

DOI: 10.26693/jmbs02.03.036

УДК 616.12–008.331.1+616.379–008.64:616.127–007.61–092–07:575.174.015.3

*Біловол О. М., Боброннікова Л. Р., Аль-Травнех О. В.*

### ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ КОМОРБІДНОЇ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНЕТИЧНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ АНГІОТЕНЗИН-ПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ

Харківський національний медичний університет

elen.al.trawneh@gmail.com

Мета роботи – оцінити ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії з використанням в схемі лікування лізиноприлу і карведилолу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу з огляду на варіант поліморфного маркера 2350 A/G гена ангіотензин-перетворюючого ферменту.

Обстежено 58 пацієнтів з артеріальною гіпертензією 2 ступеня, II стадії і цукровим діабетом 2 типу. Перша група пацієнтів складала 13 пацієнтів з генотипом A/A поліморфного маркера 2350 A/G гена ангіотензин-перетворюючого ферменту і 45 пацієнтів з генотипами A/G та G/G.

Антигіпертензивну терапію проводили комбінацією препаратів лізиноприлу і карведилолу. До і після лікування оцінювали показники артеріального тиску, стан вуглеводного та ліпідного обмінів, структурно-функціональні зміни міокарда.

Після лікування в обох групах спостерігалось достовірне зниження артеріального тиску ( $p < 0,001$ ). Встановлено статистично значуще зменшення показників гіпертрофії міокарду ( $p < 0,05$ ). Встановлено достовірне зниження рівнів глюкози крові натще, індексу інсулінорезистентності HOMA-IR і проявів атерогенної дисліпідемії як у пацієнтів з генотипом A/A, так з генотипами A/G і G/G ( $p < 0,05$ ).

В результаті проведених досліджень було встановлено, що антигіпертензивна терапія з включенням лізиноприлу і карведилолу була ефективною, незалежно від варіанту поліморфного маркера 2350 A/G гена ангіотензин-перетворюючого фе-

рменту у пацієнтів з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, антигіпертензивна терапія, генетичний поліморфізм.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри клінічної фармакології Харківського національного медичного університету «Оптимізація діагностики і лікування коморбідної патології (гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу) на підставі оцінки кардіогемодинаміки, метаболізму і фармакогенетичного аналізу».

**Вступ.** Артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з основних проблем сучасної клінічної медицини. Вона є основним чинником пов'язаним з розвитком церебральних ускладнень, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності та хронічної ниркової недостатності [3]. Ускладнює перебіг і прогноз пацієнтів з АГ наявність супутнього ЦД 2 типу, що сприяє більш ранньому розвитку і прогресуванню макросудинних і мікросудинних ускладнень [4].

За даними дослідників, АГ розглядається як мультифакторіальне захворювання, провідне місце в патогенезі якого належить активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). За даними цілого ряду досліджень РААС підрозділяється на циркулюючу і локальну [11]. Безпосередньо локальна РААС бере участь у формуванні характерного для ЦД синдрому гіпоренімічного гіпоальдостеронізму, при якому низька концентрація

реніну і альдостерону в плазмі крові поєднується з високою концентрацією циркулюючого ангіотензину II (АТ II) [6]. До розвитку гіпертензії веде висока активність локального ниркового АТ II, концентрація якого в 1000 разів перевищує концентрацію циркулюючого. Крім нирок настільки висока активність локальної РААС виявлена при ЦД у серці і ендотелії судин. Надмірне утворення АТ II в нирках веде до внутрішньоклубочкової гіпертензії, потім до склерозу і фіброзу ниркової тканини, у серці – до ремоделювання міокарду, в судинах сприяє розвитку атеросклерозу [12]. Дослідження останніх років показали, що гіперактивність РААС грає важливу роль в розвитку інсулінорезистентності (ІР), що в свою чергу може привести і до ЦД 2 типу [9]. Про це, свідчить той факт, що інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту веде до зниження ІР і може супроводжуватися розвитком гіпоглікемічних станів [2]. За допомогою сучасних молекулярно-біологічних технологій було встановлено, що пост-рецепторні сигнальні системи АТ II і інсуліну тісно пов'язані. АТ II блокує один з ключових ферментів інсуліну, який бере участь в транспорті глюкози в клітини, синтезі NO, і в той же час активує інші ферменти, відповідальні за мітогенні і проліферативні процеси в судинній стінці [10]. Компоненти локальної РААС виявлені як в екзокринних протоках, так і в b-клітинах острівців підшлункової залози. Це дозволило пояснити блокуючу дію АТ II на секрецію інсуліну і посилення ІР периферійних тканин при його надмірній секреції [2,12].

Спадкові фактори ризику є найбільш значущими серед предикторів АГ, визначаючи розвиток, перебіг і прогноз захворювання [4]. У ряді досліджень встановлено, що поліморфізм генів здійснює більший вплив на перебіг і ускладнення АГ, ніж на її розвиток [1]. Вивченню генетичного поліморфізму ключових компонентів РААС присвячено значну кількість досліджень [1,5,6]. Останнім часом у літературі розглядається вплив поліморфного маркера 2350 A/G гена ангіотензин - перетворюючого ферменту (АСЕ) на перебіг АГ, але наявні дані суперечливі [7,8,13].

Враховуючи вищевказане, цікавим є вивчення впливу поліморфного маркера 2350 A/G гена АСЕ на ефективність антигіпертензивної терапії у пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу.

**Мета дослідження** – оцінити ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії з використанням в схемі лікування лізиноприлу і карведилолу у пацієнтів з АГ в поєднанні з ЦД 2 типу враховуючи варіант поліморфного маркера 2350 A/G гена АСЕ.

**Матеріали і методи дослідження.** Обстежено 58 пацієнтів з АГ II стадії, 2-го ступеня та субкомпле-

нованим ЦД 2 типу (47 чоловіків і 48 жінок). Середній вік пацієнтів склав  $52,4 \pm 5,4$  року. Розподіл пацієнтів на групи відбувався з урахуванням генотипу поліморфного маркера 2350 A/G гена АСЕ. Перша група (n = 13) пацієнти з генотипом A/A поліморфного маркера 2350 A/G гена АСЕ; Друга група (n = 45) з генотипами A/G і G/G поліморфного маркера A/G гена АСЕ.

Всі обстежені підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були важкі соматичні захворювання: ниркова, печінкова, серцева, дихальна недостатність, вказівки в анамнезі на наявність інсульту, інфаркту, онкологічних захворювань, некомпенсований плин ЦД 2 типу за критеріями ВОЗ, пацієнти з раніше діагностованими макросудинними ускладненнями ЦД 2 типу, порушеннями функції щитоподібної залози, первинна сімейна гіперхолестеринемія, симптоматичні АГ, вагітність.

Діагностику АГ проводили згідно з рекомендаціями Європейського товариства з АГ і Європейського товариства кардіологів (ESH / ESC, 2013), а також Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування АГ (2013). Діагноз ЦД 2 типу встановлювали згідно загальних рекомендацій Європейської Асоціації з вивчення СД (EASD, 2013).

Рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) в цільній крові проводили з використанням тест-системи фірми «Реагент» (Україна). Індекс інсулінорезистентності (НОМА-ІР) розраховували за формулою:  $\text{НОМА-ІР} = \text{інсулін, (інсулін натще (мкЕД / мл) \times \text{глюкоза натще (ммоль / л) / 22,5}$ . При індексі  $\text{НОМА-ІР} > 2,77$  пацієнтів вважали інсулінорезистентними. Концентрацію глюкози в сироватці крові натще (ГКН) визначали глюкозооксидантним методом. Концентрацію інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням наборів DRG (США).

Дослідження ліпідного обміну: вміст загального холестерину (ЗХ) в сироватці крові, ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) визначали ензиматичними колориметричним методом з використанням наборів «Human» (Німеччина). Вміст холестерину в складі ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) визначали за формулою Friedewald W.T.:  $\text{ХСЛПНЩ (ммоль / л)} = \text{ЗХС} - (\text{ХСЛПВЩ} + \text{ТГ} / 2,22)$ . Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою:  $\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХСЛПВЩ}) / \text{ХСЛПВЩ}$ .

Геномна ДНК виділялася з лейкоцитів периферійної крові методом фенолхлороформної екстракції з наступною ампліфікацією в 25 мкл реакційної суміші при проведенні полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). На наступному етапі продукти ампліфікації розщеплювалися рестриктазою BstFN1

(«СіБЕнзім», Новосибірськ). Продукти гідролізу після ампліфікації розділяли в поліакриламідному і агарозному гелях, отриманий матеріал візуалізували під ультрафіолетом.

Структурно-функціональні параметри серця визначали методом ехокардіографії з використанням діагностичної системи «Phillips IU» (США) датчиком з частотою 2,25–3 мГц в М і В режимах відповідно до рекомендацій Американського товариства ехокардіографії (2015). Визначали розмір правого передсердя (ПП), лівого передсердя (ЛП), діаметр лівого передсердя (ЛП-Д), діаметр аорти (Ао-Д), товщину міжшлуночкової перетинки у систолу (ТМШПс) та діастолу (ТМШПд), товщину задньої стінки лівого шлуночка у систолу (ТЗСЛШс) та діастолу (ТЗСЛШд), кінцевий систолічний діаметр (КСД), кінцевий діастолічний діаметр (КДД), фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ). Аналіз діастолічної функції ЛШ проводився під час реєстрації трансмітрального діастолічного потоку, діастолічна функція правого шлуночка – при реєстрації транскікуспідального діастолічного потоку в імпульсно-хвильовому доплерівському режимі. Також визначали середній тиск у легеневій артерії за Kitabatake (ТЛА), максимальну швидкість пізнього наповнення ЛШ при тканинному режимі (А), максимальну швидкість пізнього наповнення ЛШ при тканинному режимі (а), максимальну швидкість раннього передсердного наповнення (Е), максимальну швидкість раннього наповнення ЛШ при тканинному режимі (е), співвідношення швидкостей раннього і пізнього наповнення (Е/А), співвідношення максимальних швидкостей раннього та пізнього наповнення ЛШ при тканинному режимі (е/а), час сповільнення швидкості раннього діастолічного потоку (DT), час ізовольмічного розслаблення (IVRT), швидкість циркуляторного вкорочення волокон міокарда ( $V_{CF}$ ), ступінь передньо-заднього вкорочення волокон міокарда ( $\Delta S$ ). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою Devereux R. В. (1986), індекс ММЛШ (ІММЛШ) визначали як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла.

Всі пацієнти отримували антигіпертензивну терапію комбінацією препаратів лізиноприлу і карведилолу. Добова доза препаратів була підібрана індивідуально, враховуючи відповідь пацієнта на лікування. (Початкова доза карведилолу склала 12,5 мг на добу, лізиноприлу-10 мг на добу, максимальна доза карведилолу склала 50 мг на добу, лізиноприлу 20 мг на добу). Також, всім хворим призначалися розувастатин у дозі 10 мг на добу та ацетилсаліцилова кислота у дозі 75 мг на добу.

Пацієнти із супутнім ЦД 2 типу отримували цукрознижувальну терапію з використанням комбінації препаратів метформіну і гліклазиду.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено з використанням пакету програм Statistica 8,0.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

У групі з несприятливими генотипами поліморфного маркера 2350 A/G гену ACE спостерігалися достовірно вищі показники систолічного артеріального тиску (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) у порівнянні з цими показниками у групі хворих з генотипом А/А ( $p < 0,05$ ).

У обох досліджених групах хворих спостерігалось достовірне зниження АТ у результаті проведеної терапії ( $p < 0,001$ ). Слід зазначити, що додаткового застосування амлодіпіну потребувало 2 пацієнти (15,38%) з першої групи та 6 (13,63%) – з другої групи пацієнтів ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Показники ІМТ у групі з несприятливими генотипами були достовірно вищими ніж у групі порівняння ( $p < 0,05$ ), що вказує на можливу асоціацію несприятливих поліморфізмів гену ACE з підвищенням маси тіла.

У всіх досліджених групах пацієнтів під впливом проведеної медикаментозної терапії та дієтотерапії відбулося достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження ІМТ. При цьому не було достовірних відмінностей між групами хворих.

Результати ЕХО КГ до лікування показали, що пацієнти з несприятливими генотипами, мають достовірно більші показники ІММЛШ ніж у групі

**Таблиця 1** – Показники АТ та ІМТ пацієнтів з різними варіантами поліморфного маркера 2350 A/G генотипу ACE

Показники	АГ+ЦД 2 тип (А/А генотип) n=13		АГ+ЦД 2 тип (А/Г+Г/Г генотип) n=44	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
САТ, мм рт. ст.	167,56 ± 0,44	136,68 ± 0,52*	174,46 ± 0,62	137,21 ± 0,34*
ДАТ, мм рт. ст.	97,24 ± 0,28	85,62 ± 0,56 *	102,16 ± 0,62	86,43 ± 0,62*
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,84 ± 0,45	25,57 ± 0,63*	34,14 ± 0,24	32,74 ± 0,29*

**Примітки:** \* – статистично значущі відмінності між показниками пацієнтів до і після лікування пацієнтів з генотипом А/А; \*\* – статистично значущі відмінності між показниками пацієнтів до і після лікування пацієнтів з генотипами А/Г та Г/Г.

порівняння ( $p < 0,05$ ), це підтверджує зв'язок A/G та G/G генотипів поліморфного маркера 2350 A/G гену ACE з прогресуванням ГЛШ (табл. 2) [1].

Розглядаючи зміни структурно-функціональних параметрів серця, у обох групах після лікування, треба відзначити, що показники фракції викиду (ФВ) мали тенденцію до збільшення в групі з A/A генотипом, та достовірне збільшення у пацієнтів з несприятливими генотипами ( $p < 0,05$ ), що можна пояснити тим, що у пацієнтів другої групи до лікування були більш виражені зміни ФВ які завдяки проведеному лікуванню вдалося поліпшити до показників ФВ групи з A/A генотипом. Достовірно збільшилися ступінь і швидкість передньо-заднього вкорочення волокон міокарда, що говорить про покращення скоротливої

функції серця, у процесі лікування ( $p < 0,05$ ). В обох групах після лікування відзначалися достовірні зміни у показниках КДО та КСО ( $p < 0,05$ ). Але треба зазначити, що достовірної різниці у змінах ІММЛШ в обох групах пацієнтів не відбулося, що можна зв'язати з недостатнім часом спостереження за пацієнтами у рамках дослідження.

Серед показників діастолічної функції спостерігалось достовірне збільшення швидкостей раннього наповнення ЛШ, зниження швидкостей пізнього наповнення ЛШ ( $p < 0,05$ ). Зазначене достовірне зниження інтегрального показника діастолічної функції E/e ( $p < 0,05$ ), що можна розглядати, як підтвердження зменшення вираженості діастолічної дисфункції.

**Таблиця 2** – Ехокардіографічні показники пацієнтів в залежності від генотипу поліморфного маркера 2350 A/G гену ACE

№	Показники	АГ+ЦД 2 тип (A/A генотип) n=13		АГ+ЦД 2 тип (A/G+G/G генотип) n=44	
		1		2	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1	ПП, мл	38,72 ± 0,61	33,52 ± 0,44*	38,048 ± 0,67	32,633 ± 0,56*
2	ЛП, мл	50,42 ± 0,55	41,77 ± 0,64*	54,38 ± 0,76	42,22 ± 0,82*
3	ЛП-Д, мм	39,67 ± 0,76	38,32 ± 0,64*	38,45 ± 0,82	37,42 ± 0,77*
4	Ао-Д, мм	32,07 ± 0,17	31,45 ± 0,16*	32,75 ± 0,19	31,42 ± 0,18*
5	ТМШПд, см	1,17 ± 0,02	1,12 ± 0,02*	1,24 ± 0,03	1,16 ± 0,02*
6	ТМШПс, см	1,45 ± 0,02	1,38 ± 0,02*	1,41 ± 0,03	1,32 ± 0,02*
7	ТЗСЛШд, см	1,16 ± 0,02	1,14 ± 0,02*	1,219 ± 0,02	1,19 ± 0,03*
8	ТЗСЛШс, см	1,56 ± 0,04	1,48 ± 0,05*	1,67 ± 0,07	1,56 ± 0,06*
9	КДД, см	5,04 ± 0,05	4,92 ± 0,05	5,18 ± 0,08	5,07 ± 0,07
10	КСД, см	3,23 ± 0,04	3,07 ± 0,04*	3,34 ± 0,06	3,22 ± 0,06*
11	ФВ, %	63,03 ± 0,44	65,08 ± 0,37	60,65 ± 0,55	64,15 ± 0,47*
12	ΔS, %	34,26 ± 0,34	38,18 ± 0,29*	34,028 ± 0,37	38,71 ± 0,35*
13	V <sub>CF</sub> , %/с	1,12 ± 0,01	1,15 ± 0,01*	0,99 ± 0,02	1,13 ± 0,02*
14	ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	136,04 ± 4,14	137,04 ± 4,23	147,16 ± 6,62	149,14 ± 7,74
15	ВТС, у.о.	0,47 ± 0,01	0,45 ± 0,01*	0,48 ± 0,01	0,45 ± 0,01*
16	ТЛА, мм рт. ст.	15,24 ± 0,63	14,85 ± 0,56*	15,84 ± 0,54	14,67 ± 0,74*
17	e тк, см/с	10,77 ± 0,42	12,85 ± 0,57*	10,98 ± 0,43	12,83 ± 0,48*
18	a тк, см/с	12,87 ± 0,63	11,47 ± 0,56*	12,39 ± 0,82	11,06 ± 0,73*
19	e/a тк	0,95 ± 0,06	1,25 ± 0,073*	1,03 ± 0,08	1,34 ± 0,13*
20	E, см/с	66,67 ± 1,82	70,31 ± 1,77*	66,82 ± 1,01	71,84 ± 1,09*
21	A, см/с	72,14 ± 1,53	67,53 ± 1,35*	64,31 ± 1,26	59,66 ± 1,08*
22	E/A	0,95 ± 0,02	1,05 ± 0,03*	1,04 ± 0,01	1,26 ± 0,01*
23	DT, с	0,15 ± 0,09	0,13 ± 0,09*	0,15 ± 0,08	0,13 ± 0,08*
24	IVRT, с	0,15 ± 0,03	0,09 ± 0,09*	0,19 ± 0,05	0,09 ± 0,09*
25	E/e	6,64 ± 0,35	5,64 ± 0,32*	6,26 ± 0,19	5,85 ± 0,16*

**Примітки:** \* – статистично значущі відмінності між показниками пацієнтів до і після лікування пацієнтів з генотипом A/A; \*\* – статистично значущі відмінності між показниками пацієнтів до і після лікування пацієнтів з генотипами A/G та G/G.

**Таблиця 3** – Біохімічні показники пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу в залежності від генотипу поліморфного маркера 2350 A/G гену ACE

Показники	АГ+СД 2 типа (A/A генотип) n=13		АГ+СД 2 типа (A/G+G/G генотип) n=44	
	1		2	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Загальний холестерин, ммоль/л	6,32 ± 0,06	5,85 ± 0,07*	6,87 ± 0,09	5,75 ± 0,09*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	5,14 ± 0,08	4,797 ± 0,07*	5,001 ± 0,11	4,58 ± 0,10*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,02 ± 0,01	1,21 ± 0,02*	0,98 ± 0,01	1,23 ± 0,02*
Тригліцериди, ммоль/л	2,26 ± 0,06	1,82 ± 0,06*	2,01 ± 0,06	1,75 ± 0,05*
ГКН, ммоль/л	7,02 ± 0,03	6,23 ± 0,03*	7,3 ± 0,02	6,12 ± 0,02*
HbA1c, %	7,08 ± 0,03	6,56 ± 0,03*	6,88 ± 0,02	6,37 ± 0,02*
Інсулін, мкОд/мл	22,14 ± 0,46	19,01 ± 0,55*	25,76 ± 0,74	21,32 ± 0,54*
НОМА-IR	7,20 ± 0,17	5,42 ± 0,12*	8,02 ± 0,18	5,97 ± 0,15*

**Примітки:** \* – статистично значущі відмінності між показниками пацієнтів до і після лікування пацієнтів з генотипом A/A; \*\* – статистично значущі відмінності між показниками пацієнтів до і після лікування пацієнтів з генотипами A/G та G/G.

Після лікування, у пацієнтів в обох групах відмічалось достовірне зменшення об'ємів передсердь та діаметру аорти ( $p < 0,05$ ).

Таким чином можна сказати, що достовірних відмінностей у ефективності вибраної схеми лікування на показники серцевої гемодинаміки, між групами не було встановлено.

Під час визначення особливостей біохімічних порушень у обстежених пацієнтів які мали генотипи A/G та G/G поліморфного маркера 2350 A/G гену ACE відмічалось достовірно більші показники рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, інсуліну, індексу НОМА-IR та HbA1c ніж у групі з A/A генотипом ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Після контролю проведеного лікування було визначено, що відбулися позитивні зміни показників вуглеводного та ліпідного обмінів, так в обох групах пацієнтів відмічено достовірне зниження рівнів загального ХС, тригліцеридів та ХС ЛПНЩ при статистично значущому зростанні рівню ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ).

Зміни показників вуглеводного профілю після лікування встановила достовірне зниження рівнів ГКН у пацієнтів як з генотипом A/A так із генотипами A/G та G/G ( $p < 0,05$ ). Також в обох групах знизились рівні HbA1c, інсуліну та НОМА-IR, що свідчило про досягнення контролю над рівнем цукру сироватки крові та зменшення проявів інсулінорезистентності.

**Висновки.** Встановлено, що комбінована терапія з використанням лізиноприлу та карведилолу в схемі лікування пацієнтів з різними генотипами поліморфного маркера 2350 A/G гену ACE, була доцільною та ефективною у всіх групах пацієнтів, як з генотипом A/A так і з генотипами A/G і G/G. Проведене лікування сприяло ефективному зниженню АТ, зменшенню ГЛШ та проявів діастолічної дисфункції, при цьому не було відмічено негативного впливу на показники вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів з коморбідним плинном АГ та ЦД 2 типу. Доказано, що поліморфний маркер 2350 A/G гену АЕС впливає на плин коморбідних АГ та ЦД 2 типу. Треба відзначити, що генотипи A/G та G/G поліморфного маркера 2350 A/G гену ACE у хворих з АГ та ЦД 2 типу, характеризувалися як несприятливі бо асоціювалися з більш високими рівнями АТ, більш вираженими проявами ГЛШ та глюкометаболічними порушеннями у порівнянні з пацієнтами з A/A генотипом.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення ефективності включення у схему лікування АГ у поєднанні з ЦД 2 типу різної комбінації антигіпертензивних засобів з урахуванням можливих несприятливих перехресних поліморфізмів генів які асоціюються з активністю РААС та генів, що пов'язані з розвитком та прогресуванням інсулінорезистентності.

## References

1. Bella JN, Goring NH. Genetic epidemiology of left ventricular hypertrophy. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2012; 2: 267–78.
2. Ebrahim S, Taylor F, Brindle P. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *BMJ*. 2014; 348: 280. doi:<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g280>.

3. Gillespie CD, Hurvitz KA. Prevalence of hypertension and controlled hypertension-United States, 2007-2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2013; 62: 144–8.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AN, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: a patient-centered approach update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38 (1): 140–9. doi:10.2337/dc14-2441.
5. Marques G, Krieger JE, Casarini DE. Angiotensin-converting enzyme: a possible genetic marker of hypertension. *Hypertension*. 2002; 20 (suppl 4): 263.
6. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007; 292 (1): 82–97. doi: 10.1152/ajpcell.00287.2006
7. Niu WQ, Qi Y, Gao PJ. Review: association between angiotensin converting enzyme G2350A polymorphism and hypertension risk a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011; 12: 8-14. DOI: <https://doi.org/10.1177/1470320310375859>.
8. Pan M, Zhu J-H, Liu Z-H, Jiang W-P, Cui Z-C, Yu X-H, Li H-M, Yang X-J. Angiotensin-converting enzyme gene 2350 G/A polymorphism is associated with left ventricular hypertrophy but not essential hypertension. *Hypertension Research*. 2007; 30: 31–7. doi:10.1291/hypres.30.3.
9. Sahn DY, Gur M, Elbansan Z, Kalkan GY, Ozdogru I, Kivrak A, Gozubuyuk G, Kuloğlu O, Sümbül Z, Çaylı M. Myocardial performance index and aortic distensibility in patients with different left ventricular geometry in newly diagnosed essential hypertension. *Blood Press*. 2013; 22: 329–35. <http://dx.doi.org/10.3109/08037051.2013.778006>.
10. Santulli G, Trimarco B, Iaccarino G. G-protein-coupled receptor kinase 2 and hypertension: molecular insights and pathophysiological mechanisms. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2013; 20: 5–12. doi: 10.1007/s40292-013-0001-8.
11. Saeed M, Siddiqui S, Khan A, Zahid A, Hasan S, Philippe M. Association of angiotensin converting enzyme gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy. *Neuroendocrinol Lett*. 2005; 26 (4): 393–6.
12. Uehara Y, Miura S-I, Yahiro E, Saku K. Non - ACE pathway-induced angiotensin II production. *Curr Pharm*. 2013; 19: 3054–9. doi: 10.2174/1381612811319170012.
13. Zhong-Bao R, Jian-Min L, Li Z. Relationship of ACE 2350 G/A and chymase genetic polymorphisms with left ventricular hypertrophy in Chinese essential hypertension patients. *Int J Clin Exp Pathol*. 2016; 9 (1): 237–43.

УДК 616.12–008.331.1+616.379–008.64:616.127–007.61–092–07:575.174.015.3

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ КОМОРБИДНОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

**Беловол А. Н., Бобронникова Л. Р., Аль-Травнех Е. В.**

**Резюме.** Цель работы – оценить эффективность комбинированной антигипертензивной терапии с применением в схеме лечения лизиноприла и карведилола у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа учитывая вариант полиморфного маркера 2350 A/G гена ангиотензин-превращающего фермента.

Обследовано 58 пациентов с артериальной гипертензией 2 степени, II стадии и сахарным диабетом 2 типа. Первая группа пациентов составила 13 пациентов с генотипом A/A полиморфного маркера 2350 A/G гена ангиотензин-превращающего фермента и 45 пациентов с генотипами A/G и G/G.

Антигипертензивную терапию проводили комбинацией препаратов лизиноприла и карведилола. До и после лечения оценивали показатели артериального давления, состояние углеводного и липидного обменов, структурно-функциональные изменения миокарда.

После лечения в обеих группах наблюдалось достоверное снижение артериального давления ( $p < 0,001$ ). Установлено статистически значимое уменьшение показателей гипертрофии миокарда ( $p < 0,05$ ). Установлено достоверное снижение уровней глюкозы крови натощак, индекса инсулинорезистентности НОМА-IR и проявлений атерогенной дислипидемии как у пациентов с генотипом A/A, так с генотипами A/G и G/G ( $p < 0,05$ ).

В результате исследования установлено, что антигипертензивная терапия с включением лизиноприла и карведилола была эффективной в двух группах пациентов и не зависела от варианта полиморфного маркера 2350 A/G гена ангиотензин-превращающего фермента у пациентов с сочетанным течением артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, антигипертензивная терапия, генетический полиморфизм.

UDC 616.12–008.331.1+616.379–008.64:616.127–007.61–092–07:575.174.015.3

**Efficiency Evaluation of the Combination Therapy for Comorbid Arterial Hypertension with Diabetes Mellitus 2 Type Depending on the Genetic Polymorphism of the Angiotensin-Converting Enzyme**

**Bilovol O., Bobronnikova L., Al-Trawneh O.**

**Abstract.** *The aim of the article* is to evaluate the efficiency of the combination antihypertensive therapy using treatment plan including lisinopril and carvedilol in patients with combined arterial hypertension and diabetes mellitus 2 type considering polymorphic marker option 2350 A/G gene angiotensin-converting enzyme.

*Materials and methods of the research.* 58 patients having arterial hypertension stage II grade 2 and sub-compensated diabetes mellitus 2 type were examined. The patients were grouped based on the polymorphism of genetic markers 2350 A/G gene of the angiotensin-converting enzyme. Group 1 (n = 13) patients with genotype A/A polymorphic marker 2350 A/G; group 2 (n = 45) with unfavorable genotype A/G and G/G polymorphic marker 2350 A/G.

All patients received antihypertensive therapy with a combination of lisinopril and carvedilol. The patients received rosuvastatin 10 mg per day and acetylsalicylic acid of 75 mg daily dose. Moreover, all patients received hypoglycemic therapy using a combination of metformin and gliclazide.

Before and after treatment blood pressure, body mass index, carbohydrate and lipid metabolism and structural-functional changes in the myocardium were evaluated.

*Results.* In group with A/G and G/G variants of polymorphic marker 2350 A/G gene angiotensin-converting enzyme before treatment were significantly higher systolic blood pressure and diastolic blood pressure in comparison with the group of patients having genotype A/A ( $p < 0,05$ ). As a result of the therapy a significant decrease in blood pressure was observed in both groups ( $p < 0,001$ ).

It should be noted that prior to treatment more pronounced disorders and structural-functional changes in the myocardium were observed in the group with A/G and G/G genotypes ( $p < 0,05$ ). After treatment the ejection fraction values tended to increase in the A/A genotype group, and a significant increase in patients with unfavorable genotypes ( $p < 0,05$ ) was noticed. In both groups, there was a significant volume decrease in the atria and the diameter of the aorta ( $p < 0,05$ ). There was a significant decrease in total cholesterol, triglycerides, low density lipoprotein cholesterol, having statistically significant increase in high density lipoprotein cholesterol ( $p < 0,05$ ) in patients of the groups 1 and 2 after treatment.

Changes in carbohydrate profile after treatment established significant reduction in fasting blood glucose levels as in patients with genotype A/A, as genotypes A/G and G/G ( $p < 0,05$ ).

*Conclusions:* It was found out that the genotype A/G and G/G polymorphic marker 2350 A/G gene angiotensin-converting enzyme in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus 2 type associated with higher numbers of blood pressure, more pronounced myocardial hypertrophy and metabolic disorders than in patients with A/A genotype. Antihypertensive therapy with the inclusion of lisinopril and carvedilol showed its efficiency in both groups of patients. There was a significant decrease in blood pressure, improvement of the structural-functional parameters of the myocardium as well as the parameters of carbohydrate and lipid metabolism.

**Keywords:** arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, antihypertensive therapy, genetic polymorphism.

Стаття надійшла 14.06.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування