, незважаючи на 30–40 % підвищення рівня ХС ЛПВЩ. Пояснення цьому може бути неповноцінність і неправильна структура частинок ЛПВЩ. Якщо це припущення є вірним, то просте підвищення кількості ЛПВЩ без покращення їхньої функції може не впливати на ступінь серцево-судинного ризику [16].

На сьогодні фармакологічних способів підвищити вміст у сироватці крові ХС ЛПВЩ у пацієнтів із ЦД небагато. Фенофібрат підвищує показник у середньому на 5 %, ефективність ніацину, який не зареєстрований в Україні, дещо краща — препарат продемонстрував підвищення ХС ЛПВЩ на 15–30 %, яке асоціювалося зі зниженням ТГ на 35 %, ХС ЛПНЩ — на 20 %, концентрації ліпопротеїду (а) — на 30 % [12]. Дослідження АІМ-HIGH не виявило переваг ніацину у зменшенні частоти кардіоваскулярних подій за рахунок зниження ТГ і підвищення ХС ЛПВЩ у пацієнтів із синдромом ІР. Езетиміб може самостійно підвищувати ХС ЛПВЩ у середньому на 3–5 %, а в комбінації зі статинами — на 8–9 %. Статинотерапія сприяє підвищенню сироваткової концентрації ХС ЛПВЩ у середньому на 6–12 % [12, 19].

Модифікація способу життя з відмовою від куріння, підвищенням фізичної активності, зниженням маси тіла і зменшенням добового споживання вуглеводів залишається сьогодні проблемним питанням у системі заходів з підвищення рівня ХС ЛПВЩ. У рекомендаціях ESC/EADS (2013) у пацієнтів із ЦД 2 типу для профілактики серцево-судинних захворювань використовувати засоби, що підвищують рівень ХС ЛПВЩ, нецільно (рівень доказовості III, A) [14].

Згідно з настановою АНА/ACC (2015) [16], сьогодні такий показник ліпідного профілю, як ХС ЛПВЩ, не є терапевтичною ціллю, оскільки в завершених дослідженнях (наприклад із ніотиною кислотою або далцетрапібом) не виявлено зв'язку між підвищенням рівня ХС ЛПВЩ і зниженням КВР.

Оскільки в нашому дослідженні на ефективність зниження ДАТ найбільш суттєвий негативний вплив чинили зменшення сироваткового вмісту ХС ЛПВЩ і величина ліпідного співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ, то з урахуванням вищевказаного найбільш доречно у залучених в дослідження осіб корегувати ці показники за рахунок продовження статинотерапії або її інтенсифікації у поєднанні із заходами модифікації способу життя. Лише у випадку, коли рівень ТГ $> 2,3$ ммоль/л не вдається скорегувати медикаментозно за допомогою статинів, а рівень ХС ЛПНЩ відповідає цільовому, доцільно розглянути питання про заміну статину на фібрат.

Фібрати також можна рекомендувати пацієнтам із ЦД 2 типу, ожирінням, котрі мають ДЛП і високий ризидуальний КВР (рівень ХС не-ЛПВЩ $> 4,0$ ммоль/л), а також особам молодого віку з клінічними проявами атеросклерозу, в яких при визначенні показників ліпідного спектра крові виявляється низький рівень ХС ЛПВЩ (ESC/EADS, 2011) [14, 18].

Висновки

1. Незалежно від варіанта комбінованої антигіпертензивної терапії фенотип ДЛП, притаманний ЦД 2 типу, впливає на ефективність зниження ДАТ ($\chi^2 = 14,709$; $p = 0,04$), а статинотерапія — на ефективність зниження САТ ($\chi^2 = 6,991$; $p = 0,02$).

2. Найбільш вагомими ліпідними чинниками, які перешкоджають ефективному зниженню САТ у хворих на ЦД 2 типу і ГХ, є рівні ЗХС ($\chi^2 = 8,073$; $p = 0,045$), ХС ЛПНЩ ($\chi^2 = 8,102$; $p = 0,044$), ХС не-ЛПВЩ ($\chi^2 = 9,551$; $p = 0,023$) та величина ліпідного співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ ($\chi^2 = 10,076$; $p = 0,018$).

3. На ефективність зниження ДАТ у хворих на ЦД 2 типу і ГХ найбільш суттєвий негатив-

ний вплив мають: підвищення концентрації ТГ і ХС ЛПДНЩ у сироватці крові ($\chi^2 = 7,875$; $p = 0,02$), зниження вмісту ХС у складі ЛПВЩ ($\chi^2 = 8,220$; $p = 0,042$) й величина ліпідного співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ ($\chi^2 = 8,434$; $p = 0,038$).

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, збір матеріалу — В.А. Чернишов; статистична обробка — І.А. Валентинова, О.В. Бабенко; написання статті — В.А. Чернишов; редагування тексту — В.А. Чернишов.

Список літератури

1. Березин А.Е. Терапевтический потенциал амлодипина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Укр. мед. часопис.— 2013.— № 2 (94).— С. 101—106.
2. Воронков Л.Г., Вайда Л.С., Паращенко Л.П. Приверженность к лечению как ключевая предпосылка к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. Опыт применения фиксированной комбинации левовращающего амлодипина и аторвастатина у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска // Артериальная гипертензия.— 2014.— № 1 (33).— С. 9—13.
3. Купчинская Е.Г. Блокаторы рецепторов ангиотензина в лечении артериальной гипертензии // Кардиология: от науки к практике.— 2015.— № 1 (14).— С. 67—93.
4. Нальотова О.М. Багатофакторний аналіз прогнозування ефективності різних варіантів фармакотерапії у пацієнтів із гіпертонічною хворобою, асоційованою з інсулінорезистентністю // Укр. мед. часопис.— 2014.— № 5 (103).— С. 139—143.
5. Окоороков А.Н. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией (препарат Амлесса) // Здоров'я України.— 2015.— № 21 (370).— С. 53—54.
6. Остроумова О.Д., Зыкова А.А. Лечение артериальной гипертонии при метаболическом синдроме // Артериальная гипертензия.— 2012.— № 3 (23).— С. 19—25.
7. Радченко О.М. Метаболічні ефекти β -блокаторів // Рациональная фармакотерапия.— 2011.— № 3 (20).— С. 18—26.
8. Сиренко Ю.М., Рековець О.Л. Артеріальна гіпертензія та застосування статинів у світлі нових досліджень та рекомендацій // Артериальная гипертензия.— 2015.— № 2 (40).— С. 23—31.
9. Сиренко Ю.Н., Радченко А.Д., Слащева Т.Г. Стратификация риска пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа: результаты украинского многоцентрового observationalного исследования СТАТУС // Артериальная гипертензия.— 2014.— № 2 (34).— С. 9—19.
10. Фадєєнко Г.Д., Чернишов В.А. Коморбідна патологія, що впливає на серцево-судинний ризик у постінфарктних хворих // Укр. тер. журн.— 2014.— № 2.— С. 10—20.
11. Briasoulis A. Antihypertensive effects of statins: a meta-analysis of prospective controlled studies // J. Clin. Hypertens.— 2013.— Vol. 15.— P. 310—320.
12. Chan D.S., Watts G.F. Dyslipidaemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Pathogenesis, priorities, pharmacotherapies // Expert. Opin. Pharmacother.— 2011.— Vol. 12.— P. 13—30.
13. Drapala A., Sikora M., Ufnal M. Statins, the renin—angiotensin—aldosterone system and hypertension — a tale of another beneficial effect of statins // J. Renin. Angiotensin. Aldosterone Syst.— 2014.— Vol. 15.— P. 250—258.
14. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease developed in collaboration with the EASD // Eur. Heart J.— 2013.— Vol. 34.— P. 3035—3087.
15. ESH/ESC 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertension.— 2013.— Vol. 31.— P. 1281—1357.
16. Fox C., Golden S., Anderson C. et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adult with type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association // Circulation.— 2015.— Vol. 132.— P. 691—718.
17. Standards of Medical Care in Diabetes— 2013. American diabetes association // Diabetes Care.— 2013.— Vol. 36 (Suppl. 1).— P. S11—S66.
18. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur. Heart J.— 2011.— Vol. 32.— P. 1769—1818.
19. Watts G.F., Karpe F. Triglycerides and atherogenic dyslipidemia: Extending treatment beyond statins in the high-risk cardiovascular patient // Heart.— 2011.— Vol. 97.— P. 350—356.

В.А. Чернышов, О.В. Бабенко, И.А. Валентинова

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

Влияние дислипидемии на эффективность гипотензивной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезнью

Цель работы — выяснение влияния показателей липидного обмена и отдельных липидных соотношений на эффективность снижения артериального давления (АД) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа и гипертонической болезнью (ГБ) при разных вариантах комбинированной антигипертензивной терапии.

Материалы и методы. Под двухнедельным стационарным наблюдением находились 124 пациента (59 женщин и 65 мужчин) в возрасте от 41 до 59 лет (средний возраст — $53,7 \pm 1,9$) года) с ГБ II стадии и 1—2 степенью повышения АД в сочетании с компенсированным СД 2 типа. 51 (41,1 %) пациент получал ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в комбинации с β -адреноблокатором (БАБ), 17 (13,7 %) пациентов — ИАПФ в сочетании с антагонистом кальция (АК), 38 (30,6 %) человек — комбинацию ИАПФ + БАБ + АК и остальные 18 (14,5 %) больных — блокатор рецепторов к ангиотензину II и АК. Антидиабетическая (метформин, комбинация метформина с гликлазидом или глимепиридом) и гиполипидемическая (симвастатин, аторвастатин, розувастатин) терапия, которую пациенты принимали до включения в исследование, не изменялась в течение двухнедельного периода наблюдения.

Показатели липидного обмена (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ) и холестерин (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)) определялись ферментативным методом на автоанализаторе в сыворотке крови натощак.

По известным формулам определялись содержание ХС в составе не-ЛПВП, липопротеидах очень низкой (ЛПОНП) и низкой плотности (ЛПНП), коэффициент атерогенности. Вычислялись липидные соотношения ТГ/ХС ЛПВП и ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, ассоциирующиеся с диабетической дислипидемией (ДЛП).

Систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД измеряли по методу Н.С. Короткова до назначения гипотензивной терапии и через 2 нед лечения.

Результаты и обсуждение. Установлено, что независимо от варианта комбинированной антигипертензивной терапии фенотип ДЛП, свойственный СД 2 типа, влияет на эффективность снижения ДАД ($\chi^2 = 14,709$; $p = 0,04$), а статинотерапия — на эффективность снижения САД ($\chi^2 = 6,991$; $p = 0,02$). Препятствуют эффективному снижению САД повышенные уровни ОХС ($\chi^2 = 8,073$; $p = 0,045$), ХС ЛПНП ($\chi^2 = 8,102$; $p = 0,044$), ХС не-ЛПВП ($\chi^2 = 9,551$; $p = 0,023$) и величина липидного соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП ($\chi^2 = 10,076$; $p = 0,018$). Отрицательное влияние на эффективность снижения ДАД оказывает повышение концентрации ТГ и ХС ЛПОНП ($\chi^2 = 7,857$; $p = 0,02$), снижение содержания ХС в составе ЛПВП ($\chi^2 = 8,220$; $p = 0,042$) и величина липидного соотношения ТГ/ХС ЛПВП ($\chi^2 = 8,434$; $p = 0,038$).

Выводы. Определение влияния липидных факторов на эффективность снижения АД у больных СД 2 типа и ГБ может быть использовано в оптимизации антигипертензивной терапии за счет дифференцированных подходов к коррекции нарушений липидного обмена.

Ключевые слова: гипотензивная терапия, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия.

V.A. Chernyshov, O.V. Babenko, I.A. Valentinova

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of NAMS of Ukraine», Kharkiv

The influence of dyslipidemia on the efficacy of hypotensive therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and essential hypertension

Objective — to determine the effects of lipid exchange parameters and some lipid ratios on the efficacy of blood pressure (BP) reduction in patients (pts) with type 2 diabetes mellitus (DM 2) and essential hypertension (EH) at different variants of the combined antihypertensive therapy.

Materials and methods. The two-weeks in-hospital observations were conducted on 124 pts (59 females and 65 males) aged 41 to 59 years old (mean age 53.7 ± 1.9) years) with the 2nd stage of EH and the 1st 2nd stages of BP elevation combined with compensated DM 2. From them, 51 (41.1 %) pts received inhibitor of angiotensin converting enzyme (IACE) in combination with betaadrenoblocker (BAB), 17 (13.7 %) pts were administered IACE combined with calcium antagonist (CA), 38 (30.6 %) pts received combination of three medications such as IACE, BAB and CA and the rest 18 (14,5 %) pts were prescribed angiotensin II receptor blocker combined with CA. The anti-diabetic therapy (metformin, gliclazide in combination with metformin or glimepiride) and hypolipidemic (simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin) therapy, administered before the study start, was not discontinued during the two weeks of observations наблюдения.

The fasting blood levels of lipid metabolism parameters, i.e. total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and highdensity lipoprotein cholesterol (HDL-C), were defined with automated enzymatic method. The level of ChL in the nonHDL, very low and lowdensity lipoproteins (VLDL-C, LDL-C), as well as lipid atherogenic index were defined with the use of standard formulas. The ratios TG/HDL-C and LDL-C/HDL-C associated with diabetic dyslipidemia (DLP) were calculated by wellknown formulas.

Systolic and diastolic BP (SBP, DBP) was measured with Korotkov's at baseline and after 2 weeks of treatment.

Results and discussion. It has been established that independently on the variant of combined antihypertensive therapy, phenotype of diabetic DLP is revealed to be influenced on DBP decrease ($\chi^2 = 14.709$, $p = 0.04$) and therapy with statins is shown to be influenced on SBP decrease ($\chi^2 = 6.991$, $p = 0.002$). Elevated levels of TC ($\chi^2 = 8.073$, $p = 0.045$), LDL-C ($\chi^2 = 8.102$, $p = 0,044$), nonHDL-C ($\chi^2 = 9.551$, $p = 0.023$) as well as elevated lipid ratio LDL-C/HDL-C ($\chi^2 = 10.076$, $p = 0.018$) were found out to prevent effective SBP reduction. Elevated TG and VLDL-C blood concentration ($\chi^2 = 7.857$, $p = 0.02$) as well as low HDL-C level ($\chi^2 = 8.220$, $p = 0.042$) and elevated lipid ratio TG/HDL-C ($\chi^2 = 8.434$, $p = 0.038$) are negatively influenced on the efficacy of DBP reduction.

Conclusions. The determination of lipid factors effects on the efficacy of BP reduction in pts with type 2 DM and EH can be used in the optimization of antihypertensive therapy due to differential approaches to the correction of lipid metabolite disturbances.

Key words: hypotensive therapy, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia.