

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ДОДАВАННЯ МЕТФОРМІНУ ДО ТЕРАПІЇ СТАТИНАМИ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ПРОДІАБЕТОГЕННИХ ЗМІН У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ\*

Коваль С. М.<sup>1</sup>, Мисниченко О. В.<sup>1</sup>, Пенькова М. Ю.<sup>1</sup>,  
Литвинова О. М.<sup>2</sup>, Березін О. Є.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої  
Національної академії медичних наук України»,  
м. Харків, Україна;

<sup>2</sup> Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна;

<sup>3</sup> Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна  
[sergekova1md@gmail.com](mailto:sergekova1md@gmail.com)

Результати чисельних досліджень вказують на те, що при поєднанні артеріальної гіпертензії (АГ) і ожиріння, перш за все, абдомінального ожиріння (АО), гіпертензія набуває важкого перебігу і асоціюється з виразними атерогенними порушеннями ліпідного обміну [1, 2]. В зв'язку з цим, хворі на АГ з АО відносяться до категорій високого і дуже високого серцево-судинного ризику (ССР) і потребують проведення не тільки інтенсивної комбінованої антигіпертензивної терапії, а й терапії гіполіпідемічними препаратами і, в першу чергу, статинами [2-4]. Однак дуже важливим фактором, який значно знижує ефективність такої терапії, є виявлений діабето-

генний ефект статинів [5, 6]. Це обумовлено тим, що у переважної більшості хворих для досягнення цільових рівнів атерогенних ліпідів (перш за все, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), необхідна інтенсивна терапія статинами з тривалим використанням високих (субмаксимальних та максимальних) доз даних препаратів, яка і призводить до значного підвищення ризику розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу [3, 5, 6]. Одним з перспективних підходів до профілактики розвитку ЦД 2 типу у хворих з предіабетом, а також у хворих з дисліпідемією (ДЛП) та ішемічною хворобою серця, які отримують статини, є додавання до терапії сенси-

\* Роботу виконано в межах прикладної НДР ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків, Україна) «Розробити методи оптимізації лікування хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням на підставі вивчення гуморальних і епігенетичних факторів та параметрів мікробіоти кишечника» (№ держреєстрації 0120U000070).

Установою, яка фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують відповідальність за дані, які наведені в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості.

Рукопис надійшов до редакції 04.08.2022.

тайзеру інсуліну метформіну [6–8]. Однак проблема зниження діабетогенного ефекту статинів у хворих з АГ, що перебігає на тлі ожиріння, які відносяться до категорії високого і дуже високого ССР, залишається не дослідженою.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В роботу включено 65 хворих з АГ 2 та 3 ступеня в поєднанні з АО I–II ступеня (36 чоловіків і 29 жінок) у віці від 47 до 59 років, які проходили обстеження у ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України». Комплекс досліджень був проведений відповідно до етичних та морально-правових вимог України та Європейського Союзу і узгоджений комітетом з медичної етики Інституту.

Критеріями включення в дослідження були наявність АГ 2-3 ступеня в поєднанні з АО I–II ступеня на тлі ДЛП та інсулінорезистентності (ІР). Критеріями виключення з дослідження були: симптоматична АГ, гострий коронарний синдром, стенокардія, серцева недостатність II–IV функціональних класів (за NYHA), інсульт, ЦД та інші захворювання ендокринних органів, хронічна хвороба нирок вище IIIa стадії, вади серця, важкі захворювання нирок, печінки, шлунково-кишкового тракту, бронхо-легеневої захворювання.

Обстеження хворих проводили з використанням стандартних клінічних, лабораторних та інструментальних методів. Діагностику ступеня і стадії АГ та факторів ССР проводили згідно з європейськими рекомендаціями [2], діагностику АО — за критеріями ВООЗ [9] та Adult treatment Panel III [10], діагностику ДЛП — за рекомендаціями Українського товариства кардіологів [11]. ІР діагностували при реєстрації індексу НОМА > 2,77 [12].

Наявність предіабету (гіперглікемія натще (ГГН), порушення толерантності до глюкози (ПТГ) або комбінація ГГН з ПТГ) визначали за європейськими рекомендаціями [13].

Після первинного обстеження всім хворим була призначена гіполіпідемічна терапія аторвастатином у добовій дозі 20–40 мг залежно від вихідного рівня ХС ЛПНЩ та

В зв'язку з цим, метою даної роботи було вивчення ефективності додавання метформіну до терапії статинами для корекції продіабетогенних змін у хворих з артеріальною гіпертензією та абдомінальним ожирінням.

ступеня ССР [2], яка проводилась на тлі стандартної антигіпертензивної терапії фіксованою комбінацією (ФК) інгібітора ангіотензин-перетворюючого фермента (ІАПФ) периндоприла (П), тiazидоподібного діуретика (ТПД) індапаміду (І) та блокатора кальцієвих каналів (БКК) амлодипіну (А). П/І/А приймали одноразово вранці натще з урахуванням рівнів «офісного» артеріального тиску (АТ) у наступних добових дозах: 4/1,25/10 мг; 8/2,5/5 мг; 8/2,5/10 мг. Всім хворим надавалися рекомендації щодо корекції (нормалізації) способу життя [3]. Досягнення цільових рівнів «офісного» АТ та ХС ЛПНЩ в крові оцінювали наприкінці дослідження.

Обстежені хворі були розподілені на дві групи: 1 група — 35 хворих, яким до гіполіпідемічної та антигіпертензивної терапії додавався метформін в дозі 500 мг 2 рази на добу (1 таблетка під час обіду та 1 таблетка під час вечери) для попередження статин-асоційованих порушень вуглеводного обміну; 2 група — 30 хворих, яким метформін не додавався. Вказані групи хворих були зіставні за віком, важкістю АГ і АО та характером ДЛП і порушень вуглеводного обміну. Повторне обстеження хворих проводили через 16 тижнів від початку лікування.

Статистичний аналіз отриманих даних проведено за допомогою стандартних методів із застосуванням пакетів прикладних програм Microsoft Excel 7,0 та «SPSS 19.0». Для оцінки характеру розподілу в сукупності за вибірковими даними використовували тест Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смірнова. Для порівняння середніх двох вибірок використовували критерій Стьюдента. Критичний рівень значимості для всіх перевірених статистичних гіпотез приймався  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті роботи у хворих з АГ та АО встановлена достатньо висока гіполіпідемічна ефективність аторвастатину при його призначенні з урахуванням рівнів в крові ХС ЛПНЩ та ступеня ССР і поступовому титруванні добової дози з її підвищенням від 20 до 40 мг на добу. При цьому частота досягнення цільових рівнів в крові ХС ЛПНЩ була порівнянна в обох групах хворих: 77% — в 1 групі і 73% — в 2 групі ( $p > 0,05$ ).

В той же час, в динаміці апробованих варіантів терапії були виявлені суттєві особливості в змінах показників вуглеводного обміну у хворих 1 групи в порівнянні з хворими 2 групи: достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження показника ІР, рівнів глікемії та інсулінемії натще у хворих 1 групи і відсутність достовірних змін вказаних показників у хворих 2 групи (таблиця). Терапія з додаванням метформіну сприяла також і зниженню частоти предіабету серед хворих 1 групи з 34% до 17% ( $p < 0,05$ ) і нормалізації показника ІР у 26% хворих. У хворих 2 групи після проведеної терапії без додавання метформіну частота предіабету не знизилась (33% — до лікування, 40% — після,  $p > 0,05$ ) і нормалізації показника ІР не виявлено.

Висока гіполіпідемічна ефективність аторвастатину у обстежених хворих спостерігалась на тлі також високої ефективності антигіпертензивної терапії ФК П/І/А. Однак частота досягнення цільових рів-

нів «офісного» АТ все-таки була достовірно вища серед хворих 1 групи, ніж 2 групи (89% і 73%, відповідно,  $p < 0,05$ ).

Треба відмітити, що під впливом вказаних варіантів терапії не було виявлено достовірних змін показників, які характеризують вираженість ожиріння (індекс маси тіла, об'єм талії та об'єм стегон), ні в 1, ні в 2 групах.

В результаті аналізу було встановлено, що хворі 1 і 2 груп були зіставні за інтенсивністю гіполіпідемічної та антигіпертензивної терапії за період дослідження. Так, наприкінці дослідження аторвастатин в добовій дозі 20 мг приймали 23% хворих 1 групи і 20% хворих 2 групи ( $p > 0,05$ ), в добовій дозі 40 мг — 77% хворих 1 групи і 80% хворих 2 групи ( $p > 0,05$ );

ФК антигіпертензивних препаратів П/І/А в добовій дозі 4/1,25/10 мг приймали 23% хворих 1 групи і 27% хворих 2 групи ( $p > 0,05$ ), в добовій дозі 8/2,5/5 мг — 34% хворих 1 групи і 33% хворих 2 групи ( $p > 0,05$ ), в добовій дозі 8/2,5/10 мг — 43% хворих 1 групи і 40% хворих 2 групи ( $p > 0,05$ ).

Виявлено, що застосування вказаних варіантів терапії тільки у незначній кількості обстежених хворих призводило до розвитку побічних ефектів: нудоти та/або зниженню апетиту у 3% хворих 1 групи і у 7% хворих 2 групи. Вказані побічні ефекти були не стійкими та слабо вираженими і не призводили до припинення терапії ні аторвастатином, ні метформіном.

Таблиця 1

**Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих з артеріальною гіпертензією та абдомінальним ожирінням 1 і 2 груп через 16 тижнів лікування (М ± m)**

Показник	Хворі 1 групи (n = 35)		Хворі 2 групи (n = 30)	
	до лікування	після лікування	до лікування	до лікування
Глюкоза крові натще, ммоль/л	5,59 ± 1,11	4,21 ± 1,02 *	5,51 ± 1,31	5,78 ± 1,93
Інсулін крові натще, мкМО/мл	20,25 ± 1,52	13,22 ± 1,31*	19,47 ± 1,53	20,89 ± 2,13
Індекс ІР (НОМА), відн. од.	5,07 ± 1,13	2,41 ± 1,33*	4,75 ± 1,22	5,76 ± 1,98

Примітки:

\* — різниця вірогідна до та після лікування  $p < 0,05$ .

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про достатньо високу гіполіпідемічну і антигіпертензивну ефективність аторвастатину та ФК П/І/А у хворих з АГ та АО. Однак вказана терапія у даних пацієнтів не сприяла позитивній динаміці продіабетогенних змін — не призводила до зниження показника ІР та частоти предіабету і, таким чином, не зменшувала ризик розвитку ЦД 2 типу. В той же час, при додаванні цим хворим до терапії метформіну виявлено достовірне зниження ІР в цілому по групі, нормалізація даного показника у частини пацієнтів, а також достовірне зниження частоти предіабету.

Отримані дані мають важливе значення для корекції продіабетогенних змін і профілактики розвитку ЦД 2 типу при тривалому застосуванні статинів у хворих з АГ та АО, для яких характерним є асоціація атерогенної ДЛП з ІР [1, 14–16]. Представляє інтерес також виявлене підвищення ефективності антигіпертензивної терапії при додаванні метформіну до аторвастатину і ФК П/І/А у даних хворих, у яких гіпертензія перебігає в межах 2–3 ступеня і досягнення цільових рівнів АТ є дуже складною проблемою [2, 17].

## ВИСНОВКИ

1. Показана ефективність використання сенситайзера інсуліну метформіну в комбінації зі статинами (аторвастатин) на тлі стандартної антигіпертензивної терапії для корекції продіабетогенних змін у хворих з артеріальною гіпертензією, яка перебігає на тлі абдомінального ожиріння, атерогенної дисліпідемії та інсулінорезистентності. Додавання метформіну дозволило достовірно знизити інсулінорезистентність та частоту предіабету у даних хворих через 16 тижнів лікування. У хворих, яким не додавався метформін, позитивної динаміки продіабетогенних змін не було виявлено.
2. Додавання метформіну також сприяло підвищенню антигіпертензивної ефективності застосованої терапії у даній категорії хворих.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Landsberg L. Obesity. In.: Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Third ed. GL. Bakris, MJ. Sorrentino. 2018: 328-334.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. *Eur Heart J* 2018;39(33): 3021-3104. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
3. Visseren FLJ, et al. *Eur Heart J* 2021: 1-111. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
4. Koval' S.M., Snigurs'ka I.O. *Racional'na farmakoterapija* 2019;1-2(50-51): 11-1.
5. Ahmadizar F, Ochoa-Rosales C, Glisic M, et al. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85: 993-1002.
6. van Stee MF, de Graaf AA, Groen AK. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17: 94.
7. Riddle MC. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes 2022;45(1): 264 p.
8. Luo F, Das A, Chen J, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 54. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0860-y>.
9. WHO: Obesity: Prevention and managing the global epidemic. Technical Report Series 894, Geneva, 2000. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>.
10. Expert Panel of Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert (Adult treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19): 2486-2497.
11. Sercevo-sudynni zahvorjuvannja. Klasyfikacija, standarty diagnostyky ta likuvannja; za red. VM. Kovalenka, MI. Lutaja, JuM, Kyi'v, 2021: 320 p.
12. Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. *Diabetes Care* 2000;23: 57.
13. Cosentino F, Grant P J, Aboyans V, Bailey CJ. *Eur Heart J* 2020;41(2): 255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
14. Koval' SM, Snigurs'ka IO, Mysnychenko OV, Litvinova OM. *Probl Endokryn Patologii'* 2020; 2:32-38. <http://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.2.05>.
15. Misjura KV. *Klinichna endokrynologija ta endokrynna hirurgija* 2017;4(60): 70-82.
16. Fadeenko GD, Kushnir IE, Chernova VM, et al. *Suchasna gastroenterologija* 2018;2: 10-15.
17. Koval SM, Snihurska IO, Starchenko TG, et al. *Biomed Res Ther* 2019;6(11): 3501-3512. <http://doi.org/10.15419/bmrat.v6i11.578>.

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ДОДАВАННЯ МЕТФОРМІНУ ДО ТЕРАПІЇ СТАТИНАМИ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ПРОДІАБЕТОГЕННИХ ЗМІН У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ

Коваль С. М.<sup>1</sup>, Мисниченко О. В.<sup>1</sup>, Пенькова М. Ю.<sup>1</sup>, Литвинова О. М.<sup>2</sup>, Березін О. Є.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна;

<sup>2</sup> Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна;

<sup>3</sup> Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна  
sergekovalmd@gmail.com

**Мета:** вивчення ефективності додавання метформіну до терапії статинами для корекції продіабетогенних змін у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) та абдомінальним ожирінням (АО).

**Матеріал та методи.** Обстежено 65 хворих з АГ 2–3 ступеня в поєднанні з АО I–II ступеня, атерогенною дисліпідемією і інсулінорезистентністю (ІР) у віці 47–59 років: 1 група — 35 хворих, яким до терапії статинами (аторвастатином) на тлі стандартної комбінації антигіпертензивних препаратів, додавався метформін; 2 група — 30 хворих, яким метформін не додавався. Обстеження включало загальноприйняті методи. Статистичний аналіз даних проведено за допомогою стандартних методів із застосуванням пакетів прикладних програм Microsoft Excel 7,0 та «SPSS 19.0».

**Результати.** Додавання метформіну до аторвастатину на тлі стандартної антигіпертензивної терапії і рекомендацій щодо нормалізації способу життя дозволило достовірно знизити ІР та частоту предіабету у хворих з АГ та АО через 16 тижнів лікування. У хворих, яким не додавався метформін, зниження вказаних показників не було виявлено. В групі хворих, у яких застосовувався метформін, виявлена достовірно вища частота досягнення цільових рівнів артеріального тиску, ніж в групі хворих, у яких даний препарат не застосовувався.

**Висновки.** Показана ефективність використання сенситайзера інсуліну метформіну для корекції продіабетогенних змін, асоційованих з терапією статинами, у хворих з артеріальною гіпертензією, яка перебігає на тлі абдомінального ожиріння, атерогенної дисліпідемії та інсулінорезистентності.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, інсулінорезистентність, статини, метформін.

## EFFECTIVENESS OF ADDITION OF METFORMIN TO STATIN THERAPY FOR PRODIABETOGENIC CHANGES CORRECTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY

S. M. Koval<sup>1</sup>, O. V. Mysnychenko<sup>1</sup>, M.Yu. Penkova<sup>1</sup>, O. M. Lytvynova<sup>2</sup>, A. E. Berezin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> GI «L. T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine», Kharkiv Ukraine;

<sup>2</sup> National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine;

<sup>3</sup> State Medical University of Zaporozhye, Zaporozhye, Ukraine  
sergekovalmd@gmail.com

**The aim:** to study the effectiveness of adding metformin to statin therapy to correct prodiabetogenic changes in patients with arterial hypertension (AH) and abdominal obesity (AO).

**Materials and methods.** We examined 65 patients with 2–3 degrees of AH in combination with AO of I–II degrees, atherogenic dyslipidemia and insulin resistance (IR) aged 47–59 yrs: group 1 — 35 patients who were treated with statins (atorvastatin) against the background of standard combinations of antihypertensive drugs, metformin was added; group 2 — 30 patients who did not receive metformin. The examination included generally accepted methods. Statistical data analysis was carried out using standard methods using Microsoft Excel 7.0 and SPSS 19.0 application packages.

**Results.** The addition of metformin to atorvastatin against the background of standard antihypertensive therapy and recommendations for the normalization of lifestyle allowed a significant reduction in IR and the incidence of prediabetes in hypertensive patients with AO after 16 weeks of treatment. In patients who did not receive metformin, there was no decrease in these indicators. In the group of patients who used metformin, a significantly higher frequency of achieving target blood pressure levels was revealed than in the group of patients in whom this drug was not used.

**Conclusions.** The effectiveness of the use of the insulin sensitizer metformin for the correction of prodiabetogenic changes associated with statin therapy in patients with AH, which occurs against the background of AO, atherogenic dyslipidemia, and IR, has been shown.

**Keywords:** arterial hypertension, abdominal obesity, dyslipidemia, insulin resistance, statins, metformin.