

DOI: 10.26693/jmbs05.03.208

УДК [616.12–0054:616.379–008.64]–085–035

Молотягін Д. Г.

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Харківський національний медичний університет, Україна

dmitry.molotiagin@gmail.com

Головним напрямком медикаментозної терапії щодо запобігання коронарних ускладнень у хворих на ішемічну хворобу серця при супутньому цукровому діабеті є корекція факторів ризику – артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, гіперглікемії та інсулінорезистентності.

*Мета дослідження* – провести оцінку ефективності застосування різних схем лікування хворих на ішемічну хворобу серця та артеріальної гіпертензії на тлі цукрового діабету 2 типу шляхом визначення динаміки досліджуваних показників.

Проведено комплексне обстеження 110 хворих з ішемічною хворобою серця, які були розподілені на групи залежно від наявності цукрового діабету 2 типу. До першої групи увійшли 75 хворих на стабільну ішемічну хворобу серця з артеріальною гіпертензією та цукрового діабету 2 типу, до групи порівняння – 35 хворих на ішемічну хворобу серця та артеріальну гіпертензію без цукрового діабету. Усім хворим вимірювали показники кардіогемодинаміки, проводили загальноклінічні та інструментальні обстеження.

Проведення лікування в обох підгрупах призвело до зниження артеріального тиску, як систолічного, так і діастолічного; сприяло доброякісному ремодельованню лівого шлуночка; призводило до поліпшення діастолічної функції, а також мало виразний лікувальний ефект відносно показників ліпідного профілю.

Порівняльний аналіз застосування різних терапевтичних схем виявляв вірогідне поліпшення діастолічної функції за рахунок збільшення співвідношення Е/А у 2 підгрупі після лікування порівняно з 1 підгрупою ( $p < 0,05$ ).

Застосування в схемі терапії ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу валсартану та телмісартану сприяє корекції клінічних показників, ліпідного обміну (рівень ліпопротеїдів високої щільності підвищився на 51,64% і 57,14%; рівні тригліцеридів зменшились на 25,97% і 28,73%, ліпопротеїдів низької щільності – на 21,36% і 22,66%, загального холестерину – на 21,0% і 20,62%, ліпопротеїдів дуже

низької щільності – на 56,68% і 53,51% відповідно), пригнічення імунозапального процесу (знизився рівень пентраксину-3 на 32,15% і 33,0%), збільшилась здатність міокарду до скорочення на 12,93% і 15,89%, зменшились розміри лівого шлуночка та його порожнини ( $p < 0,05$ ). Порівняльний аналіз застосування різних схем лікування продемонстрував перевагу терапії з використанням валсартану лише щодо співвідношення Е/А. Вірогідних відмінностей щодо інших показників знайдено не було, що засвідчує однакову ефективність застосування запропонованих схем лікування у хворих на ішемічну хворобу серця та артеріальну гіпертензію на тлі цукрового діабету 2 типу.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, валсартан, телмісартан.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Стаття є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України «Ішемічна хвороба серця за умов поліморбідності: патогенетичні аспекти розвитку, перебігу, діагностики й удосконалення лікування», № держ. реєстрації 0118U000929.

**Вступ.** Головним напрямком медикаментозної терапії щодо запобігання коронарних ускладнень при цукровому діабеті (ЦД) є корекція факторів ризику – артеріальної гіпертензії (АГ), дисліпідемії, гіперглікемії та інсулінорезистентності. Згідно рекомендацій Американської діабетичної асоціації [1], оптимальний артеріальний тиск (АТ) у хворих на ЦД не має перевищувати 130/80 мм рт. ст. При цьому у хворих на ЦД з ураженням нирок, що виявляється появою протеїнурії або мікроальбумінурії, необхідно прагнути до підтримки більш низьких цифр АТ, що не перевищують 125/75 мм рт. ст. Медикаментозне лікування у хворих на ЦД 2-го типу має проводитися при показниках АТ 140/90 мм рт. ст. і вище. Препаратами першого ряду при лікуванні АГ у хворих на діабет є: інгібітори ангіотензинперетворюючого

ферменту (іАПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II),  $\beta$ -блокатори, діуретики і антагоністи кальцію. Ефективність цих препаратів у запобіганні серцево-судинних подій доведена у великих рандомізованих контрольованих дослідженнях, що включали великі групи хворих на діабет: UKPDS 38, HOT (the Hypertension Optimal Treatment trial), SHEP (the Systolic Hypertension in the Elderly Program), Syst-EUR (the Systolic Hypertension in Europe trial), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation, MICROHOPE), LIFE (the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension study), ALLHAT (the Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). Терапія всіх хворих на ЦД з АГ повинна обов'язково включати іАПФ або АРА II.

Препарати класу АРА II володіють унікальними метаболічними ефектами за впливом на вуглеводний і ліпідний обмін [2]. У великому метааналізі доведено, що блокатори ренін-ангіотензинової системи на відміну від інших антигіпертензивних класів знижують ризик розвитку цукрового діабету у хворих АГ, причому сартани перевершують іАПФ [3, 4]. У численних дослідженнях показано, що АРА II ефективно зменшують прогресування ураження нирок при цукровому діабеті та частоту нових випадків цукрового діабету [5]. Крім цього була виявлена можливість зниження інсулінорезистентності при застосуванні валсартану у пацієнтів з АГ [6].

Сучасні рекомендації вказують на однакову антигіпертензивну ефективність всіх препаратів першої лінії лікування АГ. Так, згідно даним метааналіза F. Messerli, який ґрунтувався на результатах спостережень за ступенем зниження середньодобового систолічного артеріального тиску (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ), суттєвої різниці між ефективністю іАПФ і АРА II виявлено не було [7]. Але вже наступного року у французькому дослідженні FLASH [8], в яке включалися пацієнти, що отримували монотерапію різними класами антигіпертензивних препаратів, частота досягнення цільового АТ за даними домашнього самомоніторингування була найвищою на тлі прийому АРА II: 73% у групі сартанів та 47% у групі іАПФ.

У групі сартанів теж не все однозначно. У великому дослідженні при 12-тижневому застосуванні телмісартану (80 мг/добу) було відзначено менш виражене зниження АТ, ніж у пацієнтів, які отримували валсартан (160 мг/добу) [9], проте в значно більшому рандомізованому контрольованому дослідженні телмісартан (80 мг/добу) перевищував валсартан (160 мг/добу) по антигіпертензивній активності [10]. Особливості фармакокінетики телмісартана дозволяють йому в дозі 80 мг/добу більш ефективно знижувати як САТ, так і ДАТ в ранкові

години в порівнянні з валсартаном (160 мг/добу) [11].

У зв'язку з суперечливими даними, нами визначено наступну мету дослідження.

**Мета дослідження** – провести оцінку ефективності застосування різних схем лікування шляхом визначення динаміки досліджуваних показників.

**Матеріал та методи дослідження.** З метою дослідження проведено комплексне обстеження 110 хворих з ІХС та АГ, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КНП «Міська клінічна лікарня №27» ХМР, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України. Хворі були розподілені на групи в залежності від наявності ЦД 2 типу: до першої групи (n=75) увійшли хворі на стабільні форми ІХС з АГ та ЦД 2 типу, групу порівняння склали 35 хворих на ІХС та АГ без діабету.

У дослідження не включали хворих з важкою супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок та осіб з онкологічними захворюваннями.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і житті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Усім хворим проводили вимірювання показників кардіогемодинаміки – САТ, ДАТ, частоту серцевих скорочень (ЧСС) та пульс, загальноклінічні та інструментальні обстеження.

З метою контролю вуглеводного обміну визначали рівень глюкози глюкозооксидантним методом, визначення вмісту глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) в цільній крові проводили фотометричним методом реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням комерційної тест-системи фірми «Реагент» (Україна) відповідно з доданою інструкцією. Концентрацію інсуліну визначали імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи Insulin ELISA Kit виробництва фірми «DRG» (Німеччина). Використовували індекс інсулінорезистентності (IP) HOMA (Homeostasis Model Assessment), який розраховували за формулою:

$$\text{інсулін (мОд/мл)} \times \text{глюкоза натще (ммоль/л)} / 22,5.$$

При індексі HOMA > 2,77 пацієнтів вважали інсулінорезистентними.

Біохімічне дослідження включає визначення рівня загального холестерину (ЗХС) і ліпопротеїдів

високої щільності (ЛПВЩ), пероксидазним методом з використанням набору реактивів «Cholesterol Liquicolor» фірми «Human» (Німеччина) в сироватці крові, стабілізованій гепарином. Рівень тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «Triglycerides GPO» фірми «Human» (Німеччина). Проводили розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА) за формулою Клімова А.М.:  $КА = (ЗХС - ЛПВЩ) / ЛПВЩ$ ; рівень ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) =  $ТГ / 2,2 \times 0,45$ , (ммоль/л); рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) =  $ЗХС - (ЛПДНЩ + ЛПВЩ)$ , (ммоль/л). Для характеристики ожиріння визначався індекс маси тіла (ІМТ) (індекс Кетле), який розраховували за формулою:

$$\text{вага (кг) / зріст (м}^2\text{)}.$$

Концентрацію пентраксину-3 визначали імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи Human pentraxin 3 (PTX3) Elisa Kit виробництва фірми «SUNLONG BIOTECH» (Китай) відповідно з доданою інструкцією.

При проведенні ЕхоКГ визначали кінцевий систолічний об'єм (КСО), кінцевий діастолічний об'єм (КДО), кінцевий систолічний розмір (КСР), кінцевий діастолічний розмір (КДР), фракцію викиду (ФВ), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП), розмір лівого передсердя (ЛП), діаметр аорти та показники діастолічної функції (Е, А, Е/А).

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Статистично достовірними вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження.** У результаті рандомізації було сформовано дві підгрупи спостереження: 1 підгрупа – 37 пацієнтів з ІХС, АГ та ЦД 2 типу, які отримували валсартан у добовій дозі 160 мг, аторвастатин 20 мг ввечері, аспірин 75 мг ввечері; 2 підгрупа – 38 пацієнтів з ІХС, АГ та ЦД 2 типу, які отримували телмісартан у добовій дозі 40 мг, аторвастатин 20 мг ввечері, аспірин 75 мг ввечері.

Усі хворі отримували комбіновану медикаментозну терапію з приводу наявної у них патології. Пацієнти з діабетом додатково до стандартної терапії отримували також цукрознижувальні препарати. Лікування хворих проводили індивідуально відповідно до протоколів надання медичної допомоги МОЗ України (наказ №152 від 02.03.2016р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: стабільна ішемічна хвороба серця» та наказ №384 від 24.05.2012р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, екст-

реної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія»).

Зведені дані про ефективність проведеної рандомізації наведені в **таблиці 1**, з якої видно, що за середніми значеннями достовірних відмінностей між підгрупами не виявлено за всіма показниками ( $p > 0,05$ ), що засвідчує однорідність підгруп і дозволяє уникнути псевдопозитивних і псевдонегативних результатів.

**Таблиця 1** – Зіставлення показників, що вивчалися, у дослідних підгрупах до лікування (M±m)

Показники	I підгрупа	II підгрупа	p
САТ, мм рт. ст.	154,23±17,14	164,93±21,16	>0,05
ДАТ, мм рт. ст.	94,16±10,08	86,81±9,74	>0,05
ЧСС, уд./хв.	74,95±10,43	78,73±11,28	>0,05
Пульс, уд./хв.	75,06±11,23	79,37±10,24	>0,05
КДО, мл	120,71±6,87	128,25±7,19	>0,05
КСО, мл	57,16±7,12	53,41±6,94	>0,05
КДР, см	5,38±0,43	5,62±0,61	>0,05
КСР, см	4,28±0,57	4,51±0,48	>0,05
ФВ, %	51,43±7,09	50,16±8,04	>0,05
ТЗСЛШ, см	1,29±0,04	1,29±0,06	>0,05
ТМШП, см	1,23±0,03	1,25±0,05	>0,05
ЛП, см	3,94±0,30	4,40±0,36	>0,05
Аорта, см	2,98±0,28	3,51±0,33	>0,05
Е, мм/с	0,58±0,12	0,59±0,13	>0,05
А, мм/с	0,66±0,13	0,67±0,12	>0,05
Е/А, од.	0,88±0,09	0,88±0,05	>0,05
Інсулін, мкОД/мл	29,33±0,37	25,46±0,41	>0,05
Глюкоза крові натщесерце, ммоль/л	9,37±0,29	8,03±0,38	>0,05
HbA <sub>1c</sub> , %	11,38±0,26	9,93±0,31	>0,05
НОМА, од	9,43±0,68	8,99±0,79	>0,05
ЗХС, ммоль/л	5,93±0,10	5,21±0,09	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,92±0,08	1,76±0,07	>0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,88±0,04	0,93±0,03	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,11±0,08	2,94±0,06	>0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,63±0,04	1,55±0,07	>0,05
КА	3,41±0,08	3,26±0,07	>0,05
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,65±0,19	25,73±0,16	>0,05
РТХ-3, нг/мл	6,03±0,48	5,89±0,51	>0,05

Проведення лікування в обох підгрупах призвело до зниження АТ, як САТ, так і ДАТ; сприяло доброякісному ремоделюванню ЛШ; призводило до поліпшення діастолічної функції, а також мало виразний лікувальний ефект відносно показників ліпідного профілю (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Динаміка досліджуваних показників під впливом терапії (M±m)

Показники	До лікування (n=75)	Після лікування (n=75)		p
		I підгрупа (n=37)	II підгрупа (n=38)	
САТ, мм рт. ст.	159,71±±20,23	127,24±±19,36	125,31±±18,31	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
ДАТ, мм рт. ст.	90,26±±10,02	78,33±±9,16	79,18±±10,24	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
ЧСС, уд./хв.	76,83±±11,93	74,68±±10,13	75,12±±9,48	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
Пульс, уд./хв.	76,65±±13,60	73,96±±9,71	74,32±±10,63	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
ҚДО, мл	124,5±±8,77	87,61±±6,14	85,93±±7,43	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
КСО, мл	55,24±±6,75	41,16±±5,29	40,98±±4,97	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
ҚДР, см	5,44±±0,58	4,32±±0,36	4,18±±0,29	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
КСР, см	4,35±±0,51	3,19±±0,21	3,21±±0,16	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
ФВ, %	49,71±±6,23	56,14±±5,12	57,61±±6,18	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
ТЗСЛШ, см	1,29±±0,03	1,26±±0,04	1,23±±0,03	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
ТМШП, см	1,24±±0,03	1,19±±0,02	1,18±±0,04	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
ЛП, см	4,2±±0,40	2,81±±0,26	3,01±±0,31	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
Аорта, см	3,21±±0,28	3,06±±0,17	3,09±±0,21	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
Е, мм/с	0,57±±0,12	0,66±±0,04	0,69±±0,05	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
А, мм/с	0,65±±0,10	0,54±±0,07	0,51±±0,08	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
Е/А, од.	0,84±±0,09	1,22±±0,05	1,35±±0,07	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> < 0,05
Інсулін, мкОД /мл	27,16±±0,48	25,93±±0,39	26,17±±0,41	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05

Закінчення табл. 2

Показники	До лікування (n=75)	Після лікування (n=75)		p
		I підгрупа (n=37)	II підгрупа (n=38)	
Глюкоза крові натщесерце, ммоль/л	7,19±±0,31	6,98±±2,28	6,74±±0,32	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
НЬА <sub>1с</sub> , %	10,42±±0,28	9,83±±0,26	10,13±±0,25	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
НОМА, од	8,87±±0,71	8,56±±0,43	8,62±±0,51	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
ЗХС, ммоль/л	5,43±±0,09	4,29±±0,07	4,31±±0,06	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
ТГ, ммоль/л	1,81±±0,07	1,34±±0,06	1,29±±0,07	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,91±±0,02	1,38±±0,03	1,43±±0,04	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,09±±0,07	2,43±±0,06	2,39±±0,05	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,57±±0,03	0,68±±0,04	0,73±±0,05	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
КА	3,34±±0,09	3,19±±0,08	3,21±±0,10	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,18±±0,14	21,64±±0,15	22,73±±0,17	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
РТХ-3, нг/мл	5,94±±0,57	4,03±±0,31	3,98±±0,27	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> < 0,05

Порівняльний аналіз застосування різних терапевтичних схем виявляв вірогідне поліпшення діастолічної функції за рахунок збільшення співвідношення Е/А у 2 підгрупі після лікування порівняно з 1 підгрупою (p<0,05). Так, на тлі лікування у першій підгрупі Е/А збільшився на 31,15%, а у 2 підгрупі – на 37,78% (p<0,05).

Вірогідних відмінностей щодо таких показників, як ЧСС, пульс, ТЗСЛШ, розмір аорти, рівні інсуліну, НЬА<sub>1с</sub>, глюкози крові, індексу ІР НОМА, КА та ІМТ, за умов застосування різних терапевтичних схем, знайдено не було (p>0,05).

У першій підгрупі вірогідно знизились рівні САТ на 20,33%, ДАТ – на 13,21%, ҚДО – на 29,63%, КСО – на 25,48%, ҚДР – на 20,58%, КСР – на 26,66%, ТМШП – на 4,03%, ЛП – на 33,09%, А – на 16,93%, ЗХС – на 21,0%, ТГ – на 25,97%, ХС ЛПНЩ – на



21,36%, ХС ЛПДНЩ – на 56,68%, рівень РТХ-3 – на 32,15% та підвищились ФВ – на 12,93%, Е – на 15,78%, ХС ЛПВЩ – на 51,64% ( $p < 0,05$ ) після запропонованої схеми лікування (табл. 2).

У другій підгрупі вірогідно знизилась рівні САТ на 21,54%, ДАТ – на 12,28%, КДО – на 30,98%, КСО – на 25,81%, КДР – на 23,16%, КСР – на 26,20%, ТМШП – на 4,84%, ЛП – на 28,33%, А – на 21,54%, ЗХС – на 20,62%, ТГ – на 28,73%, ХС ЛПНЩ – на 22,66%, ХС ЛПДНЩ – на 53,51%, рівень РТХ-3 – на 33,0% та підвищились ФВ – на 15,89%, Е – на 21,0%, ХС ЛПВЩ – на 57,14% ( $p < 0,05$ ) після запропонованої схеми лікування (табл. 2).

Таким чином, обидві схеми лікування продемонстрували суттєвий вплив на досліджувані показники, що обумовило нормалізацію рівня АТ, ліпідного обміну у вигляді його потенціалу за рахунок зменшення проатерогенних та збільшення антиатерогенних фракцій; зменшенням порожнин і розмірів ЛШ на тлі покращення здатності до скорочення та зменшення проявів запалення у вигляді зниження рівнів РТХ-3.

**Обговорення отриманих результатів.** Отримані нами дані не суперечать результатам інших дослідників. У великому метааналізі 2009 року, що включив 31 рандомізоване клінічне дослідження (РКД) і 13110 пацієнтів з АГ 1-2-го ступеня, порівнювали гіпотензивний ефект 5 сартанів в порівняльних дозах (мінімальній, середній і максимальній), а ефект [12]. За результатами метааналізу валсартан в дозі 160 мг та телмісартан в дозі 40 мг виявилися ефективнішими за лозартан в дозі 100 мг, ірбесартан в дозі 150 мг та кандесартан в дозі 16 мг. Середнє зниження САТ для валсартану і телмісартану в дозах 160 і 40 мг/добу відповідно склало -15,32 мм рт. ст. Середнє зниження ДАТ – -11,33 мм рт. ст. відповідно.

У 2011 році були представлені матеріали великого метааналізу по встановленню гіпотензивної ефективності валсартану з урахуванням серцево-судинного ризику [13]. Було проаналізовано дані 19533 пацієнтів з АГ в реальній клінічній практиці, які брали участь в 7 РКД. Валсартан застосовувався як в дозах 80–160 мг/добу впродовж 3 місяців. Було показано, що використання валсартана

у пацієнтів з АГ призводило до зниження САД в середньому з  $155,9 \pm 15,4$  до  $137,5 \pm 11,8$  мм рт. ст. ( $\Delta$ САД -18,4 мм рт. ст.), а ДАД з  $91,5 \pm 9,6$  до  $82,0 \pm 7,5$  мм рт. ст. ( $\Delta$ ДАД -9,5 мм рт. ст.), причому зниження артеріального тиску спостерігалось починаючи з мінімальних доз валсартану 80 мг/добу ( $\Delta$ САД/ $\Delta$ ДАД -10,3/5,7 мм рт. ст.).

За даними двох метааналізів Abuissa H. (2005) і Gillespie E.L. (2005), ризик розвитку нових випадків ЦД при застосуванні сартанів достовірно менший в порівнянні з іншими класами антигіпертензивних препаратів (BP = 0,77 і BP = 0,76 відповідно) [14, 15].

У двох великих клінічних дослідженнях (VALUE, NAVIGATOR) було встановлено, що застосування валсартану знижує частоту нових випадків ЦД в групі пацієнтів з АГ (13,1 проти 16,4% в контролі, BP = 0,77) і пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози (33,1 проти 36,8% в контролі, BP = 0,86).

### Висновки

1. Застосування в схемі терапії ІХС та АГ у хворих на ЦД 2 типу валсартану та телмісартану сприяє корекції клінічних показників, ліпідного обміну (рівень ліпопротеїдів високої щільності підвищився на 51,64% і 57,14%; рівні тригліцеридів зменшились на 25,97% і 28,73%, ліпопротеїдів низької щільності – на 21,36% і 22,66%, загального холестерину – на 21,0% і 20,62%, ліпопротеїдів дуже низької щільності – на 56,68% і 53,51% відповідно), пригнічення імунізапального процесу (знизився рівень пентраксину-3 на 32,15% і 33,0%), збільшилась здатність міокарду до скорочення на 12,93% і 15,89%, зменшились розміри лівого шлуночка та його порожнини ( $p < 0,05$ ).
2. Порівняльний аналіз застосування різних схем лікування продемонстрував перевагу терапії з використанням валсартану лише щодо співвідношення Е/А. Вірогідних відмінностей щодо інших показників знайдено не було, що засвідчує однакову ефективність застосування запропонованих схем лікування у хворих на ІХС та АГ на тлі ЦД 2 типу.

**Перспективи подальших досліджень.** Враховуючи отримані дані, в подальшому планується провести порівняльну характеристику застосування різних гіполіпідемічних засобів у хворих на ІХС та АГ на тлі ЦД 2 типу.

### References

1. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 2019. *Diabetes Care*. 2019; 29 (1): 1-85.
2. Leonova MV. Klynycheskaya farmakologyya antagonistov retseptorov AT II: osobennosty valsartana [Clinical pharmacology of AT II receptor antagonists: features of valsartan]. *Medytsynskyy sovet*. 2014; 17: 66-72. [Russian]
3. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007; 369(9557): 201-7.
4. Radchenko AD. Nuzhny ly spory na temu: luchshe sartany yly yngybytory APF? (Chast 1) [Do you need a debate on the topic: better sartans or ACE inhibitors? (Part 1)]. *Arteriyalnaya gypertenziyya*. 2014; 2(34): 97-111. [Russian]
5. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M-J, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text†: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the

- European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007 Jun; 9(Suppl\_C): C3–C74. doi: 10.1093/eurheartj/ehl261
6. Satirapoj B, Leelasiri K, Supasyndh O, Choovichian P. Short-term administration of an angiotensin II receptor blocker in patients with long-term hemodialysis patients improves insulin resistance. *J Med Assoc Thai*. 2014; 97(6): 574-81.
  7. Messerli F. Antihypertensive Efficacy of Hydrochlorothiazide as Evaluated by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. A meta-analysis of randomized trial. *Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 590-600.
  8. Hannon O, Laroche P, Vidal JS, Pannier B, Postel-Vinay N, Vaisse B, et al. Assessment of antihypertensive monotherapies effectiveness by home blood pressure self-measurement in hypertensive patients. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2012; 61(3): 218-23. [French]
  9. Calvo C, Hermida RC, Ayala DE, Ruilope LM. Effects of telmisartan 80 mg and valsartan 160 mg on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2004; 22(4): 837-46.
  10. Littlejohn T, Mroczek W, Marbury T, VanderMaelen CP, Dubiel RF. A prospective, randomized, open-label trial comparing telmisartan 80 mg with valsartan 80 mg in patients with mild to moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Can J Cardiol*. 2000; 16: 1123–32.
  11. White WB, Lacourciere Y, Davidai G. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. *Am J Hypertens*. 2004; 17: 347–53.
  12. Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int J Clin Pract*. 2009; 63(5): 766–75.
  13. Abraham I, MacDonald K, Hermans C, Aerts A, Lee C, Brié H, et al. Real-world effectiveness of valsartan on hypertension and total cardiovascular risk: review and implications of a translational research program. *Vasc Health Risk Manag*. 2011; 7: 209–35.
  14. Gillespie EL, White CM, Kardas M, Lindberg M, Coleman CI. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(9): 2261–6.
  15. González-Ortiz M, Mora-Martínez JM, Martínez-Abundis E, Balcázar-Muñoz BR. Effect of valsartan on renal handling of uric acid in healthy subjects. *J Nephrol*. 2000; 13(2): 126–8.

УДК [616.12–0054:616.379–008.64]–085–035

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

**Молотьягин Д. Г.**

**Резюме.** Главным направлением медикаментозной терапии по предотвращению коронарных осложнений у больных с ишемической болезнью сердца при сопутствующем сахарном диабете является коррекция факторов риска – артериальной гипертензии, дислипидемии, гипергликемии и инсулинорезистентности. Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) являются препаратами первого ряда при лечении артериальной гипертензии у больных СД и обладают уникальными метаболическими эффектами по влиянию на углеводный и липидный обмен.

**Цель исследования** – провести оценку эффективности применения различных схем лечения больных с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа путём определения динамики исследуемых показателей.

Проведено комплексное обследование 110 больных с ишемической болезнью сердца, которые были разделены на группы в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа. В первую группу вошли 75 больных стабильной ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, в группу сравнения – 35 больных с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией без сахарного диабета. Всем больным измеряли показатели кардиогемодинамики, проводили общеклинические и инструментальные обследования.

Проведение лечения в обеих подгруппах привело к снижению артериального давления, как систолического, так и диастолического; способствовало доброкачественному ремоделированию левого желудочка; приводило к улучшению диастолической функции, а также имело выразительный лечебный эффект в отношении показателей липидного профиля.

Сравнительный анализ применения различных терапевтических схем проявлял вероятно улучшение диастолической функции за счет увеличения соотношения Е/А во 2й подгруппе после лечения по сравнению с 1й подгруппой ( $p < 0,05$ ).

Применение в схеме терапии ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа валсартана и телмисартана способствует коррекции клинических показателей, липидного обмена (уровень липопротеидов высокой плотности повысился на 51,64% и 57,14%,

уровень триглицеридов снизился на 25,97% и 28,73 %, липопротеидов низкой плотности – на 21,36% и 22,66%, общего холестерина – на 21,0% и 20,62%, липопротеидов очень низкой плотности – на 56,68% и 53,51% соответственно), угнетение иммунно-воспалительного процесса (снижение уровня пентраксина-3 на 32,15% и 33,0%), увеличилась способность миокарда к сокращению на 12,93% и 15,89%, уменьшились размеры левого желудочка и его полости ( $p < 0,05$ ). Сравнительный анализ применения различных схем лечения продемонстрировал преимущество терапии с использованием валсартана только о соотношении E/A. Достоверных различий по другим показателям найдено не было, что свидетельствует о равной эффективности применения предложенных схем лечения у больных с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, валсартан, телмисартан.

UDC [616.12–0054:616.379–008.64]–085–035

**Efficiency of Application of Various Treatment Schemes in Patients with Coronary Artery Disease and Hypertension with Type 2 Diabetes Mellitus**  
*Molotiagin D.*

**Abstract.** The main direction of drug therapy to prevent coronary complications in patients with coronary artery disease with concomitant type 2 diabetes mellitus is the correction of risk factors – hypertension, dyslipidemia, hyperglycemia, and insulin resistance. Angiotensin II receptor antagonists (ARA II) are first-line drugs in the treatment of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus and have unique metabolic effects on the effects on carbohydrate and lipid metabolism.

*The purpose of the study* was to evaluate the efficiency of the different types of treatment for patients with coronary artery disease, hypertension and type 2 diabetes mellitus by determining the dynamics of the studied parameters.

*Material and methods.* A comprehensive examination of 110 patients with coronary artery disease was carried out. Patients were divided into groups depending on the presence of type 2 DM. The first group included 75 patients with stable coronary artery disease, hypertension and type 2 diabetes mellitus, the comparison group consisted of 35 patients with coronary artery disease and hypertension without type 2 diabetes mellitus. The parameters of cardiohaemodynamics were measured for all patients, general clinical and instrumental examinations were performed.

*Results and discussion.* The treatment in both subgroups led to a decrease in blood pressure, both systolic and diastolic; contributed to benign left ventricle remodeling; also it led to improvement in diastolic function and had an expressive therapeutic effect in relation to lipid profile indicators.

A comparative analysis of various therapeutic regimens using probably showed an improvement in diastolic function due to an increase in the E/A ratio in the 2nd subgroup after treatment compared with the 1st subgroup ( $p < 0.05$ ).

*Conclusion.* The use of valsartan and telmisartan in the treatment of coronary artery disease and hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus contributed to the correction of clinical features, lipid metabolism indexes (high-density lipoprotein levels increased by 51.64% and 57.14%; triglyceride levels decreased by 25.97% and 28.73%, low density lipoproteins – by 21.36% and 22.66%, total cholesterol – by 21.0% and 20.62%, very low density lipoproteins – by 56.68% and 53.51% respectively), suppression of the immunoinflammatory process (decreased pentraxin-3 by 32.15% and 33.0%), increased myocardial capacity to reduce by 12.93% and 15.89%, decreased measures of the left ventricle and its cavity ( $p < 0.05$ ).

A comparative analysis of using various treatment regimens demonstrated the advantage of therapy with valsartan only on the ratio of E/A. No significant differences were found in other indicators, which indicates the equal efficiency of the proposed treatment regimens in patients with coronary artery disease and hypertension with type 2 diabetes mellitus.

**Keywords:** coronary artery disease, hypertension, type 2 diabetes mellitus, valsartan, telmisartan.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 21.02.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування