

Lavrynyuk V.E.

«Blagomed» Clinic

Greida N.B.

East European Lesya Ukrainka National University

CLINICAL AND ECHOCARDIOGRAPHIC DIFFERENTIATION THE SYNDROME DILATATION OF THE RIGHT HEART

Summary

The analysis capabilities syndromal differentiation with dilatation of the right heart. The proposed classification of diseases, which may be accompanied by right heart enlargement. The features of clinical symptoms and echocardiographic picture in various disease with dilatation of the right heart. Timely identification of etiological causes dictates future strategy of pathogenetic treatment.

Keywords: dilatation of the right heart, pulmonary hypertension, diagnostics, dopplerechocardiography.

УДК 615.225.2:[616.12-005.4+616.379-008.64

МЕТАБОЛІЧНІ ЕФЕКТИ ТЕЛМІСАРТАНА У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

Павлюкович Н.Д., Павлюкович О.В., Трефаненко І.В.

Буковинський державний медичний університет

Козар М.Ф.

ОКУ «Обласний госпіталь для ветеранів Вітчизняної війни»

Стаття присвячена вивченню метаболічних ефектів телмісартану у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу літнього та старечого віку. Встановлено, що включення телмісартану до схеми комплексного лікування вказаної категорії хворих супроводжується статистично вірогідно нижчими рівнями базальної та постпрандіальної глікемії. Після 3-х тижнів прийому телмісартану відмічали покращення ліпідного спектру крові у бік зниження індексу атерогенності. Запропонована схема терапії має позитивний вплив на перебіг основного та супутнього захворювань, попереджуючи їх прогресування. Останнє зумовлене органопротекторними властивостями сартанів, що відкриває нові можливості їх використання при поєднаній патології у хворих літнього та старечого віку.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, телмісартан, глікемія, PPAR γ -рецептори.

Постановка проблеми. Основною метою лікування пацієнта з ішемічною хворобою серця (ІХС) є максимальне зменшення сумарного ризику серцево-судинних катастроф переважно шляхом корекції факторів серцево-судинного ризику (рівень артеріального тиску, дисліпідемія, цукровий діабет та порушення толерантності до вуглеводів, ожиріння, куріння тощо). Зважаючи на це, в сучасній кардіології особлива увага приділяється органопротекторним та метаболічним властивостям основних груп препаратів.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Загальновідомою є ключова роль нейрогуморальної системи ренін-ангіотензин-альдостерону (РААС) у патогенезі ІХС та серцевої недостатності. Ангіотензин II (АТ II) – основний ефекторний пептид РААС. Зв'язуючись з мембранними рецепторами, він викликає каскад реакцій, які призводять до підвищення тону судин і збільшення артеріального тиску [6, с. 128]. Крім того, опосередковано через симпатичну активацію, АТ II стимулює продукцію альдостерону, а у високих концентраціях – збільшує секрецію антидіуретичного гормону, який прискорює реабсорбцію натрію і води, що призводить до гіпервоolemії [2, с. 16]. Зазначе-

ні вище ефекти сприяють розвитку та прогресуванню серцевої недостатності (СН) при ІХС. Крім того, існує гіпотеза, що АТ II є визначальним чинником прогресування атеросклерозу та розвитку тромбозу. Прямий вплив АТ II на міокард полягає у стимуляції гіпертрофії кардіоміоцитів, накопиченні у серцевому м'язі фіброзної тканини [3, с. 14], опосередковано через симпато-адреналову активацію – до стимуляції сили та частоти серцевих скорочень та збільшення в результаті цього потреби міокарда в кисні.

Ще декілька десятиків років тому пригнічення активності РААС досягалося лише шляхом інгібування (АПФ). На сьогоднішній день у лікарському арсеналі є можливість подвійного блокування цієї важливої ланки патогенезу ІХС, серцевої недостатності та цукрового діабету 2-го типу шляхом поєданого використання інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА). Переважна більшість патофізіологічних ефектів АТ II (вазоконстрикція, гіпертрофія гладеньких м'язів судинної стінки, затримка в організмі натрію, активація симпато-адреналової системи тощо) пов'язані зі стимуляцією рецепторів I типу, які знаходяться у серці, судинах, надниркових залозах.

зах, симпатичній нервовій системі. Блокада цих рецепторів препаратами класу БРА попереджує зв'язування з ними АТ II та перешкоджає розвитку основних негативних ефектів впливу РААС [4, с. 59]. З іншого боку, циркулюючий у плазмі крові АТ II, який не може зв'язатися з рецепторами I типу, стимулює ангіотензинові рецептори II типу, які знаходяться у нирках, наднирниках, судинах головного мозку. Доведено, що стимуляція цих рецепторів пригнічує проліферацію та диференціацію клітин, зокрема ендотеліальних та гладком'язових [5, с. 1142; 7, с. 413]. Цими особливостями впливу БРА пояснюється наявність у деяких препаратів цього класу підтверджених органопротективних ефектів.

Встановлення невирішених проблем питання, що вивчається. На підставі результатів великих багатоцентрових досліджень можна стверджувати про наявність у всіх сартанів класових ефектів. Одночасно у великій кількості досліджень виявлено низку важливих органопротекторних ефектів – кардіопротекція (LIFE), нефропротекція (RENAL), нейропротекція (MOSES, ACCESS), покращення глікемічного контролю (LIFE, ALPINE), ступінь вираженості яких різна у різних препаратів групи блокаторів рецепторів АТ II, що потребує подальшого вивчення препарат-специфічних властивостей окремих представників класу.

Мета роботи: вивчити імовірний вплив блокатора рецепторів АТ II телмісартану на вуглеводний та ліпідний обмін у хворих на ІХС та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу літнього та старечого віку.

У відповідності до мети та завдань роботи за допомогою сучасних інструментальних неінвазивних методів дослідження проведено комплексне обстеження 56 хворих на ІХС та цукровий діабет 2-го типу, які знаходились на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Обласного госпіталю для інвалідів Великої Вітчизняної війни (м. Чернівці). Контрольну групу для порівняльних досліджень склали 12 практично здорових осіб, вік яких статистично вірогідно не відрізнявся від середнього віку хворих дослідних груп та відповідав їм у розподілі за статтю.

Діагноз ІХС встановлювали згідно з критеріями ВООЗ (1979 р.), рекомендацій міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, відповідно до класифікації, яка була затверджена на VI Національному Конгресі Кардіологів України (2000 р.) та наказом МОЗ України від 14.02.2002 № 54 «Про затвердження класифікацій захворювань органів системи кровообігу». ІХС була представлена стабільною стенокардією напруження II та III функціонального класу (за класифікацією Канадської асоціації кардіологів, 1976 р.), що була верифікована в анамнезі за даними велоергометрії, та післяінфарктним кардіосклерозом у хворих, який був документований електрокардіографічно до моменту дослідження. Хронічна серцева недостатність відповідала II А стадії хронічної недостатності кровообігу з використанням класифікації ХСН за М.Д. Стражеско і В.Х. Василенко та рекомендацій Асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної СН у дорослих (2009 р.). Діагноз ЦД 2-го типу був виставлений хворим після відповідного обстеження згідно рекоменда-

цій ВООЗ (1999), Американської діабетичної асоціації (1997, 2003) та консультації лікаря-ендокринолога. Середня тривалість цукрового діабету складала $3,2 \pm 1,11$ року. У всіх обстежених хворих було діагностовано легкий та середньоважкий перебіг цукрового діабету.

Усі обстежувані пацієнти отримували базисну терапію основного та супутніх захворювань, яка включала бета-адреноблокатор, антитромботичні препарати, статини, інгібітори АПФ, метаболічні препарати, за необхідності – нітрати, гіпоглікемічні препарати групи сульфанілсечовини (глімпірид, глібенкламід). Крім того, для досягнення мети роботи додатково призначали телмісартан. Зважаючи на це, хворі на ІХС та ЦД 2-го типу були розподілені на групи в залежності від призначеного лікування: I група – хворі, які отримували лише базисну терапію (26 чоловік); II група (30 пацієнтів) – хворі, яким у схемі базисної терапії проводили заміну інгібітора АПФ блокатором рецепторів ангіотензину II телмісартаном (МІКАРДІС®, Boehringer Ingelheim). Телмісартан призначали по 40 мг на добу 1 раз на день після їжі. Загальна тривалість лікування в стаціонарі складала 21-24 дні, крім того, рекомендували хворим продовжити його прийом в амбулаторних умовах до 3-х місяців.

Виклад основного матеріалу.

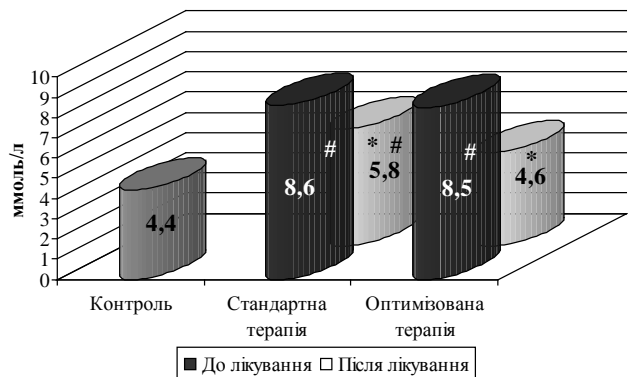


Рис. 1. Рівень глюкози крові натще у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу у динаміці лікування

Примітка: * – різниця вірогідна при порівнянні значень до та після лікування ($p < 0,001$); # – різниця вірогідна при порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$)

Як видно з рис. 1, у динаміці комплексного лікування спостерігали статистично вірогідне зниження рівня базальної глікемії у групі хворих, що отримували стандартну терапію, на 33% ($5,8 \pm 0,11$ у порівнянні з $8,6 \pm 0,23$ ммоль/л, $p < 0,001$), однак значень показників контрольної групи досягнуто не було ($p < 0,05$ у порівнянні з групою контролю).

Натомість у групі пацієнтів, яким рекомендували телмісартан, спостерігали статистично вірогідно нижчий рівень глюкози крові натще ($4,6 \pm 0,18$ проти $8,5 \pm 0,82$ ммоль/л, $p < 0,001$) у динаміці лікування з одночасним зниженням цього показника до аналогічного у хворих контрольної групи ($4,4 \pm 0,21$ ммоль/л).

Після курсу комплексного лікування хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу з додаванням телмісартану спостерігали вірогідне зниження рівня пос-

тпрандіальної глікемії у даної групи хворих до $7,61 \pm 0,342$ ммоль/л ($p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою та $p < 0,001$ проти аналогічного показника до лікування).

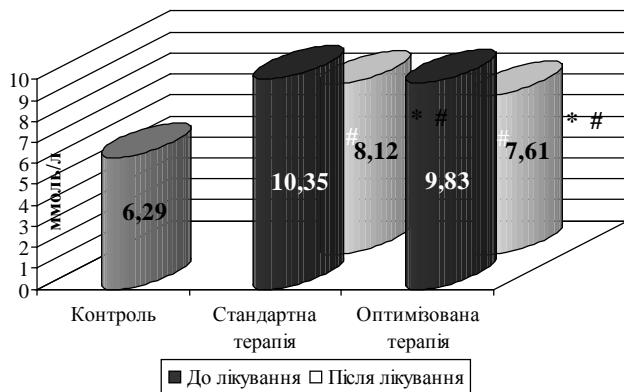


Рис. 2. Рівень постпрандіальної глікемії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу у динаміці лікування

Примітка: * – різниця вірогідна при порівнянні значень до та після лікування ($p < 0,001$); # – різниця вірогідна при порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$)

У групі пацієнтів, що отримували стандартну терапію також спостерігали зниження даного показника на 23% порівняно з вихідними значеннями ($p < 0,001$). У жодній із вказаних груп не вдалося досягнути зниження рівня постпрандіальної глікемії до значень контрольної групи (рис. 2).

Виявлені зміни, на нашу думку, зумовлені тим, що телмісартан володіє властивостями не лише блокатора АТ рецепторів II типу, а також є частковим агоністом ядерних PPAR γ -рецепторів [3, с. 14; 8, с. 397], активація яких супроводжується гіпоглікемізуювальним ефектом. За своєю хімічною структурою та механізмом впливу на вуглеводний обмін телмісартан близький до тіазолідиндіонів (розіглітазону та піоглітазону), чим пояснюється його позитивний вплив на вміст глюкози крові. Крім того, стимуляція PPAR γ -рецепторів супроводжується збільшенням експресії та транслокації транспортера глюкози GLUT-4, що також нормалізує рівень глікемії [9, с. 22]. У скелетних м'язах активація зазначених рецепторів призводить до збільшення поглинання глюкози і, відповідно, зменшення її рівня у крові [5, с. 1148].

У ході лікування пацієнтів на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу спостерігали нормалізацію ліпідного спектру крові (табл. 1). На фоні призначення курсу стандартної терапії

відмічали статистично вірогідне зниження рівня загального холестеролу у порівнянні з аналогічним показником до лікування на 10% ($p < 0,05$), триацилгліцеролів та холестеролу ЛПНГ – на 14 та 12% ($p < 0,05$) відповідно, а також вірогідне зростання холестеролу ЛПВГ на 55% ($p < 0,05$). Однак показник рівня загальних ліпідів у динаміці стандартного лікування статистично вірогідних змін не зазнав ($p > 0,05$).

Натомість у хворих, які отримували курс оптимізованої терапії, мали місце більш виразні зміни ліпідного профілю крові у бік зменшення проатерогенних фракцій ліпідів, а саме статистично вірогідне зниження показника загального холестеролу в 1,89 рази ($p < 0,001$), загальних ліпідів – у 1,17 рази ($p < 0,05$), триацилгліцеролів – на 12,5% ($p < 0,05$), холестеролу ЛПНГ – майже удвічі ($p < 0,001$). Також на фоні призначення телмісартану статистично вірогідно підвищувався рівень холестеролу ЛПВГ у 2,66 рази ($p < 0,001$) у порівнянні з відповідним показником до початку лікування. Слід відзначити, що у ході комплексного лікування в обох групах не вдалося досягти зниження рівнів холестеролу, загальних ліпідів та триацилгліцеролів до таких показників у контрольній групі. Натомість у результаті проведення курсу оптимізованого лікування рівень холестеролу ЛПНГ знизився на 40% у порівнянні з групою контролю ($p > 0,05$), а показник холестеролу ЛПВГ – зріс на 33% відповідно ($p < 0,05$).

Позитивний вплив запропонованої оптимізованої методики лікування на показники ліпідного обміну, на нашу думку, також зумовлений унікальною властивістю телмісартану стимулювати ядерні PPAR γ -рецептори клітин. Підвищення активності цих рецепторів у адипоцитах призводить до накопиченню в жировій тканині чутливих до інсуліну малих жирових клітин та індукції апоптозу великих адипоцитів у підшкірно-жировій клітковині та тканині вісцерального жиру (Бабак О. Я., 2010). Зміна диференціювання адипоцитів сприяє прискоренню процесів адипогенезу, а утворення адипоцитів невеликих розмірів – збільшенню чутливості жирової тканини до інсуліну та зниженню секреції факторів прогресування інсулінорезистентності (адипонектину, лептину, інтерлейкіну-6, ФНП α , ангіотензиногену тощо). Використання телмісартану в комплексному лікуванні пацієнтів призводить до стимуляції окислення ліпідів у клітинах скелетних та гладеньких м'язів, збільшуючи їх чутливість до інсуліну, пригнічення експресії макрофагальних генів, що кодують синтез прозапальних цитокінів, стимуляції утворення холестеролу ЛПВГ [1, с. 74].

Таблиця 1

Основні показники ліпідного спектру крові у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу у динаміці комплексного лікування

Показник	Контроль (n=12)	Стандартна терапія (n=26)		Оптимізована терапія (n=30)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ХС, ммоль/л	$6,0 \pm 0,12$	$8,2 \pm 0,09$	$7,4 \pm 0,23^*$	$8,2 \pm 0,17$	$6,9 \pm 0,15 \square$
Загальні ліпіди, г/л	$4,4 \pm 0,09$	$5,4 \pm 0,03$	$5,3 \pm 0,45$	$5,3 \pm 0,21$	$4,5 \pm 0,31^*$
Триацилгліцероли, ммоль/л	$2,1 \pm 0,12$	$3,4 \pm 0,05$	$2,9 \pm 0,16^*$	$3,2 \pm 0,03$	$2,8 \pm 0,13^*$
ХС ЛПВГ, ммоль/л	$1,8 \pm 0,09$	$0,9 \pm 0,14$	$1,4 \pm 0,14^*$	$0,9 \pm 0,08$	$2,4 \pm 0,09 \square$
ХС ЛПНГ, г/л	$3,7 \pm 0,14$	$4,7 \pm 0,12$	$4,1 \pm 0,20^*$	$4,6 \pm 0,27$	$2,2 \pm 0,23 \square \#$

Примітка: * – різниця вірогідна при порівнянні значень до та після лікування ($p < 0,05$); \square – різниця вірогідна при порівнянні значень до та після лікування ($p < 0,001$); # – різниця вірогідна при порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$)

Висновки та перспективи подальших досліджень. Нормалізація ліпідного та вуглеводного обміну, що опосередкована стимуляцією ядерних PPAR γ -рецепторів, знижує ефекти ліпо- та глюкозотоксичності та сприяє відновленню секреторної активності β -клітин підшлункової залози

(Quinn C. E. et al., 2008). Це, на нашу думку, поряд із отриманими результатами власних досліджень, вказує на доцільність призначення телмісартану у комплексному лікуванні хворих на ІХС та ЦД 2-го типу та відкриває нові перспективи його використання у вказаній категорії хворих.

Список літератури:

1. Бабак О. Я. Роль рецепторів PPAR в регуляції основних звеньев патогенеза метаболічного синдрому / О. Я. Бабак, Н. Н. Клименко // Сучасні медичні технології. – 2010. – № 2. – С. 70-80.
2. Блокаторы рецепторов ангиотензина II: новые цели и возможности в лечении пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском / Г. П. Арутюнов, Ю. А. Карпов, И. Е. Чазова [и др.] // Здоровье Украины. – 2007. – № 23. – С. 16-17.
3. Ковалева О. Н. Механизмы метаболіческих эффектов телмісартана (Прайтора) / О. Н. Ковалева, С. В. Виноградова // Рациональная фармакотерапия. – 2009. – Том 13, № 4. – С. 14.
4. Abadir P. M. The frail renin-angiotensin system / P. M. Abadir // Clin. Geriatr. Med. – 2011. – Vol. 27, № 1. – P. 53-65.
5. Angiotensin II overcomes strain-dependent resistance of rapid CKD progression in a new remnant kidney mouse model / A. Leelahavanichkul, Q. Yan, X. Hu, C. Eisner [et al.] // Kidney Int. – 2010. – Vol. 78, № 11. – P. 1136-1153.
6. Angiotensin type 2 receptor in hypertensive cardiovascular disease / C. Savoia, M. D'Agostino, F. Lauri, M. Volpe // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2011. – Vol. 20, № 2. – P. 125-132.
7. Choudhury D. Diabetic nephropathy – a multifaceted target of new therapies / D. Choudhury, M. Tuncel, M. Levi // Discov. Med. – 2010. – Vol. 10, № 54. – P. 406-415.
8. Montecucco F. Statins, ACE inhibitors and ARBs in cardiovascular disease / F. Montecucco, F. Mach // Best practice and research. Clinical endocrinology and metabolism. – 2009. – Vol. 23, № 3. – P. 389-400.
9. PPAR γ Agonist Beyond Glucose Lowering Effect / A. Sugawara, A. Uruno, M. Kudo, K. Matsuda [et al.] // Korean J. Intern. Med. – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 19-24.

Павлюкович Н.Д., Павлюкович А.В., Трефаненко И.В.

Буковинский государственный медицинский университет

Козар М.Ф.

ОКУ «Областной госпиталь для ветеранов Отечественной войны»

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ТЕЛМИСАРТАНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Аннотация

Статья посвящена изучению метаболіческих эффектов телмісартана у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа пожилого и старческого возраста. Установлено, что включение телмісартана в схему комплексного лечения указанной категории больных сопровождается статистически достоверно более низкими уровнями базальной и постпрандиальной гликемии. После 3-х недель приема телмісартана отмечали улучшение липидного спектра крови в сторону снижения индекса атерогенности. Предложенная схема терапии оказывает положительное влияние на течение основного и сопутствующего заболеваний, предупреждая их прогрессирование. Последнее обусловлено органопротекторными свойствами сартанов, что открывает новые возможности их использования при сочетанной патологии у больных пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, телмісартан, гликемия, PPAR γ -рецепторы.

Pavlyukovich N.D., Pavlyukovich O.V., Trefanenko I.V.

Bukovinian State Medical University

Kozar M.F.

Chernivtsi Regional Hospital for Disabled Soldiers of the Patriotic War

METABOLIC EFFECTS OF TELMISARTAN IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

Summary

The article deals with the investigation of the metabolic effects of telmisartan in elderly and senile patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type 2. It is established that telmisartan inclusion to the scheme of complex treatment of this category of patients is accompanied by a statistically significantly lower levels of basal and postprandial glycemia. In 3 weeks after telmisartan prescription the improvement of blood lipid spectrum (decreasing of atherogeneous index) was detected. The suggested scheme of treatment has a positive impact on the course of the main and concomitant diseases, preventing their progression. It is conditioned by organ-protective properties of sartans, opening new possibilities for their applying in patients with comorbidity in elderly and senile age.

Keywords: coronary artery disease, diabetes mellitus type 2, telmisartan, glycemia, PPAR γ -receptors.