

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ, МОЛОДІ І СПОРТУ УКРАЇНИ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ

УДК 616.379–008.44–06:616.12–008.331.1–036 (043.3)

Чернацька Ольга Миколаївна

ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ У  
ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ Й АРТЕРІАЛЬНУ  
ГІПЕРТЕНЗІЮ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ

14.01.02 – внутрішні хвороби

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:

Приступа Людмила Никодимівна  
професор, доктор медичних наук

СУМИ – 2011

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ .....	4
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. ФАКТОРИ ТА МАРКЕРИ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ, ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ II ТИПУ Й АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПОХИЛОМУ ТА СТАРЕЧОМУ ВІЦІ .....	10
1.1. Цукровий діабет II типу – неінфекційна епідемія сучасності.....	10
1.2. Особливості розвитку серцево-судинних захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом II типу. ....	10
1.3. С-реактивний білок – предиктор розвитку серцево-судинних ускладнень.....	19
1.4. Основні аспекти лікування пацієнтів із цукровим діабетом II типу й артеріальною гіпертензією.....	20
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	28
2.1. Загальна характеристика обстежених пацієнтів.....	28
2.2. Методи дослідження.....	32
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ II ТИПУ Й АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.....	36
3.1. Ожиріння і надмірна вага у пацієнтів із цукровим діабетом II типу й артеріальною гіпертензією.....	36
3.2. Типи дисліпідемій у пацієнтів із цукровим діабетом II типу й артеріальною гіпертензією.....	39
3.3. Оцінка вмісту маркера запалення – С-реактивного білка.....	41
3.4. Аналіз показників ехокардіоскопії .....	43
РОЗДІЛ 4. ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ В ОСІБ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ II ТИПУ Й АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ .....	49

4.1. Динаміка показників вуглеводного обміну під впливом лікування метформіном.....	49
4.2. Динаміка показників ліпідного обміну під впливом лікування аторвастатином.....	50
4.3. Динаміка артеріального тиску під впливом лікування.....	52
4.4. Кардіопротекторний вплив периндоприлу та індапаміду.....	54
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ....	55
ВИСНОВКИ.....	59
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	60
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	61

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АГ – артеріальна гіпертензія  
АТ – артеріальний тиск  
АТ II – ангіотензин II  
ЕХОКС - ехокардіоскопія  
ЗХС – загальний холестерин  
іАПФ – інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту  
ІМ – інфаркт міокарда  
ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка  
ІМТ – індекс маси тіла  
ІХС – ішемічна хвороба серця  
КДР – кінцевий діастолічний розмір  
КСР – кінцевий систолічний розмір  
ЛП – ліве передсердя  
ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності  
ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності  
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності  
ЛШ – лівий шлуночок  
МС – метаболічний синдром  
САС – симпато-адреналова система  
СН – серцева недостатність  
СРБ – С-реактивний білок  
ССЗ – серцево-судинні захворювання  
ССУ – серцево-судинні ускладнення  
ТГ – тригліцериди  
ТЗСТЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка  
ТІМ – товщина комплексу інтима-медіа  
ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки

ФВ – фракція викиду

ФК – функціональний клас

ФНП- $\alpha$  – фактор некрозу пухлин-альфа

ХС – холестерин

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЦД – цукровий діабет

## ВСТУП

**Актуальність.** Цукровий діабет (ЦД) II типу визнаний неінфекційною епідемією сучасності. Прогнозують, що у 2030р. у світі буде нараховуватися 350 млн. хворих на ЦД II типу [62].

Пацієнти із ЦД II типу складають 90 % від загальної кількості хворих на ЦД. Розповсюдженість ЦД серед осіб старше 65р. складає 20 %. Серед хворих на ЦД артеріальна гіпертензія (АГ) має місце у 80 % випадків [45].

У пацієнтів похилого віку перебіг АГ часто ускладнюється розвитком хронічної серцевої недостатності (ХСН) [42].

С-реактивний білок (СРБ) – найбільш інформативний маркер ризику серцево-судинних ускладнень (ССУ). Доцільно використати його для оцінки вираженості запалення при ХСН [91].

Співіснування двох взаємозв'язаних патологій – АГ і ЦД II типу являється основною причиною смертності хворих від ССУ. Основною причиною інвалідизації і смертності являються макросудинні ускладнення (інфаркт міокарду, інсульт) [61].

Пацієнти, які страждають на ЦД, мають дуже високий ризик маніфестації різноманітних кардіоваскулярних захворювань, у тому числі і нових випадків серцевої недостатності (СН), АГ, ішемічної хвороби серця (ІХС), інсульту й облітеруючого атеросклерозу периферичних артерій [67].

Існує думка, що ці дані можуть бути пояснені більш високою частотою у пацієнтів із ЦД основних кардіоваскулярних факторів ризику, таких як абдомінальне ожиріння, низька фізична активність, гіперліпідемія [101].

Стратегія профілактики, яка передбачає більш широке використання антигіпертензивної терапії і покращання контролю артеріального тиску (АТ), могла б привести до суттєвого зменшення ризику розвитку макро- і мікросудинних ускладнень ЦД [62].

Сучасним пріоритетним напрямком у лікуванні хворих з АГ і ЦД II типу є застосування комбінованої антигіпертензивної терапії. Однією з найбільш раціональних і широко використовуваних є комбінація інгібітора ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ) і діуретика [38].

Основною концепцією антигіпертензивної терапії є органопротекція. Якщо говорити про серце як про орган-мішень, то наслідками негативного впливу на нього є гіпертрофія міокарду лівого шлуночку (ЛШ), різноманітні варіанти ремоделювання, що і підвищує ризик розвитку ССУ. Саме тому важливим є дослідження впливу комбінованої антигіпертензивної терапії на регрес гіпертрофії ЛШ [37,38].

**Мета.** Порівняти ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії у хворих похилого і старечого віку на ЦД II типу й АГ.

**Завдання:**

1. Визначити частоту та ступінь ожиріння в осіб з АГ і ЦД II типу.
2. Визначити типи дисліпідемій в осіб похилого віку із ЦД II типу й АГ.
3. Дослідити рівень СРБ у пацієнтів із АГ і ЦД II типу.
4. Вивчити структурно-функціональні особливості, показники систолічної і діастолічної функції ЛШ у хворих на ЦД II типу й АГ, які мають ХСН.
5. Дослідити динаміку показників вуглеводного та ліпідного обмінів у динаміці лікування.
6. Дослідити динаміку АТ під впливом комбінованої гіпотензивної терапії.
7. Визначити зміни індексу маси міокарду (ІММ) ЛШ на фоні різних видів комбінованої терапії.

**Об'єкти дослідження:** АГ, ЦД II типу.

**Предмет дослідження:** особливості ліпідного та вуглеводного обмінів, рівень СРБ, функціональний стан ЛШ.

**Методи дослідження:**

- клініко-анамнестичний (аналіз скарг, даних анамнезу, об'єктивного дослідження);
- антропометричний (вимірювання росту, ваги тіла);
- інструментальний (ехокардіоскопія);
- лабораторні (біохімічний, метод імуноферментного аналізу);
- статистичні (визначення t-критерію Стьюдента);
- математичні (розрахунок індексу маси міокарду лівого шлуночку (ІММЛШ) за формулою ASE).

**Наукова новизна роботи.** Застосування комбінованої терапії (периндоприлу та індапаміду) пацієнтам похилого і старечого віку із ЦД II типу й АГ, які мають ХСН, призводить до більш вираженого регресу гіпертрофії міокарду ЛШ (зниження ІММ ЛШ) у порівнянні із терапією еналаприлом і гідрохлортіазидом.

**Практичне значення отриманих результатів.**

1. Застосування фіксованої комбінації периндоприлу й індапаміду пацієнтам похилого і старечого віку із ЦД II типу й АГ, які мають ХСН призводить до більш вираженого зниження ІММЛШ, тобто до покращення в першу чергу діастолічної функції ЛШ, у порівнянні із терапією еналаприлом і гідрохлортіазидом.

2. Застосування карведилолу у пацієнтів похилого і старечого віку із ЦД II типу і АГ, які мають ХСН сприяє збільшенню фракції викиду (ФВ) ЛШ, тобто покращенню систолічної функції ЛШ.

3. Застосування аторвастатину призводить до зниження атерогенних і підвищення антиатерогенних ліпопротеїдів.

4. Дотримання дієти і прийом метформіну призводить до зниження рівня глюкози натще і постпрандіальної глікемії.



Таким чином, пацієнтам похилого і старечого віку із ЦД II типу й АГ, що мають ХСН рекомендовано застосування периндоприлу / індапаміду, карведилолу, аторвастатину і метформіну.

### **Особистий внесок здобувача.**

Робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини післядипломної освіти з курсом пропедевтики. Основний об'єм досліджень виконано особисто автором, у тому числі:

1. Проаналізована та систематизована сучасна наукова література з даної проблеми.

2. Під час обстеження осіб похилого віку з ЦД II і АГ було детально вивчено особливості перебігу, діагностики і лікування цієї патології.

3. Проведена статистична обробка, інтерпретація, узагальнення і викладення результатів дослідження.

4. Сформульовані висновки.

### **Апробація результатів дослідження.**

Матеріали магістерської роботи обговорювались на науково-практичних конференціях студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «Актуальні питання теоретичної і клінічної медицини» (Суми, 23 квітня 2010р. і 21-22 квітня 2011р.), міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених, присвяченій 200-річчю з дня народження М. І. Пирогова (Одеса, 22 квітня 2010р.), міжнародній медико – фармацевтичній конференції студентів і молодих вчених (Чернівці, 30 березня 2011р.).

### **Обсяг і структура роботи.**

Робота викладена на 66 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених пацієнтів та опису матеріалів і методів дослідження, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, переліку використаних джерел (113 джерел), 15 таблиць та 21 малюнку.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. ФАКТОРИ ТА МАРКЕРИ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ, ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ II ТИПУ Й АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПОХИЛОМУ ТА СТАРЕЧОМУ ВІЦІ

#### 1.1. Цукровий діабет II типу – неінфекційна епідемія сучасності

З кожним роком зростає кількість осіб із ЦД II типу. У 1995р. у світі нараховувалося 114,8 млн. хворих на інсулін-незалежний ЦД, у 2000р. - 146,8 млн., у 2001р. – 154 млн., у 2008р – 246 млн. (рис. 1.1) [62].

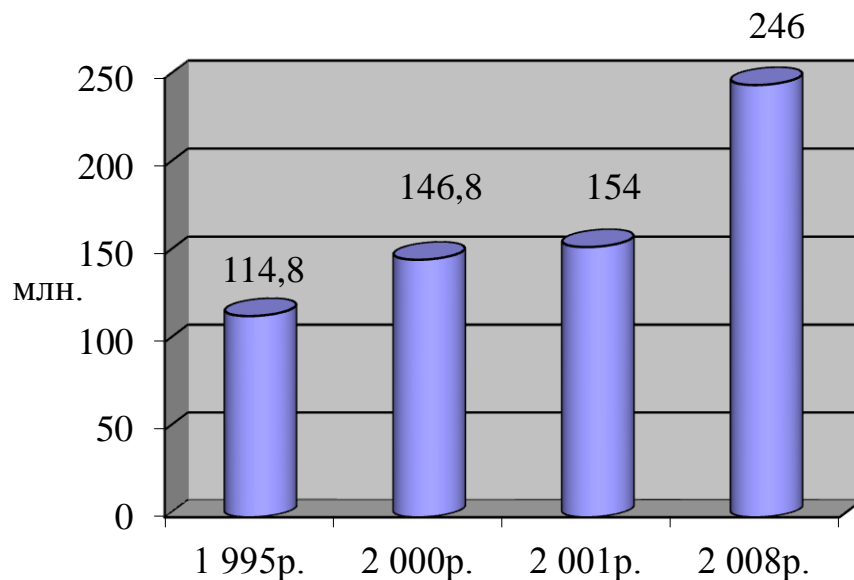


Рис. 1.1. Захворюваність на цукровий діабет II типу у світі

Таким чином, захворюваність на ЦД II типу з кожним роком зростає, що і зумовлює його актуальність.

#### 1.2. Особливості розвитку серцево-судинних захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом II типу

Ризик розвитку інфаркту міокарду (ІМ) збільшується у 5 разів, гострих порушень мозкового кровообігу – у 8 разів при поєднанні ЦД II типу й АГ (рис. 1.2).

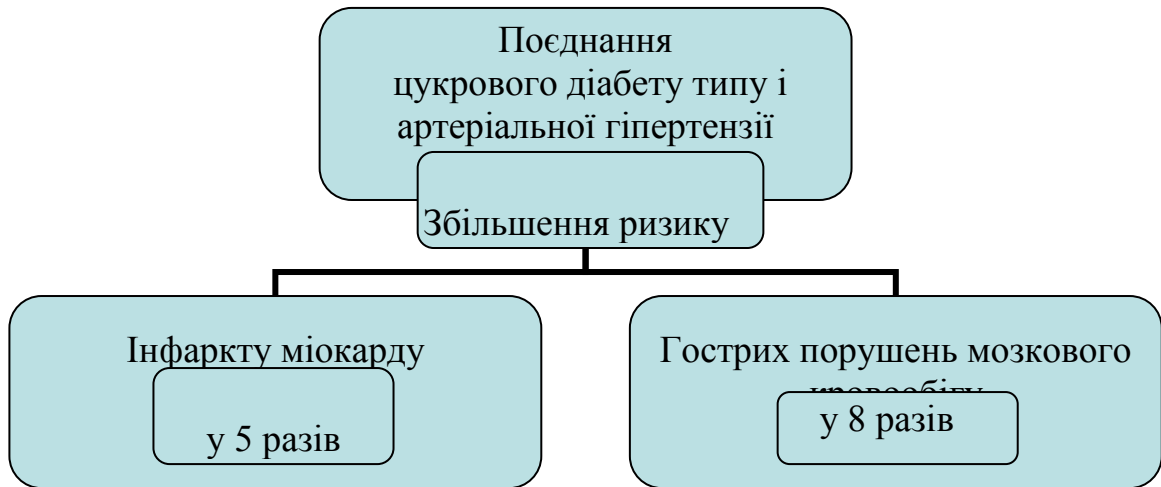


Рис. 1.2. Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із цукровим діабетом II типу й артеріальною гіпертензією

Варто звернути увагу на те, що 80 % пацієнтів, що страждають на ЦД II типу, мають підвищені значення АТ. АГ обумовлює високий ризик розвитку СН [32].

Підвищення на 50 % ризику розвитку ССУ при ЦД II типу пояснюється більшою частотою і вираженістю традиційних факторів ризику в осіб з вказаною патологією. Фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) можна умовно поділити на наступні групи: ті, що не коригуються (вік, стать, спадковість), що коригуються (підвищені цифри АТ, куріння, незбалансоване харчування, ожиріння, гіподинамія), що частково коригуються (дисліпідемія, ЦД), психоемоційна напруга [33]. Зупинимось більш детально на деяких з них.

Стать. Як відомо, до настання менопаузи жінки значно рідше страждають на ІХС – їх захищає естрадіол. Однак після того як відбувається згасання функції яєчників, частота ІХС у чоловіків та жінок вирівнюється. Слід звернути увагу, що за наявності ЦД як у чоловіків, так і

у жінок незалежно від збереження функції яєчників ІХС та атеросклероз зустрічаються з однаковою частотою [8].

Дисліпідемія. Розмір і щільність частин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у хворих на ЦД II типу, у значній мірі залежать від рівня тригліцеридів (ТГ). При гіпертригліцерилемії підвищується вміст менших, більш щільних фракцій ЛПНЩ. Глікозильовані ЛПНЩ більш здатні до окислювальної модифікації. При епідеміологічному дослідженні у людей, хворих на ЦД II типу, часто виявляють гіперхолестеринемію, пов'язану із підвищенням ЛПНЩ. За даними ряду досліджень, підвищення холестерину (ХС) плазми виявляється у 54 - 77 % пацієнтів. Однак частота гіперхолестеринемії при ЦД II типу і у людей, що не мають цієї патології, приблизно однакова. Більшість дослідників вважають, що підвищення ЛПНЩ у хворих на ЦД II типу обумовлене генетичними причинами [42].

Підтвердженням генетичної основи захворювання є той факт, що в одно яйцевих близнюків він розвивається у 95-100 % випадків. Однак заключний генетичний дефект, відповідальний за розвиток інсулін незалежного ЦД, не розшифрований. Існує два можливих варіанти: наявність двох дефектних генів, при цьому один з них (на 11-й хромосомі) відповідальний за порушення секреції інсуліну, другий – за розвиток інсулінорезистентності (на 12-й хромосомі); наявність спільного генетичного дефекту у системі пізнавання глюкози  $\beta$ -клітинами або периферичними тканинами, що призводить до зниження надходження глюкози у клітини або до зниження секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами у відповідь на глюкозу [12-14].

Зменшення рівня ТГ відмічається при терапії препаратами сульфонілсечовини, а також при зниженні ваги у хворих на ЦД II типу з ожирінням. Однак часто рівень ТГ залишається підвищеним у такої категорії пацієнтів, не дивлячись на нормалізацію рівня глікемії. При

цьому, чим вищий рівень загального ХС у хворих на ЦД II типу, тим вищий ризик серцево-судинної смертності [41].

Серед причин формування атеросклерозу у пацієнтів із ЦД II типу виділяють кількісні і якісні зміни ліпопротеїдів крові. Із кількісних змін найбільш характерні гіпертригліцеридемія та зменшення рівня ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), які зустрічаються приблизно у 20 % хворих. Зменшення ХС ЛПВЩ виявляється і при вперше виявленому ЦД II типу, і у хворих з раніше діагностованим ЦД II типу, що отримують комплексну терапію, яка включає дієту, пероральні цукрознижуючі препарати. Із якісних змін – утворення маленьких щільних часток ЛПНЩ. Гіперхолестеринемію, обумовлену підвищенням ХС ЛПНЩ, при ЦД II типу знаходять із такою ж частотою, як і у осіб без нього [19,20]

Виявлений зв'язок між рівнем ТГ і ризиком виникнення ІХС та атеросклерозу у хворих на ЦД II типу. За даними 11-річного дослідження (Paris Prospective Study), рівень ТГ пов'язаний з ризиком смерті від ІХС та її ускладнень у поєднанні із ЦД II типу [19,20].

На думку M.Laakso, важливе прогностичне значення по відношенню до захворюваності та смертності від ІХС та її ускладнень у пацієнтів із ЦД II типу має зниження рівня ЛПВЩ. Вміст ЛПВЩ 0,9 ммоль/л і менше супроводжується 4х разовим збільшенням ризику смерті від серцевої патології [21].

Дослідження за участю 1059 чоловік середнього віку, які страждають на ЦД II типу, показано, що підвищення ТГ більше ніж 2,3 ммоль/л та зниження ЛПВЩ менше 1,0 ммоль/л супроводжується дворазовим збільшенням ризику розвитку ІХС та смертністю у зв'язку з нею незалежно від інших факторів ризику [22].

Хоча й відмічалася загалом тенденція до вищого рівня ХС та його фракцій у групі пацієнтів із ІХС у поєднанні із ЦД II типу й АГ, порівняно з групою пацієнтів на ІХС й АГ, саме відмінність циркардного профілю

коливань з превалюванням найвищих значень не лише загального ХС (ЗХС), а й ЛПНЩ, відповідно в ранковий і нічний час пояснюють дещо вищий ризик у цій групі серцево-судинних інцидентів порівняно з групою хворих на ІХС [23-26].

Британське проспективне дослідження з ЦД показало, що компенсація вуглеводного обміну значно знижує ризик розвитку мікроваскулярних ускладнень, суттєво не впливаючи на ризик мікроваскулярних ускладнень у хворих на ЦД II типу. У той же час у цьому та інших дослідженнях був продемонстрований зв'язок між рівнями загального ХС та ХС ЛПНЩ із ризиком розвитку макросудинних катастроф як у популяції в цілому, так і у пацієнтів із ЦД II типу. Основними характеристиками дисліпідемій при ЦД II типу є підвищення рівня ТГ та зниження рівня ХС ЛПВЩ, у той час як ХС ЛПНЩ і ЗХС у хворих на ЦД практично не відрізняються від осіб без ЦД. Для оцінки розповсюженості атерогенних форм порушень ліпідного спектру у хворих на ЦД II типу були вибрані 165 пацієнтів, які спостерігалися у клініці ендокринології ММА ім. Сеченова протягом 6 місяців [11].

Порушеннями ліпідного спектру вважались зміни показників ліпідного спектру, які відповідали помірному чи високому ризику розвитку серцево-судинних ускладнень згідно критеріям European Diabetes Policy Group (1998-1999) та федеральної цільової програми «Цукровий діабет» 2002. Відповідно до цих критеріїв поширеність порушень ліпідного обміну складала 98 %. Комбінована дисліпідемія – підвищення рівня ХС ЛПНЩ, ТГ і зниження рівня ЛПВЩ, яка є найбільш несприятливою у прогностичному плані, була виявлена у 42,4 % пацієнтів. На другому місці знаходиться друге і по клінічній значимості підвищення рівня ХС ЛПНЩ зі зниженням ХС ЛПВЩ, що виявляється у 15,1 % пацієнтів. У 9,1 % пацієнтів підвищення рівня ХС ЛПНЩ поєднувалось із підвищенням рівня ТГ, тоді як у 12,7 % пацієнтів відмічалось ізольоване підвищення рівня ХС

ЛПНЩ. Класичний варіант дисліпідемії для ЦД II типу – підвищення ТГ і зниження рівня ХС ЛПВЩ був виявлений лише у 12,7 % пацієнтів. Більшість пацієнтів мали високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень [28-31,33-37].

При поєднанні АГ і ЦД II типу, напевне, існує синергізм у патологічному впливі цих захворювань на рівень ТГ. Підвищення вмісту ТГ асоціюється з підвищенням рівня ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Загальновідомі закономірності взаємозв'язків між рівнями загального ХС, ХС ЛПВЩ, ЛПНЩ і ЛПДНЩ дозволяють пояснити відносно більш низький рівень ЛПНЩ у групі хворих на ЦД II типу з АГ, у яких більш високий рівень ЛПДНЩ при однакових з контрольною групою рівнях ЗХС та ХС ЛПВЩ, тобто, на наш погляд, у цьому випадку слід говорити не про позитивний вплив АГ на рівень ХС ЛПНЩ, а про значний її негативний вплив на рівень ХС ЛПДНЩ [1,6].

Поєднання АГ і ЦД II типу суттєво не впливає на рівень ЗХС і ХСЛПВЩ, але у значній мірі підвищує концентрацію ТГ і ХС ЛПДНЩ. При наявності артеріальної гіпертензії порушуються деякі кореляційні зв'язки, характерні для групи хворих на ЦД II типу без АГ [39,44,54].

Дослідники підтвердили, що АГ і метаболічний синдром (МС) пов'язані незалежно від наявності ЦД II типу. І систолічний, і діастолічний АТ був значно вищим у пацієнтів із МС, ніж у пацієнтів лише із ЦД. Пацієнти із МС мали достовірно більш високий індекс маси тіла (ІМТ), рівень ТГ і більш низький рівень ЛПВЩ, ніж пацієнти лише із ЦД [4,113].

Гіперінсулінемія і інсулінорезистентність незалежно від порушень ліпідного обміну є факторами ризику розвитку ІХС. Проспективні епідеміологічні дослідження показали, що гіперінсулінемія збільшує ризик розвитку ангіографічно підтвердженого коронарного атеросклерозу і корелює з підвищеною смертністю від нього. Одномоментне дослідження (Atherosclerosis Risk in Communities Study) підтвердило взаємозв'язок між

рівнем інсуліну і ступенем атеросклеротичного ураження стінок артерій. Існуючі дані свідчать про те, що інсулінорезистентність у значно меншій мірі, ніж гіперінсулінемія, асоційована з атеросклерозом, тромбогенезом, гіпертензією, ожирінням і ЦД. При ожирінні базальна і добова секреція інсуліну у 3-4 рази вища, ніж в осіб з нормальною масою тіла. Дослідження японських вчених у хворих з ангіографічно підтвердженим коронарним атеросклерозом виявили наявність тісного взаємозв'язку між ступенем резистентності до інсуліну і вираженістю коронарного атеросклерозу [58,68].

Для групи хворих на АГ і ЦД II типу були характерні більш високі величини глікемії натще, ніж для групи хворих на ЦД II типу без АГ [76].

Рівень глікемії натще у групі хворих на ЦД II типу без АГ корелював з систолічним АТ, але не був пов'язаний із діастолічним АТ. За наявності АГ рівень глікемії натще не був пов'язаний ні з систолічним, ні з діастолічним АТ [77].

Аналіз статевих особливостей стану вуглеводного обміну показав, що у жінок і чоловіків, хворих на ЦД II типу без АГ і з АГ, рівні глікемії натще суттєво не відрізнялись [79,81].

У чоловіків з АГ середній рівень глікемії натще був статистично вищим, ніж у чоловіків із ЦД II типу без АГ. У жінок з АГ середній рівень глікемії натще був вищим, ніж у жінок із ЦД II типу без АГ [84].

У чоловіків із ЦД II типу без АГ відмічалася кореляція між систолічним АТ і рівнем глікемії натще, у той час як у жінок така кореляція була відсутньою.

Був відсутнім взаємозв'язок і між систолічним АТ та глікемією натще як у чоловіків, так і у жінок, хворих на ЦД II типу з АГ [89-92].

У хворих на АГ, асоційовану із підвищеною вагою тіла, ліпідний профіль залежно від рівня інсуліну істотно не відрізнявся, проте виявлено тісну позитивну кореляцію між рівнем інсуліну і рівнем атерогенного



аполіпопротеїну В, найвищі значення якого зафіксовано у хворих із найвищим рівнем інсуліну [86].

У хворих на АГ, асоційовану із надмірною вагою тіла і ожирінням, гіперінсулінемія асоціюється із статистично значущим збільшенням рівня фактору некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ). У хворих на АГ, асоційовану з ожирінням, встановлено кореляційні зв'язки між рівнем інсуліну і антропометричними показниками (ІМТ, обсягом талії), рівнем систолічного АТ, змінами вуглеводного обміну (глюкози, глікозильованого гемоглобіну) [2,95].

Дисфункція ендотелію внаслідок куріння є ще одним фактором розвитку ІХС та атеросклерозу. Існує чітка залежність між ступенем стенозування судин атеросклеротичними бляшками та кількістю нікотину, який вживає людина. Доведена реакція серцево-судинної системи у вигляді можливого спазму коронарних артерій і метаболічних змін під впливом нікотину. Необхідно звернути увагу на той факт, що при ЦД гіперглікемія сама по собі є сильним фактором, який ініціює утворення вільних радикалів різними шляхами (аутоокислення глюкози, поліоловий шунт та ін.) [14].

Таким чином, при аналізі представлених даних про фактори ризику розвитку серцево-судинної патології та атеросклерозу найбільш важливими є окислювальний стрес, дисфункція ендотелію і дисліпідемія. При ЦД сюди слід додати інсулінорезистентність, гіперінсулінемію і гіперглікемію. Всі ці фактори формують початок розвитку атеросклеротичних змін у судинах і можуть провокувати вазоспастичні зміни в інтактних судинах [15].

Залежність між ожирінням і АГ була документально підтверджена у Фрамінгемському дослідженні, яке показало, що по мірі зростання ІМТ значно збільшується розповсюдженість АГ у різних вікових групах населення в осіб чоловічої і жіночої статі [60].

Вивчення нейробіології ожиріння показало, що в осіб з ожирінням, активність симпатичної нервової системи у кровоносних судинах нирок і скелетної мускулатури збільшена, що підтверджує нейрогенний характер АГ при ожирінні. Активація симпатoadреналової системи (САС) при надлишковій вазі тіла в основному являється наслідком інсулінорезистентності, у результаті зменшення щільності інсулінових рецепторів на збільшених у розмірах і кількісно адипоцитах. Підвищення тонусу САС супроводжується активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що сумарно веде до підвищення АТ. Інсулінорезистентність характеризується відсутністю нічного зниження АТ, що також клінічно підтверджує патологічне підвищення симпатичного тонусу при вісцеральному ожирінні [59].

Негативний вплив ожиріння на показники якості життя у найбільшій мірі виявляється при невеликому терміні (до 10 років) ЦД, і роль ожиріння зменшується при його прогресуванні [80,99-101].

Введення поняття «МС» являється одним із важливих факторів, що визначає перспективу профілактичних дій по відношенню до пацієнтів із високим ризиком ЦД II типу та ССЗ. МС являє собою поєднання абдомінального ожиріння, АГ, дисліпідемії (гіпертригліцеридемія, збільшення атерогенних ЛПНЩ і низький рівень ЛПВЩ), інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, порушень системи гемостазу та вуглеводного обміну (пре діабет та ЦД). Клінічна значимість цих порушень зазначається у тому, що їх сполучення у значній мірі прискорює розвиток ЦД II типу і атеросклеротичних судинних захворювань. Так, ризик розвитку ЦД II типу у пацієнтів із МС у 5-9 разів вищий. Таким чином, окрім гіперглікемії, АГ й асоційованих судинних класичних факторів ризику, гіперкоагуляція, окислювальний стрес та порушення функції ендотелію являються ведучими причинами розвитку і прогресування судинних ускладнень ЦД II типу [61].

Ожиріння призводить до збільшення серцевого викиду за рахунок ударного об'єму із формуванням ексцентричної гіпертрофії та одночасним порушенням діастолі серця. На фоні підвищеного АТ це призводить до перевантаження ЛШ і розвитку концентричної гіпертрофії. Нашарування один на одного зазначених патологічних факторів сприяє розвитку СН, обумовленої ІХС із компонентами МС, визначаючи специфічні особливості її перебігу. [7].

Таким чином, ризик розвитку ССУ збільшується у 5-8 разів при поєднанні ЦД II типу й АГ, що пояснюється більшою частотою наявності факторів ризику (ожиріння, дисліпідемія, дисфункція ендотелію, старший вік), супутньої патології (хронічної серцевої недостатності).

### 1.3. С-реактивний білок – предиктор розвитку серцево-судинних ускладнень

Останні дослідження свідчать, що пацієнти із підвищеним базальним рівнем СРБ мають підвищений ризик діабету, АГ і ССЗ [75,103]. СРБ належить до родини білків - пентоксинів. Він складається із 5 однакових субодиниць, нековалентно зв'язаних між собою. СРБ – білок гострої фази запалення, має властивості, характерні для імуноглобулінів: зв'язується із бактеріальними полісахаридами і гліколіпідами, із пошкодженими мембранами та експонованими ядерними антигенами. А це, у свою чергу, призводить до зв'язування з С1q і до активації класичного каскаду комплементу [9].

Концентрації СРБ різко збільшуються при відповіді на запалення, спричиняючи коронарні захворювання за рахунок прямої активації ендотеліальних клітин. Доведено, що для цього процесу необхідний перехід від нативного пентамерного СРБ у його мономерні форми. Нижня межа області визначення СРБ при використанні високочутливої (hs – high sensitive) імунотурбидиметрії з латексним підсиленням тепер складає

приблизно 0,1 мг/л. Базова концентрація СРБ – це той його рівень, який стабільно виявляється у практично здорових осіб, а також у пацієнтів при відсутності гострого запального процесу або поза загостренням захворювання [75].

Встановлено, що підрахунок базових рівнів СРБ має прогностичне значення, яке дозволяє оцінити ступінь ризику розвитку гострого інфаркту міокарду, інсульту і раптової коронарної смерті [10,105].

При базових концентраціях СРБ (мг/л) менших 1,0 - ризик судинних ускладнень мінімальний, при 1,1-1.9 – низький, при 2,0-2,9 - помірний, при більших, ніж 3 мг/л – високий [50].

У цілому, рівні hsСРБ від 3 до 10 мг/л – ознака помірно прогресуючого запального процесу. Для стратифікації ризику ССЗ значущим є рівень СРБ, який не перевищує 10 мг/л. Якщо рівень СРБ вищий – він пов'язаний із гострим запаленням, хронічним захворюванням, травмою [9,105].

Рівень СРБ більше ніж 2,4 мг / л був пов'язаний із подвоєнням ризику коронарних подій у порівнянні з рівнем нижчим за 1 мг / л [50].

Отже, підвищення концентрації СРБ у плазмі крові від 3 до 10 мг/л є одним із інформативних і доступних маркерів ССУ.

1.4. Основні аспекти лікування пацієнтів із цукровим діабетом II типу й артеріальною гіпертензією, які мають хронічну серцеву недостатність, ожиріння, дисліпідемії

Перший етап лікування ЦД II типу включає дієтотерапію, фізичні навантаження, зміну стилю життя. У випадку неможливості досягнення компенсації вуглеводного обміну за допомогою цих заходів рекомендується медикаментозна терапія [43].

Однак проведені дослідження (перш за все DPP) показали не лише високу ефективність дієти та фізичних навантажень, а й те, що навіть за

найбільш сприятливих умов для пацієнтів тривалий час дотримуватися наданих рекомендацій готові лише близько половини хворих [63].

За результатами вищенаведених досліджень, Американська діабетологічна асоціація та Європейська асоціація вивчення діабету рекомендують проводити оцінку схильності пацієнта дотримуватися рекомендацій та розглядати можливість призначення ранньої медикаментозної терапії. З урахуванням доказової бази експерти рекомендують ініціальне призначення метформіну як альтернативу, доповнення до немедикаментозної терапії [88,108,112].

З урахуванням наявності ожиріння більше ніж у 90 % хворих на ЦД II типу, що супроводжується вираженою інсулінорезистентністю, перевагу слід надати призначенню метформіну, а в разі його неефективності – комбінованій терапії (метформін і глібенкламід) [43].

У великих дослідженнях, зокрема UKPDS, та при проведенні метааналізів було доведено більш сприятливий вплив на перебіг діабету та його судинних ускладнень метформіну порівняно із представниками інших груп, перш за все похідними сульфонілсечовини, з огляду на цукрознижувачу активність. Через це саме метформін рекомендований як першочерговий препарат для лікування ЦД II типу. До того ж метформін діє на периферичні тканини, поліпшуючи периферичний обмін глюкози, і не підвищує секрецію інсуліну. У лікуванні ЦД II типу такий шлях терапії є більш фізіологічним та доцільним.

За результатами досліджень та їх мета-аналізу, всі похідні сульфонілсечовини мають приблизно однакову активність, статистично значимі відмінності в їх ефективності відсутні [102].

Підтримання АТ нижче 120/80 мм рт.ст. може знизити ризик розвитку атеросклерозу, а в подальшому – захворюваність і смертність пацієнтів із ЦД II типу [94].

Щорічно зростає кількість доказів, що іАПФ є препаратами вибору при поєднанні АГ і ЦД II типу. Доведено, що у таких хворих іАПФ покращують функцію ендотелію, зменшують ризик ускладнень [55].

ІАПФ здатні не тільки регулювати АГ протягом доби при їх одноразовому прийомі, але і захищати органи мішені. Кардіопротекторна дія цих препаратів обумовлена їх здатністю знижувати масу гіпертрофованого міокарду ЛШ; нефропротекторна – здатністю знижувати внутрішньоклубочковий тиск і здійснювати антипротейнуричну дію; вазопротекторна – покращувати еластичні властивості крупних артерій і ендотеліальну функцію судин [16].

Метаболічна нейтральність, органопротекторні властивості і доведене покращення чутливості тканин до інсуліну дозволили Американській діабетологічній асоціації рекомендувати хворим на ЦД від 55 років за наявності будь-якого іншого фактору ризику ССЗ призначати іАПФ (у разі відсутності протипоказань) із метою зниження ризику розвитку кардіоваскулярної патології незалежно від вираженості АГ [7, 20,22,114].

Препарати груп іАПФ і антагоністів рецепторів до ангіотензину II (АТ II) займають ведуче місце у виборі терапії АГ у пацієнтів із ЦД II типу. Результати досліджень свідчать про здатність препаратів блокувати ренін-ангіотензинову систему і, як наслідок, знижувати ступінь патологічного ремоделювання ЛШ і тромбоцитарної активації у пацієнтів з АГ у поєднанні із ЦД II типу [69,73,83,93,109].

Під впливом лікування периндоприлом у хворих на АГ у поєднанні з ІХС, стабільною стенокардією напруги добра антигіпертензивна активність сполучалася з антиангінальним ефектом і позитивною динамікою тесту з фізичним навантаженням. У пацієнтів, які отримували терапію периндоприлом, відмічено також зниження сумарної тривалості епізодів ішемії, покращення діастолічної функції міокарду у хворих із

порушенням релаксації, а також покращення локальної скоротливості міокарду у вигляді зменшення кількості гіпокінетичних сегментів як у спокої, так і на висоті фізичного навантаження [20,27,38].

Комбінація іАПФ і діуретика ( в малій дозі - 12,5, 25 мг) окрім своєї ефективності є найбільш дешевою з усіх фіксованих комбінацій лікувальних препаратів [29,40].

Необхідна подальша інтенсифікація комбінованої антигіпертензивної терапії у хворих на ЦД II типу із МС спільними зусиллями ендокринологів та кардіологів. Хворим на АГ, коли АТ більший за 130/80 мм рт ст., на фоні застосування антигіпертензивної терапії доцільно додатково призначити офіційні комбіновані препарати - ноліпрел, ноліпрел форте. Хворим із наявністю мікросудинних ускладнень, а також тим, які перенесли інфаркт або інсульт, у схему комбінованої терапії необхідно включити антагоністи рецепторів до АТ II, а за наявності ІХС, ХСН – антагоністи кальцію III покоління дигідропіридинового ряду, діуретини, кардіоселективні  $\beta$ -блокатори [32,34,36,45,51].

Використання упродовж 9 років інтенсивної комбінованої терапії антигіпертензивними препаратами у хворих на ЦД II типу із МС та дуже високим ризиком розвитку ССУ сприяло зниженню систолічного АТ у середньому на 13 мм рт. ст., діастолічного АТ - на 7 мм рт. ст. На фоні комбінованої антигіпертензивної терапії цільовий рівень АТ (130/80) мм. рт. ст. досягнуто у 43 % хворих. Визначено домінуюче значення рівня АТ у розвитку ССУ у хворих на ЦД II типу із МС. Застосування в них агресивної комбінованої терапії сприяє зниженню розвитку ІМ на 47 %, інсульту - на 36 %, ретинопатії - на 34 %, нефропатії - на 39 % [47,62,65,97].

Слід зауважити, що результати, отримані у дослідженні ADVANCE, указують на те, що широке застосування фіксованої комбінації периндоприлу та індапаміду для великої кількості людей із діабетом

зменшує ризик смерті та мікро- і макросудинних ускладнень незалежно від вихідного рівня АТ або супутньої терапії, яка звичайно сьогодні застосовується у пацієнтів із ЦД II типу. Лікування, призначене в ході дослідження, пацієнти добре переносили, воно не потребувало особливого контролю чи титрування, і тому підходить для застосування в широкому масштабі клінічної практики в усьому світі. Якщо б переваги, отримані у цьому дослідженні, були застосовані хоча б у половини хворих на ЦД, то можна було б запобігти більш ніж 1 млн. смертей протягом п'яти років. Тому зараз необхідно розглянути можливість такого лікування у всіх хворих на ЦД II типу [69,104,110].

Результати дослідження HUVET підтверджують необхідність зниження підвищеного АТ у хворих старших 80 років за допомогою індапаміду (арифону ретард) у монотерапії та у комбінації із периндоприлом [67,70,85,87].

Проблема ХСН являється високо пріоритетною через великі масштаби захворюваності та смертності пацієнтів. Хронічна активація  $\beta$ -адренорецепторів відіграє ключову роль у патогенезі ХСН. Блокада  $\beta$ -адренорецепторів супроводжується покращенням прогнозу пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ [48].

Кардіоселективні  $\beta$ -блокатори доцільно включати у комплекс лікування хворих на ЦД II типу, поєднаний з АГ, ІХС, СН, оскільки подібно до пацієнтів без ЦД вони є ефективним засобом зниження ризику загальної і серцево-судинної смерті, ІМ і СН.

Високоселективні  $\beta$ -блокатори метаболічно нейтральні, вони практично не мають негативних метаболічних ефектів, а  $\beta$ -блокатори із вазодилатуючою активністю (карведилол, небіволол) покращують метаболічний обмін, підвищують чутливість тканин до інсуліну, зменшують інсулінорезистентність та рівень глікозильованого гемоглобіну, виявляють нефропротекторну дію (зменшують мікро-



альбумінурию), сповільнюють прогресування атеросклерозу у разі їх довготривалого прийому [50].

Найпереконливіші докази метаболічних переваг, порівняно з іншими  $\beta$ -блокаторами, у пацієнтів із ЦД II типу має карведилол – неселективний  $\beta$ -блокатор з  $\alpha$ -блокуючими властивостями та антиоксидантною дією. Застосування його при СН зменшує на 65 % загальну смертність хворих на ЦД II типу на [52].

Результати дослідження GEMINI переконливо довели перевагу карведилолу над метопрололом щодо контролю глікемії [78].

Аналіз впливу різних  $\beta$ -блокаторів на показники ліпідного обміну встановив, що через 35 тижнів лікування у групі карведилолу середні рівні загального ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ були достовірно нижчими, ніж у пацієнтів групи метопрололу. Знижуючи дисфункцію ендотелію судин, він збільшує ендотеліальну вазодилатацію, зменшує пошкодження інтими артерій, агрегацію тромбоцитів та запалення. Карведилол як препарат третього покоління вважається одним із найефективніших засобів лікування СН у хворих на ЦД [82,98]. При цьому зниження смертності і збільшення ФВ встановлено при використанні навіть малих доз карведилолу, починаючи із 6,25 мг [71].

Застосування  $\beta$ -блокаторів у комбінації із блокаторами РАС у пацієнтів із ЦД II типу і АГ добре переносилося і є ефективним стосовно досягнення цільових рівнів АТ. Однак карведилол порівняно з метопрололом поліпшував серцево-судинні фактори ризику і стабілізував глікемічний контроль [66].

Аналіз даних багатьох центрових клінічних досліджень показав, що статини достовірно ефективні у плані первинної та вторинної профілактики ІХС, а у більшість цих досліджень включали і підгрупи хворих із ЦД. За даними HPS (Heart Protection Study), лікування статинами зменшило ризик ССУ у пацієнтів, у тому числі і з ЦД II типу [74].

Дослідження CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes) продемонструвало, що у порівнянні із плацебо прийом аторвастатину у дозі 10 мг зменшував концентрацію ЛПНЩ в крові на 40 % і ТГ на 19 %. Такі зміни призвели до зниження на 37 % частоти серйозних коронарних ускладнень і на 48 % інсультів [5].

Терапія хворих аторвастатином у дозі 20 мг/добу протягом шести місяців сприяла збільшенню толерантності до фізичного навантаження на 13,4 % із зменшенням частоти ішемічної відповіді, що асоціюється із збільшенням ендотелійзалежної вазодилатації на 37 % і зниженням сироваткового рівня ендотеліну-1 на 47 % та інтерлейкіну-6 на 42 %. Виразність позитивної динаміки цих показників корелює із виразністю ліпідного ефекту аторвастатину (через 6 міс. лікування знизився рівень загального ХС на 41 % ( $p<0,01$ ), ХС ЛПНЩ на 39 % ( $p<0,01$ ), ТГ на 25 % ( $p<0,05$ )) [3].

Доведена ефективність використання статинів у хворих на ЦД II типу. Зниження коронарних епізодів у цих пацієнтів підтверджує можливість використання статинів у первинній профілактиці ССЗ. Ризик інсульту (у тому числі геморагічного) знижується на 29-31 %. У дослідженні PROVITE-IT у 4162 хворих із гострим ІМ або нестабільною стенокардією порівнювалася дія 40 мг правастатину та 80 мг аторвастатину на розвиток ССУ. Виявилося, що аторвастатин достовірно більш виражено покращує виживання хворих з гострим коронарним синдромом, ніж правастатин. При цьому сприятливу дію аторвастатину можна було виявити вже через 30 днів від початку лікування. Такий швидкий клінічний ефект важко пов'язати з гіполіпідемічною дією препарату. Таким чином, корекція дисліпідемічних порушень при ЦД не менш важлива і актуальна, ніж нормалізація рівня глікемії, хоча компенсація вуглеводного обміну займає перше місце [5,15].

При лікуванні аторвастатином хворих на ЦД II типу через три місяці відмічено зниження рівнів ЗХС із 6,41 до 4,76 ммоль/л, ХС ЛПНЩ із 4,19 до 1,87 ммоль/л, ТГ із 2,69 до 1,62 ммоль/л, апоВ із 1,64 до 1,13 мг/дл і підвищення ХС ЛПВЩ із 0,99 до 1,21 ммоль/л. Прийом аторвастатину у дозі 20 мг/добу призвів до зниження рівня СРБ із 5,65 до 2,33 мг/дл незалежно від компенсації вуглеводного обміну при відсутності змін рівня СРБ в контрольній групі [11].

Європейські товариства гіпертензії та кардіології рекомендують застосовувати для терапії хворих на ЦД будь-які антигіпертензивні препарати першого ряду: діуретики, б-блокатори, іАПФ, антагоністи кальцієвих каналів, блокатори рецепторів АТ II, а також комбінації препаратів першого ряду [47].

Таким чином, лікування пацієнтів похилого і старечого віку із ЦД II типу й АГ, які мають ХСН, повинно бути комплексним і включати дотримання дієти, застосування цукрознижуючих препаратів, статинів, комбіновану антигіпертензивну терапію.

.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Загальна характеристика обстежених пацієнтів

У ході виконання роботи було обстежено пацієнтів, що перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні Сумського обласного клінічного госпіталю інвалідів Вітчизняної війни (СОКГ ІВВ) у 2009-2010 рр.

Пацієнтів було поділено на групи:

I група – основна (50 осіб із ЦД II типу та АГ);

II група – контрольна (25 осіб з АГ);

Пацієнтів основної групи було поділено на дві підгрупи (Ia й Ib) по 25 осіб в залежності від лікування іАПФ і діуретиком для порівняння впливу комбінацій антигіпертензивних препаратів на ІММЛШ.

Особи Ia підгрупи приймали фіксовану комбінацію периндоприлу (4-8 мг) й індапаміду (1,25-2,5 мг), яка міститься у препараті "ноліпрел" (1-2 таблетки) один раз на добу зранку перед сніданком; Ib – комбінацію еналаприлу (10 мг) і гідрохлортіазиду (25 мг), яка міститься у препараті "енап Н" (1-2 таблетки) один раз на добу під час чи після їжі.

Пацієнтам основної групи хворих незалежно від підгрупи було призначене лікування дієтотерапією при легкому перебігу ЦД II типу, метформіном (500 мг 3-4 рази на день під час прийому їжі при середньому і тяжкому перебігу ЦД II типу), карведилолом (12,5-25 мг два рази на день вранці і ввечері), аторвастатином (10-20 мг на ніч).

Пацієнти контрольної групи приймали карведилол (12,5-25 мг два рази на день вранці і ввечері), ноліпрел (1-2 таблетки один раз на добу зранку перед сніданком), аторвастатин (10-20 мг на ніч).

Ступінь тяжкості ЦД II типу було визначено згідно із класифікацією ВООЗ (1999р). Легкий ступінь тяжкості ЦД II типу мали 26 осіб (52 %), середній – 23 особи (46 %), тяжкий – 1 особа (2 %) (рис. 2.1).

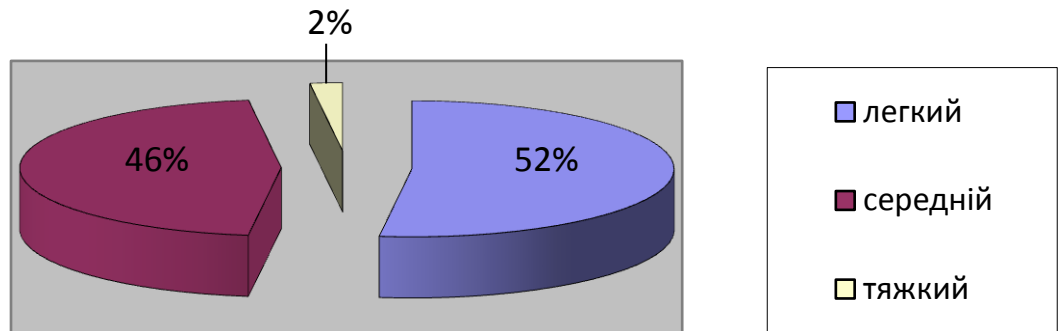


Рис. 2.1. Ступінь тяжкості цукрового діабету II типу

Для визначення стадії АГ була використана класифікація ВООЗ 1999р. В основній групі хворих другу стадію АГ мали 36 осіб (72 %), третю – 14 (28 %), у контрольній відповідно 19 осіб (76 %) і 6 осіб (24 %) (рис. 2.2, рис. 2.3).

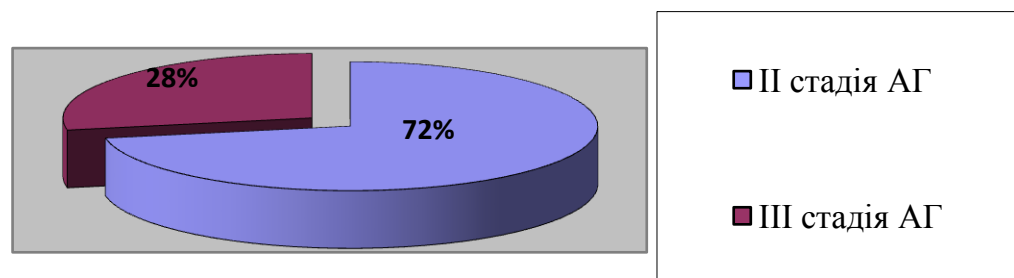


Рис. 2.2. Стадії артеріальної гіпертензії у пацієнтів із цукровим діабетом II типу

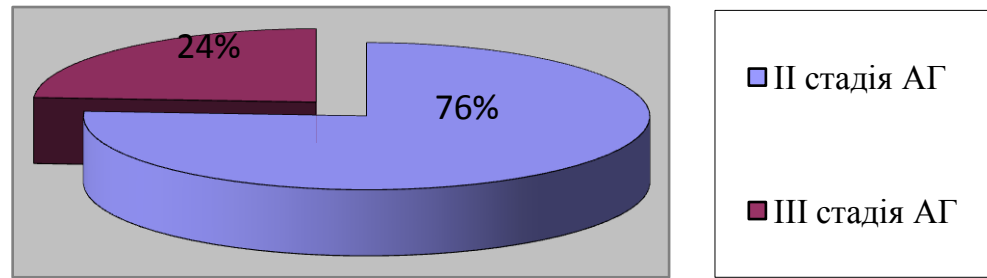


Рис. 2.3. Стадії артеріальної гіпертензії у пацієнтів без цукрового діабету II типу

Середній вік для I групи склав  $(73,7 \pm 1,36)$  років; для II –  $(78,8 \pm 1,08)$  років ( $p < 0,01$ ).

У I групі чоловіки склали 50 %, жінки – 50 %, у II – 44 % і 56 % відповідно.

Тривалість захворювання на АГ в основній групі складала  $(16,76 \pm 1,01)$  років, у контрольній групі –  $(19 \pm 0,09)$  років.

Тривалість захворювання на ЦД складала  $(9,6 \pm 1,02)$  років (рис. 2.4).

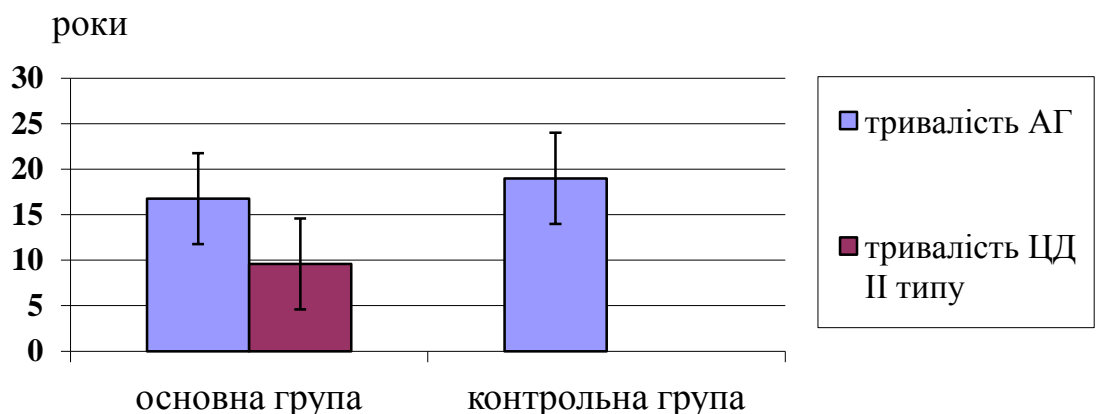


Рис. 2.4. Тривалість захворювання на артеріальну гіпертензію і цукровий діабет II типу

Рівень систолічного АТ у I групі склав  $(180,3 \pm 2,77)$  мм рт. ст., у II –  $(169 \pm 4,4)$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ).

Рівень діастолічного АТ у I групі складав  $(104,1 \pm 1,67)$  мм рт. ст., у II –  $(97,6 \pm 1,2)$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ) (рис. 2.5).

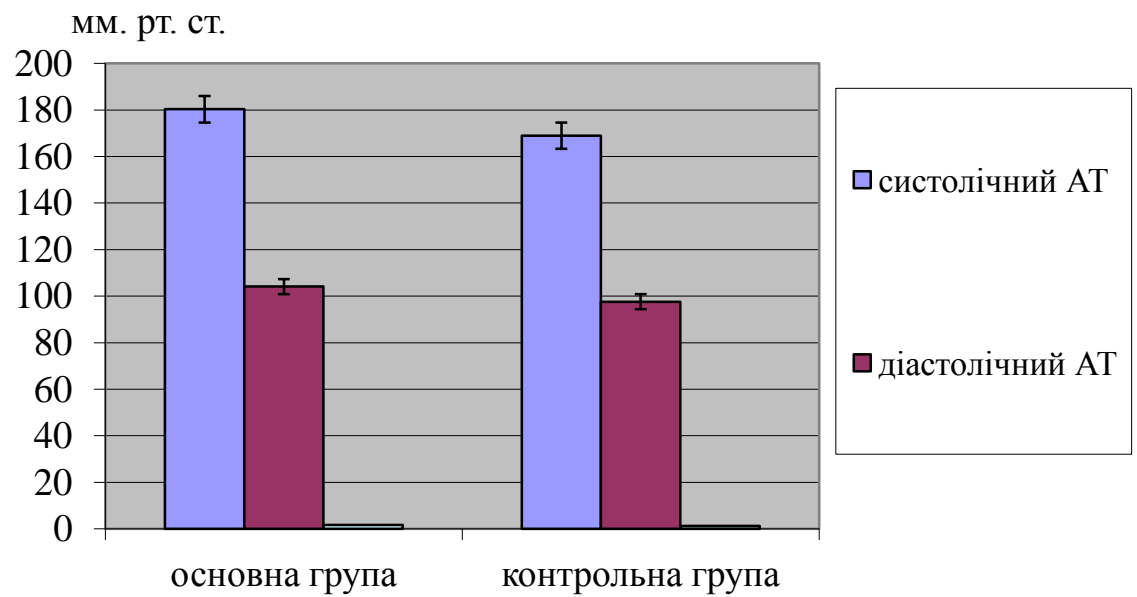


Рис. 2.5. Значення артеріального тиску до лікування

Середній ІМТ в осіб з АГ і ЦД II типу складав  $(31,81 \pm 0,87)$  кг / м<sup>2</sup>, з АГ –  $(29,24 \pm 0,04)$  кг / м<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ) (рис. 2.6).

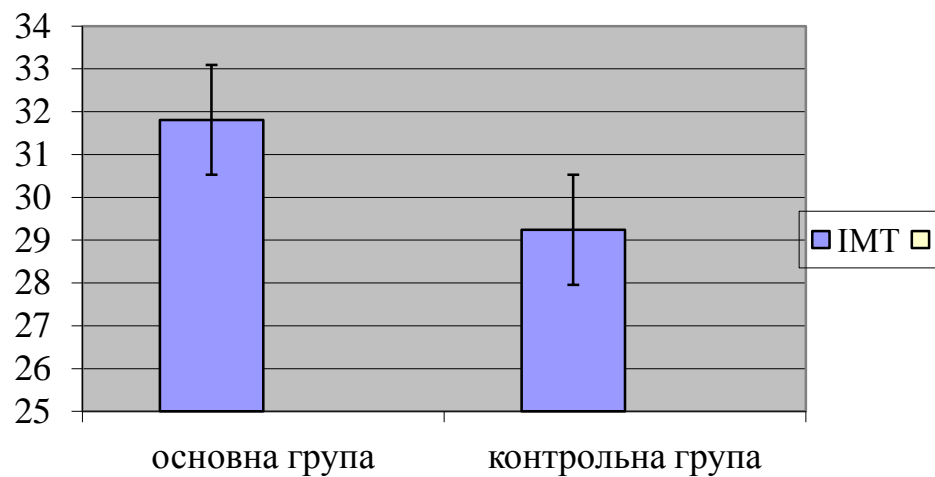


Рис. 2.6. Індекс маси тіла

## 2.2. Методи дослідження

Діагноз ЦД II типу встановлювали, якщо визначали глікемію натще 6,1 ммоль/л та більше (за умови попереднього голодування не менше 8-12 годин) і показники тесту толерантності до вуглеводів через 2 год. після навантаження перевищували 11,1 ммоль/л (ВООЗ,1999р).

Згідно з Протоколом надання медичної допомоги хворим із гіпертонічною хворобою I, II, III стадії, затвердженого Наказом МОЗ України від 03.07.2006 № 436 під АГ розуміють підвищення АТ – систолічного і/або діастолічного. За рекомендаціями ВООЗ підвищеним вважається систолічний АТ, що дорівнює або перевищує 140 мм рт. ст., діастолічний АТ – 90 мм рт. ст. і вище.

Усім пацієнтам визначали антропометричні показники: вагу, ріст.

Для розрахунку ІМТ було використано формулу:

$ІМТ = \text{вага}/\text{ріст}^2$  (кг/м<sup>2</sup>). Експерти ВООЗ, на основі величини ІМТ (Індексу Кетле), запропонували класифікацію ступенів ожиріння. Оцінювали ІМТ наступним чином:

$ІМТ < 18,5$  кг/м<sup>2</sup> – дефіцит ваги,

$ІМТ = 20 - 25$  кг/м<sup>2</sup> – нормальна вага,

$ІМТ = 25 - 30$  кг/м<sup>2</sup> – надмірна вага,

$ІМТ = 30 - 35$  кг/м<sup>2</sup> – перший ступінь ожиріння,

$ІМТ = 35 - 40$  кг/м<sup>2</sup> – другий ступінь ожиріння,

$ІМТ \geq 40$  кг/м<sup>2</sup> – третій ступінь ожиріння [50].

Хворим було взято кров із вени для проведення біохімічного аналізу для визначення ліпідного спектру крові.

При аналізі показників ліпідного спектру у сироватці крові керувалися наступними даними (табл. 2.1).



**Показники ліпідного спектру у сироватці крові і серцево-судинний ризик (European Diabetes Policy Group, 1998-1999; ФЦП «Цукровий діабет», 2002)**

Показник (ммоль/л)	Цільові значення	Ризик		
		низький	помірний	високий
Загальний холестерин	< 4,5	< 4,8	4,8 – 6,0	> 6,0
Ліпопротеїди низької щільності	< 2,5	< 3,0	3,0 – 4,0	> 4,0
Ліпопротеїди високої щільності	> 1,2	> 1,2	1,0 – 1,2	< 1,0
Тригліцериди	< 1,7	< 1,7	1,7 – 2,2	> 2,2

Порушеннями ліпідного обміну вважались зміни показників ліпідного спектру (загального ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ), які відповідали помірному чи високому ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

Усі пацієнти основної і контрольної групи мали ХСН. Для визначення функціонального класу (ФК) ХСН було використано класифікацію Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA).

Пацієнтам була проведена ехокардіоскопія (ЕХОКС). Цей метод дослідження дозволив отримати чіткі дані, на основі яких було оцінено зміни структури і функції серцевого м'яза. При діагностиці гіпертрофії ЛШ ЕХОКС виявляється більш чутливою, ніж електрокардіографія. Було визначено наступні показники:

- КДР - кінцевий діастолічний розмір ЛШ;
- КСР – кінцевий систолічний розмір ЛШ;
- ТЗСТЛШ – товщину задньої стінки ЛШ;
- ТМШП – товщину міжшлуночкової перетинки;
- ЛП – розмір лівого передсердя;

- ФВ – фракцію викиду ЛШ.

Було визначено тип ХСН: систолічна, діастолічна, змішана (систолічна і діастолічна).

Показником систолічної СН є ФВ ЛШ. Діючими рекомендаціями Європейської спілки кардіологів (2008р) рекомендується в якості пограничних значень ФВ > 45-50 %. Згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2006р) ХСН зі збереженою систолічною функцією ЛШ діагностується при ФВ > 45.

Для постановки діагнозу діастолічної СН достатнім є значення ІММЛШ більше ніж 122 г/м<sup>2</sup> у жінок та більше ніж 149 г/м<sup>2</sup> у чоловіків [65]. Згідно з даними Європейського товариства гіпертензії (2003р), у нормі ІММЛШ складає менше 125 г/м<sup>2</sup>. Окрім того, діастолічна дисфункція ЛШ характеризується зменшенням об'єму крові, що поступає у фазу швидкого наповнення ЛШ (фаза Е) і забезпечується градієнтом тиску між ЛП і ЛШ, та збільшенням об'єму крові, що надходить до ЛШ у фазу його пізнього діастолічного наповнення (фаза А) за рахунок скорочення ЛП. В нормі Е/А = 1,5 – 1,6.

Для розрахунку ІММЛШ було використано метод, запропонований Американською асоціацією ехокардіографії (ASE) для оцінки маси міокарду.

$$LV\ MASS\ ind = LVmass / BSA.$$

LV MASS ind – ІММЛШ (г / м<sup>2</sup>);

LVmass – маса міокарда ЛШ (г);

BSA – площа поверхні тіла (м<sup>2</sup>).

$$BSA = 0,0235 \times W^{0,51456} \times H^{0,42246}$$

BSA – площа поверхні тіла (м<sup>2</sup>);

W – вага (кг);

H – ріст (см).

$$LVmass = 0,832 \times [(IVSd + LVIDd + PWd)^3 - (LVIDd)^3] + 0,6.$$

LVmass – маса міокарда ЛШ (г);

IVSd – ТМШП в діастолу (см);

LVIDd – внутрішній розмір ЛШ в діастолу (см);

PWd – ТЗСТЛШ в діастолу (см).

СРБ визначали за допомогою наборів рекло реагентів Biomerica (США) методом імуноферментного аналізу згідно методики виробника (чутливість 0,1 мг/л).

**РОЗДІЛ 3**  
**КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ПОХИЛОГО І**  
**СТАРЕЧОГО ВІКУ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ІІ ТИПУ І**  
**АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

3.1. Ожиріння і надмірна вага у пацієнтів із цукровим діабетом ІІ типу й артеріальною гіпертензією

У пацієнтів із ЦД ІІ типу та АГ надмірна вага і перший ступінь ожиріння зустрічаються у 32 % випадків, з однаковою частотою відмічається нормальна вага, ІІ і ІІІ ступінь ожиріння (12 % випадків).

Більше половини пацієнтів із АГ мають надмірну вагу, з однаковою частотою зустрічаються ІІ і ІІІ ступінь ожиріння (табл. 3.1, рис. 3.1, 3.2).

*Таблиця 3.1*

**Ступінь ожиріння у пацієнтів основної і контрольної груп**

	Індекс маси тіла (кг / м <sup>2</sup> )	Основна група, n = 50	Контрольна група, n = 25
Нормальна вага	< 25	6 (12 %)	4 (16 %)
Надмірна вага	25 - 30	16 (32 %)	14 (56 %)
І ступінь ожиріння	30 - 35	16 (32 %)	3 (12 %)
ІІ ступінь ожиріння	35 - 40	6 (12 %)	2 (8 %)
ІІІ ступінь ожиріння	> 40	6 (12 %)	2 (8 %)

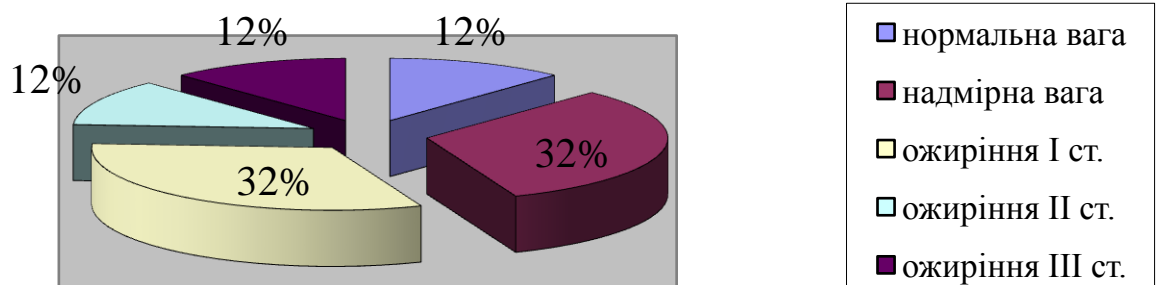


Рис. 3.1. Маса тіла у пацієнтів із цукровим діабетом ІІ типу і артеріальною гіпертензією

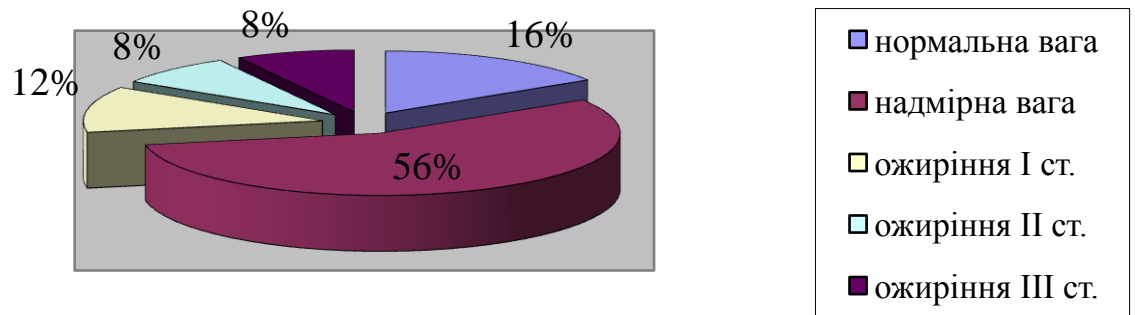


Рис. 3.2. Маса тіла у пацієнтів із артеріальною гіпертензією

У всіх пацієнтів із другою стадією АГ надмірна вага зустрічається із найбільшою частотою (у 36 % хворих I групи і у 55 % II). В осіб I групи із третьою стадією АГ перший ступінь ожиріння є характерним для 43 % хворих, у пацієнтів II – надмірна вага має місце у 60 % випадків (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Ступінь ожиріння та стадія артеріальної гіпертензії у хворих основної і контрольної групи**

Маса тіла	Основна група, n = 50				Контрольна група, n = 25			
	Стадія артеріальної гіпертензії							
	II		III		II		III	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нормальна вага	5	13,5	1	7,2	3	15	1	20
Надмірна вага	13	36	4	28,8	11	55	3	60
I ступінь ожиріння	9	24,3	6	43	3	15	0	0
II ступінь ожиріння	4	10,8	2	14,4	2	10	0	0
III ступінь ожиріння	5	13,5	1	7,2	1	5	1	20

Немає прямо пропорційної залежності між ступенем ожиріння і тяжкістю дисліпідемій. 32 % пацієнтів із найбільш тяжкою дисліпідемією мають I ступінь ожиріння, 16 % - II, 4 % - III. В осіб із підвищеним ХС ЛПНЩ і зниженим ХСЛПВЩ однаково часто (13,3 %) зустрічаються I, II, III ступені ожиріння. Для дисліпідемії, характерної для ЦД II типу найхарактернішим (80 %) є перший ступінь ожиріння (табл. 3.3)

Таблиця 3.3

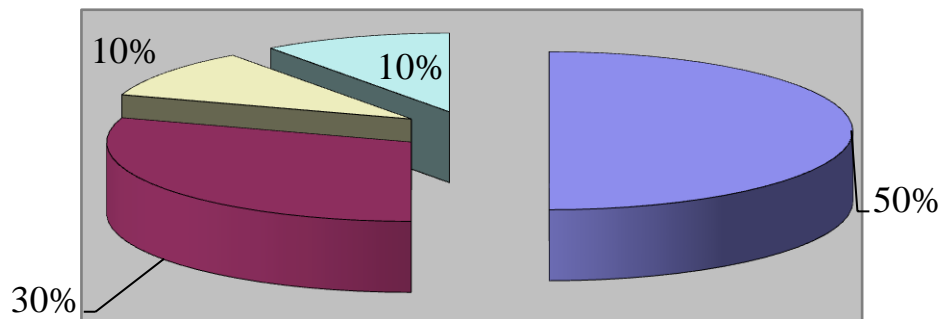
**Ступінь ожиріння та тип дисліпідемії у хворих на цукровий діабет II типу і артеріальну гіпертензію**

Тип дисліпідемій	Нормальна вага		Надмірна вага		I ступінь ожиріння		II ступінь ожиріння		III ступінь ожиріння	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
↑ХС ЛПНЩ, ↑ТГ, ↓ХС ЛПВЩ	4	16	8	32	8	32	4	16	1	4
↑ХС ЛПНЩ, ↓ХС ЛПВЩ	1	6,6	8	53,3	2	13,3	2	13,3	2	13,3
↑ХС ЛПНЩ, ↑ТГ	0	0	1	20	1	20	0	0	3	60
↑ТГ, ↓ХС ЛПВЩ.	1	20	0	0	4	80	0	0	0	0

Таким чином, надмірна вага і перший ступінь ожиріння найчастіше зустрічаються в осіб старечого і похилого віку із ЦД II типу й АГ.

### 3.2. Типи дисліпідемій у пацієнтів із цукровим діабетом II типу і артеріальною гіпертензією

Найбільш характерною для I групи хворих є комбінована дисліпідемія, Вона зустрічається у 50 % випадків. На другому місці знаходиться друге і по клінічній значущості поєднання підвищеного рівня ХС ЛПНЩ зі знизеним рівнем ХС ЛПВЩ, виявлене у 30 % хворих. У 10 % пацієнтів підвищення ХС ЛПНЩ поєднувалося з підвищенням рівня ТГ. Класичний варіант дисліпідемії для ЦД II типу ( $\uparrow$ ТГ,  $\downarrow$ ЛПВЩ) мали лише 10 % пацієнтів (рис. 3.3).



- підвищення ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, зниження ліпопротеїдів високої щільності
- підвищення ліпопротеїдів низької щільності, зниження ліпопротеїдів високої щільності
- підвищення ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів
- підвищення тригліцеридів, зниження ліпопротеїдів високої щільності

Рис. 3.3. Типи дисліпідемії у пацієнтів із цукровим діабетом II типу і артеріальною гіпертензією

У пацієнтів із третьою стадією АГ, які мають в анамнезі інфаркти міокарду та головного мозку у більшості випадків зустрічається комбінована дисліпідемія та дисліпідемія, що характеризується

підвищенням ХС ЛПНЩ і зменшенням ХС ЛПВЩ. Отже, ці два види дисліпідемій є найбільш несприятливими (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Тип дисліпідемії та стадія артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет II типу і артеріальну гіпертензію**

Тип дисліпідемії	Стадія артеріальної гіпертензії			
	II		III	
	абс.	%	абс.	%
Підвищення ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, зниження ліпопротеїдів високої щільності	20	54	5	38,5
Підвищення ліпопротеїдів низької щільності, зниження ліпопротеїдів високої щільності	10	27	5	38,5
Підвищення ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів,	4	10,8	1	7,7
Підвищення тригліцеридів, зниження ліпопротеїдів високої щільності	3	8,2	2	15,4

Отже, у половини пацієнтів із ЦД II типу і АГ була виявлена комбінована дисліпідемія. ССУ однаково часто (38,5 %) виникали в осіб I групи із комбінованою дисліпідемією та дисліпідемією, що характеризується підвищенням ХС ЛПНЩ і зменшенням ХС ЛПВЩ. Отже, ці два види дисліпідемій є найбільш несприятливими для осіб похилого і старечого віку із ЦД II типу і АГ.



### 3.3. Оцінка вмісту маркера запалення С-реактивного білка

Аналіз рівня СРБ показав, що в осіб із АГ та ЦД II типу СРБ є вищим за 3 мг/л, що відповідає високому ризику ССУ, у пацієнтів із II ФК ХСН він складає  $(3,1 \pm 0,06)$  мг/л, із III ФК ХСН –  $(4,2 \pm 0,05)$  мг/л.

В осіб із АГ СРБ є достовірно меншим, ніж у пацієнтів із ЦД II типу і АГ ( $p < 0,01$ ). У пацієнтів контрольної групи із II ФК ХСН він складає  $(2,7 \pm 0,07)$  мг/л, що відповідає середньому ризику ССУ, із III ФК ХСН –  $(3,6 \pm 0,06)$  мг/л.

У пацієнтів I і II групи із III ФК ХСН СРБ є достовірно більшим ( $p < 0,01$ ), ніж в осіб із II ФК ХСН (табл. 3.5, рис. 3.4).

Встановлено середньої сили позитивний кореляційний зв'язок між ФК ХСН і рівнем СРБ ( $p < 0,01$ ,  $r = 0,47$ ).

Таблиця 3.5

#### Значення С-реактивного білку у пацієнтів основної і контрольної групи

	Основна група		Контрольна група	
	II	III	II	III
Функціональний клас хронічної серцевої недостатності				
С-реактивний білок (мг/л)	$3,1 \pm 0,06$	$4,2 \pm 0,05$	$2,7 \pm 0,07^{**}$	$3,6 \pm 0,06^{**}$

Примітки:

1. \*\* - вірогідність ( $p < 0,01$ ) показників основної і контрольної групи

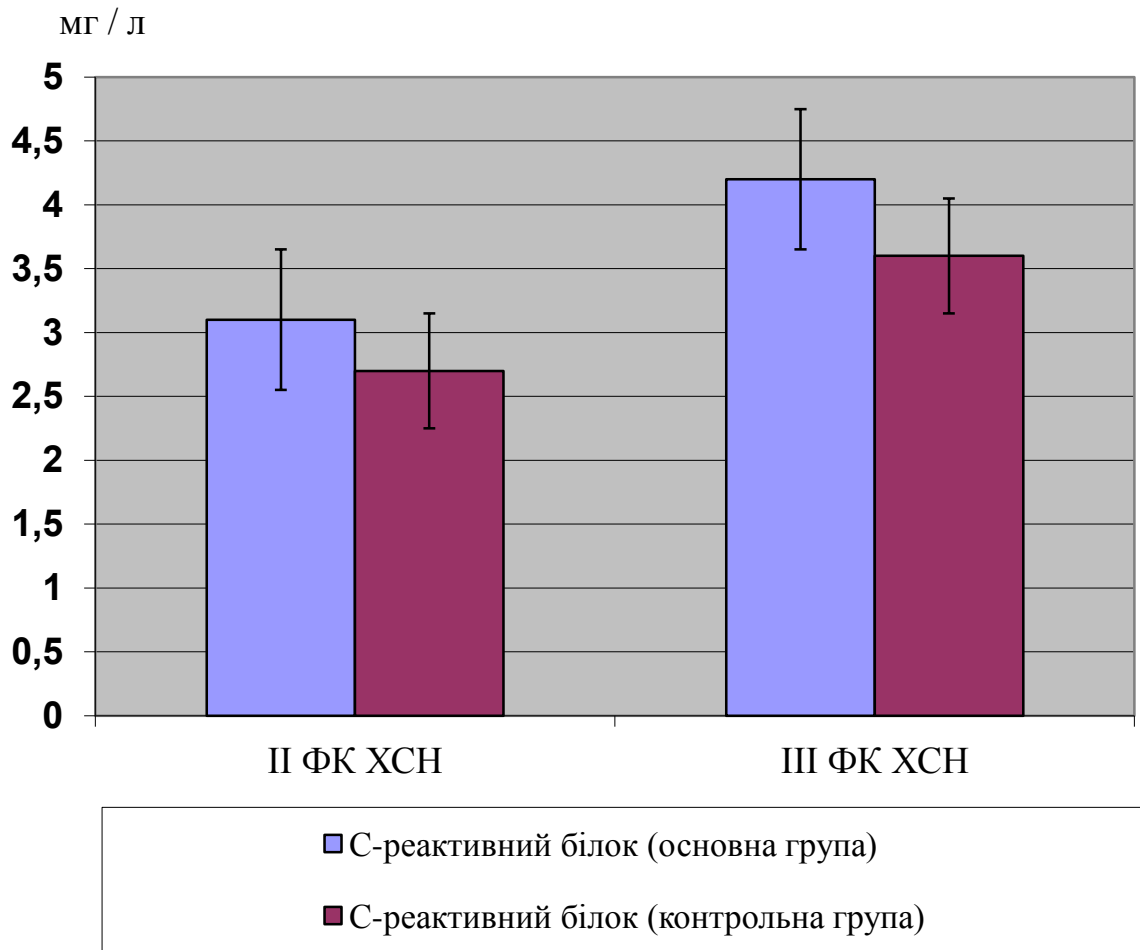


Рис. 3.4. Значення С-реактивного білку у пацієнтів основної і контрольної груп

Таким чином, порушення систолічної і діастолічної функції серця пов'язане із запальним процесом, що підтверджено встановленим середньої сили позитивний кореляційний зв'язок між ФК ХСН і рівнем СРБ ( $p < 0,01$ ,  $r = 0,47$ ).

### 3.4. Аналіз показників ехокардіоскопії

Результати досліджень показують, що усі особи із ЦД II типу й АГ мали ХСН. Більшість із них мали II ФК ХСН. Кількість хворих із III ФК ХСН була більшою на 20 % у пацієнтів основної групи, ніж у пацієнтів групи контролю (табл. 3.6, рис. 3.5, рис. 3.6).

Таблиця 3.6

#### Функціональний клас хронічної серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет II типу і артеріальну гіпертензію

Функціональний клас хронічної серцевої недостатності	Основна група, n = 50	Контрольна група, n = 25
II	32 (64 %)	21 (84 %)
III	18 (36 %)	4 (16 %)

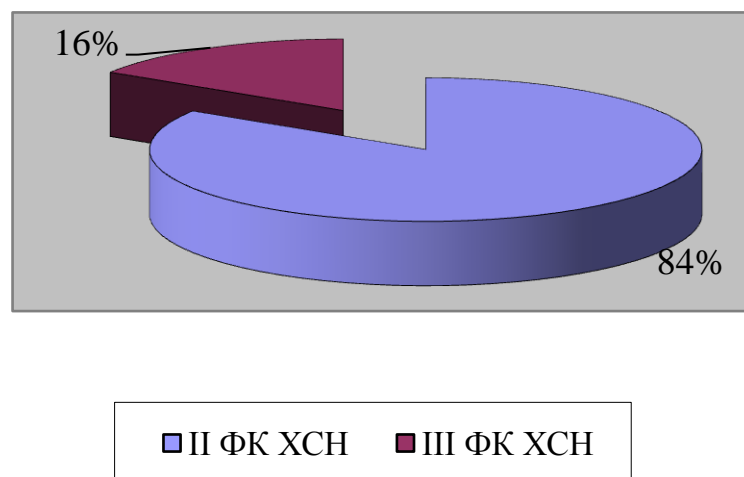


Рис. 3.5. Функціональний клас хронічної серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом II типу і артеріальною гіпертензією

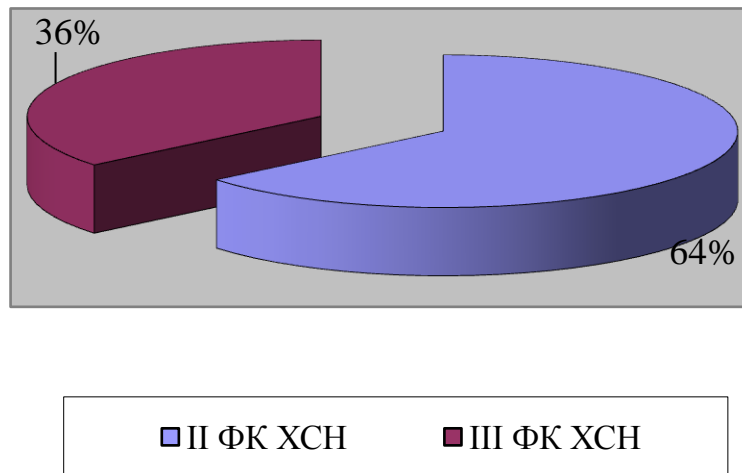


Рис. 3.6. Функціональний клас хронічної серцевої недостатності у пацієнтів із артеріальною гіпертензією

Для оцінки структурно-функціонального стану міокарду пацієнтам було проведено ЕХОКС, результати якої наведені в табл. 3.7.

Таблиця 3.7

**Дані ехокардіоскопії у пацієнтів основної і контрольної групи**

	I група	II група	норма
Кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка (см)	5,71 ± 0,07	5,43 ± 0,1*	3,5 – 5,5
Кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка (см)	4,19 ± 0,05	3,88 ± 0,1**	2,3 – 3,8
Фракція викиду (%)	52,05 ± 0,2	52,47 ± 0,006*	> 55
Ліве передсердя (см)	4,08 ± 0,1	3,82 ± 0,006*	2,0 – 3,8
Товщина задньої стінки лівого шлуночка (см)	1,28 ± 0,03	1,26 ± 0,05	0,6 – 1,1
Товщина міжшлуночкової перетинки (см)	1,07 ± 0,007	1,04 ± 0,06**	0,6 – 1,0

Примітки:

- \* - вірогідність ( $p < 0,05$ ) показників основної і контрольної групи
- \*\* - вірогідність ( $p < 0,01$ ) показників основної і контрольної групи

У пацієнтів основної групи відмічається збільшення КДР і КСР ЛШ, що свідчить про перевантаження об'ємом ЛШ і розвиток систолічної СН. Збільшення ЛП опосередковано свідчить про порушення діастолічної функції міокарду ЛШ. Збільшення ТЗСТЛШ і ТМШП свідчить про гіпертрофію ЛШ і розвиток, у першу чергу діастолічної СН.

У пацієнтів контрольної групи також наявні зміни систолічної і діастолічної функції ЛШ, але вони менш виражені, ніж в осіб основної групи (табл. 3.8, рис. 3.7).

Існує середньої сили негативний кореляційний зв'язок між ФВ ЛШ і ФК ХСН ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,35$ ).

Таблиця 3.8

**Фракція викиду лівого шлуночка у пацієнтів основної і контрольної групи**

	Основна група, n = 50		Контрольна група, n = 50	
%	II ФК ХСН	III ФК ХСН	II ФК ХСН	III ФК ХСН
Фракція викиду	63,2 ± 3,65	40,91 ± 2,9	54,27 ± 2,45*	49,11 ± 1,6*

Примітки:

1. \* - вірогідність ( $p < 0,05$ ) показників основної і контрольної групи

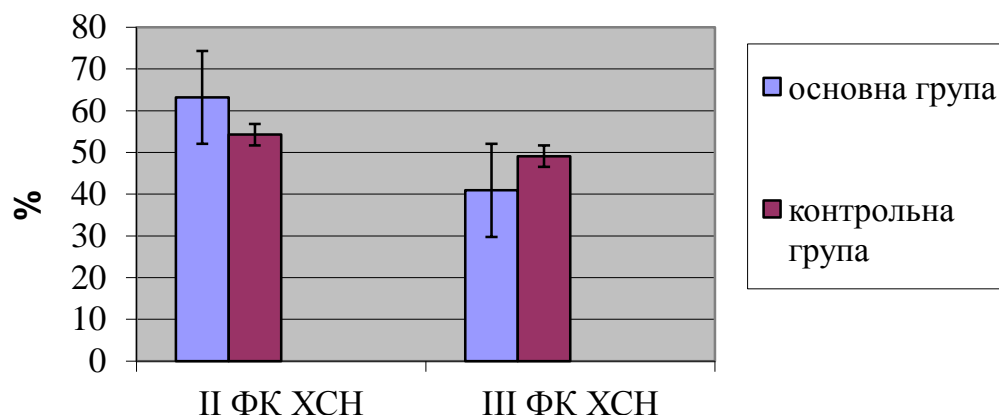


Рис. 3.7. Фракція викиду лівого шлуночка у пацієнтів I і II групи

Індекс маси міокарду у хворих основної групи більший, ніж у групі порівняння, що свідчить про більш виражену діастолічну серцеву недостатність ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.9, рис. 3.8).

Таблиця 3.9

**Індекс маси міокарду у пацієнтів основної і контрольної групи**

	Основна група	Контрольна група
Індекс маси міокарду (г/м <sup>2</sup> )	149,79±0,07	136,59±0,08**

Примітки:

1. \* - вірогідність ( $p < 0,05$ ) показників основної і контрольної групи
2. \*\* - вірогідність ( $p < 0,01$ ) показників основної і контрольної групи

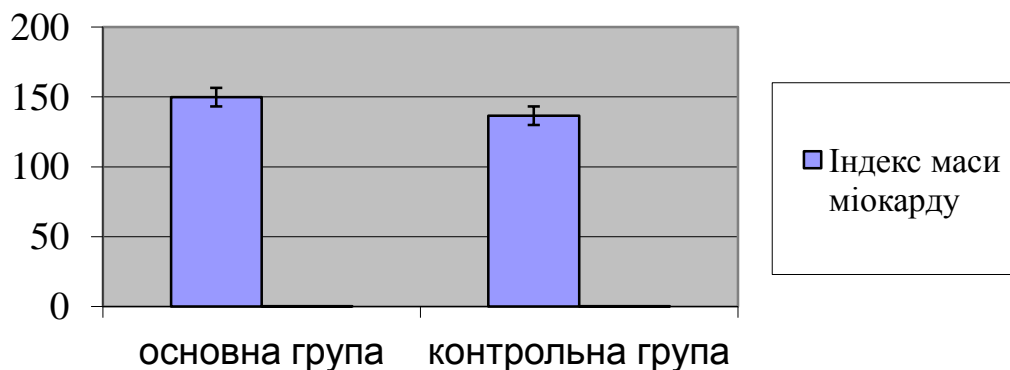


Рис. 3.8. Індекс маси міокарду у пацієнтів основної і контрольної групи

У всіх пацієнтів із діастолічною СН максимальна швидкість трансмітрального потоку у ранній фазі діастолі (хвиля E) була меншою за максимальну швидкість трансмітрального потоку у кінці діастолі, що співпадає з систолою передсердь (хвиля A).

Для хворих похилого віку на ЦД II типу та АГ найбільш характерною є змішана (сistolічна і діастолічна) СН, із однаковою частотою зустрічаються пацієнти з систолічною і діастолічною СН.

Для хворих похилого віку на АГ найбільш характерною є систолічна СН, яка зустрічається у два рази частіше ніж діастолічна (табл. 3.10, рис. 3.9, 3.10).

Таблиця 3.10

**Тип серцевої недостатності у пацієнтів основної і контрольної групи**

Серцева недостатність	Основна група	Контрольна група
діастолічна	6 (30 %)	6 (30 %)
систолічна	6 (30 %)	13 (65 %)
змішана	8 (40 %)	1 (5 %)

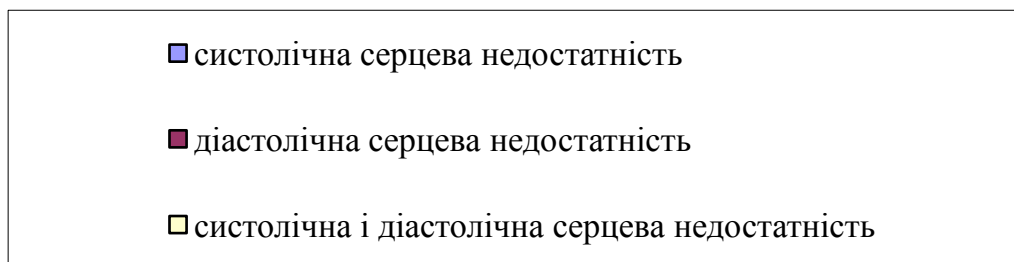
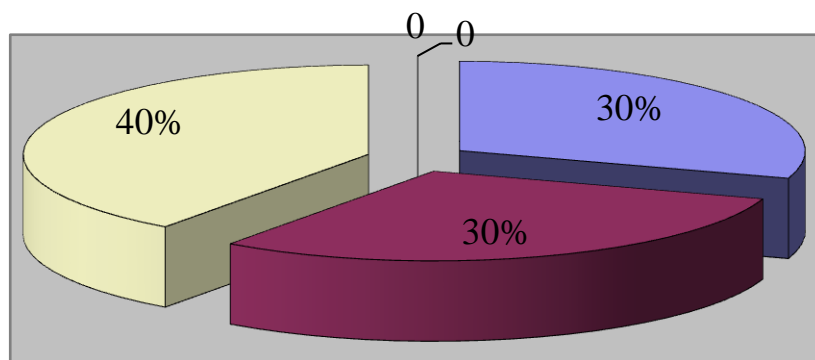


Рис. 3.9. Тип серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом II типу і артеріальною гіпертензією

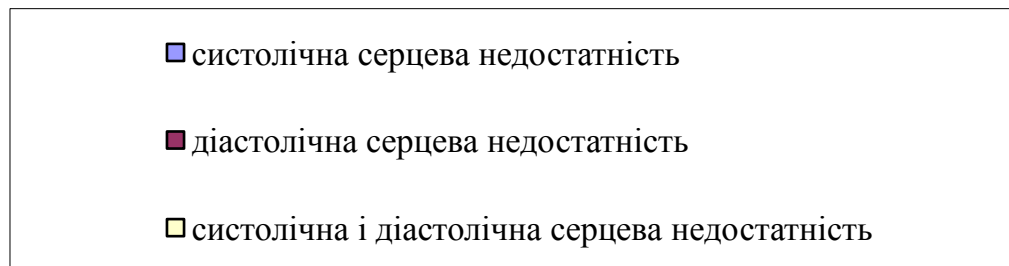
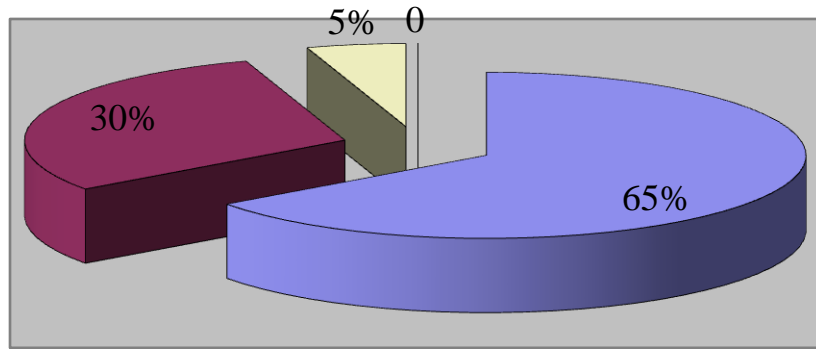


Рис. 3.10. Тип серцевої недостатності у пацієнтів із артеріальною гіпертензією

Встановлено середньої сили негативний кореляційний зв'язок між ФВ ЛШ і ФК ХСН ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,35$ ).

Отже, ХСН у хворих на ЦД II типу й АГ супроводжується порушенням діастолічної і систолічної функції міокарда.



## РОЗДІЛ 4

### ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ В ОСІБ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ІІ ТИПУ Й АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

4.1. Динаміка показників вуглеводного обміну під впливом лікування метформіном

Пацієнтам І групи із легким ступенем тяжкості ЦД була призначена дієтотерапія. Решта хворих на ЦД ІІ типу отримували метформін в якості цукрознижуючої терапії. Під впливом проведеного лікування протягом року спостерігалось зниження рівня глюкози натще на 13,09 %, а постпрандіальної глікемії на 15,88 % (табл. 4.1, рис. 4.1).

*Таблиця 4.1*

#### Динаміка показників вуглеводного обміну під впливом лікування

Показник (ммоль/л)	Основна група, n = 50		Контрольна група, n = 25
	до лікування	Після лікування	
Глікемія натще	7,03 ± 0,27	6,11±0,24*	4,62±0,17**
Постпрандіальна глікемія	10,83 ±0,51	9,11±0,38**	

Примітки:

- \* - вірогідність ( $p < 0,05$ ) показників основної і контрольної групи
- \*\* - вірогідність ( $p < 0,01$ ) показників основної і контрольної групи

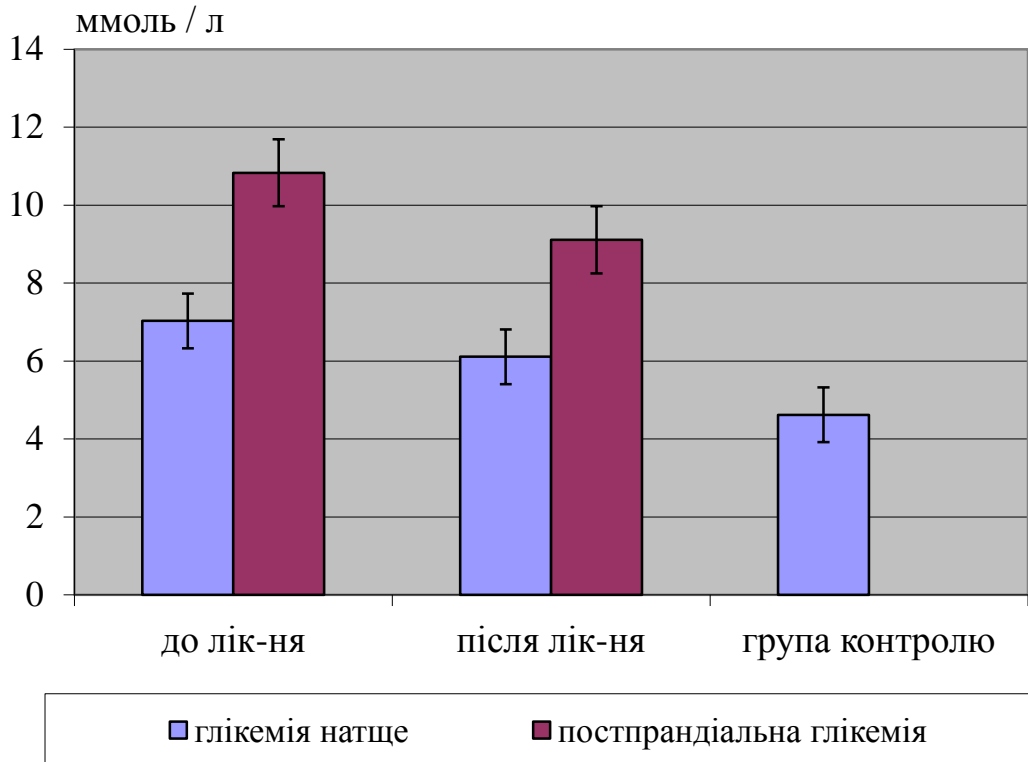


Рис. 4.1. Динаміка показників вуглеводного обміну під впливом лікування

Дані результати доводять, що застосування метформіну в якості цукрознижуючої терапії в осіб похилого і старечого віку із ЦД II типу й АГ, які мають ХСН, ожиріння і надмірну вагу є ефективним.

4.2. Динаміка показників ліпідного обміну під впливом лікування аторвастатином.

Після призначення аторвастатину у пацієнтів I і II групи хворих відбулося зниження ХС на 4,43% і 5,6%, ТГ на 9% і 8,46%, ЛПДНЩ на 12,77% і 9,46%, ЛПНЩ на 5,75 і 5,23%, підвищення ЛПВЩ на 14% і 16,35% відповідно (табл. 4.2, рис. 4.2).

Таблиця 4.2

## Динаміка показників ліпідного обміну під впливом лікування

Показник (ммоль/л)	Основна група, n = 50		Контрольна група, n = 25	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Холестерин	5,42±0,2	5,18±0,18	5,36±0,27**	5,06±0,25**
Тригліцериди	2±0,12	1,82±0,12	1,3±0,1**	1,19±0,09**
Ліпопротеїди високої щільності	1±0,02	1,14±0,02	1,04± 0,04	1,21±0,03**
Ліпопротеїди дуже низької щільності	0,94±0,06	0,82±0,06	0,74±0,05*	0,67±0,04*
Ліпопротеїди низької щільності	4,35±0,11	4,1±0,11	4,21±0,19*	3,99±0,16

Примітки:

1. \* - вірогідність ( $p < 0,05$ ) показників основної і контрольної групи
2. \*\* - вірогідність ( $p < 0,01$ ) показників основної і контрольної групи

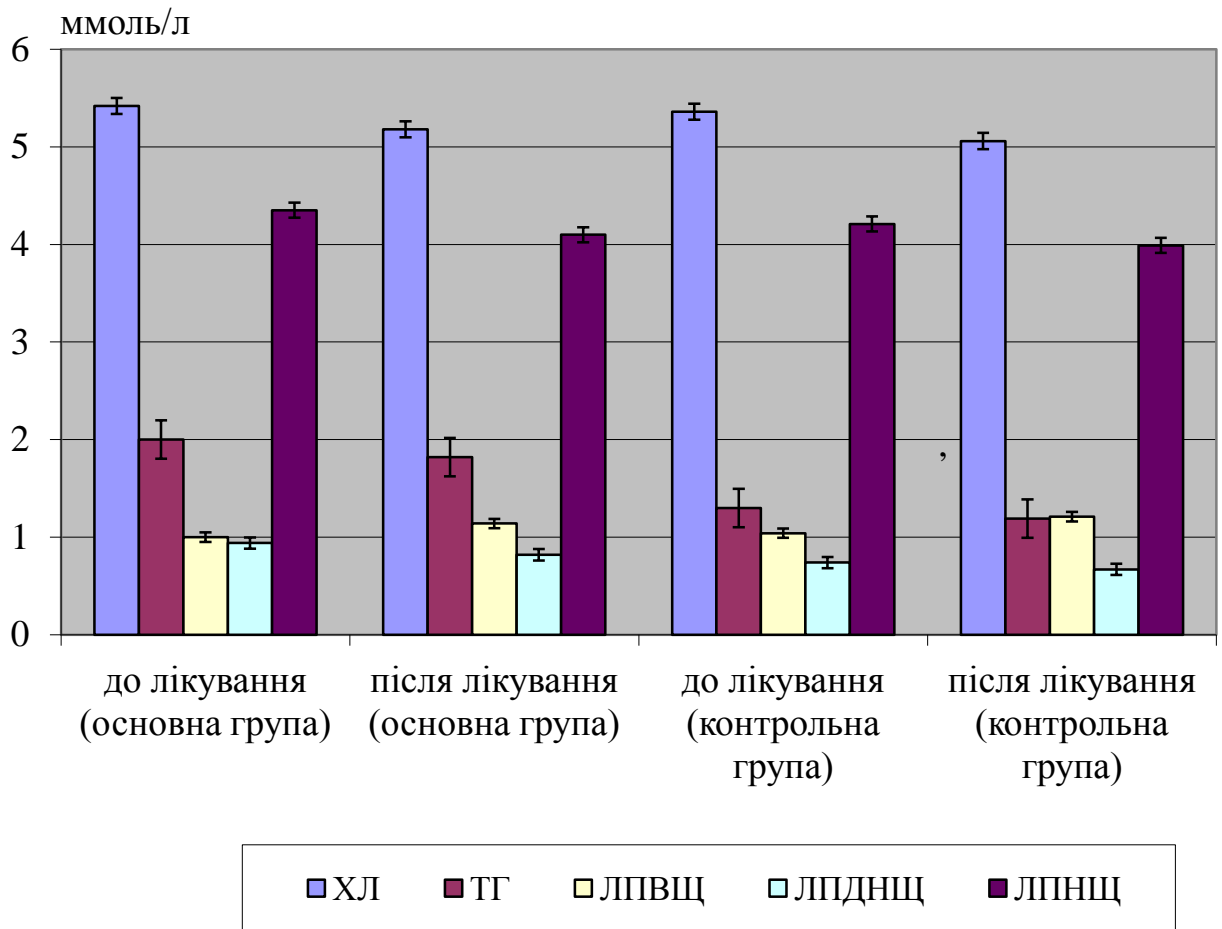


Рис. 4.2. Динаміка показників ліпідного обміну під впливом лікування

Висновок: під впливом лікування аторвастатином відбулося зниження атерогенних і підвищення антиатерогенних ліпопротеїдів у пацієнтів із ЦД II типу й АГ, що мають ХСН, ожиріння, дисліпідемії.

#### 4.3. Динаміка артеріального тиску під впливом лікування

Після вживання комбінованої антигіпертензивної терапії у пацієнтів із ЦД II типу та АГ спостерігалось зниження систолічного АТ на 8,49 % та діастолічного на 11,62 % , із АГ - відповідно на 11,24 % та 12,91 % (табл. 4.3, рис. 4.3).

### Динаміка артеріального тиску під впливом лікування

Артеріальний тиск (мм рт .ст.)	Основна група, n = 50		Контрольна група, n = 25	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
систоличний	180,3±2,77	165±1,5	169±4,37 *	150±1,2**
діастолічний	104,1±1,67	92±3,7	97,6±1,2**	85±0,07

Примітки:

1. \* - вірогідність ( $p < 0,05$ ) показників основної і контрольної групи
2. \*\* - вірогідність ( $p < 0,01$ ) показників основної і контрольної групи

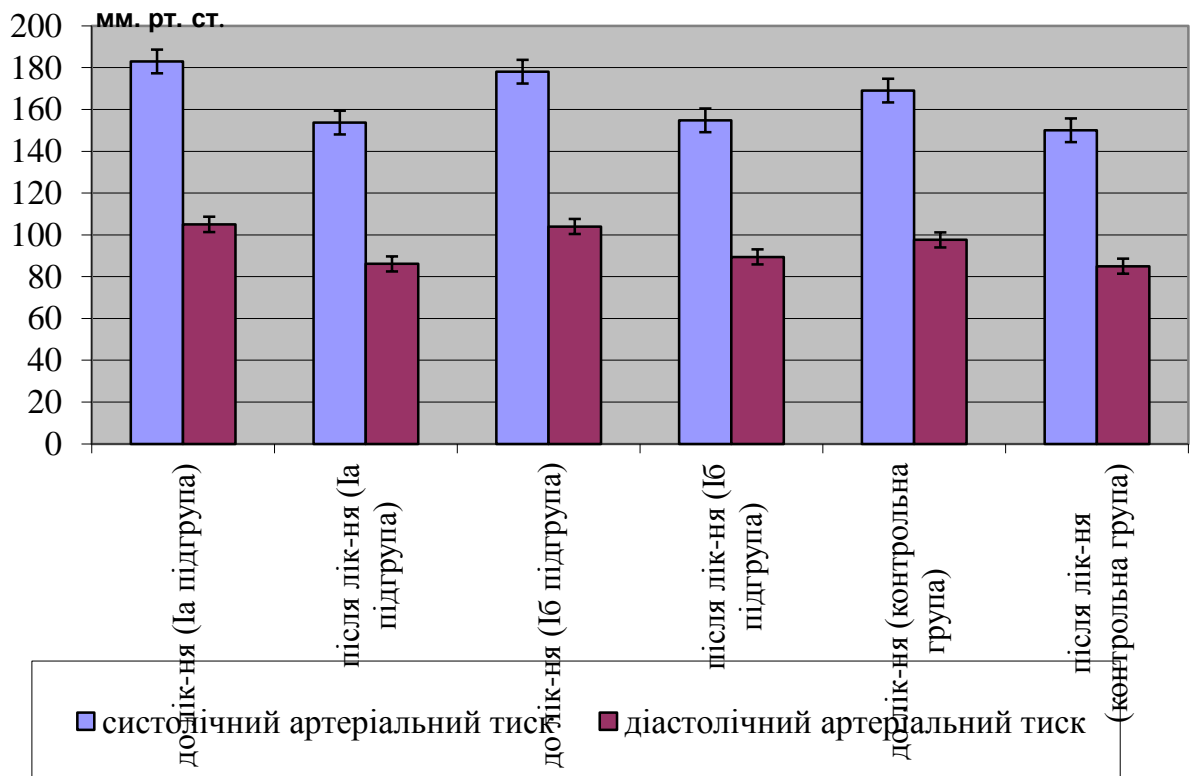


Рис. 4.3. Динаміка артеріального тиску під впливом лікування

У пацієнтів Ia підгрупи спостерігається зниження систолічного артеріального тиску на 16 %, діастолічного – на 18 %, Ib – на 13 % і 14 % відповідно.

Отже, антигіпертензивна терапія периндоприлом і індапамідом є ефективнішою ніж терапія еналаприлом і гідрохлортіазидом ( $p < 0,01$ ).

#### 4.4. Кардіопротекторний вплив периндоприлу та індапаміду

Під впливом лікування периндоприлом та індапамідом у пацієнтів Іа підгрупи відбулося зниження ІММЛШ на 18 %, контрольної – на 20 %. У хворих Іб підгрупи, які отримували лікування еналаприлом і гідрохлортіазидом спостерігалось зменшення ІММЛШ на 13 % (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

### Кардіопротекторний вплив ноліпрелу

	Основна група				Контрольна група (n = 25)	
	Іа підгрупа (n = 25)		Іб підгрупа (n = 25)		До лік-ння	Після лік-ння
	до лік-ння	Після лік-ння	До лік-ння	Після лік-ння		
Індекс маси міокарду (г/м <sup>2</sup> )	151,25 ± 0,09	124,03 ± 0,6*	149,12 ± 0,2	129,73 ± 0,08*	136,5 ± 0,08	109,27 ± 0,7*

Примітки:

\* - вірогідність відмінності ( $p < 0,001$ ) показників основної і контрольної групи

Отже, режим комбінованої антигіпертензивної терапії периндоприлом та індапамідом дозволяє досягти більш вираженого ефекту по відношенню до регресу ІММЛШ ніж терапія еналаприлом і гідрохлортіазидом ( $p < 0,001$ ).

## РОЗДІЛ 5

## АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

З кожним роком зростає кількість осіб із ЦД II типу. У 1995р. у світі нараховувалося 114,8 млн. хворих на ЦД II типу, у 2000р. - 146,8 млн., у 2001р. – 154 млн., у 2008р – 246 млн. У 2030р. прогнозується збільшення кількості пацієнтів до 350 млн. [62].

Серед хворих на ЦД АГ має місце у 80 % випадків [45]. Співіснування двох взаємозв'язаних патологій – АГ і ЦД II типу являється основною причиною смертності хворих від ССУ [61].

Підвищення на 50 % ризику розвитку ССУ при ЦД II типу пояснюється більшою частотою традиційних факторів ризику в осіб з вказаною патологією [33].

Дисліпідемія відіграє важливу роль у патогенезі ожиріння, АГ, які мають місце в обстежених нами хворих на ЦД II типу похилого і старечого віку.

У нашому дослідженні у половини пацієнтів із ЦД II типу й АГ була виявлена комбінована дисліпідемія, у 30 % хворих – дисліпідемія, що характеризується підвищенням ЛПНЩ і зменшенням ЛПВЩ. У пацієнтів із третьою стадією АГ, які мають в анамнезі інфаркти міокарду та головного мозку у більшості випадків зустрічається комбінована дисліпідемія та дисліпідемія, що характеризується підвищенням ХС ЛПНЩ і зменшенням ХС ЛПВЩ. Отже, ці два види дисліпідемій є найбільш несприятливими для осіб похилого і старечого віку із ЦД II типу і АГ. Класичний варіант дисліпідемії для ЦД II типу ( $\uparrow$ ТГ,  $\downarrow$ ЛПВЩ) мали лише 10 % пацієнтів.

Для оцінки розповсюженості атерогенних форм порушень ліпідного спектру у хворих на ЦД II типу були вибрані 165 пацієнтів, які спостерігалися у клініці ендокринології ММА ім. Сеченова протягом 6 місяців [11]. Комбінована дисліпідемія була виявлена у 42,4 % пацієнтів. На другому місці знаходиться друге і по клінічній значимості підвищення

рівня ХС ЛПНЩ зі зниженням ХС ЛПВЩ, що виявляється у 15,1 % пацієнтів. У 9,1 % пацієнтів підвищення рівня ХС ЛПНЩ поєднувалось із підвищенням рівня ТГ, тоді як у 12,7 % пацієнтів відмічалось ізольоване підвищення рівня ХС ЛПНЩ. Класичний варіант дисліпідемії для ЦД II типу – підвищення ТГ і зниження рівня ХС ЛПВЩ був виявлений лише у 12,7 % пацієнтів. Більшість пацієнтів мали високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень [28-31,33-37].

Патогенетичний зв'язок абдомінального ожиріння і ССЗ достатньо чіткий: ступінь вираженості коронарного атеросклерозу, частота інфарктів міокарду та інсультів в осіб із надмірною вагою тіла реєструються значно частіше, ніж в осіб із нормальною вагою [35].

Залежність між ожирінням та АГ була документально підтверджена у Фрамінгемському дослідженні, яке показало, що по мірі збільшення ІМТ значно збільшувалася поширеність АГ у різних вікових групах населення [59].

У проведеному нами дослідженні у 12 % пацієнтів із ЦД II типу і АГ відмічалася нормальна вага, решта осіб мали надмірну вагу і ожиріння. Причому надмірна вага і перший ступінь ожиріння найчастіше зустрічаються в осіб старечого і похилого віку із ЦД II типу і АГ.

ХСН у хворих на ЦД II типу й АГ супроводжується порушенням діастолічної і систолічної функції міокарда. У проведеному нами дослідженні встановлено середньої сили негативний кореляційний зв'язок між ФВ ЛШ і ФК ХСН ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,35$ ), середньої сили позитивний кореляційний зв'язок між ФК ХСН і рівнем СРБ ( $p < 0,01$ ,  $r = 0,47$ ).

У пацієнтів із ХСН виявлена участь запальних реакцій у патогенезі СН. Встановлений зв'язок медіаторів запалення (зокрема СРБ) із вираженістю СН. У пацієнтів з ІХС виявлена пряма кореляція ФК ХСН з рівнем СРБ ( $p = 0,72$ ) і зворотня – з ФВ ЛШ ( $p = -0,49$ ) [38].



Лікування пацієнтів із ЦД II типу й АГ повинно бути комплексним і включати нормалізацію глікемічного і ліпідного спектру крові, корекцію рівня АТ, атерогенної дисліпідемії [59, 60].

У нашому дослідженні під впливом лікування метформіном спостерігалось зниження глюкози натще на 13,09 %, а постпрандіальної глікемії на 15,88 % .

У великих дослідженнях, зокрема UKPDS, та при проведенні метааналізів було доведено більш сприятливий вплив на перебіг діабету та його судинних ускладнень метформіну порівняно із представниками інших груп, перш за все похідними сульфонілсечовини, з огляду на цукрознижуючу активність [102].

Під впливом лікування аторвастатином у дозі 20 мг на ніч пацієнтів похилого і старечого віку із ЦД II типу і АГ, які мали ХСН відбулося зниження атерогенних і підвищення антиатерогенних ліпопротеїдів.

При лікуванні аторвастатином хворих на ЦД II типу через три місяці відмічено зниження рівнів загального ХС із 6,41 до 4,76 ммоль/л, ХС ЛПНЩ із 4,19 до 1,87 ммоль/л, ТГ із 2,69 до 1,62 ммоль/л, апоВ із 1,64 до 1,13 мг/дл і підвищення ХС ЛПВЩ із 0,99 до 1,21 ммоль/л [11].

Стратегія профілактики, яка передбачає більш широке використання антигіпертензивної терапії і покращання контролю АТ, могла б привести до суттєвого зменшення ризику розвитку макро- і мікросудинних ускладнень ЦД [62].

Сучасним пріоритетним напрямком у лікуванні хворих з АГ і ЦД II типу є застосування комбінованої антигіпертензивної терапії. Однією з найбільш раціональних і широко використовуваних є комбінація іАПФ і діуретика [38].

Основною концепцією антигіпертензивної терапії є органопротекція. Якщо говорити про серце як про орган-мішень, то наслідками негативного впливу на нього є гіпертрофія міокарду ЛШ, різноманітні варіанти

ремоделювання, що і підвищує ризик розвитку ССУ. Саме тому важливим є дослідження впливу комбінованої антигіпертензивної терапії периндоприлом та індапамідом на регрес гіпертрофії лівого шлуночку ЛШ [37,38].

У нашому дослідженні під впливом лікування периндоприлом та індапамідом у пацієнтів Іа підгрупи відбулося зниження ІММЛШ на 18 %, контрольної – на 20 %. У хворих Іб підгрупи, які отримували лікування еналаприлом і гідрохлортіазидом спостерігалось зменшення ІММЛШ на 13 % .

Слід зауважити, що результати, отримані у дослідженні ADVANCE, указують на те, що широке застосування фіксованої комбінації периндоприлу та індапаміду для великої кількості людей із діабетом зменшує ризик смерті та мікро- і макросудинних ускладнень незалежно від вихідного рівня АТ або супутньої терапії, яка звичайно сьогодні застосовується у пацієнтів із ЦД II типу [62].

## ВИСНОВКИ:

1. Надмірна вага і перший ступінь ожиріння найчастіше (32 % випадків) зустрічаються в осіб похилого та старечого віку із цукровим діабетом II типу й артеріальною гіпертензією, із однаковою частотою відмічається нормальна вага, II і III ступінь ожиріння (12 % випадків).

2. У половини пацієнтів із цукровим діабетом II типу й артеріальною гіпертензією була виявлена комбінована дисліпідемія, Класичний варіант дисліпідемії для цукрового діабету II типу мали лише 10 % пацієнтів.

3. Порушення систолічної і діастолічної функції серця пов'язане із запальним процесом, що підтверджено встановленим середньої сили позитивний кореляційний зв'язок між функціональним класом хронічної серцевої недостатності і рівнем С-реактивного білку ( $p < 0,01$ ,  $r = 0,47$ ).

4. Індекс маси міокарду у хворих I групи більший, ніж у II групі, що свідчить про більш виражену діастолічну серцеву недостатність. Окрім того, існує середньої сили негативний кореляційний зв'язок між фракцією викиду лівого шлуночка і функціональним класом хронічної серцевої недостатності ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,35$ ).

5. Під впливом лікування метформіном спостерігалось зниження глюкози натще на 13,09 %, а постпрандіальної глікемії на 15,88 %. аторвастатином – зниження атерогенних і підвищення антиатерогенних ліпопротеїдів.

6. Під впливом терапії периндоприлом і індапамідом відбувається достовірно більше зниження артеріального тиску у порівнянні з терапією еналаприлом і гідрохлортіазидом ( $p < 0,01$ ).

7. Режим комбінованої антигіпертензивної терапії периндоприлом і індапамідом у хворих на артеріальну гіпертензію і цукровий діабет II типу із гіпертрофією міокарду лівого шлуночку дозволяє досягти більш вираженого ефекту по відношенню до регресу індексу маси міокарду лівого шлуночку ( $p < 0,001$ ) ніж терапія еналаприлом і гідрохлортіазидом.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ :**

1. Рекомендовано визначення базального рівня С-реактивного білку як маркера запалення при хронічній серцевій недостатності, бо він є предиктором розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із цукровим діабетом II типу.

2. Рекомендовано проведення ехокардіоскопії для оцінки структурно-функціональних особливостей міокарду лівого шлуночку.

3. Рекомендовано застосування фіксованої комбінації периндоприлу (4-8 мг) й індапаміду (1,25-2,5 мг) один раз на добу зранку перед сніданком для покращення у першу чергу діастолічної функції ЛШ і прийом карведилолу (12,5-25 мг) два рази на день для покращення систолічної функції ЛШ пацієнтам похилого і старечого віку із ЦД II типу й АГ, які мають ХСН

4. Рекомендовано застосування аторвастатину (10-20 мг) на ніч у пацієнтів похилого і старечого віку із цукровим діабетом II типу й артеріальною гіпертензією для покращення показників ліпідного обміну.

5. Рекомендовано дотримання дієти (при легкому ступеню тяжкості цукрового діабету) і прийом метформіну (500 мг) 3-4 рази на день під час їжі (середній ступінь тяжкості) для зниження рівня глюкози натще і постпрандіальної глікемії.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Азизов В. А. Анализ взаимосвязей между липидным спектром и другими клинико-лабораторными показателями при сахарном диабете 2го типа и артериальной гипертензии у женщин / В. А. Азизов, В. А. Мирзазаде // Кардиология. - 2007. - № 2. – С. 39-40.
2. Амбросова Т. М. Роль гіперінсулінемії у формуванні порушень адипокінового профілю у хворих з АГ та надмірною вагою тіла і ожирінням / Т. М. Амбросова // Серце і судини. – 2010. - № 3. – С. 14-15.
3. Амосова Х. М. Вплив аторвастатину на толерантність до фізичного навантаження, ендотеліальну функцію і показники системного запалення у хворих з гемодинамічно незначущим атеросклерозом коронарних артерій серця / Х. М. Амосова, О. Т. Стременюк // Серце і судини. – 2010. - № 2. – С. 23-27.
4. Амосова Х. М. Резистентная артериальная гипертензия и метаболический синдром / Х. М. Амосова // Артеріальна гіпертензія. – 2010. - № 1(9) – С. 4-9.
5. Арутюнов Г. П. Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса / Г. П. Арутюнов // Сердце. - 2004. – № 1. - С. 36-40.
6. Аскеров М. М. Уровень гликемии у больных сахарным диабетом 2го типа при наличии или отсутствии артериальной гипертензии / М. М. Аскеров // Международный медицинский журнал. – 2009. - № 2. – С. 96-97.
7. Белая Н. В. Роль трансформирующего фактора роста-б1 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 в формировании структурных изменений миокарда при артериальной гипертензии / Н. В. Белая // Лабораторная диагностика. – 2005. - № 3. – С. 9-12.
8. Березин А. Е. Кардиоваскулярный риск и адекватный контроль над гликемией у пациентов с сахарным диабетом 2го типа: достижения,

разочарования, перспективы / А. Е. Березин. – Запорожье : Клиническая практика, 2007. – 10 с.

9. Вельков В. В. Лечение артериальной гипертензии / В. В. Вельков // Коммерческая биотехнология. – 2006. - № 2. – С. 2-4.

10. Главацкий А. Н. Редукция кардиоваскулярного ремоделирования и тромбоцитарной активации у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2го типа в процессе терапии блокаторами ренин-ангиотензиновой системы / А. Н. Главацкий // Український медичний часопис. – 2008. - № 4. – С. 59-62.

11. Глинкина И. В. Сравнительная эффективность влияния компенсации углеводного обмена и терапии аторвастатином на липидный обмен и С-реактивный белок при сахарном диабете 2го типа / И. В. Глинкина, А. В. Зилов А.В. // Терапевтический архив. – 2008. - № 12. - С. 17-32.

12. Гогин Е. Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения / Е. Е. Гогин, Г. Е. Гогин . – М. : Ньюдиамед, 2006 . – 254с.

13. Дедов И. И. Лечение сахарного диабета / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. – М. : Сахарный диабет, 2003. – 35с.

14. Дедов И. И. Лечение сахарного диабета и артериальной гипертензии / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. – М. : Сахарный диабет и артериальная гипертензия, 2006. – 56 с.

15. Джанашия П. Х. Варианты коррекции нарушений липидного обмена у больных сахарным диабетом 2го типа / П. Х. Джанашия, Е. Ю. Мирина // Практикующему эндокринологу. – 2008. - № 5. – С. 57-60.

16. Зубкова С. Т. Спироприл в лечении артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом 2го типа без нарушения функции почек / С. Т. Зубкова, А. С. Ефимов // Український кардіологічний журнал. – 2007. - № 1. – С. 49-55.

17. Зубкова Т. С. Пути оптимизации лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом / Т. С. Зубкова // Здоров'я України. – 2007. - № 12. – С. 32-33.

18. Карпов Ю. А. Артериальная гипертензия у лиц старше 80 лет: проблема может быть успешно решена / Ю. А. Карпов // Кардиология. – 2008. - № 11. – С. 69-73.

19. Катеренчук В. І. Найтиповіші помилки в діагностиці і лікуванні цукрового діабету типу 2 / В. І. Катеренчук // Внутрішня медицина. – 2008. - № 1. – С. 43-44.

20. Ковалева О. Н., Плазменное содержание неспецифических факторов роста, оксида азота и маркеров фиброза миокарда и формирования гипертензивного сердца / О. Н. Ковалева, О. А. Нижегородцева. – К. : Матеріали міжнародного форуму «Кардіологія вчора, сьогодні, завтра», 2006. - С. 76-81.

21. Коваль С. Н. Небиволол в лечении больных с гипертонической болезнью и сопутствующим абдоминальным ожирением / С. Н. Коваль, О. В. Мысниченко // Український кардіологічний журнал. – 2008. - № 5. – С. 65-71.

22. Коломиец В. В. Антигипертензивные и органопротективные эффекты ингибиторов АПФ / В. В. Коломиец // Мистецтво лікування. – 2007. - № 2. – С. 30-32.

23. Кравчун Н. О. Особенности антигипертензивной терапии у больных на цукровий діабет 2го типу з метаболічним синдромом та її вплив на розвиток серцево-судинних ускладнень / Н. О. Кравчун, Т. С. Гринченко // Международный эндокринологический журнал. – 2008. - № 4. – С. 5-10.

24. Кравчун Н. О. Особенности формирования серцево-судинних ускладнень цукрового діабету 2го типу у хворих з різними проявами метаболічного синдрому та їх фармакологічна корекція : автореф. дис. на

здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : спец. 14.01.14 “Терапія“ / Кравчун Нонна Олександрівна ; Харк. нац. мед. ун-т. - Х., 2007. – с.323.

25. Кравчун П. Г. Иммуновоспалительные и нейрогормональные механизмы развития сердечной недостаточности на фоне СД 2 типа с компонентами метаболического синдрома: способы терапевтической коррекции / П. Г. Кравчун // Здоров'я України. – 2008. - № 11-1. – С. 72-73.

26. Кунцевич Г. И. Ультразвуковые методы исследования ветвей дуги аорты / Г. И. Кунцевич. – Минск : Аверэв, 2006. – 208с.

27. Лапчинская И. И. В центре внимания нефрологов диабетическая нефропатия. / И. И. Лапчинская // Здоров'я України XXI сторіччя. – 2004. - № 91 – С. 5-10. Режим доступа к газете: [http://www. Health-ua.com/articles/626.html](http://www.Health-ua.com/articles/626.html).2004

28. Леонова М. В. Гипотензивная, органопротективная и метаболическая эффективность спираприла у больных с артериальной гипертензией / М. В. Леонова, М. А. Демидова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2005. - № 2. – С. 4-8.

29. Маколкин В. И. Комбинации ингибитора АПФ и гидрохлортиазида; эффективность у больных с АГ / В. И. Маколкин // Ліки України. – 2010. – № 4. – С. 4-12.

30. Маколкин В. И. Новые возможности лечения сердечнососудистых заболеваний ингибиторами АПФ / В. И. Маколкин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. - № 4. – С. 66-70.

31. Мамедов М. Н. Метаболический синдром – больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения / М. Н. Мамедов. – М. : Метаболический синдром, – 2006. – 67 с.

32. Маньковский Б. Н. Метаболический синдром диктует лечебную тактику / Б. Н. Маньковский // Здоров'я України. – 2006. - № 23-24. – С. 156-157.



33. Маньковский Б. Н. Новые возможности достижения компенсации СД 2го типа: использование метода постоянного мониторингования гликемии / Б. Н. Маньковский // Ліки України. – 2010. - № 1. – С. 9-18.

34. Маньковский Б. Н. Профилактика сердечно - сосудистых заболеваний - залог качества жизни больных / Б. Н. Маньковский // Здоров'я України. – 2007. - № 10. – С. 1-4.

35. Маньковський Б. Н. Роль гіперглікемії в розвитку мікросудинних і кардіоваскулярних ускладнень ЦД / Б. Н. Маньковський // Ліки України. – 2010. - № 6. – С. 5-9.

36. Митченко Е. И. Эволюция метаболического синдрома / Е. И. Митченко // Здоров'я України. – 2007. - № 12. – С. 48-49.

37. Мишалов В. Г. Стратегии коррекции диабетической дислипидемии / В. Г. Мишалов // Серце і судини. – 2009. - № 3. – С. 92-93.

38. Морозова Т. Є. Кардіопротективні властивості антигіпертензивних лікарських засобів / Т. Є. Морозова // Лікуючий лікар. – 2009. - № 2. – С. 27-30.

39. Небиеридзе Д. В. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии / Д. В. Небиеридзе, Р. Г. Органов. - М. : Универсум Паблишинг, 2005. – 104с.

40. Недогода С. В. Тиазидосодержащие антигипертензивные комбинации: миссия выполнима / С. В. Недогода // Русский медицинский журнал. – 2009. - № 8. – С. 528-533.

41. Нетяженко В. З. Добовий профіль ліпідів та артеріального тиску у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 / В. З. Нетяженко, Т. Й. Мальчевська // Сімейна медицина. – 2007. - № 3. – С. 35.

42. Огороков А. Н. Метаболический синдром / А. Н. Огороков. – Москва : Диагностика болезней внутренних органов, 2006. – Т. 2 - 265 с.

43. Петров А. В. Влияние ожирения на качество жизни женщин, больных сахарным диабетом 2го типа / А. В. Петров // Международный эндокринологический журнал. – 2009. - № 2. – С. 28-31.

44. Петров А. В. Влияние ожирения на качество жизни женщин, больных сахарным диабетом 2го типа / А. В. Петров // Проблемы эндокринологии. – 2008. - № 5. – С. 10-20.

45. Радченко А. Д. Опыт применения витоприла у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией / А. Д. Радченко, Ю. Н. Сиренко // Український медичний часопис. – 2009. - № ¾. – С. 12-20.

46. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского кардиологического общества (ESC) // Новости медицины и фармации. — 2007. — № 229. — С. 30-128.

47. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник з гіпертензії. — 3-тє видання. — К., 2004. — 83 с.

48. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів // Український кардіологічний журнал. – 2009. – № 2. – С. 73-97.

49. Рудик Ю. С. ХСН і фармакогенетика: фокус на бета-адреноблокатор / Ю. С. Рудик // Серце і судини. – 2010. - № 3. – С. 6-12.

50. Савран Е. Н. Новые возможности в лечении артериальной гипертензии при метаболическом синдроме и сахарном диабете 2го типа / Е. Н. Савран // Ліки України. – 2002. - № 5. – С.39-43.

51. Сиренко Ю. Н. Лечение больных с артериальной гипертензией и СД 2-го типа // Клинические лекции по артериальной гипертензии. — 2007. — Вып. 1. — С. 1-3.

52. Скибчик В. А. Блокатори б-адренорецепторів: ризик чи профілактика ускладнень ЦД II типу? / В. А. Скибчик, Т. М. Соломенчук // Ліки України. – 2010. - № 6. – С. 5-14.

53. Старенькая И. Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией / И. Старенькая // Здоров'я України XXI сторіччя. – 2004. - № 94.- С.10 Режим доступа к газете : <http://www.health-ua.com/articles/650.html>.

54. Ткачева О. Н. Изучение эффектов комбинации рамиприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2го типа / О. Н. Ткачева, А. В. Барабашкина // Кардиология. – 2009. - № 5. – С. 40-47.

55. Цветкова О. А. Эффективность и безопасность лизиноприла / О. А. Цветкова // Здоров'я України. – 2007. - № 2. – С. 60-61.

56. Шальнова С. А. Новые рубежи в лечении артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом / С. А. Шальнова, О. В. Вихирева // Терапия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. – 2007. - № 6. – С. 98-102.

57. Шестакова М. В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: эпидемиология, патогенез и стандарты лечения / М. В. Шестакова. – М. : Consilium Medicum, 2001. - Т. 3 – Разд. 3 – С. 8-16.

58. Шестакова М. В. Ингибиторы АПФ при диабетической нефропатии: четверть века безупречной нефропротекции / М. В. Шестакова // Фарматека. – 2008. - № 19. – С. 12-25.

59. Шилов А. М. Ожирение и артериальная гипертензия / А. М. Шилов, А. С. Авшалумов, А. С. Галанова // Лечащий врач. – 2008. - № 2. – С. 8-12.

60. Шилов А. М. Патологические особенности артериальной гипертензии при ожирении: диагностика и принципы лечения /

А. М. Шилов, А. С. Авшалумов, В. Б. Марковский // Лечащий врач. – 2009. - № 2. – С. 9-12.

61. Шишкова В. Н. Диабетон МВ в лечении сахарного диабета 2-го типа / В. Н. Шишкова // Проблемы эндокринологии. – 2008. - № 3. – С. 47-50.

62. ADVANCE: рандомизированное контролируемое исследование. Группа исследователей ADVANCE. Влияние фиксированной комбинации периндоприла и индапамида на макро- и микрососудистые осложнения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // Український кардіологічний журнал. - 2007. - № 6. - С. 122–130.

63. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in diabetes // Diabetes Care. — 2006. - Vol. 29, Suppl. 1. — S4-S42.

64. American Diabetes association. Treatment of hypertension in adults with diabetes // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P.580 -582.

65. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Systolic blood pressure, diabetes and the risk of cardiovascular diseases in the Asia Pacific region // Hypertension. – 2007. - Vol. 25. – P. 1205-1213.

66. Bakris G. L. Метаболічні ефекти карведилолу на противагу метопрололу у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і гіпертензією / G. L. Bakris, V. Fonseca, R. E. Katholi // Медицина світу. – 2006. - № 2. – С. 139-144.

67. Beckett N. S. Treatment of hypertension in Patients 80 Years of Age or Older / N. S Beckett, R. Peters. - England : Medicine. – 2008. – P. 358.

68. Black H. R. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent heart attack trial. Metabolic and clinical outcomes in nondiabetic individuals with the metabolic syndrome assigned to chlorthalidone, amlodipine, or lisinopril as initial treatment for hypertension: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) / H. R Black, B. Davis // Diabetes care. – 2008. - № 2. – P. 353-360.

69. Bujak M. The role of TGF-beta signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling / M. Bujak, N.G. Frangogiannis // *Cardiovascular Results*. – 2007. – № 2. – P. 184-195.

70. Bulpitt C. J. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial / C. J Bulpitt, N. S. Beckett, J. Cooke // *Hypertens.* – 2003. - № 21. – P. 2409-2417.

71. Carella A. M. Antihypertensive Treatment with Beta- Blockers in the Metabolic Syndrome / A. M. Carella, G. Antonucci. – *A. : Current Diabetes Review*, 2010. – Vol. 234 – P. 167–172.

72. Centers for disease Control and prevention. Self –reported heart disease and stroke among adults with and without diabetes – United States, 1999-2001. - United States : *Morbidity Mortality Wkly. Rep*, – 2003. – Vol. 52 - P. 1065-1070.

73. Chen K. Transforming growth factor beta receptor endoglin is expressed in cardiac fibroblasts and modulates profibrinogenic actions of angiotensin II / K. Chen, J. L. Mehta. – *US. : Cirt. Results*, 2004. – Vol. 95(12) - P. 1167-1173.

74. Collins R. Heart Protection Study Collaborative Group / R. Collins, J. Armitage. – *US. : Lancet*, 2003. – Vol. 361 - P. 2005-2016.

75. Dehghan A. Genetic variation, C-reactive protein levels, and incidence of diabetes / A. Dehghan, I. Kardys. – *US. : Diabetes*, 2007. – Vol. 56 (3) – 872 p.

76. Delea T. E. Valsartan versus lisinopril or extended-release metoprolol in prevention cardiovascular and renal events in patients with hypertension / T. E. Delea, C. Taneja. – *US. : Health System Pharmasevtic*, 2007. – Vol. 64 (11) – P. 1187-1196.

77. Eberhard Standl. *Diabetes Atlas* / Standl Eberhard. - Fourth Edition. – Europe : European Heart House, 2009. – 500 p.

78. Torp – Pedersen C. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new on-set diabetes in patients with chronic heart failure data

from COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial) / C. Torp – Pedersen // Heart. – 2007. – № 93. - P. 968-973.

79. Einhorn P. T. The antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial heart failure validation study: diagnosis and prognosis / P. T. Einhorn, B. R. Davis, B. M. Massie // Heart. – 2007. - № 6. – P. 42-53.

80. Gaede P. Effect of a multifactor real on mortality in type 2 diabetes / P. Gaede // New English S. Medicine. – 2008. – № 358 (6). – P. 580-591.

81. Gilbert E.M., Landmark Studies: the Australia/New Zealand Heart Failure Collaborative Group Trial and the US Carvedilol Trials Program Am.J.Cardiol. – 2004. - vol.93(9), Suppl.1 – p.30-34.

82. Greager M. A. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy / M. A. Greager, T. F. Luscher. – UA. : Circulation, 2003. – Vol. 108 (12) – P. 1527-1532.

83. Greager M. A. Heart Disease and Stroke Statistics-2006 Update / M. A. Greager – Dallas : TX, 2006.

84. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology // European Heart Journal. - 2007. - Vol. 11. - P. 1-75.

85. Hirschl M. M. Effects of candesartan and lisinopril on the fibrinolytic system in hypertensive patients / M. M. Hirschl M.M, A. Bur // Clinical Hypertens. – 2007. - № 9 (6) – P. 430-435.

86. Hollander M. Incidence, risk, and case fatality of first ever stroke in the elderly population: the Rotterdam study / M. Hollander, P. J. Koudstaal // Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2003. - № 74. – P. 317 – 321.

87. International Diabetes federation. Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for type 2 diabetes / International Diabetes federation. – Brussels, - 2005.

88. Ignaro L. J. Role of nitric oxide in cardiovascular diseases //

5<sup>th</sup> International Meeting on Nitric Oxide “Nitric oxide and its role in cardiovascular diseases”. – Paris, 4-5 May, - 2007. - P. 6-8.

89. Izzo J. L. Hypertension Primer: The Essentials of High blood pressure: Basic Science, Population Science, and clinical management. From the Council on High Blood Pressure Research, American Heart Association. 4<sup>th</sup> edition. Lippincott Williams & Wilkins, Dallas, - 2007. - 640 p.

90. Kario K. Clinician’s Manual on Early Morning Risk Management in Hypertension / K. Kario // Science Press. – 2004. – P. 80.

91. Knudsen S. T. Pulse pressure lowering effect of dual blockade with candesartan and lisinopril vs. high dose ACE inhibition in hypertensive type 2 diabetic subjects: a CALM I., II study post-hoc analysis / S. T. Knudsen, N. H. Andersen // Hypertension. – 2008. - № 21(2) – P. 172-176.

92. Leask A. TGFbeta, cardiac fibroblasts, and the fibrotic response / A. Leask // Cardiovascular results. - 2007. - № 74. – P. 207-212.

93. Li X. Предгипертензия увеличивает риск развития атеросклероза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа независимо от других факторов / X. Li // Артериальная гипертензия. – 2010. - № 1(9) – С. 23-30.

94. Lloyd-Jones D. M. Narrative review: Assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease / D. M. Lloyd-Jones, K. Liu // International Medicine. – 2006. - № 145(1) – P. 35-42.

95. Malacco E. Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in comparison with lisinopril study. Comparison of valsartan 160mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril( PREVAIL) study / E. Malacco, M. Santonastaso // Clinical Ther. – 2004. - № 26(6). – P. 855-865.

96. Oates D. J. Blood pressure and survival in the oldest old / D. J. Oates , D. R. Berlowitz // Am Geriatr Soc. – 2007. - № 55, - P. 383-388.

97. Ong K. L. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States Adults 1999-2004 / K. L. Ong, B. M. Cheung // *Hypertension*. - 2007. – № 49. - P. 69-75.

98. Parcer M. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study) / M. Parcer, M. B. Fowler // *Circulation*. – 2002 - Vol. 106 – P. 2187-2194

99. Poldermans D. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension / D. Poldermans, R. Glazes // *Clinical Therapeutics*. - 2007. - № 29. – P. - 279-289.

100. Redon J. Cardio-metabolic effects of antihypertensive treatment // 5<sup>th</sup> International Meeting on Nitric Oxide “Nitric oxide and its role in cardiovascular diseases”. - Paris, 4-5 May, - 2007. - P. 34-36.

101. Ridker P. M. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial / P. M. Ridker // *Circulation*. – 2003. – № 108. – P. 2292.

102. Ryden L. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular disease: executive summary / L. Ryden, E. Standl // *European Heart Journal*. - 2007. - № 28. – P. 88-136.

103. Sherherd J. Intensive Lipid Lowering With Atorvastatin in Patients With Coronary Artery Disease, Diabetes, and Chronic Kidney Disease / J. Sherherd, J. P. Kastelein // *Mayo Clinic Proceedings*. - 2008. - Vol. 83 - P. 80-89.

104. Stolk R. P. Rationale and design of the AdRem study: Evaluation the effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on vascular retinal disorders in patients with type 2 diabetes mellitus / R. P. Stolk, J. R Vingerling // *Contemp. Clin. Trials*. – 2007. – Vol. 26 – P. 360-366.



105. The CAFÉ Investigators. Differential impact of blood pressure and clinic outcomes / The CAFÉ Investigators // *Circulation*. – 2006. - № 113. – P. 1213-1225.

106. The European Society of Hypertension and European Society of Cardiology. The Task Force for the management of the arterial hypertension. Guidelines for the management of arterial hypertension / European Society of Hypertension and European Society of Cardiology // *Hypertens*. – 2007. - № 25. – P. 1105-1187.

107. Toblli J. E. Reduced cardiac expression of plasminogen activator inhibitor 1 and transforming growth factor beta 1 in obese Zucker rats by perindopril / J. E. Toblli, G. Cao // *Heart*. – 2005. - № 91(1). – P. 80-86.

108. Turnbull F. M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes / F. M. Turnbull. – US. : *Diabetologia*, – 2009. – Vol. 52. - P. 2288-2298.

109. Warren-Boulton E., Eastman R. S. Current treatment goals for type 2 diabetes / E. Warren-Boulton, R. S. Eastman. – Europe : *Home Healthcare Consultant* 8, 2001. - Part 6 – P. 18-24.

110. Wild S. Global prevalence of diabetes; estimates for year 2000 and projections for 2030 / S. Wild, G. Roglic. – US. : *Diabetes Care*, 2004. – Vol. 21 – P.1047-1053.

111. Wilkinson I. B. Beta-blockers: yes or not // 5<sup>th</sup> International Meeting on Nitric Oxide “Nitric oxide and its role in cardiovascular diseases”. – Paris, 4-5 May, - 2007. - P. 38-40.

112. Wright J. T. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attacc Trial (ALLHAT) / J. T. Wright, S. Harris-Haywood // *Arch International Medicine*. – 2008. - № 168(2). – P. 207-217.

113. Zidek W. Treatment of the diabetic / W. Zidek // *Cardiovascular Diabetologia*. – 2009. – Vol. 8 – P. 8-51.

