

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ:

Том 16, Випуск 4 (56) ЧАСТИНА 1,

2016

ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 2001 році

Виходить 4 рази на рік

УДК 616.12 – 008.331.1 – 06: 616.379 – 008.64] – 056.7 – 008.9 – 092: 612.13

Шалімова А.С., Біловол О.М., Боброннікова Л.Р., Кочуєва М.М.

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З КОМОРБІДНІСТЮ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ І ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Харківська медична академія післядипломної освіти

Харківський національний медичний університет

Мета роботи полягала в розробці диференційованого лікування пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) і супутнім цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2т) з урахуванням генетичного поліморфізму. Обстежено 320 пацієнтів з ГХ II стадії, 2 ступеня у сполученні з ЦД 2т середньої важкості, субкомпенсованим. Встановлено, що комплекс генетичних поліморфізмів AGTR1, PPAR γ 2, IRS-1 і TCF7L2 асоціюється з розвитком коморбідної патології – ГХ і ЦД 2т. Виділені несприятливі генетичні поліморфізми щодо розвитку ГХ і супутнього ЦД 2т. Розроблено алгоритм диференційованої медикаментозної терапії пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД 2т з урахуванням перехрестів несприятливих генетичних поліморфізмів.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2 типу, коморбідність, генетичний поліморфізм.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапії та нефрології ХМАПО «Кардіальні і нейрогуморальні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих з сумісною патологією» (№ держ. реєстрації 0111U003579) та науково-дослідної роботи кафедри клінічної фармакології ХНМУ «Оптимізувати діагностику ураження органів-мішеней та лікувальну стратегію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією молодого віку» (№ держ. реєстрації 0114U003386).

Вступ

Проблема коморбідності є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Наявність у пацієнтів гіпертонічної хвороби (ГХ) і цукрового діабету 2 типу (ЦД 2т) – одних з найбільш розповсюджених у світі неінфекційних хвороб – пов'язане з більш раннім розвитком ураження органів-мішеней і наступними серцево-судинними катастрофами [3]. ГХ і ЦД 2т мають багато спільних патогенетичних механізмів, які впливають на розвиток і перебіг коморбідності. На думку багатьох науковців, найбільш значущими серед предикторів ГХ і ЦД 2т є саме спадкові фактори ризику, вивчення яких потребує досліджень [4]. Зокрема, у ряді робіт встановлено, що поліморфізм гену рецепторів ангіотензину II типу 1 (AGTR1) може призводити до змін у регуляції судинного тонуусу і проліферації елементів судинної стінки [2, 13]. В останні роки ак-

тивно досліджуються пероксисомальні проліфератор-активуючі рецептори (PPAR) – транскрипційні фактори, які управляють активністю багатьох генів, регулюють розвиток і диференціювання жирової тканини, ліпідний та вуглеводний обмін [12]. Встановлено, що генетичний поліморфізм PPAR γ 2, представлений майже виключно у жировій тканині, відрізняється в окремих популяціях, а дані щодо його впливу на розвиток інсулінорезистентності (IP) є досить суперечливими. Доведено, що більшість біологічних ефектів інсуліну опосередковуються через перші два варіанти субстрату інсулінового рецептора (IRS), тому генетичні дефекти на зазначеному рівні призводять до формування IP за рахунок рецепторного рівня порушень [5]. Одним з найбільш значущих генів, який відповідає за формування дисфункції β -клітин підшлункової залози, є ген транскрипційного фактору-7 (TCF7L2), що впли-

ває на активацію Wnt-сигнального шляху, відповідального за диференціювання і розвиток клітин [10, 11]. У багатьох популяціях поліморфні маркери гена TCF7L2 показали найбільший зв'язок з розвитком ЦД 2т [15, 16].

Наявність у хворих ГХ і супутнього ЦД 2т потребує призначення ефективної комплексної антигіпертензивної, цукрознижуючої та гіполіпідемічної терапії. На сучасному етапі терапія пацієнтам з ГХ і ЦД 2т призначається на підставі клінічних протоколів – рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2013 р. з лікування ГХ та Наказу МОЗ України №1118 від 21.12.2012 [6, 17]. Згідно зазначених рекомендацій, першочерговими антигіпертензивними препаратами пацієнтів з ГХ і ЦД 2т є інгібітори ангіотензиперетворюючого ферменту (ІАПФ) або антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II), які окрім антигіпертензивної мають також кардіо- та ренопротекторну дію. Пріоритет серед цукрознижуючих препаратів мають засоби з мінімальним ризиком гіпоглікемії, у першу чергу метформін, а в якості комбінованої терапії найчастіше застосовується поєднання метформіну і препарату сульфонісечовини. Одним із напрямів патогенетичної терапії пацієнтів з ГХ і ЦД 2т є застосування у комплексному лікуванні препаратів, що коригують порушення внутрішньоклітинного метаболізму, зокрема парціальних інгібіторів окислення жирних кислот, яким, зокрема, є мельдоній; він зменшує пошкодження клітинних мембран, нормалізує судинний тонус та знижує агрегацію тромбоцитів [7]. Іншим препаратом з доведеним впливом на окислювальний стрес, є α -ліпоєва кислота (α -ЛК), механізм дії якої пов'язаний з впливом на біоенергетичні реакції в мітохондріях за рахунок блокування активних форм кисню і скорочення кількості окислених форм інших антиоксидантів [14].

Існують дані про те, що ефективність призначеного лікування пацієнтів з ГХ і ЦД 2т залежить, зокрема, від поліморфізму генів [1, 8]. При цьому роботи у зазначеному напрямку досить суперечливі, та наведені в них асоціації генетичних поліморфізмів з ефективністю терапії істотно відрізняються у різних популяціях.

Враховуючи роль генетичних порушень у формуванні та прогресуванні коморбідності, проведено дослідження, мета якого полягала в розробці диференційованого лікування пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД 2т з урахуванням генетичного поліморфізму.

Клінічна характеристика хворих і методи дослідження

Обстежено 320 пацієнтів з ГХ II стадії, 2 ступеня у сполученні з ЦД 2т середньої важкості, субкомпенсованим у віці 45–60 років. Застосовувалися наступні методи дослідження: загальноклінічні, антропометричні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні, спектрофотометричні, статистичні. Особливої уваги потребували моле-

кулярно-генетичні методи дослідження з визначенням наступних генетичних поліморфізмів: Pro12Ala PPAR γ ₂, A1166C гена AGTR1, rs1801278 гена IRS-1 та rs7903146 гена TCF7L2.

На етапі першочергового обстеження пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД 2т виділені несприятливі генетичні поліморфізми, які асоціюються з розвитком зазначеної коморбідності: A/C і C/C генотипи гена AGTR1, Pro/Pro генотип PPAR γ ₂, Arg/Arg і Gly/Arg генотипи гена IRS-1, T/T і C/T генотипи гена TCF7L2. Зокрема, було встановлено, що для генотипів A/C і C/C гена AGTR1 характерні достовірно вищі рівні артеріального тиску (АТ), більш виражені порушення структурно-функціональних показників серця і судин, ніж для A/A генотипу. Наявність у пацієнтів Pro/Pro генотипу PPAR γ ₂ асоціювалася з більш вираженими гемодинамічними і метаболічними порушеннями, ніж при генотипі Pro12Ala/Ala12Ala, що проявлялося достовірно вищими рівнями загального холестерину (ХС), вищими значеннями товщини інтима-медії (ТІМ) і швидкості пальсової хвилі у сонній артерії (ШПХ СА), вищим індексом НОМА (НОМА-ІР) при достовірно нижчих ступенях ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД). Генотипи Arg/Arg і Gly/Arg гена IRS-1 пов'язані з підвищенням рівнів атерогенних ліпопротеїдів і більш вираженою ІР. Пацієнти з генотипом T/T і C/T гена TCF7L2 мали більш виражені порушення вуглеводного і ліпідного спектрів, ніж пацієнти з генотипом C/C.

Оскільки у дослідженні було доведено, що пацієнти із зазначеними несприятливими генетичними поліморфізмами мали більш виражені порушення показників, ніж хворі з іншими генотипами генів AGTR1, PPAR γ ₂, IRS-1 і TCF7L2, медикаментозна терапія пацієнтам з ГХ і супутнім ЦД 2т призначалася з урахуванням генетичного поліморфізму.

Лікування пацієнтів починалося з дієтотерапії, спрямованої на зниження АТ до цільових рівнів, нормалізацію глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) і глюкози крові, корекцію маси тіла, зниження рівнів тригліцеридів та холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ).

У якості антигіпертензивних препаратів пацієнти отримували ІАПФ раміпріл (препарат з доведеними органопротективними властивостями, тривалою дією і подвійним шляхом виведення) або АРА II телмісартан (препарат з кардіо- і ренопротекторною дією, помірний агоніст PPAR γ) у режимі титрування, з урахуванням переносимості препаратів та досягненням цільових рівнів АТ. Оскільки всі пацієнти мали ГХ 2 ступеню, вони отримували комбінацію ІАПФ з індапамідом або АРА II з індапамідом. Хворим, яким зазначені комбінації не призводили до досягнення цільових рівнів АТ, додатково застосовували антагоніст кальцію лерканідипін. В якості цукрознижуючої терапії пацієнти отримували комбінацію метформіну і гліклазиду. З урахуванням важливості корекції ліпідного профілю та адекват-

ної антиагрегантної терапії, пацієнти отримували аторвастатин і ацетилсаліцилову кислоту.

Першочерговий розподіл пацієнтів на групи лікування відбувався в залежності від кількості у них несприятливих варіантів генетичного поліморфізму. Виділені групи лікування з 1-2 (151 пацієнт) та з 3-4 (169 пацієнтів) перехрестами несприятливих генетичних поліморфізмів (рис. 1). Група з 1-2 перехрестами несприятливих поліморфізмів поділена на підгрупи в залежності від генотипу AGTR1: перша підгрупа – 97 пацієнтів з A/A генотипом AGTR1, друга підгрупа – 54 пацієнти з A/C+C/C генотипом AGTR1. В обох підгрупах були представлені 2 варіанти терапії в

залежності від антигіпертензивного препарату: ІАПФ раміприл у комбінації з індапамідом у комплексній терапії (48 пацієнтів першої підгрупи і 27 пацієнтів другої підгрупи) та АРА II телмісартан у комбінації з індапамідом (49 пацієнтів першої підгрупи і 27 пацієнтів другої підгрупи). У межах групи з 3-4 перехрестами несприятливих поліморфізмів виділені підгрупи в залежності від вибору антигіпертензивного препарату (ІАПФ або сартану). Кожна із зазначених підгруп була додатково поділена на 4 групи: пацієнти, які отримували базисну терапію; хворі, які додатково отримували мейлдоній; пацієнти, які додатково отримували α-ЛК; хворі.

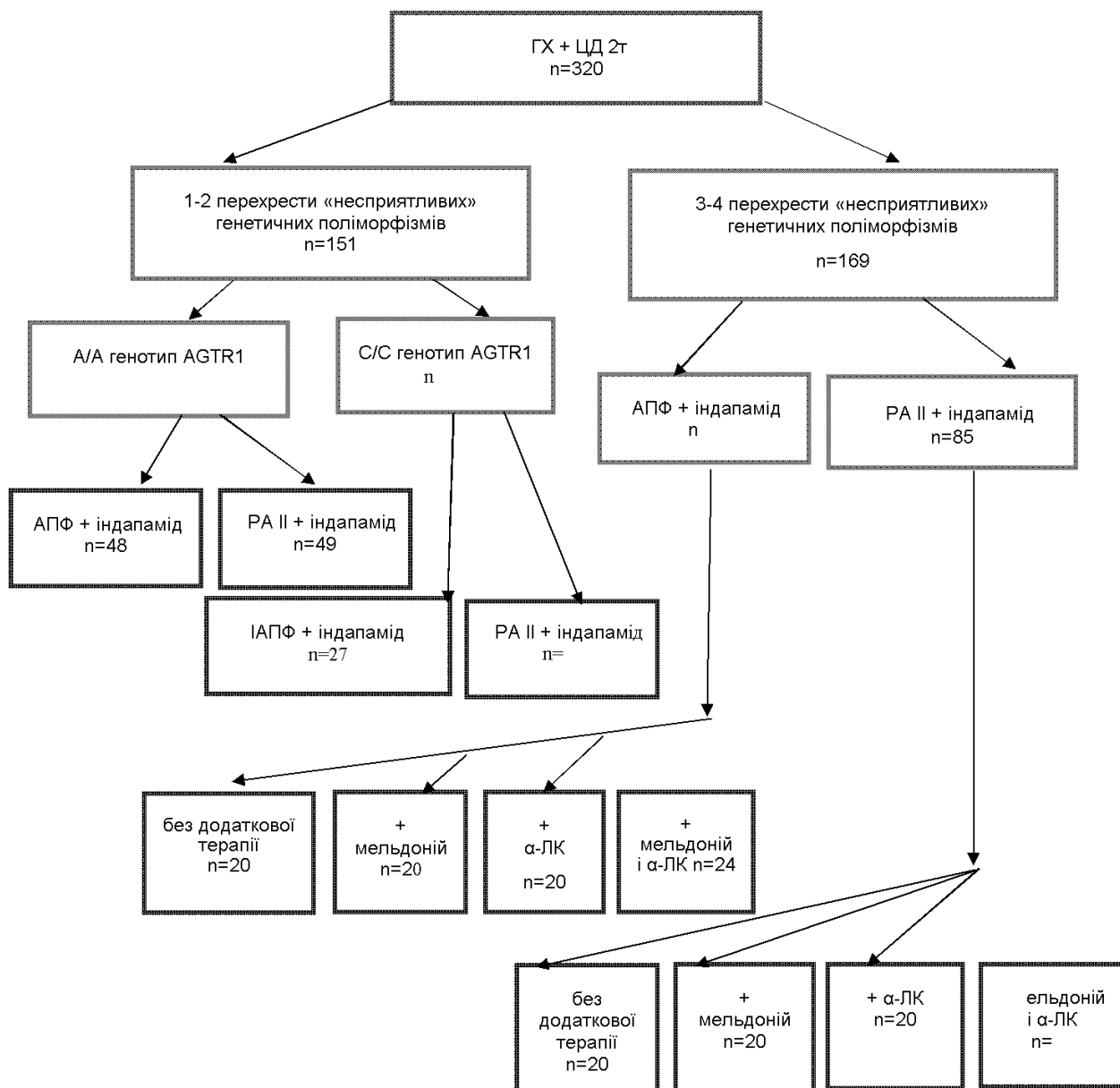


Рис. 1. Дизайн лікування.

Додавання до комплексної базисної терапії зазначених препаратів було обумовлено тим, що пацієнти з 3-4 перехрестами несприятливих ге-

нотипів мали виражені антропометричні і гемодинамічні відхилення, порушення функції ендотелію, дисбаланс адипокінів і прозапальних ци-

токів. Тому виникла необхідність оцінити, яким чином препарати, що мають впливати на зазначені порушення, діють у складі комплексного лікування ГХ і супутнього ЦД 2т.

Результати досліджень та їх обговорення

Оцінка динаміки показників пацієнтів з 1-2 перехрестами несприятливих генетичних поліморфізмів показала, що при наявності А/А генотипу AGTR1 відзначалося достовірне ($p < 0,001$) зниження АТ при обох варіантах антигіпертензивної терапії при відсутності різниць ефективності лікування ІАПФ або АРА ІІ. При цьому додаткового застосування лерканідипіну потребувало 6 пацієнтів (12,5%), які в якості антигіпертензивного препарату отримували ІАПФ з індапамідом, та 5 пацієнтів (10,2%), які отримували АРА ІІ з індапамідом. У пацієнтів, які отримували ІАПФ, перерозподіл функціональних класів (ФК) серцевої недостатності (СН) відбувався за рахунок зростання відсотка хворих з ФК 0 (з 58,33 до 77,08%, $p < 0,01$) та зниження кількості хворих з І і ІІ ФК СН. Подібний перерозподіл ФК СН був притаманний і пацієнтам, які отримували АРА ІІ: кількість хворих з ФК 0 зросла з 61,22 до 81,63% при зменшенні кількості пацієнтів з ФК І і ІІ, $p < 0,01$. При цьому ефективність застосування ІАПФ і сартанів була зіставленою. У зазначених пацієнтів відбулося достовірне ($p < 0,01$) зниження індексу маси тіла (ІМТ) при відсутності достовірних відмінностей у призначенні ІАПФ або сартану. Аналіз динаміки ехокардіографічних показників показав, що під впливом лікування в обох групах пацієнтів з А/А генотипом AGTR1 відбулося достовірне ($p < 0,01$) зменшення діаметрів аорти і лівого передсердя (ЛП), а також об'ємів передсердь при відсутності різниць у застосуванні ІАПФ або сартану. При цьому в обох групах хворих достовірно ($p < 0,01$) знизився кінцево-сistolічний діаметр (КСД) при недостовірному зниженні кінцево-діастолічного діаметру (КДД). Основний показник систолічної функції – фракція викиду (ФВ) дещо збільшилася, проте недостовірно. Це можна пояснити тим, що в дослідження були включені пацієнти зі збереженою ФВ, тому зазначений показник не мав суттєвих змін при лікуванні. В той же час, ступінь і швидкість передньо-заднього вкорочення волокон міокарда, які також відображують стан скоротливої функції серця, у процесі лікування достовірно ($p < 0,01$) збільшувалися. Встановлено також достовірне ($p < 0,01$) зниження відносної товщини стінки (ВТС) при відсутності різниць у зміні індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) в обох групах пацієнтів. Аналіз динаміки показників діастолічної функції показав достовірне ($p < 0,01$) збільшення швидкостей раннього наповнення ЛШ, зниження швидкостей пізнього наповнення ЛШ, а також зростання їх співвідно-

шень. При цьому в обох групах знизилася ($p < 0,001$) час сповільнення швидкості раннього діастолічного потоку (DT) та час ізвольюмічного розслаблення (IVRT). Крім того, відзначено достовірне ($p < 0,001$) зниження інтегрального показника діастолічної функції E/e, що є свідченням зменшення вираженості діастолічної дисфункції. Порівняльна оцінка динаміки ехокардіографічних показників у групах хворих, які приймали ІАПФ, та хворих, яким був призначений АРА ІІ, не показала достовірних різниць у виборі терапевтичної стратегії. Аналіз показників структурно-функціонального стану судин показав, що під впливом проведеної терапії відбулося достовірне ($p < 0,001$) зниження ШПХ СА, а також зростання ступеню ЕЗВД, що свідчить про зниження ендотеліальної дисфункції (ЕД). При цьому ефективність призначення ІАПФ і АРА ІІ була співставленою. Під впливом проведеної терапії відбулося достовірне ($p < 0,001$) зниження показників окислювального стресу при зростанні рівнів показників антиоксидантного захисту при відсутності різниць динаміки при застосуванні ІАПФ або АРА ІІ. Під впливом лікування в обох групах пацієнтів з А/А генотипом AGTR1 відбулися суттєві зміни біохімічних показників: достовірне ($p < 0,001$) зниження рівнів ХС, тригліцеридів та ХС ЛПНЩ. Аналіз показників вуглеводного профілю показав достовірне ($p < 0,001$) зниження глюкози крові натще, HbA1c та інсуліну, а також вираженості ІР, про що свідчило зниження НОМА-ІР. Оцінка динаміки рівнів адипокінів показала, що при обох варіантах терапії відзначалося достовірне ($p < 0,01$) зростання адипонектину і зниження лептину, що свідчить про покращення стану жирової тканини, зниження ІР та лептинорезистентності. При цьому відбулося також достовірне ($p < 0,001$) зниження рівнів прозапальних цитокінів фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6).

Таким чином, аналіз динаміки показників пацієнтів з А/А генотипом AGTR1 показав, що під впливом комплексної терапії відбулося поліпшення клінічної картини, геодинамічних, метаболічних і ехокардіографічних показників. При цьому у хворих з А/А генотипом AGTR1 не було відзначено достовірної різниці змін показників при застосуванні ІАПФ або АРА ІІ.

Оцінка динаміки показників у пацієнтів з А/С + С/С генотипом AGTR1 показала, що подібно до пацієнтів з А/А генотипом AGTR1, комплексна терапія позитивно впливала на динаміку показників. Проте у пацієнтів, які отримували АРА ІІ, систолічний АТ (САТ) знизився достовірно ($p < 0,001$) більшою мірою порівняно з хворими, які отримували ІАПФ (зсув рівнів САТ склав -41,741 \pm 0,693 і -36,407 \pm 0,779 мм рт. ст. відповідно). Для досягнення цільових рівнів АТ лише трьома пацієнтам (11,1%) при лікуванні АРА ІІ

знадобилося додаткове призначення лерканідипіну, тоді як при терапії ІАПФ шести хворим (22,2%) був додатково призначений антагоніст кальцію ($p < 0,05$). Різниця в ефективності призначення ІАПФ і АРА II у пацієнтів з А/С + С/С генотипом AGTR1 була встановлена також за динамікою зниження лептину: в обох групах після проведеного лікування відбулося зниження лептину ($p < 0,001$), проте при лікуванні АРА II динаміка зниження лептину була більш вираженою ($p < 0,01$), що можна пояснити тим, що телмісартан впливає на активність PPAR γ , які виконують функції регуляторів жирового обміну.

Встановлено, що при проведенні комплексної терапії пацієнтів з 3-4 перехрестами несприятливих генотипів без додавання мельдонію і α -ЛК дія ІАПФ і АРА II була зіставленою за більшістю показників. При цьому додаткове призначення мельдонію, α -ЛК або їх комбінації до базисної терапії з ІАПФ або АРА II сприяло більш вираженому впливу на динаміку антропометричних, ехокардіографічних і біохімічних показників пацієнтів з 3-4 перехрестами несприятливих генотипів, ніж базисна терапія ІАПФ або АРА II. Додавання мельдонію до базисної терапії з ІАПФ або АРА II більше впливало на ознаки ХСН ($p < 0,01$) та активність прозапальних цитокінів ($p < 0,001$). Більший вплив мельдонію на зниження ознак СН можна пояснити його цитопротекторною дією, а більш виражене зниження рівнів ФНП- α та ІЛ-6 – зменшення експресії цитокінів під впливом зазначеного препарату. В той же час призначення α -ЛК сприяло більш вираженому впливу на ЕД, що підтверджували більші ступені ЕЗВД ($p < 0,001$) та вищі рівні показників антиоксидантної системи при пригніченні показників окислювального стресу ($p < 0,001$), що можна пояснити стимуляцією активності антиоксидантних ферментів, які забезпечують стійкість до шкідливого впливу гіпоксії при її застосуванні. Додаткове призначення α -ЛК також більше поліпшувало функціонування жирової тканини (більш виражене зниження ($p < 0,001$) лептину та зростання ($p < 0,01$) адипонектину), порівняно з базисною терапією і додаванням мельдонію. Це можна пояснити тим, що α -ЛК є подвійним агоністом рецепторів PPAR α і PPAR γ , а також α -ЛК індукує диференціювання і дозрівання преадипоцитів, що є кардинальним властивістю агоністів PPAR γ .

Найбільш позитивна динаміка антропометричних, біохімічних і кардіогемодинамічних показників пацієнтів з 3-4 перехрестами несприятливих генотипів досягалася при додаванні до базисної терапії комбінації мельдонію і α -ЛК, що підтверджувалося достовірністю різниць динамі-

ки показників у групах лікування.

Після того, як був оцінений внесок додаткового призначення мельдонію, α -ЛК та їх комбінації до комплексної терапії пацієнтів з 3-4 перехрестами несприятливих генотипів, виникла необхідність оцінити зіставленість ефектів ІАПФ і АРА II у хворих з коморбідністю ГХ і ЦД 2т. Слід відзначити, що вибір в якості антигіпертензивного препарату ІАПФ або АРА II по-різному впливав на додавання мельдонію, α -ЛК або їх комбінацій до комплексної терапії. На підставі даних дисперсійного аналізу встановлена залежність САТ від вибору терапевтичної стратегії ($F = 13,139$ при $p < 0,001$). При цьому найсуттєвіше САТ знижувалося при лікуванні комбінацією «АРА II + мельдоній + α -ЛК». Найменш ефективними у зниженні САТ були групи пацієнтів, які отримували лише базисну терапію ІАПФ або АРА II. Додавання мельдонію, α -ЛК або їх комбінацій до комплексної терапії на тлі АРА II більше впливало також на динаміку метаболічних показників, показників серцево-судинного ремоделювання ($p < 0,01$) і прозапальних цитокінів ($p < 0,001$), ніж при додаванні зазначених препаратів до базисної терапії з ІАПФ. Більш виражений вплив АРА II на динаміку зазначених показників можна пояснити тим, що телмісартан є помірним агоністом PPAR γ , важлива роль яких у розвитку коморбідності була описана вище.

На підставі одержаних даних, пацієнтам з ГХ II стадії, 2 ступеню у сполученні з ЦД 2т, середньої важкості, субкомпенсованим був запропонований алгоритм лікування (рис. 2).

Згідно алгоритму, при 1-2 перехрестах несприятливих генетичних поліморфізмів та наявності А/А генотипу AGTR1 слід призначити раміприл у комбінації з індапамідом або телмісартан у комбінації з індапамідом (при недостатньому зниженні АТ додати лерканідипін), метформін, гліклазид, аторвастатин, ацетилсаліцилову кислоту; при 1-2 перехрестах несприятливих генетичних поліморфізмів та наявності А/С + С/С генотипу AGTR1 – телмісартан у комбінації з індапамідом (при недостатньому зниженні АТ додати лерканідипін), метформін, гліклазид, аторвастатин, ацетилсаліцилову кислоту; при 3-4 перехрестах несприятливих генетичних поліморфізмів як найбільш ефективну комбінацію – телмісартан з індапамідом, метформін, гліклазид, аторвастатин, ацетилсаліцилову кислоту, α -ЛК, мельдоній (альтернативна комбінація – раміприл з індапамідом, метформін, гліклазид, аторвастатин, ацетилсаліцилова кислота, α -ЛК, мельдоній) (рис. 2).

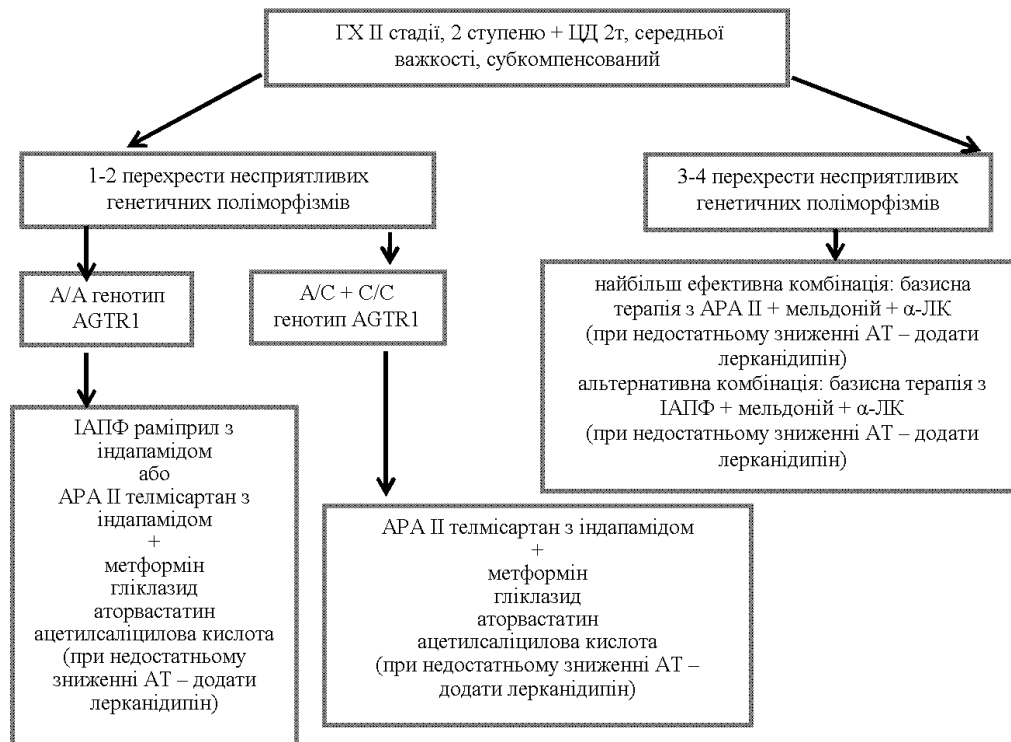


Рис. 2. Алгоритм лікування пацієнтів з ГХ II стадії, 2 ступеню у сполученні з ЦД 2т, середньої важкості, субкомпенсованим.

Висновки

1. Встановлено, що комплекс генетичних поліморфізмів AGTR1, PPARγ₂, IRS-1 і TCF7L2 асоціюється з розвитком коморбідної патології – ГХ і ЦД 2т.

2. Виділені несприятливі генетичні поліморфізми щодо розвитку ГХ і супутнього ЦД 2т (A/C і C/C генотипи AGTR1, Pro/Pro генотип PPARγ₂, Arg/Arg і Gly/Arg генотипи IRS-1, T/T і C/T генотипи TCF7L2).

3. Розроблено алгоритм диференційованої медикаментозної терапії пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД 2т з урахуванням перехрестів несприятливих генетичних поліморфізмів щодо розвитку коморбідності.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення генетичного поліморфізму ключових компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, поліморфізму адипокінів і адипоцитокінів з подальшою індивідуалізацією терапії з урахуванням генетичного поліморфізму, тобто фармакогенетичного аспекту.

Література

1. Шевченко О.В. Влияние генетических полиморфизмов на эффективность лозартана у больных эссенциальной артериальной гипертензией / О.В. Шевченко, О.В. Решетько, А.Р. Киселев [и др.] // Бюллетень медицинских Интернет- конференций. – 2012. – Т. 2, № 8. – С. 598–600.
2. Жебель В.М. Генотип рецептора до ангіотензину II 1-го типу як фактор впливу на структуру та функцію міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу різної тяжкості / В.М. Жебель, О.Л. Старжинська, Ю.О. Гефтер [та ін.] // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 1. – С. 24–29.

3. Дедов И.И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М. : Мед. информ. агентство, 2006. – С. 74–75.
4. Дзяк Г.В. Генотипические «ансамбли» полиморфных маркеров ренин-ангиотензивной системы у больных с гипертонической болезнью / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник // Укр. кардіол. журн. – 2008. – № 2. – С. 37–43.
5. Инсулиновая резистентность: молекулярно-генетические механизмы развития, диагностика и коррекция при сахарном диабете тип 2 : пособие для врачей / под ред. М. И. Балаболкина. – Москва, 2007. – 36 с.
6. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу» : Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 №1118. – 118 с.
7. Кочуев Г.И. Цитопротекторные и гемодинамические эффекты Милдроната GX у больных ИБС на фоне полиморбидности / Г.И. Кочуев, М.Н. Кочуева, А.Н. Корж [и др.] // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 6 (450). – С. 3–6.
8. Martínez-Gómez L.E. A replication study of the IRS1, CAPN10, TCF7L2, and PPARG gene polymorphisms associated with type 2 diabetes in two different populations of Mexico / L.E. Martínez-Gómez, M. Cruz, G.A. Martínez-Nava [et al.] // Ann. Hum. Genet. – 2011. – Vol. 75. – P. 612–620.
9. Ridker P.M. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial / P.M. Ridker, A. Pradhan, J.G. MacFadyen [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 380. – P. 565–571.
10. Florez J.C. The new type 2 diabetes gene TCF7L2 / J.C. Florez // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2007. – Vol. 10 (4). – P. 391–396.
11. Færch K. Incretin and pancreatic hormone secretion in Caucasian non-diabetic carriers of the TCF7L2 rs7903146 risk T allele / K. Færch, K. Pilgaard, F.K. Knop [et al.] // Diabetes Obes. Metab. – 2013. – Vol. 15 (1). – P. 91–95.
12. Chen Z. Insulin resistance and metabolic derangements in obese mice are ameliorated by a novel peroxisome proliferator-activated receptor γ-sparing thiazolidinedione / Z. Chen, P. A. Vigueira, K. T. Chambers [et al.] // J. Biol. Chem. – 2012. – Vol. 287, N 28. – P. 23537–23548.
13. Kalina A. Relationship between diastolic function by TDI and angiotensin converting enzyme I/D, angiotensin II type 1 receptor A1166C and endothelial nitric oxide synthase G894T gene polymorphisms in hypertension / A. Kalina, F. Alwazir, P. Volf [et al.] // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25, (suppl. 2). – P. 17–27.
14. De Oliveira A.M. The effects of lipoic acid and α-tocopherol supplementation on the lipid profile and insulin sensitivity of patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, doubleblind, placebo-

- controlled trial / A.M. De Oliveira, P.H. Rondó, L.A. Luzia [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2011. – Vol. 92, N 2. – P. 253–260.
15. Lukacs K. The type 2 diabetes-associated variant in TCF7L2 is associated with latent autoimmune diabetes in adult Europeans and the gene effect is modified by obesity: a meta-analysis and an individual study / K. Lukacs, N. Hosszafalusi, E. Dinya [et al.] // *Diabetologia.* – 2012. – Vol. 55 (3). – P. 689–693.
16. Grant S.F. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes / S.F. Grant, G. Thorleifsson, I. Reynisdottir [et al.] // *Nat. Genet.* – 2006. – Vol. 38 (3). – P. 320–323.
17. Mancia G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *J. Hypertension.* – 2013. – Vol. 31, N 7. – P. 1281–1357.

Реферат

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОСТЬЮ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Шалимова А.С., Беловол А.Н., Бобронникова Л.Р., Кочуева М.Н.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, коморбидность, генетический полиморфизм.

Цель работы заключалась в разработке дифференцированного лечения пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД 2т) с учетом генетического полиморфизма. Обследовано 320 пациентов с ГБ II стадии, 2 степени в сочетании с СД 2т средней тяжести, субкомпенсированным. Установлено, что комплекс генетических полиморфизмов AGTR1, PPAR γ 2, IRS-1 и TCF7L2 ассоциируется с развитием коморбидной патологии – ГБ и СД 2т. Выделены неблагоприятные генетические полиморфизмы по развитию ГБ и сопутствующего СД 2т. Разработан алгоритм дифференцированной медикаментозной терапии пациентов с ГБ и сопутствующим СД 2т с учетом перекрестков неблагоприятных генетических полиморфизмов.

Summary

DIFFERENTIATED TREATMENT OF PATIENTS WITH COMORBIDITY OF ESSENTIAL HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES

Shalimova A.S., Bilovol O.M., Bobronnikova L.R., Kochuyeva M.M.

Key words: essential hypertension, type 2 diabetes, comorbidity, genetic polymorphism.

The aim of the study was to develop a differentiated treatment of patients with essential hypertension (EH) and concomitant type 2 diabetes mellitus (DM2) based on genetic polymorphism. We examined 320 patients with EH stage II, grade 2 and DM2 moderate, subcompensated. It was established that the complex of genetic polymorphisms of AGTR1, PPAR γ 2, IRS-1 and TCF7L2 is associated with the development of comorbidity of EH and DM2. Unfavourable genetic polymorphisms to the development of EH and related DM2 were established. We designed the algorithm of differentiated therapy for patients with EH and concomitant DM2 based on crossed unfavourable genetic polymorphisms.