

УДК: 616.127-005.8 + 616.12.-008.331.1

Вплив комплексного антигіпертензивного лікування в поєднанні з статином на маркери субклінічного ураження органів-мішеней у хворих з метаболічним синдромом та постінфарктним кардіосклерозом.

*І.І. Вакалюк, М.А. Оринчак**Івано-Франківський національний медичний університет***м. Івано-Франківськ, Україна****Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, постінфарктний кардіосклероз, небіволол, бісопролол.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з найпоширеніших хронічних захворювань, на яке страждає 10-30% дорослого населення світу [3, 8, 13]. Чинниками високого кардіоваскулярного ризику, які значно впливають на прогноз у хворих на АГ, є дисліпідемія, абдомінальне ожиріння, порушення метаболізму глюкози та інсулінорезистентність [6]. Доведено, що у 30-35% випадків АГ супроводжується формуванням метаболічного синдрому (МС), компоненти якого тісно взаємопов'язані між собою та сприяють розвитку і прогресуванню один одного [2, 9]. Тому, важливим є раннє визначення наявності факторів ризику виникнення серцево-судинних подій та маркерів субклінічного ураження органів-мішеней і відповідно призначення адекватного комплексного лікування.

Мультицентровими дослідженнями ADVANCE, EPHEBUS, EUROPA, RALES, 4S, LIPID, prove-it [12] доведена необхідність, доцільність та висока ефективність раннього призначення бета-адреноблокаторів в поєднанні з інгібіторами ангіотензиперетворюючого ферменту (іАПФ) та статином у хворих з МС та постінфарктним кардіосклерозом.

Однак, потребується подальше дослідження ефективності застосування комбінованої антигіпертензивної терапії в поєднанні з статином в залежності від наявності у хворих інсулінорезистентності.

Мета дослідження

Оцінити вплив комплексного антигіпертензивного лікування в поєднанні з статином на маркери субклінічного ураження органів-мішеней у хворих з МС та постінфарктним кардіосклерозом в залежності від типу інсулінемії.

Матеріал і методи. Обстежено 85 хворих (55 чоловіки, 30 жінки; вік: 55,03±9,35 роки) з МС відповідно до критеріїв ВООЗ (1999), атр ііі (2001) [2], які перенесли інфаркт міокарда (ІМ) 1,5-2 роки тому. Діагноз перенесеного ІМ був підтверджений документально на основі позитивних біологічних маркерів (тропонін І), результатів електрокардіографічного (ЕКГ) та ехокардіографічного (ЕхоКГ) досліджень. Наявність АГ верифікували на основі типової клінічної картини, результатів офісного вимірювання АТ та добового моніторингування АТ (ДМАТ) відповідно до рекомендацій Українського товариства кардіологів з профілактики

та лікування АГ (2009) [2], Європейського товариства артеріальної гіпертензії та Європейського товариства кардіології (ESH/ESC, 2007) [7].

Всім хворим проведено загально-клінічне, антропометричне обстеження (індекс маси тіла, окружність талії); визначення ліпідного профілю крові: рівень загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (Тг), ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА): (зх-хс лпвщ)/ХС ЛПВЩ; пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ) з паралельним визначенням рівня глюкози (глюкозооксидазний метод) та рівня ендogenous інсуліну (ЕІ) (імуноферментний метод); розрахунок індексу *homa-ir* (рівень ЕІ в крові × рівень глюкози в крові/22,5) та індексу Саго (рівень глюкози в крові/рівень ЕІ в крові); визначення рівня глікованого гемоглобіну в крові (HbA1c); мікроальбумінурії (МАУ) в добовій сечі експрес-методом за допомогою тест-полосок.

Табл. 1

Динаміка маркерів субклінічного ураження органів-мішеней під впливом лікування у хворих 1 групи

Показник	Контроль (n=20)			До лікування			Після лікування		
	Норма (n=10)	Реактивна П (n=29)	Спонтанна П (n=27)	Норма (n=10)	Реактивна П (n=29)	Спонтанна П (n=27)	Норма (n=10)	Реактивна П (n=29)	Спонтанна П (n=27)
Глюкоза натще, ммоль/л	5,21±0,48	5,49±0,63	6,30±0,51*	5,29±0,70	5,49±0,63	6,30±0,51*	5,15±0,66	4,94±0,49**	5,60±0,36**
Глюкоза після ПГТТ, ммоль/л	-	5,83±0,30*	6,35±0,07*	4,84±0,78	5,83±0,30*	6,35±0,07*	4,70±0,49	5,00±0,97**	5,40±0,42**
ЕІ натще, мкОд/мл	15,69±4,66	15,35±3,89	29,24±8,98*	11,68±4,20	15,35±3,89	29,24±8,98*	9,98±3,95**	13,85±5,89	25,75±7,14**
ЕІ після ПГТТ, мкОд/мл	-	30,49±7,76*	35,69±8,47*	13,35±4,56	30,49±7,76*	35,69±8,47*	9,97±3,21**	25,20±7,67**	29,77±9,27**
Індекс Саго натще	0,39±0,13	0,50±0,16*	0,21±0,05*	0,45±0,17*	0,50±0,16*	0,21±0,05*	0,81±0,12**	0,59±0,18**	0,24±0,06**
Індекс Саго після ПГТТ	-	0,19±0,03*	0,13±0,01*	0,40±0,13	0,19±0,03*	0,13±0,01*	0,70±0,19**	0,22±0,08**	0,17±0,09**
НОМА-IR натще	1,90±0,50	3,36±0,80*	9,82±1,05*	2,06±0,53	3,36±0,80*	9,82±1,05*	1,90±0,35	1,77±0,87**	6,90±1,43**
НОМА-IR після ПГТТ	-	7,17±0,87*	9,85±1,67*	1,29±0,13	7,17±0,87*	9,85±1,67*	1,23±0,33	3,04±0,77**	6,70±1,38**
HbA1c, %	5,69±0,25	5,89±0,27	6,44±0,21*	5,74±0,26	5,89±0,27	6,44±0,21*	5,24±0,25	5,56±0,16**	5,90±0,10**
Альдостерон, пг/мл	114,73±1,62	122,20±1,16	140,56±1,65*	113,37±1,68	122,20±1,16	140,56±1,65*	91,75±7,87**	73,73±7,52**	110,00±11,31**
МАУ, мг/л	-	21,99±4,94	24,44±3,70	22,58±2,95	21,99±4,94	24,44±3,70	18,22±4,22**	15,38±2,51**	19,65±5,73**
NT-pro BNP, пг/мл	107,03±21,20	255,01±44,96*	309,94±45,53*	252,90±40,58	255,01±44,96*	309,94±45,53*	149,45±44,19**	151,99±40,94**	189,98±43,03**
ФНП-α, пг/мл	2,57±0,70	7,23±1,78*	8,52±1,19*	3,92±1,57	7,23±1,78*	8,52±1,19*	2,60±0,52**	5,36±1,30**	4,88±1,51**
Лептин, нг/мл	5,56±1,03	31,25±6,11*	51,02±3,52*	27,20±9,23	31,25±6,11*	51,02±3,52*	21,43±5,11**	23,06±5,48**	38,32±4,24**

Примітка: * – достовірність різниці порівняно з контролем (p<0,05); ** – достовірність різниці порівняно з базальним рівнем (p<0,05).

Динаміка маркерів субклінічного ураження органів-мішеней під впливом лікування у хворих 2 групи

Показник	Контроль (n=20)	До лікування			Після лікування		
		Норма (n=6)	Реактивна ГІ (n=7)	Спонтанна ГІ (n=6)	Норма (n=6)	Реактивна ГІ (n=7)	Спонтанна ГІ (n=6)
Глюкоза натще, ммоль/л	5,21±0,48	5,73±0,05	5,86±0,43*	6,30±0,08*	5,53±0,37	5,73±0,06	6,17±0,41
Глюкоза після ПГТТ, ммоль/л	–	5,10±0,40	6,11±0,35*	6,59±0,40*	5,10±0,28	5,93±0,06	5,33±0,29**
ЕІ натще, мкОд/мл	15,69±4,66	11,87±1,63	10,36±3,93	25,64±2,32	11,20±2,69	13,40±4,38	20,50±2,78**
ЕІ після ПГТТ, мкОд/мл	–	5,10±1,78	31,86±5,26	30,38±3,19	10,30±1,27	35,13±3,42	33,00±2,83
Індекс Саго натще	0,39±0,13	0,36±0,15	0,44±0,13	0,22±0,08*	0,37±0,05	0,44±0,18	0,24±0,07
Індекс Саго після ПГТТ	–	0,76±0,30*	0,20±0,02*	0,17±0,03*	0,76±0,36	0,19±0,01	0,17±0,02
НОМА-ІR натще	1,90±0,50	2,37±0,40	2,88±0,42*	8,55±0,63*	2,35±0,05	2,53±0,57	8,27±0,44
НОМА-ІR після ПГТТ	–	2,06±0,16	8,77±0,14*	8,68±0,48*	1,83±0,01	7,88±0,53	8,35±0,56
HbA1c, %	5,69±0,25	5,85±0,26	5,70±0,35	6,03±0,33	5,73±0,30	6,05±0,49	6,05±0,07
Альдостерон, пг/мл	114,73±1,62	153,90±25,46*	185,03±12,09*	191,70±22,85*	145,80±28,43**	175,60±10,67	180,50±16,42
МАУ, мг/л	-	24,80±7,85	40,31±5,23	27,13±7,33	24,30±5,30	35,7±7,95	24,90±7,35
NT-pro BNP, пг/мл	107,03±21,20	141,40±17,63*	230,50±41,72*	261,08±26,16*	102,10±9,78	200,45±40,98	241,20±20,63
ФНП-α, пг/мл	2,57±0,70	4,50±1,83*	4,85±1,67*	10,63±1,55*	4,05±1,48	4,65±1,32	10,33±1,46
Лептин, нг/мл	5,56±1,03	48,95±4,09*	50,85±1,20*	50,37±5,27*	40,30±2,62**	46,00±1,41	38,33±5,77**

Примітка: * – достовірність різниці порівняно з контролем (p<0,05); ** – достовірність різниці порівняно з базальним рівнем (p<0,05).

Імуноферментний аналіз (ЕІ, альдостерон, лептин, N-термінальний прогормон мозкового натрійуретичного пептиду (NT-pro BNP), фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП-α) проводили на імуноферментному аналізаторі PR 2100 (sanofi diagnostic pasteur, France), набори фірми HUMAN Sex-depend test, тести «Elisa», (Germany).

Відповідно до призначеного лікування хворі були поділені на 2 групи. До 1 групи ввійшло 66(77,65%) хворих, які отримували бета-адреноблокатор з вазодилатуючими властивостями небіволол 2,5-5 мг/д (небілет, «Berlin-Chemie», Німеччина), іАПФ еналаприл малеат (еналаприл, ФК «Здоров'я», Україна) 5 мг/д та аторвастатин (лівостор, ВАТ «Київський вітамінний завод», Україна) 10 мг/д. До 2 групи ввійшло 19(22,35%) хворих, які отримували бета-адреноблокатор бісопролол фумарат (бісопролол, «Ratiopharm», Merckle) 2,5-5 мг/д, іАПФ еналаприл 5 мг/д та аторвастатин 10 мг/д.

В залежності від рівня інсулінемії в кожній групі виділено хворих з нормальним рівнем ЕІ в крові (8-20 мкОд/мл); з реактивною гіперінсулінемією (рівень ЕІ в крові натще в межах норми та >20 мкОд/мл через 2 години після навантаження глюкозою); з спонтанною гіперінсулінемією (рівень ЕІ >20 мкОд/мл натще та через 2 години після навантаження глюкозою).

Обстеження проводили на початку дослідження та через 4 тижні після проведеного лікування. Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення – табличного процесора «Microsoft Excel» та пакета прикладних програм «statistica» v. 6.0, StatSoft, USA. Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили за допомогою парного t-критерія Стьюдента. Достовірними вважались показники при p<0,05.

Результати і обговорення

За результатами ПГТТ, відповідно до рекомендацій Американського діабетичного центру (ADA Position Statement on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus) [5] у хворих 1 (табл. 1) та 2 груп (табл. 2) з нормальним рівнем ЕІ в крові рівень глюкози в крові натще та через 2 години після навантаження знаходився в межах норми і не перевищував рівень контролю ($p > 0,05$). У випадку реактивної гіперінсулінемії рівень глюкози в крові натще та після навантаження був вищим на 5% і 12% (1 група) та 12% і 17% (2 група) відповідно порівняно з контролем ($p > 0,05$). Рівень ЕІ в крові натще знаходився в межах норми та перевищував контрольний рівень майже в 2 рази у хворих обох груп ($p < 0,05$). При спонтанній гіперінсулінемії рівень глюкози в крові в умовах ПГТТ перевищував контроль понад 20% ($p < 0,05$) як в 1, так і в 2 групі.

З метою оцінки ступеня інсулінорезистентності визначили індекс Саго та *homa-ir* в умовах ПГТТ. Зокрема, у хворих обох груп з нормальним рівнем ЕІ в крові індекс Саго і *homa-ir* натще та після навантаження знаходились в межах норми, та незначно перевищували рівень контролю ($p > 0,05$). У хворих з реактивною гіперінсулінемією індекс Саго натще відповідав нормі, однак через 2 години після навантаження знизився майже на 50% порівняно з контролем ($p < 0,05$). При спонтанній гіперінсулінемії індекс Саго був нижчим на 46% (1 група) і на 44% (2 група) натще, та на 67% (1 група) і на 56% (2 група) після навантаження порівняно з контролем ($p < 0,05$). Індекс *homa-ir* перевищував рівень контролю майже в 5 (1 група) та 4,5 рази (2 група) ($p < 0,05$).

Табл. 3

Динаміка показників ліпідного профілю крові під впливом лікування у хворих 1 групи

Показник	Контроль (n=20)	До лікування			Після лікування		
		Норма (n=10)	Реактивна ГІ (n=29)	Спонтанна ГІ (n=27)	Норма (n=10)	Реактивна ГІ (n=29)	Спонтанна ГІ (n=27)
ЗХ, ммоль/л	4,30±0,91	6,58±1,31*	6,20±1,90*	7,11±1,32*	5,11±1,69**	5,37±1,27**	5,59±1,42**
Тг, ммоль/л	0,95±0,16	2,14±1,18*	2,24±1,20*	2,05±0,87*	1,45±0,82**	1,36±0,46**	1,45±0,65**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1,93±0,34	5,17±1,49*	4,36±1,24*	5,80±1,23*	3,66±1,59**	4,00±1,56	4,15±1,70**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,16±0,13	1,00±0,13*	0,95±0,40*	0,67±0,19*	1,32±0,49**	1,27±0,39**	0,88±0,20**
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,70±0,15	0,98±0,54*	1,03±0,55*	0,94±0,39*	0,66±0,37**	0,62±0,21**	0,66±0,29**
КА, ум.од.	3,01±0,95	5,93±1,73*	6,87±1,99*	12,53±3,11*	4,21±1,49**	3,79±1,94**	5,70±1,45**

Примітка: * – достовірність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$); ** – достовірність різниці порівняно з базальним рівнем ($p < 0,05$).

Табл. 4

Динаміка показників ліпідного профілю крові під впливом лікування у хворих 2 групи

Показник	Контроль (n=20)	До лікування			Після лікування		
		Норма (n=6)	Реактивна ГІ (n=7)	Спонтанна ГІ (n=6)	Норма (n=6)	Реактивна ГІ (n=7)	Спонтанна ГІ (n=6)
ЗХ, ммоль/л	4,30±0,91	6,06±1,25*	5,58±1,67*	5,91±1,07*	5,67±1,50	4,87±0,47	5,96±1,04
Тг, ммоль/л	0,95±0,16	1,46±0,59*	3,34±0,83*	2,18±0,95*	1,63±0,67	3,26±0,84	2,14±0,95
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1,93±0,34	4,39±1,40*	3,23±1,50*	4,08±1,29*	4,64±1,20	2,12±0,14**	4,53±0,51
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,16±0,13	1,01±0,33*	0,82±0,09*	1,44±0,42*	0,81±0,48**	1,07±0,18	1,43±0,44
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,70±0,15	0,67±0,27*	1,53±0,38*	1,00±0,43*	0,74±0,30	1,49±0,38	0,98±0,43
КА, ум.од.	3,01±0,95	6,12±1,22*	5,77±1,93*	3,79±1,51*	7,06±1,49	3,66±1,23**	4,15±1,12

Примітка: * – достовірність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$); ** – достовірність різниці порівняно з базальним рівнем ($p < 0,05$).

У хворих 1 та 2 груп рівень HbA1c мав тенденцію до збільшення порівняно з контролем та досяг найбільшого значення при спонтанній гіперінсулінемії ($p < 0,05$). Рівень МАУ перевищував контроль у випадку реактивної та спонтанної гіперінсулінемії у хворих обох груп ($p < 0,05$).

Відомо, що при МС в умовах інсулінорезистентності та компенсаторної гіперінсулінемії, підвищення загального периферичного опору судин призводить до активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. За результатами імуноферментного аналізу в 1 групі з нормальним рівнем ЕІ в крові рівень циркулюючого альдостерону знаходився в межах норми; незначно перевищував рівень контролю при реактивній гіперінсулінемії ($p > 0,05$) та був вищим на 23% порівняно з контролем при спонтанній гіперінсулінемії

($p < 0,05$). В 2 групі у хворих з нормальним рівнем ЕІ в крові рівень циркулюючого альдостерону був вищим на 34% та майже в 2 рази перевищував рівень контролю при реактивній та спонтанній гіперінсулінемії ($p < 0,05$). Враховуючи, що альдостерон сприяє формуванню процесу фіброзування та посиленню жорсткості міокарда, гіперальдостеронемію можна вважати одним із чинників морфо-функціональних змін міокарда за умов інсулінорезистентності.

З метою оцінки прогностичних маркерів ураження міокарда нами визначено NT-pro BNP. Встановлено, що у хворих 1 групи з нормальним рівнем ЕІ в крові та з реактивною гіперінсулінемією рівень NT-pro BNP перевищував контроль майже в 2,5 рази, при спонтанній гіперінсулінемії – в 3 рази ($p < 0,05$). У хворих 2 групи показник був вищим на 32% у хворих з нормальним рівнем ЕІ в крові та майже в 2,5 рази перевищував рівень контролю при реактивній та спонтанній гіперінсулінемії ($p < 0,05$). Таким чином, збільшення рівня NT-pro BNP можна вважати несприятливою прогностичною ознакою хронічної серцевої недостатності (ХСН) в умовах інсулінорезистентності.

Доведено, що однією із важливих ланок патогенезу МС є мікрозапалення судин [10], яке запускається прозапальними цитокінами, зокрема, ФНП- α [4], в результаті чого формується гіпертрофія міокарда та ендотеліальна дисфункція [1]. Оскільки гіперпродукція цитокінів є одним із ймовірних біохімічних механізмів розвитку ХСН, важливим є визначення ФНП- α . Встановлено, що у хворих 1 групи з нормальним рівнем ЕІ в крові рівень ФНП- α в 1,5 рази перевищував рівень контролю, збільшуючись при реактивній гіперінсулінемії в 2,8 рази, а при спонтанній гіперінсулінемії в 3,3 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$). У хворих 2 групи з нормальним рівнем ЕІ в крові показник ФНП- α виявився збільшеним на 25% порівняно з контролем. При реактивній та спонтанній гіперінсулінемії в 2 і 4 рази перевищував контрольний рівень відповідно ($p < 0,05$).

Для абдомінального ожиріння характерним є активація адипоцитокінового профілю із збільшенням рівня лептину в крові. Зокрема, за даними п'ятирічного дослідження woscops [11] лептин розглядається як незалежний фактор ризику виникнення ІХС, порушень мозкового та коронарного кровообігу. У хворих 1 групи рівень лептину в крові збільшувався в 5; 6 та 9 разів при нормальному рівні ЕІ в крові, реактивній та спонтанній гіперінсулінемії порівняно з контролем ($p < 0,05$) відповідно. В 2 групі у всіх хворих рівень лептину в крові був вищим майже в 9 разів порівняно з контрольним рівнем ($p < 0,05$). Таким чином, збільшення рівня ФНП- α та лептину в крові можна вважати несприятливою прогностичною ознакою ендотеліальної дисфункції та інсулінорезистентності.

Аналіз ліпідного профілю крові (табл. 3) виявив порушення за всіма показниками у хворих обох груп (табл. 4). Зокрема, рівень ЗХ був більшим майже в 1,5 рази порівняно з контрольним рівнем ($p < 0,05$) у хворих 1 та 2 груп. Рівень ТГ більше ніж в 2 рази перевищував рівень контролю та досягнув найбільшого значення при реактивній гіперінсулінемії ($p < 0,05$). В 1 групі хс лпнц був вищим майже в 3 рази при нормальному рівні ЕІ в крові та спонтанній гіперінсулінемії; в 2; 3 рази – при реактивній гіперінсулінемії, а в 2 групі майже в 2 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$). Рівень хс лпднц перевищував рівень контролю в середньому в 1,5 рази у хворих обох груп ($p < 0,05$). В 1 групі рівень хс лпвц був нижчим на 14% у хворих з нормальним рівнем ЕІ в крові ($p < 0,05$), на 18% – при реактивній гіперінсулінемії ($p < 0,05$) та на 47% – при спонтанній гіперінсулінемії ($p < 0,05$). В 2 групі рівень хс лпвц був нижчим в середньому на 30% порівняно з контролем ($p < 0,05$). У хворих 1 та 2 груп з нормальним рівнем ЕІ в крові та з реактивною гіперінсулінемією КА був вищим майже в 2 рази порівняно з контрольним рівнем ($p < 0,05$). При спонтанній гіперінсулінемії перевищував рівень контролю в 4 рази (1 група) та на 26% (2 група) відповідно ($p < 0,05$), що свідчить про підвищення ризику розвитку атеросклерозу в умовах ІР.

Після проведеного лікування відмічено позитивну динаміку змін в обох групах. Зокрема, в 1 групі у хворих з нормальним рівнем ЕІ в крові рівень глюкози в крові в умовах ПГТТ мав тенденцію до зниження та залишався в межах норми ($p > 0,05$). Рівень ЕІ в крові натще та після навантаження знизився на 15% та 25% порівняно з базальним рівнем ($p < 0,05$) відповідно. Індекс Саго натще та після навантаження збільшився в 1,8 рази порівняно з базальним рівнем ($p < 0,05$). Індекс homa-іг практично не змінився. У хворих з реактивною та спонтанною гіперінсулінемією рівень глюкози в крові натще зменшився на 10% і 12% та після навантаження на 14% і 15% порівняно з базальним рівнем ($p < 0,05$) відповідно. При реактивній гіперінсулінемії рівень ЕІ в крові натще залишався в межах норми, а після навантаження зменшився на 17% порівняно з базальним рівнем ($p < 0,05$). При спонтанній гіперінсулінемії рівень ЕІ в крові як натще, так і після навантаження знизився на 12% порівняно з базальним рівнем ($p < 0,05$).

У хворих з реактивною гіперінсулінемією індекс Саго збільшився натще на 18% та після навантаження на 16% порівняно з базальним рівнем ($p < 0,05$). Індекс homa-іг знизився натще на 47% та після навантаження на 57% порівняно з базальним рівнем ($p < 0,05$). У хворих з спонтанною гіперінсулінемією індекс Саго натще збільшився натще на 14% та після навантаження на 31% порівняно з базальним рівнем ($p < 0,05$). Індекс homa-іг в умовах ПГТТ знизився понад 30% порівняно з базальним рівнем ($p < 0,05$).

В 2 групі рівень глюкози в крові в умовах ПГТТ у хворих з нормальним рівнем ЕІ в крові залишався в межах норми, а у випадку реактивної та спонтанної гіперінсулінемії мав тенденцію до зниження, що досягло максимального значення при спонтанній гіперінсулінемії ($p > 0,05$). У хворих з реактивною гіпе-

рінсулінемією рівень EI в крові натще залишався в межах норми та знизився на 10% після навантаження порівняно з базальним рівнем ($p > 0,05$). При спонтанній гіперінсулінемії рівень EI натще знизився на 20% ($p < 0,05$) та незначно збільшився після навантаження порівняно з базальним рівнем ($p > 0,05$). Індекс Саго в умовах ПГТТ практично не змінився у всіх хворих 2 групи порівняно з базальним рівнем ($p > 0,05$). Індекс homa-іг натще практично не змінився у всіх хворих, після навантаження мав тенденцію до зниження порівняно з базальним рівнем ($p > 0,05$).

В 1 групі рівень HbA1c знизився на 9%, 16% та 19% у хворих з нормальним рівнем EI в крові, реактивною та спонтанною гіперінсулінемією порівняно з базальним рівнем ($p < 0,05$) відповідно. Рівень МАУ знизився на 20% у хворих з нормальним рівнем EI в крові та спонтанною гіперінсулінемією, та на 30% – з реактивною гіперінсулінемією ($p < 0,05$). В 2 групі рівень HbA1c практично не змінився та дещо збільшився у хворих з реактивною гіперінсулінемією ($p > 0,05$). Рівень МАУ мав тенденцію до зниження, однак не досягнув рівня контролю ($p > 0,05$).

Через 4 тижні лікування в 1 групі відмічено достовірне зниження рівня циркулюючого альдостерону в крові на 19% у хворих з нормальним рівнем EI в крові, 40% та 22% при реактивній та спонтанній гіперінсулінемії порівняно з базальним рівнем ($p < 0,05$) відповідно. У хворих 2 групи цей показник знизився лише на 5% порівняно з базальним рівнем ($p > 0,05$). Рівень NT-pro BNP в 1 групі знизився майже на 40% порівняно з базальним рівнем ($p < 0,05$); в 2 групі незначно змінився ($p > 0,05$) у випадку реактивної та спонтанної гіперінсулінемії та знизився на 28% порівняно з базальним рівнем ($p < 0,05$) у хворих з нормальним рівнем EI в крові.

У хворих 1 групи рівень ФНП- α знизився на 34% у хворих з нормальним рівнем EI в крові, на 26% та на 43% при реактивній та спонтанній гіперінсулінемії порівняно з базальним рівнем ($p < 0,05$) відповідно. Рівень лептину в крові знизився майже на 25% порівняно з базальним рівнем ($p < 0,05$). В 2 групі рівень ФНП- α та лептину в крові мав тенденцію до зниження, однак залишався значно вищим контрольованого рівня ($p > 0,05$).

Відмічено позитивні зміни показників ліпідного профілю крові під впливом лікування в обох групах. Зокрема, у хворих 1 групи з нормальним рівнем EI в крові та спонтанною гіперінсулінемією рівень ЗХ знизився на 22%, а з реактивною гіперінсулінемією – на 13% порівняно з базальним рівнем ($p < 0,05$). Рівень Тг, хс лпнц та хс лпднц зменшився понад 30% порівняно з базальним рівнем ($p < 0,05$). Рівень хс лпвц збільшився понад 30% у всіх хворих 1 групи порівняно з базальним рівнем ($p < 0,05$). Показник КА зменшився на 30%, 45% та 55% у хворих з нормальним рівнем EI в крові, реактивною та спонтанною гіперінсулінемією порівняно з базальним рівнем ($p < 0,05$) відповідно. У хворих 2 групи відмічено лише тенденцію до зниження рівня ЗХ, Тг, хс лпднц ($p > 0,05$).

Висновки

1. Для хворих з МС та постінфарктним кардіосклерозом характерним є синдром інсулінорезистентності та збільшення рівня циркулюючого альдостерону в крові.
2. Визначення рівня EI в крові, розрахунок індексу homa-іг та індексу Саго в умовах ПГТТ є інформативним для верифікації наявності синдрому інсулінорезистентності.
3. Гіперлептинемія, зростання ФНП- α та NT-pro BNP сприяють виникненню та прогресуванню інсулінорезистентності у хворих з МС та постінфарктним кардіосклерозом.
4. Включення небіволулу в схему комплексного антигіпертензивного лікування в поєднанні з статином в індивідуально підібраних дозах зумовлює ефективне зниження інсулінорезистентності та рівня циркулюючого альдостерону в крові у хворих з МС та постінфарктним кардіосклерозом.
5. Включення небіволулу в схему комплексного антигіпертензивного лікування в поєднанні з статином позитивно впливає на ліпідний профіль крові, зменшує інтенсивність мікрозапалення судин, ефективно знижує рівень лептину та NT-pro BNP, що зменшує серцево-судинний ризик у хворих з МС та постінфарктним кардіосклерозом.

Перспективи подальших досліджень

Подальші наукові пошуки доцільно спрямувати на вивчення інших чинників ризику виникнення та перебігу АГ, що дозволить розробити індивідуально підібрані схеми лікування та знизити ризик виникнення серцево-судинних подій у хворих з МС та постінфарктним кардіосклерозом.

Література

1. Ацеулова Т.В. Модуляція активності фактора некрозу пухлин альфа його розчинним рецептором залежно від віку пацієнтів з артеріальною гіпертензією // Укр. мед. часопис. – 2007. – 3 (59). – V-VI. – С. 78-81.
2. Свіщенко Є.П. Рекомендації української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Є.П. Свіщенко, А.Е. Багій, А.М. Єна [та ін.] // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – № 1(3). – С.64-65.
3. Сиренко Ю.Н. Влияние антигипертензивных препаратов на состояние инсулинорезистентности у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом / Ю.Н. Сиренко, О.А. Рековец, С.Ю. Савицкий // Укр. кардіол. журн. – 2006. – №4. – С.39-45.
4. Скибчук В.А. Инсулинорезистентность та системне запалення у хворих на гострий інфаркт міокарда і цукровий діабет 2-го типу: клінічне значення // Укр. мед. часопис. – 2007. – 2 (58). – III-IV. – С. 72-77.

5. ADA Position Statement on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *Diabetes Care*. – 2006. – 28. – P. 43-48.
6. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007. 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. of Hypertension* – 2007. – Vol.25. – P. 1105-1187.
7. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol.28. – P.1462–1536.
8. Heart and Stroke statistical update 2001. – Dallas, Texas: American Heart Association, 2000. – P.1-32.
9. Kazuya Shinozaki. Evidence for a Causal Role of the Renin-Angiotensin System in Vascular Dysfunction Associated With Insulin Resistance / Kazuya Shinozaki, Kazuhide Ayajiki, Yoshitoko Nishio [et al.] // *J. Hypertension*. – 2004. – Vol.43. – P. 255-262.
10. Ingellson E, Hulthe J, Lind L. Inflammatory markers in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *European Journal of Clinical Investigation*. – 2008 July. – Vol. 38(7). – P.502–509.
11. Wallace A. Plasma Leptin and the Risk of Cardiovascular Disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) / A. Wallace, A. McMabon, C. Packard [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol.104. – P.3052.
12. What's What 7th edition. A guide to acronyms for cardiovascular trials / Astra Zeneca. – SE – 431 83. – Sweden. – 2006.
13. World Health Organization (WHO) / International Society of Hypertension (ISH). Statement on management of hypertension // *J. Hypertension*. – 2003. – Vol. 21. – P. 1983-1992.

Влияние комбинированной антигипертензивной терапии в сочетании со статином на маркеры субклинического поражения органов-мишеней у больных с метаболическим синдромом и постинфарктным кардиосклерозом.

И.И. Вакалюк, М.А. Орынчак

В работе наведены результаты обследования 85 больных с метаболическим синдромом и постинфарктным кардиосклерозом с целью изучения влияния комбинированной антигипертензивной терапии в сочетании со статином на маркеры субклинического поражения органов-мишеней в зависимости от уровня эндогенного инсулина крови. Проведено клиническое, антропометрическое обследование, определение липидного спектра крови, пероральный глюкозотолерантный тест с определением уровня глюкозы и эндогенного инсулина крови, вычисление индекса HOMA-IR, индекса Саго, уровня гликованого гемоглобина крови и микроальбуминурии в суточной моче, иммуноферментный анализ (альдостерон, лептин, NT-pro BNP, ФНП-α) до и после четырех недель комплексной антигипертензивной терапии с включением бета-адреноблокаторов небиволола и бисопролола в сочетании со статином. Показано, что включение небиволола в схему комплексного антигипертензивного лечения в сочетании с статином обуславливает снижение инсулинорезистентности, положительно влияет на липидный спектр крови, уменьшает интенсивность микровоспаления сосудов, снижает уровень лептина, NT-pro BNP, альдостерона крови в сравнении с бисопрололом у больных с метаболическим синдромом и постинфарктным кардиосклерозом.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, постинфарктный кардиосклероз, небиволол, бисопролол.

Influence of antihypertensive treatment with statin on subclinical markers in patients with metabolic syndrome and postinfarction cardiosclerosis.

I.I. Vakalyuk, M.A. Orynchak

Summary. This study included 85 patients with metabolic syndrome and postinfarction cardiosclerosis. Total and antropometric examinations, lipid profile, microalbuminuria, oral 2hr glucose-tolerance test, HOMA-IR, index Sago, plasma glucose, insulin, aldosterone, leptin, NT-pro BNP, TNF-α levels by ELISA methods were measured at the beginning of investigation and after four weeks treatment. It was shown that including nebivolol to antihypertensive therapy with statin decrease insulin resistance, have positive influence on lipid profile, microinflammation of blood vessels, decrease leptin, NT-pro BNP, aldosterone levels more effective than bisoprolol in patients with metabolic syndrome and postinfarction cardiosclerosis.

Keywords: arterial hypertension, metabolic syndrome, postinfarction cardiosclerosis, nebivolol, bisoprolol.