



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 57573

(13) A

(51) 7 A61K31/04,31/06

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

1

2

(21) 2002076277

(22) 26 07 2002

(24) 16 06 2003

(46) 16 06 2003, Бюл. № 6, 2003 р.

(72) Оринчак Марія Андріївна, Середюк В'ячеслав
Несторович(73) ІВАНО-ФРАНКІВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА
АКАДЕМІЯ(57) Спосіб лікування хворих на артеріальну
гіпертензію з інсулінорезистентністю, який полягає

у призначенні антигіпертензивних засобів, який відрізняється тим, що перед початком лікування у хворих на АГ з ожирінням і дисліпідемією проводиться пероральний тест на толерантність до глюкози з паралельним визначенням вмісту імунореактивного інсуліну в крові із наступним призначенням інгібітора АПФ еналаприлу в дозі 20-40 мг/добу упродовж 12 місяців і більше

Винахід відноситься до медицини, зокрема до розділу серцево-судинних захворювань, а саме до способу вибору раціонального лікування хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) з інсулінорезистентністю

Відомо, що у 25% хворих на АГ в популяції наявний синдром інсулінорезистентності, який об'єднує наступні метаболічні порушення: інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, зниження толерантності до глюкози, дисліпідемія і абдоминальне ожиріння. Вперше G M Reaven (1988) назвав це клініко-патологічне поєднання "синдромом Х" [1], пізніше N Kaplan (1989) - "смертельним квартетом" [2], оскільки така комбінація сприяє більш важкому перебігу цих захворювань і збільшенню інвалідності та смертності населення в популяціях [3, 4, 5]

В той же час, залишаються нерозробленими підходи до диференційованого лікування хворих на АГ з синдромом інсулінорезистентності

Для лікування хворих на АГ з інсулінорезистентністю використовуються антигіпертензивні засоби першої лінії [6, 7], які покращують чутливість тканин до інсуліну, мають ренопротекторну дію, поліпшують ліпідний профіль крові або є метаболічно нейтральні у поєднанні із цукрознижуючими препаратами (сульфанілами, бігуаніди) та статинами і/або фібратами [8, 9]

З іншого боку, найбільш поширені антигіпертензивні засоби першої лінії - діуретики та бета-адреноблокатори сприяють посиленню периферійної резистентності тканин до інсуліну [10, 11]. Тому при застосуванні цих препаратів необхідно

одночасно призначати засоби, які зменшують інсулінорезистентність, а це ускладнює лікувальну схему. Щодо антагоністів кальцію тривалої дії, то вони не впливають на рівень глюкози в крові та утилізацію останньої периферійними тканинами [12, 13]

Альфа-адреноблокатори крім потужної антигіпертензивної дії володіють здатністю зменшувати інсулінорезистентність. Разом з тим, вони мають низку небажаних ефектів: псується ортостатична п'єтензія, запаморочення, тахікардія, гастроінтестинальні розлади, при тривалому вживанні затримка натрію і води, збільшення маси тіла [14, 15]

Антагоністи рецепторів до ангіотензину-II, зокрема, дозартан також зменшують інсулінорезистентність [16], але антигіпертензивна ефективність антагоністів рецепторів ангіотензину-II є меншою, ніж інгібіторів АПФ [17]

Відомо, що еналаприл зменшує інсулінорезистентність та покращує утилізацію глюкози периферійними тканинами [18, 19]. Серед усіх антигіпертензивних засобів інгібітори АПФ володіють найменшою кількістю побічних ефектів та найкращою переносимістю, є відносно недорогими і ефективними препаратами, внаслідок чого найбільш широко застосовуються для лікування АГ [10, 20]

Проте, клінічна ефективність тривалого застосування інгібіторів АПФ і, зокрема, еналаприлу у хворих на АГ з інсулінорезистентністю залишається невизначеною

Отже, недоліками всіх попередніх лікувальних схем є багатокomпонентність, посилення інсуліно-

(13) A

(11) 57573

(19) UA

резистентності або частий розвиток побічних дій препаратів

Для усунення вказаних недоліків нами пропонується використання антигіпертензивного препарату першої лінії з групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого фермента (АПФ) еналаприлу в дозі 20-40 мг/добу упродовж 12 місяців і більше

Більш близьким по суті та досягненню ефекту лікування є короткотривале 2-х тижнів застосування інгібітора АПФ (цилазаприлу) у хворих на есенціальну гіпертензію з інсулінорезистентністю [21]- прототип

До недоліків прототипа відноситься трудомісткість методів контролю, використання дорогоцінної апаратури та реактивів і практичне застосування рекомендованого "клемп-тесту" для верифікації синдрому інсулінорезистентності

Суть винаходу пропонується всім хворим на АГ з ожирінням і дисліпідемією проводити пероральний тест на толерантність до глюкози з паралельним визначенням вмісту імунореактивного інсуліну в крові із послідовним призначенням інгібітора АПФ еналаприлу в дозі 20-40 мг/добу упродовж 12 місяців і більше

В основу винаходу поставлено задачу підвищення ефективності лікування АГ у хворих з інсулінорезистентністю шляхом верифікації синдрому інсулінорезистентності за допомогою перорального тесту на толерантність до глюкози з паралельним визначенням вмісту імунореактивного інсуліну в крові із послідовним призначенням інгібітора АПФ еналаприлу в дозі 20-40 мг/добу упродовж 12 місяців і більше

На об'єкті досліджень - 82 хворих (27 - чоловіки, 55 - жінки) на АГ II-III стадії, середній вік ($62,4 \pm 7,9$) років, було проведено вивчення клінічної ефективності застосування еналаприлу малеата вітчизняного виробництва (еналаприл, ВАТ "Фармацевтична фірма "Здоров'я", М Харків) в дозі 20-40 мг/добу упродовж 1 року

Всі пацієнти були розподілені на дві клінічні групи. I група (основна) - 50 хворих на АГ з інсулінорезистентністю, II група (порівняння) - 32 хворих на АГ без інсулінорезистентності. Контрольну групу референтних нормативних показників склали 30 практично здорових осіб, серед них 20 середнього і 10 - похилого віку

Крім загальноклінічних методів дослідження проводили добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ) за допомогою апаратів EBPM ("Innomed", Угор) та ABPM-02 ("Meditech", Угор) з використанням комп'ютерних програм INNOBASE - 1,2 і ABPMBASE - 1,32. Для оцінки стану кардіогемодинаміки проводили двовірну ехокардіографію (ЕхоКГ, апарати "Shimadzu-500", Японія та "Sonoase-48000", Кор) за стандартною методикою. Виділяли наступні типи геометрії лівого шлуночка (ЛШ): нормальну, концентричне ремоделювання (КРЛШ), концентричну гіпертрофію (КГЛШ) і ексцентричну гіпертрофію (ЕГЛШ) за A Ganau et al (1992)

Оцінювали зміни ліпідного профілю крові за загально визначеною методикою за допомогою методу імунобіохімічного аналізу на біохроматичному спектрофотометрі Stat-Fax 1904 Plus (Нім)

Проводили пероральний тест на толерантність

до глюкози (ТТГ) проводили з паралельним визначенням концентрації у крові імунореактивного інсуліну (ІРІ, мкОд/мл). Вміст глюкози в крові визначали уніфікованим глюкозооксидазним методом. Вміст ІРІ у венозній крові натщесерце ("ІРІ-1") та через 2 години після прийому глюкози ("ІРІ-2") визначали радіоімунним методом за допомогою стандартних наборів Інституту біохімії АН Білорусії "РіоІНС-ПГ-125 І" (Мін) з метою непрямої оцінки інсулінорезистентності розраховували відношення глюкоза/інсулін за F Caro (1991) відповідно натщесерце та після навантаження глюкозою

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою пакету комп'ютерних програм Statistica for Windows ("Stat Soft", США)

Обстеження хворих проводили на початку дослідження та через 1 рік лікування із застосуванням еналаприлу. Клінічну ефективність лікування оцінювали за допомогою головних критеріїв по 5-ти бальній шкалі

0 - відсутня (відсутність змін АТ),

1 - низька (зниження АТ менше як на 10% від вихідного рівня),

2 - помірна (зниження АТ на 10-20%),

3 - висока (зниження АТ на 21-25%),

4 - дуже висока (зниження АТ більше як на 25%)

При проведенні ТТГ (табл 1) у 23 (28,05%) серед обстежених хворих виявлено гіперінсулінемію натщесерце і після ТТГ з рівнями "ІРІ-1" та "ІРІ-2" вищими за їх вміст в контрольній групі - відповідно у 2,7 та 3,1 рази ($p < 0,01$)

Також виявлено підвищення вмісту глюкози натщесерце у 1,4 рази ($p < 0,05$), після ТТГ - у 1,6 рази ($p < 0,01$), порівняно із контролем. Поряд із підвищенням рівня ІРІ та глюкози у них спостерігалось значне зниження відношення глюкоза/інсулін як натщесерце - у 2,1 рази, так і після ТТГ - у 2,3 рази в порівнянні з контролем ($p < 0,01$). У 27 (32,92%) пацієнтів рівні ІРІ та глюкози натщесерце не відрізнялись від таких у контролі ($p > 0,05$), але після ТТГ зростали відповідно в 2,4 ($p < 0,01$) та 1,5 рази ($p < 0,05$) проти їх значень у контрольній групі, що розцінювалось нами як прояв латентної інсулінорезистентності з гіперінсулінемією та порушенням толерантності до глюкози. Підтвердження цього було зменшення у них відношення глюкоза/інсулін після ТТГ - у 1,9 рази, порівняно із аналогічним показником у контрольній групі ($p < 0,01$)

Отже, для хворих на АГ II-III стадії характерні ознаки інсулінорезистентності з базальною чи латентною гіперінсулінемією та порушенням толерантності до глюкози у 50 (60,97%) випадках. Саме ці хворі були включені у I групу

Встановлено, що при поєднанні артеріальної гіпертензії з інсулінорезистентністю зростає важкість АГ та збільшується кількість її ускладнень. Так, АГ III стадії відмічалась у 27 (54,0%) хворих I групи проти 9 (28,13%) хворих групи порівняння ($p < 0,05$). Схожим був розподіл хворих і за ступенем АГ. Зокрема, важка АГ спостерігалась у 26 (52,0%) хворих I групи X проти 8 (25,0%) хворих II групи ($p < 0,05$)

Важливою, на наш погляд, особливістю було те, що АГ у хворих з інсулінорезистентністю перебі-

гала важко, з частими гіпертензивними кризами в середньому ($11,73 \pm 1,96$) разів на місяць, проти - відповідно ($5,48 \pm 2,12$) у хворих без інсулінорезистентності ($p < 0,05$) та рефрактерністю до комбінованої антигіпертензивної терапії.

Підтвердження негативного впливу інсулінорезистентності на перебіг АГ отримано і при аналізі розподілу обстежених хворих за середньодобовими показниками та профілями АТ на початку дослідження. Так, при аналізі показників ДМАТ встановлено, що для хворих на АГ з інсулінорезистентністю характерним є збільшення середньодобових рівнів систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ), середньогемодинамічного АТ (СГТ), показників "навантаження тиском", варіабельності АТ і швидкості приросту АТ зранку відносно до групи порівняння ($p < 0,05$).

У хворих з інсулінорезистентністю на відміну від пацієнтів групи порівняння відмічалось переважання прогностичне несприятливих профілів АТ за варіантами "Недіпер" та "Найтпікер". Зокрема, профіль АТ типу "Недіпер" виявлено у 21 (42,0%) хворого I групи, а профіль АТ "Найтпікер" - у 16 (32,0%) хворих I групи проти - відповідно у 10 (31,25%) та 6 (18,75%) пацієнтів II групи. В той же час, нормальний двофазний профіль АТ за варіантом "Діпер" спостерігався лише у 10 (20,0%) хворих I групи, порівняно із 14 (43,75%) хворими групи порівняння.

Отже, несприятливі профілі АТ спостерігались у 40 (80,0%) хворих на АГ з інсулінорезистентністю, проти 18 (56,25%) пацієнтів без останньої ($p < 0,05$), що дає підставу вважати дану особливість перебігу АГ типовою для хворих з інсулінорезистентністю.

При аналізі показників ЕхоКГ у хворих на АГ з інсулінорезистентністю виявлено ЕГЛШ з переважно систолічною дисфункцією міокарда (СДМ) у 23 (46,0%) випадках проти 7 (21,87%) випадків у групі порівняння ($p < 0,05$), а КГЛШ з переважно діастолічною дисфункцією міокарда (ДДМ) - у 17 (34,0%) випадках, порівняно із 14 (43,75%) випадками в групі порівняння ($p > 0,05$).

Отже, гемодинамічною особливістю у хворих на АГ з інсулінорезистентністю є формування прогностичне несприятливого типу ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) - ексцентричної гіпертрофії (46,0%) із дилатацією його порожнини (38,0%) і СДМ. В меншій мірі для таких хворих є характерним розвиток концентричної гіпертрофії ЛШ з ДДМ (34,0%).

Таким чином, вказані вище особливості перебігу АГ у хворих з інсулінорезистентністю дозволяють віднести таких пацієнтів у особливу групу ризику розвитку важких ускладнень АГ.

При аналізі показників ДМАТ (табл 2) встановлено, що в I групі хворих через 1 рік лікування еналаприлом вдалося знизити СГТ більше як на 25% (дуже висока ефективність) відносно вихідного значення лише у 9 (18,0%) випадках, а на 21-25% (висока ефективність) - у 15 (30,0%) хворих. Тобто добра ефективність лікування в I групі хворих була у 24 (48,0%) випадках. В той же час, у II групі хворих зниження СГТ більше як на 25% спостерігалось у 8 (25,0%) випадках, а на 21-25% - у 14 (43,75%) хворих. Тобто добра ефективність

відзначалась у 22 (68,75%) хворих II групи. Зокрема, у хворих без інсулінорезистентності в середньому по групі відмічалось зниження середньодобового САТ на ($22,34 \pm 5,17$)% ($p < 0,05$), а ДАТ - на ($19,56 \pm 4,98$)% ($p < 0,05$), тоді як у хворих з інсулінорезистентністю зниження цих показників склало відповідно ($17,26 \pm 4,89$)% ($p < 0,05$) та ($15,32 \pm 3,74$)% ($p < 0,05$), порівняно із вихідними значеннями. При цьому, у II хворих групи хворих з дуже високою та високою ефективністю лікування зниження САТ було більшим на ($8,69 \pm 1,43$)%, а ДАТ - відповідно на ($7,38 \pm 1,12$)% у порівнянні із хворими I групи ($p < 0,05$). Паралельно із зниженням середньодобових значень АТ у хворих на АГ без інсулінорезистентності спостерігалось більш виражене зменшення показників варіабельності АТ, "навантаження тиском" та приросту і швидкості приросту АТ вранці, порівняно із хворими на АГ з інсулінорезистентністю ($p < 0,05$).

Тривала (упродовж 1 року) антигіпертензивна терапія еналаприлом приводила до зменшення нічної гіпертензії і формування у більшого відсотка хворих без інсулінорезистентності нормального двофазного профілю АТ, порівняно з I групою. Так, якщо до лікування з профілем АТ "Діпер" в II групі було 14 (43,75%), а в I групі - лише 10 (20,0%) хворих, то після лікування цей відсоток склав відповідно 25 (78,12%) проти 21 (42,0%) випадків. Встановлена позитивна динаміка профілів АТ була зумовлена зменшенням відсотків хворих з несприятливими варіантами профілю АТ "Недіпер" та "Найтпікер".

Отже, результати аналізу антигіпертензивної дії за даними ДМАТ після 1 року лікування еналаприлом дозволяють констатувати більш виражену антигіпертензивну ефективність у хворих на АГ без інсулінорезистентності, порівняно із хворими на АГ з інсулінорезистентністю.

При аналізі впливу еналаприлу на показники вуглеводного обміну (табл 3) встановлено, що через 1 рік лікування у 19 (82,6%) із 23 хворих I групи з базальною гіперінсулінемією спостерігалась тенденція до зменшення вмісту ІРІ натщесерце на ($10,51 \pm 5,48$)% ($p > 0,05$) та достовірне зменшення його після ТТГ на ($28,85 \pm 6,72$)% ($p < 0,05$), порівняно із значеннями до лікування.

У 21 (77,8%) із 27 хворих I групи з латентною (стимульованою) гіперінсулінемією відмічено аналогічну направленість змін ІРІ в крові. Після навантаження глюкозою у них спостерігалось вірогідне зменшення вмісту ІРІ на ($21,20 \pm 7,18$)% у порівнянні із значенням показника до лікування ($p < 0,05$).

Подібною була динаміка змін рівня глюкози в крові під впливом тривалого застосування еналаприлу, але менш виражена, ніж ІРІ. Зокрема, після лікування у хворих I групи як з базальною, так і з стимульованою гіперінсулінемією вміст глюкози натщесерце мав лише тенденцію до зменшення ($p > 0,05$), порівняно із значеннями до лікування. Проте, після ТТГ у 20 (40,0%) хворих I групи з базальною та латентною гіперінсулінемією спостерігалось зниження вмісту глюкози відповідно на ($9,85 \pm 1,93$)% та ($10,90 \pm 2,45$)% ($p < 0,05$), порівняно із значеннями показників до лікування.

Під впливом лікування у 19 (82,6%) із 23 хво-

рих I групи з базальною пперінсулінемією спостерігалось достовірне зростання відношення глюкоза/інсулін після ТТГ на $(30,78 \pm 7,35)\%$ ($p < 0,05$), а у 21 (77,7%) із 27 хворих I групи із патентною гшерінсулінемією - лише тенденція до його зростання на $(20,51 \pm 10,43)\%$ ($p > 0,05$)

Слід відмітити, що хоч рівні ІРІ та глюкози на 120 хвилині тесту після лікування у більшості частини хворих залишались підвищеними, але при цьому спостерігалась чітка тенденція до нормалізації цукрової кривої. Причому у 9 (39,13%) хворих з базальною пперінсулінемією вміст ІРІ натщесерце та після ТТГ повністю нормалізувався, а у хворих із патентною пперінсулінемією така динаміка відмічалась у 13 (48,14%) випадках

Хвора М., 56 років, історія хвороби №4352, поступила 26.04.2001 року в терапевтичне відділення №1 ЦМКЛ М.Івано-Франківська із скаргами на дифузний інтенсивний біль голови "розпираючого" характеру, головокружіння, нудоту, блювоту, задишку і серцебиття при незначних фізичних навантаженнях, загальну слабкість

З анамнезу захворювання відомо, що ппертонічною хворобою хворіє 20 років, перенесла ішемічний інсульт у 1997 і 1999 роках, відмічаються часті ппертензивні кризи (1-2 на тиждень), до 1997 року систематично не лікувалась, приймала клофелін, аделфан, а згодом каптоприл лише при підвищенні АТ, з 1997 року лікувалась амбулаторно і стаціонарно (1-2 рази на рік), приймала атенолол 50мг/добу, корінфар-ретард 40мг/добу, проте хвору і надалі турбували часті ппертензивні кризи

Об'єктивно загальний стан середньої важкості, акроціаноз. У хворої ожиріння II ступеня, індекс Кетле - $37,16 \text{ кг/м}^2$. В легенях при аускультатції везикулярне дихання, незначно послаблене в нижніх відділах обох легень, незвучні вологі дрібнохрипці в нижніх відділах обох легень. Тони серця ясні, аритмічні, екстрасистолія (4-6 за 1 хвилину), систолічний шум над верхівкою серця, акцент II тону над аортою. АТ - 240/120 мм рт.ст., пульс - 94 уд/хв, аритмічний, задовільного наповнення. Язик вологий, необкладений. Живіт при поверхневій пальпації м'який, чутливий в правому підреб'ї. Печінка виступає на 3 см, чутлива. Пастозність обох гомілок та стоп

Кров: холестерин - 7,5 ммоль/л, β -ліпопротеїди - 5,3 мг/л, тригліцериди - 2,2 ммоль/л, рівень глюкози на Охв ТТГ - 6,7 ммоль/л, рівень глюкози на 120хв ТТГ - 7,5 ммоль/л, рівень імунореактивного інсуліну на Охв ТТГ - 31,25 мкОд/мл, рівень імунореактивного інсуліну на 120хв ТТГ - 49,37 мкОд/мл, інші показники в нормі

Сеча: білок - 0,33 г/л, інші показники в нормі

ЕКГ: електрична вісь серця відхилена вліво, ритм синусовий, неправильний, поодинокі шлуночкові екстрасистолії, ЧСС - 90/хв, PQ - 0,16", QRS - 0,08", QT - 0,37". Заключення: гіпертрофія ЛШ, дифузний кардіосклероз, систолічне перевантаження міокарда ЛШ

ЕхоКГ: Діаметр аорти - 3,8 см, Діаметр лівого передсердя - 4,0 см, МК-М-тип, змикання повне, КДР - 5,2 см, КСР - 3,9 см, КДО - 129 мл, КСО - 56 мл, ТМШПд - 1,2 см, ТЗСЛШд - 1,2 см, ФВ - 43%, ММЛШ 203,35 г, ІММЛШ - 121,73 г/м², ВТСЛШ - 0,48, ПШ - 2,6 см, Перикард - сепарація 5 мм. Заключен-

ня: концентрична гіпертрофія ЛШ, зниження скоротливої здатності міокарда ЛШ

Рентгенологічно відмічається посилення легеневого малюнка в нижніх відділах за рахунок застою у малому колі кровообігу

ДМАТ: АТ сер./добу - 178/121 мм рт.ст., КВ САТ - 17,4 мм рт.ст., КВ ДАТ - 13,9 мм рт.ст., ЧСС сер./добу - 87/хв, ІЧ САТ - 100%, ІЧ ДАТ - 100%, ДІ = 7,1. Профіль АТ за варіантом «Non-dipper»

Діагноз: Гіпертонічна хвороба, III стадія, залишкові явища після перенесеного ішемічного інсульту (1997, 1999 рр.) у вигляді лівобічного геміпарезу, дисциркуляторна гіпертонічна енцефалопатія II стадії, церебральний ішемічний криз 26.04.2001 року, гіпертонічна ангіопатія судин стілки обох очей III стадії за Кейсом-Вагенером, протеїнурія, гіпертензивне серце, ХСН - II А стадії, невизначений варіант, ФК III NYHA

Враховуючи недостатню клінічну ефективність атенололу з корінфаром, в стаціонарі останні були відмінені і після проведення ДМАТ хворій було призначено еналаприл (БАТ "Фармацевтична фірма "Здоров'я", М.Харків) в дозі 20 мг х 2р/добу та проведено комплексне лікування поліаризуючою сумішшю, в/в, дігосином 0,25 мг/добу, регос, фуросемідом 40 мг, в/в, клопидогрелем 75 мг х 1р/добу, регос, еуфіліном-Н 200 мг/добу, в/в, пірацетамом 2000 мг/добу, в/в та кавінтоном 10 мг/добу, в/в

Після проведеного стаціонарного лікування стан хворої значно покращився: зникли біль голови, нудота, блювота, зменшилися явища дисциркуляторної енцефалопатії, ліквідовано застій у великому і малому колах кровообігу, покращилась толерантність до фізичних навантажень (ФК III переведено у ФК II NYHA), нормалізувався серцевий ритм

Після виписки із стаціонару хвора упродовж 1 року приймала еналаприл по 20 мг х 2р/добу, аспірин 100 мг/добу, фуросемід 40 мг х 1р/7 днів та фезам 25/400 мг по 1 таб х 3р/добу (1 міс.)

Після клінічного обстеження в динаміці через 1 рік лікування еналаприлом (06.06.2002 року) виявлено подальше покращення стану хворої. Зокрема, "офісний" АТ знизився і стабілізувався на рівні 140-150/90-100 мм рт.ст., зменшилась частота гіпертензивних кризів (3-5 на 1 міс.), зменшилась вираженість головокружіння, покращилися пам'яті і концентрація уваги, серцева недостатність відповідала ФК II NYHA

Кров: зменшився вміст холестерину з 7,5 до 6,0 ммоль/л, β -ліпопротеїдів - з 5,3 до 4,2 мг/л, тригліцеридів - з 2,2 до 1,9 ммоль/л

Спостерігалось зниження вмісту глюкози в крові на Охв ТТГ з 6,7 до 6,3 ммоль/л, на 120хв ТТГ з 7,5 до 7,0 ммоль/л та базального і стимульованого вмісту імунореактивного інсуліну в крові - відповідно з 31,25 до 25,36 мкОд/мл (норма до 25 мкОд/мл) і з 49,37 до 35,93 мкОд/мл

Сеча: зменшилась протеїнурія з 0,33 до 0,033 г/л

ЕхоКГ: зменшилися наступні показники: Діаметр лівого передсердя з 4,0 до 3,8 см, КДР - з 5,2 до 5,0 см, КСР - з 3,9 до 3,5, ТМШПд - з 1,2 до 1,1 см, ТЗСЛШд - з 1,2 до 1,1 см, ММЛШ - з 203,35 до 187,24 г, ІММЛШ - з 121,73 до 107,19 г/м²,

ВТСЛШ - з 0,48 до 0,43 та зросли КДО з 129 до 135мл і КСО з 56 до 64мл, фракція викиду з 43 до 49%. В сукупності динаміка вказаних вище змін показників ЕхоКГ свідчить про регресію патологічного ремоделювання лівого шлуночка від концентричної гіпертрофії до концентричного ремоделювання.

ДМАТ в динаміці відмічалось суттєве зниження рівнів АТ сер/добу з 178/121 до 149/96мм рт ст, зменшення показників варіабельності KB САТ з 17,4 до 14,1мм рт ст, KB ДАТ - з 13,9 до 10,5мм рт ст, показників «навантаження тиском» 14 САТ із 100 до 54,8%, 14 ДАТ - із 100 до 61,3% та нормалізація добового профілю АТ з варіанта «Non-dipper» до варіанта «Dipper» (ДІ зріс з 7,1 до 14,3 відповідно).

Таким чином, під впливом тривалого (упродовж 1 року) застосування еналаприлу у хворих М, спостерігалась позитивна динаміка показників центральної та інтракардіальної гемодинаміки, вуглеводного і ліпідного обмінів, що підтверджує доцільність використання даного способу лікування хворих на АГ з інсулінорезистентністю.

Результати проведених досліджень свідчать, що для хворих на АГ II-III стадії характерні ознаки інсулінорезистентності з базальною чи латентною гіперінсулінемією та порушенням толерантності до глюкози у 50 (60,97%) випадках. Особливостями артеріальної гіпертензії у таких хворих є важкий її перебіг з рефрактерністю до антигіпертензивної терапії, переважання прогностичне несприятливих профілів АГ за варіантами "Недипер" (42,0%) та "Найтпкер" (32,0%), формування найбільш прогностично несприятливих типів ремоделювання лівого шлуночка - ексцентричної гіпертрофії з переважно систолічною дисфункцією міокарда (46,0%) та концентричної гіпертрофії з переважно діастолічною дисфункцією міокарда (34,0%) у порівнянні із хворими на АГ без інсулінорезистентності. Вказані вище особливості перебігу АГ у хворих з інсулінорезистентністю дозволяють віднести таких пацієнтів у особливу групу ризику розвитку важких ускладнень АГ.

Тривале застосування (упродовж 1 року) інгібітора АПФ еналаприлу в дозі 20-40мг/добу у хворих на АГ різного віку є обґрунтованим, оскільки дозволяє не тільки знизити і стабілізувати АТ, відновити нормальний двofазний профіль АТ та зменшити його приріст вранці, але й приводить до зменшення ступеня інсулінорезистентності у 40 (80%) випадків, причому у 22 (44%) випадків спостерігається повна нормалізація показників вуглеводного обміну.

Отже, спосіб лікування хворих на артеріальну гіпертензію з інсулінорезистентністю за допомогою застосування інгібітора АПФ еналаприлу в дозі 20-40мг/добу упродовж 12 місяців і більше може застосовуватись в практичній медицині з метою підвищення ефективності лікування і профілактики розвитку важких кардіальних та цереброваскулярних ускладнень АГ у даної категорії хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1 Reaven G M Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes* - 1988 - Vol 37 - P 1595-1607

2 Kaplan N M The deadly quartet upper body

obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension *Arch Int Med* - 1989 - Vol 149 - P 1514-1520

3 Laakso M et al Insulin resistance syndrome in Finland // *Cardiovasc Risk Factors* - 1993 - Vol 3 - P 44-49

4 Stamler J, Stamler R, Neaton J D Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks US population data // *Arch Intern Med* - 1993 - Vol 153 - P 598-615

5 Feskens E J M, Tuomilehto J, Stengart J Y et al Hypertension and overweight associated with hyperinsulinemia and glucose tolerance longitudinal study of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study // *Diabetologia* - 1995 - Vol 38 - P 839-847

6 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // *J Hypertension* - 1999 - Vol 17 - P 151-183

7 Рекомендації Українського товариства Кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії - Посібник до Національної Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії - Київ, 1999 - 51с

8 Боцюрко В І, Оринчак М А, Скрипник Н В, Бабенко І Г та інші Метаболічний синдром Х / Метод, реком - Івано-Франківськ, 2000 - 19с

9 Зимин Ю В Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома Х // *Кардиология* - 1998 - №6 - С 71-81

10 Свищенко Є П, Коваленко В М Артеріальна гіпертензія Практичний посібник / Під ред проф Коваленка В М - К Моріон, 2001 - 328 с

11 Артеріальна гіпертензія сучасні діагностичні та лікувальні підходи - 3-тє видання, доповнене і перероблене / За ред проф В О Боброва - Львів Медицина світу, 1998 - 96 с

12 Дзяк Г В, Васильєва Л І Артеріальна гіпертензія Современные представления о патогенезе и лечении - Днепропетровск, 1998 - 151с

13 Каплан Н Артеріальна гіпертензія // *Кардиология в таблицах и схемах* / Под ред М Фрида и С Грайнс Пер с англ - М Практика, 1996 - С 17-39

14 Амосова Е Н Клиническая кардиология - К Здоров'я, 1998 - Т I - 704 с

15 Кушаковский М С Гипертоническая болезнь - Санкт-Петербург Сотис, 1995 - 202 с

16 Sami H, Laurel C, Anderson P W Effects of losartan treatment in hypertensive patients // *J Invest Med* - 1995 - Vol 43 - P 199-203

17 Willenheimer R, Dahlof B, Rydberg E, Erhardt L AT₁-receptor blockers in hypertension and heart failure clinical experience and future directions // *Europ Heart J* - 1999 - Vol 20 - P 997-1008

18 Зимин Ю В, Родоманченко Т В Влияет ли длительное антигипертензивное лечение ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом на концентрацию инсулина в крови и другие составляющие метаболического синдрома при гипертонической болезни? // *Кардиология* - 1998 - Т 38, №9 - С 32-37

19 Vuorinen-Markkola H, Yki-Jarvinen H Anti-hypertensive therapy with enalapril improves glucose

storage and insulin sensitivity in hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // Metabol Clin and Exper - 1995 - Vol 44, No 1 - P 85-89

20 Нетяженко ВЗ, Мальчевська ТИ Інгібітори АПФ // Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія Актуальні питання діагностики та

лікування артеріальної гіпертензії (за ред проф ВЗ Нетяженко) - 1997 - №2 - С 137-139

21 Богданова ЛГ, Свищенко ЕП, Купчинская ЕГ Содержание инсулина в плазме крови и гипертрофия левого желудочка у больных с эссенциальной гипертензией // Укр кардіол журн - 1997 - №2 - С 36-40

Таблиця 1

Показники вуглеводного обміну у хворих на АГ з інсулінорезистентністю та здорових людей
M±m

Тест на толерантність до глюкози	Контроль (n=30)	Хворі з базальною гіперінсулінемією (n=23)	Хворі з латентною гіперінсулінемією (n=27)	Хворі з нормальними рівнями ІРІ (n=32)
"ІРІ-Г", мкОд/мл	12,53±1,87	34,16±5,47**	19,06±2,95	13,77±1,98
"ІРІ"-2, мкОд/мл	16,28±2,15	50,64±8,59**	39,54±7,82**	18,62±2,37
"Глюкоза-1", ммоль/л	4,59±0,16	6,32±0,35*	5,26±0,37	5,14±0,21
"Глюкоза-2", ммоль/л	5,18±0,23	8,27±0,69**	7,94±0,50*	5,37±0,28
"Глюкоза-1/ІРІ-1"	0,379±0,042	0,181±0,065**	0,292±0,053	0,382±0,047
"Глюкоза-2/ІРІ-2"	0,396±0,058	0,169±0,071**	0,210±0,079**	0,345±0,062

Примітки

- 1 "ІРІ-1" та "ІРІ-2" - рівні імунореактивного інсуліну в крові відповідно до і після навантаження глюкозою
- 2 "Глюкоза-1" і "Глюкоза-2" - вміст глюкози у крові відповідно натщесерце та через 2 години після прийому глюкози
- 3 "Глюкоза-1/ІРІ-1" та "Глюкоза-2/ІРІ-2" - відношення глюкоза/інсулін відповідно натщесерце і після цукрового навантаження
- 4 * - достовірність відмінності у порівнянні з контролем (p<0,05)
- 5 ** - достовірність відмінності у порівнянні з контролем (p<0,01)
- 6 n - кількість хворих

Таблиця 2

Динаміка показників ДМАТ під впливом тривалої (упродовж 1 року) антигіпертензивної терапії еналаприлом у хворих на АГ з інсулінорезистентністю
(M±m)

Показники ДМАТ	Хворі на АГ з інсулінорезистентністю n=50		Хворі на АГ без інсулінорезистентності (n=32)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
САТ сер /добу, мм рт ст	180,94±8,63	149,26±7,11*	182,69±7,84	142,37±8,59*
ДАТ сер /добу, мм рт ст	109,48±4,35	92,75±3,62*	111,78±4,93	90,15±5,46*
СГТ сер /добу, мм рт ст	133,34±6,78	112,08±5,67*	135,42±6,37	107,54±6,90*
ПАТ сер /добу, мм рт ст	71,56±5,42	57,90±4,89*	70,91 ±4,76	52,35±3,28*
ЧСС сер /добу, уд /хв	76,83±3,75	69,81±3,62	78,92±5,38	68,20±4,56
СВ САТ сер /добу, мм рт ст	20,35±1,48	15,31±1,50*	22,83±1,94	14,18±1,73*
СВ ДАТ сер /добу, мм рт ст	17,54±1,82	12,83±1,76*	19,79±1,62	13,41±1,57*
ІЧ САТ сер /добу, %	81,27±8,90	58,95±6,78*	84,19±8,73	53,60±6,73*
ІЧ ДАТ сер /добу, %	76,38±7,69	55,23±6,25*	78,96±7,28	47,21±5,42*
ІП САТ сер /добу, мм рт ст х год /добу	723,65±51,34	475,58±46,93 [#]	739,80±44,72	376,18±50,67 [#]
ІП ДАТ сер /добу, мм рт ст х год /добу	697,82±45,78	383,21±52,60 [#]	716,92±47,43	309,56±49,32 [#]
ПР САТ, мм рт ст	45,76±3,62	29,53±2,48*	48,25±4,87	23,40±3,65*
ШПР САТ, мм рт ст /год	13,57±1,16	8,39±1,72*	15,46±1,29	6,84±1,13*
ПР ДАТ, мм рт ст	31,90±2,79	20,12±2,16*	34,72±3,84	18,97±3,28*
ШПР ДАТ, мм рт ст /год	10,83±1,64	6,82±1,20*	11,82±1,23	5,59±1,17*

Примітки

- 1 * - достовірність різниці показників до і після лікування (p<0,05)
- 2 [#] - достовірність різниці показників до і після лікування (p<0,001)
- 3 n - кількість хворих

Динаміка показників вуглеводного обміну під впливом тривалої (упродовж 1 року) антигіпертензивної терапії еналаприлом у хворих на АГ з інсулінорезистентністю ($M \pm m$)

Показники вуглеводного обміну	Контроль (n=30)	Хворі з базальною гіперінсулінемією (n=19)		Хворі з латентною гіперінсулінемією (n=21)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
"ІРІ-1", мкОд/мл	12,53±1,87	30,24±2,08 [#]	27,06±2,59	18,15±2,69	16,42±2,37
"ІРІ-2", мкОд/мл	16,29±2,15	43,97±4,52 [#]	31,28±3,76 ^{**}	37,42±4,53 [#]	28,65±3,21 ^{**}
"Глюкоза-1", ммоль/л	4,59±0,16	6,48±0,34 [*]	6,10±0,23	5,51±0,54	5,24±0,38
"Глюкоза-2", ммоль/л	5,18±0,23	8,35±0,39 [#]	7,46±0,31 ^{**}	7,92±0,46 [*]	7,04±0,25 ^{**}
"Глюкоза-1/ІРІ-1"	0,379±0,021	0,216±0,035 [#]	0,275±0,032	0,308±0,029	0,320±0,044
"Глюкоза-2/ІРІ-2"	0,396±0,038	0,184±0,046 [#]	0,262±0,037 ^{**}	0,215±0,052 [#]	0,279±0,030

Примітки

- 1 "ІРІ-1" та "ІРІ-2" - рівні імунореактивного інсуліну в крові відповідно до і після навантаження глюкозою
- 2 "Глюкоза-1" і "Глюкоза-2" - вміст глюкози у крові відповідно натщесерце та через 2 години після прийому глюкози
- 3 "Глюкоза-1/ІРІ-1" та "Глюкоза-2/ІРІ-2" - відношення глюкоза/інсулін відповідно натщесерце і після цукрового навантаження
- 4 * - достовірність відмінності у порівнянні з контролем ($p < 0,05$)
- 5 # - достовірність відмінності у порівнянні з контролем ($p < 0,01$)
- 6 ** - достовірність відмінності до і після лікування ($p < 0,05$)
- 7 n - кількість хворих