

УДК 616.379-008.65+616.12-005.4)-085.349:611-018.52

В.О.Сергієнко

ВПЛИВ ОМАКОРУ® НА ПАРАМЕТРИ ХОЛТЕР-ЕКГ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ З АВТОНОМНОЮ НЕЙРОПАТІЄЮ СЕРЦЯКафедра ендокринології (зав. – проф. О.О.Сергієнко)
Національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів

Резюме. У дослідженні з'ясувалася динаміка показників добового моніторингу ЕКГ на тлі призначення Омакору® у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД 2-го типу) з автономною нейропатією серця. Обстежено 27 хворих на ЦД 2-го типу з верифікованою автономною нейропатією серця; 20 хворих на ЦД 2-го типу без діагностованих клінічних стадій серцево-судинних захворювань; 15 практично здорових людей. Встановлено, що застосування Омакору® супроводжувалося покращанням загального стану пацієнтів, зменшенням ступеня

прояву симптомів вегетативного дисбалансу; позитивними змінами часових і спектральних показників варіативності серцевого ритму. Поєднання виявлених ефектів, зокрема, вегетокоригувального та помірного гіпотензивного, свідчить на користь доцільності використання Омакору® в комплексі лікування хворих на ЦД 2-го типу з автономною нейропатією серця.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, автономна нейропатія серця, холтер-ЕКГ, Омакор®.

Вступ. Ураження серця у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД 2-го типу) може бути спричинене діабетичною мікроангіопатією, міокардіодистрофією, вегетативною діабетичною нейропатією, а також коронарним атеросклерозом [1, 3]. Незадовільний прогноз вегетативної нейропатії здебільшого стосується асимптомної ішемії та інфаркту міокарда (ІМ). Асимптомна ішемія міокарда (МК) частіше трапляється у хворих на ЦД 2-го типу із вегетативною нейропатією. Зокрема, частота асимптомної ішемії становить 2-4 % у загальній популяції хворих на ЦД 2-го типу і 30-50 % пацієнтів з ЦД 2-го типу з ІХС. У дослідженнях із використанням тестів толерантності до фізичного навантаження частота “мовчазної” ішемії виявилася значно вищою в осіб із діабетичною автономною нейропатією серця (АНС). Існує чітка кореляція між діабетичною АНС й частотою “мовчазної” ішемії. Зокрема, відсоток хворих на ЦД 2-го типу із депресією сегмента ST збільшується відповідно до поглиблення симптомів нейропатії [8]. Значне зростання частоти діабетичної АНС дає підставу вважати, що ураження серцево-судинної системи є характерною патофізіологічною особливістю ЦД [1, 8, 9].

Отже, проблема профілактики і лікування діабетичної АНС є особливо актуальною. Існуючі на сьогодні фармакологічні агенти не дозволяють отримати стійкої нормалізації порушень метаболізму за ЦД 2-го типу без суттєвого ризику погіршення загального стану хворих при багаторічному їх використанні. Пошук ефективних і безпечних засобів, які б забезпечили фізіологічний статус антитромботичної системи і сприятливо впливали на інші показники метаболізму, тісно пов'язаний із включенням комплексу лікування хворих на ЦД 2-го типу препаратів, що містять *v-3* поліненасичені вищі жирні кислоти [(*v-3* ПНЖК), довголанцюжкові поліненасичені жирні кислоти, отримані із риб'ячого жиру)], що сприяє зменшенню вмісту триацилгліцеринів (ТГ), холе-

стерину ліпопротеїнів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ), концентрації тромбоксану В₂ [2, 7].

Мета дослідження. Проведення оцінки динаміки показників добового моніторингу ЕКГ (холтер-ЕКГ) на тлі призначення Омакору® у хворих на ЦД 2-го типу з автономною нейропатією серця.

Матеріал і методи. Обстежено 27 хворих на ЦД 2-го типу із верифікованою діабетичною АНС (53,4±1,3 року, тривалість захворювання – 4,8±0,5 року), показники систолічного (САТ) становили 150,8±1,24 мм рт. ст., діастолічного артеріального тиску (ДАТ) – 93,8±1,16 мм рт. ст.; 20 хворих на ЦД 2-го типу без діагностованих клінічних стадій серцево-судинних захворювань (СС3), (54,2±1,4 року, тривалість ЦД 2-го типу – 3,0±0,4 року), САТ – 129,9±1,03 мм рт. ст., ДАТ – 78,3±0,93 мм рт. ст. Контроль: 15 практично здорових осіб віком 51,9±3,2 року, з показниками САТ 128,4±0,94 мм рт. ст., ДАТ – 75,7±1,17 мм рт. ст.

Діагностика та визначення ступеня компенсації ЦД 2-го типу проводилася відповідно рекомендацій ESC та EASD [6, 12]. Концентрацію глюкози в капілярній крові визначали глюкозооксидазним методом. Визначення HbA_{1c} у венозній крові проводили за допомогою напівавтоматичного аналізатора D-10 та реактивів BIO-RAD (США). Діабетичну АНС діагностували за наявності трьох та більше порушених стандартних тестів серцево-судинних рефлексів, спектрального аналізу варіативності серцевого ритму (BCP), змін показників інтервалу QTc [8]. Проводили аналіз результатів ЕКГ (12-канальний електрокардіограф ЮКАРД-200) виробництва фірми UTAS (Україна); ехокардіографії в “М” і “U” режимах; добового моніторингу АТ [монітор АТ “ABPM-04” (“Meditech”, Угорщина); холтер-ЕКГ [(ЕКГ “EC-3H” (“Labtech”, Угорщина)]. Коригований інтервал QTc визначали за допомогою формули Bazett: $QTc = QT / \sqrt{OR-R}$. Тривалість часу запису ЕКГ становила 24 год. Аналізували наступні показники [5]: SDNN – стандартне відхилення (SD) всіх NN інтервалів (мс); SDANNi – стандартне

відхилення середніх NN інтервалів, обчислених по 5-хвилинних проміжках протягом всього запису (мс); RMSSD – квадратний корінь із середньої суми квадратів різниць між послідовними парами інтервалів NN (мс); pNN50 % – значення NN50, поділене на загальну кількість NN інтервалів (%). Проводили аналіз компонентів ВСР [високочастотних (HF), низькочастотних (LF); дуже низькочастотних (VLF); LF/HF; загальної сили спектра частот].

Пацієнти розподілялися на дві групи: основну (n=12) і контрольну (n=15). Особам основної групи, окрім цукрознижувальної терапії призначали “Омакор®” [≈90% v-3-ПНЖК, переважно ейкозапентаїнової (ЕПК) і докозагексаїнової (ДГК) в 1 г] у дозі 1 г/добу (одна капсула) протягом трьох міс; контрольної групи – плацебо (одна капсула з оливковою олією). Оцінка ефективності “Омакору®” проводилась на підставі клінічних даних, лабораторних і інструментальних досліджень.

Статистичний аналіз: варіаційно-статистичний метод з використанням параметричного критерію Стьюдента, непараметричного Уїлкоксона, t-критерію Фішера і коефіцієнта кореляції Пірсона [ANOVA (MicroCal Origin v. 8,0)] [4].

Результати дослідження та їх обговорення.

Встановлено, що в контрольній групі показники SDNN становили 149,7±3,83 мс; SDANNi 136,7±4,8 мс; RMSSD – 41,1±2,55 мс; pNN50 12,6±1,59 %; VLF – 1521,3±71,85 мс² (денні години); 1982,2±64,02 мс² (нічні години); LF, відповідно 712,5±11,65 мс² і 911,4±11,88 мс²; HF – 392,3±10,98 мс² і 526,1±12,87 мс².

У результаті проведених досліджень не виявлено вірогідних відмінностей у часових показниках ВСР, LF і HF між контрольною групою та хворими на ЦД 2-го типу без діагностованих ССЗ. У пацієнтів із ЦД 2-го типу та діабетичною АНС спостерігається зниження часових параметрів ВСР, зокрема SDNN (p<0,001), SDANNi (p<0,001), RMSSD (p<0,001), pNN50 (p<0,001), VLF (p<0,001), LF і HF по відношенню до показників хворих на ЦД 2-го типу без діагностованих ССЗ. Спектральні характеристики ВСР у цих пацієнтів також характеризуються зниженням потужності всіх частотних діапазонів. Виявлені зміни можуть сприяти формуванню стабільного циркадного ритму та ригідного циркадного індексу LF/HF.

Таким чином, для хворих на ЦД 2-го типу з діабетичною АНС характерним є зниження тону симпатичної, гуморальної (за оцінкою SDANNi, VLF, LF) та парасимпатичної (за показниками RMSSD, pNN50 і HF) регуляції вегетативної нервової системи, з переважанням тону симпатичної іннервації, що особливо виражено в нічний період доби. У цих пацієнтів зареєстровано найнижчі значення RMSSD і pNN50, циркадного індексу частоти серцевих скорочень (ЧСС) із тенденцією до формування ригідності циркадного профілю ЧСС. Відомо, що згладжування циркадного профілю ритму відображає вичерпання адаптаційного резерву ритму МК і клінічно асоціюється з високим ризиком аритмогенних синкопальних станів, “раптові” смерті [10].

Вважається, що значне порушення вегетативного балансу у хворих на ЦД 2-го типу, що виявля-

Таблиця

Динаміка основних показників варіативності серцевого ритму у хворих на цукровий діабет 2-го типу з діабетичною автономною нейропатією серця на тлі лікування Омакорм® (M±m)

Показники	Хворі на ЦД 2-го типу з АНС (n=12)			
	До лікування	Після	Δ	p
SDNN (мс)	97,1±3,53	109,5±3,67	+12,4	<0,05
SDANNi (мс)	81,2±3,57	92,4±4,01	+11,6	<0,05
RMSSD (мс)	17,5±1,28	21,6±1,25	+4,1	<0,05
pNN50 (%)	4,2±0,51	5,2±0,49	+0,9	>0,05
VLF день (мс ²)	1129,1±53,43	1269,7±59,23	+143,1	>0,05
VLF ніч (мс ²)	1487,5±85,3	1637,2±78,9	+152,1	>0,05
LF день (мс ²)	368,±24,73	461,7±22,16	+92,1	<0,05
LF ніч (мс ²)	538,1±43,21	688,4±49,53	+148,9	<0,05
HF день (мс ²)	214,2±11,36	256,3±14,52	+41,1	<0,05
HF ніч (мс ²)	349,3±15,73	411,4±17,56	+61,6	<0,05
LF/HF (день)	1,7±0,04	1,81±0,03	+0,12	<0,05
LF/HF (ніч)	1,5±0,05	1,66±0,04	+0,17	<0,05

Примітка. Достовірність відмінностей: p – до і після призначення Омакору®

ють за допомогою холтер-ЕКГ, пов'язане з наявністю діабетичної АНС. Пропонується вважати зниження показників RMSSD нижче 17 мс одним із критеріїв діабетичної АНС [1]. Отримані нами результати досліджень також свідчать на користь цієї думки. Таким чином, зміни ВСР у хворих на ЦД 2-го типу з діабетичною АНС дозволяють оцінити ступінь прояву вегетативного дисбалансу – патофізіологічного механізму прогресування ССЗ та є важливим щодо віднесення пацієнтів до груп ризику і визначення тактики їх лікування.

Гіперінсулінемія і/або інсулінова резистентність, ожиріння, гіпертриацилгліцеринемія можуть впливати на показники інтервалу QTc і дисперсії QTc, результати автономних тестів, бути причиною розвитку ІХС. Гіперглікемія може впливати на показники інтервалу QTc шляхом збільшення концентрації цитозольного Ca^{2+} , що спостерігається в практично здорових людей під час проведення ГТТ. Ймовірно, можливими молекулярними механізмами цих змін є пригнічення активності Na^+ , K^+ -АТФази, утворення оксиду азоту (NO), інгібування Ca^{2+} -АТРази і активація Na^+/H^+ антипорту. Теоретично, зменшення доступності NO *in vivo*, яка спостерігається під час моделювання гострої гіперглікемії в осіб, імовірно, призводить до збільшення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} . Незалежно від основного механізму, перевага симпатичної стимуляції над вагусною активністю, ймовірно, стимулює електричну нестабільність шлуночків, що збільшує ризик порушень чіткого біологічного ритму і синдрому “раптової” смерті. Результати ряду досліджень підтверджують, що моделювання гострої гіперглікемії супроводжується посиленням симпатичної активності внаслідок збільшення концентрації катехоламінів [1, 2].

Використання Омакору® в комплексі лікування хворих на ЦД 2-го типу з АНС сприяло покращанню загального стану осіб, регресу клінічної картини захворювання, зокрема, за результатами оцінки вегетативного стану (опитувальник Вейна) сума балів достовірно значуще зменшилася ($p < 0,01$). Крім того, у більшості пацієнтів з АНС у поєднанні з діабетичною периферійною нейропатією спостерігалось зменшення і/або зникнення болю, парестезій, частоти судом м'язів, покращання і/або відновлення тактильної, вібраційної і температурної чутливості, оптимізувалися показники пульсового кровотоку, об'єму пульсової хвилі, капіляроскопії. Порівняння результатів сукупності різниць абсолютної різниці середніх величин (d) динаміки неврологічних розладів і трофічних порушень на стопах виявило суттєве зменшення парестезій ($p < 0,01$), болю ($p < 0,05$), печії ($p < 0,05$), слабкості ($p < 0,05$).

Спостерігалось зменшення ступеня прояву симптомів вегетативного дисбалансу; позитивні зміни часових і спектральних показників ВСР. Зокрема, виявлено значне збільшення показників RMSSD, LF- і HF, зменшення коефіцієнта варіації (таблиця, рисунок).

Одночасно спостерігається достовірно значуще зменшення показників коригованого інтервалу QT, що свідчить про покращання показників ВСР, збільшення швидкості проведення у вісцеральних парасимпатичних та симпатичних волокнах [1, 8].

Принципово новий підхід до оцінки біологічної ролі ЕПК і ДГК пов'язаний із результатами багаторічних епідеміологічних досліджень серед ескімосів, у результаті яких виявлена незначна кількість ССЗ. У гренландських аборигенів спостерігається збільшена тривалість кровотечі, більш низький рівень загального холестерину, ТГ, ХС ЛПДНГ, а також різке збільшення в ліпідах мембран тромбоцитів вмісту ЕПК і ДГК, зниження вмісту арахідонової і лінолевої кислот. Результати цих досліджень дозволили вперше висловити обгрунтоване припущення щодо захисного ефекту ДГК і особливо ЕПК від пошкоджувального впливу на судинну стінку ендогенних чинників, які здатні індукувати в експерименті ІХС – феномен активації тромбоцитів і високої в'язкості крові, посиленого синтезу циклічних ендопероксидів, зокрема простагландину H_2 , тромбоксану A_2 , активації процесів проліферації ендотелію, гіперхолестеринемії і гіпертригліцеридемії [1].

При призначенні ЕПК і ДГК спостерігається зменшення ‘жорсткості’ еритроцитів, що, вочевидь, зумовлюється лабілізацією плазмолемі еритроцитів за рахунок швидкого й інтенсивного включення в мембранні фосфоліпіди довголанцюжкових $v-3$ ПНЖК і зниженням синтезу вазоконстрикторних субстанцій. Підтвердженням цьому є встановлене нами значне збільшення рівня б-кетопроستاгландину F_{1a} , зниження вмісту тромбоксану B_2 і співвідношення тромбоксан B_2 /б-кетопростагландин F_{1a} у плазмі крові. $v-3$ ПНЖК інгібують біосинтез тромбоксану A_2 із сузовом і бік утворення тромбоксану A_3 . Одночасно спостерігається посилення синтезу простагліну I_2 і потенціювання дії простагліну I_3 , що сприяє нормалізації показників гемостазу і, відповідно, зменшенню ризику тромбоутворення [1, 2, 11].

Здатність екзогенних ЕПК і ДГК інкорпорувати в мембранні фосфоліпіди формених елемен-

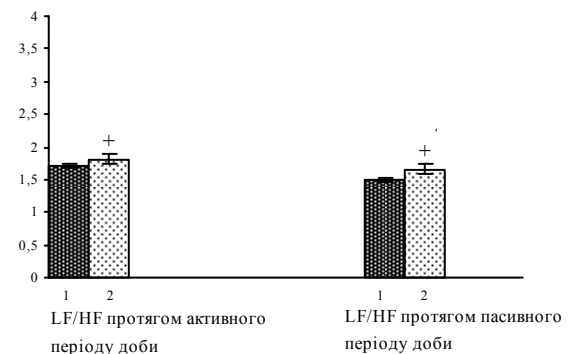


Рис. Динаміка показників LF/HF протягом активного та пасивного періодів доби на тлі лікування Омакору®

Примітка. 1 – до лікування. 2 – після. + – різниця є вірогідною ($p < 0,05$)

тів крові і мембранні фосфоліпіди ендотеліальних клітин кровеносних судин впливає на фундаментальні властивості плазмолем і функцію рецепторів до сприйняття й опрацювання позаклітинної інформації. Довголанцюжкові полієнові кислоти, нагромаджуючись, лабілізують плазматичну мембрану, змінюють мікров'язкість її ліпідного матриксу, що викликає трансформацію основних властивостей плазмолем – проникність, генерацію біопотенціалів, пасаж іонів. Зміна ліпідного оточення рецепторних структур позначається на їх функціональній активності і контролі ензимних систем у клітині, що, у першу чергу, відноситься до корпускулярної аденілатциклази, функція якої пов'язана з метаболізмом фосфоліпідів [1, 2].

Перспективи подальших досліджень. Не викликає сумнівів необхідність подальшого вивчення механізмів дії, особливостей призначення препаратів v-3 ПНЖК, зокрема Омакору® у хворих на ЦД 2-го типу, що дасть можливість оптимізувати шляхи корекції метаболічних порушень.

Висновки

1. Зміни варіативності серцевого ритму у хворих на цукровий діабет 2-го типу з діабетичною автономною нейропатією серця дозволяють оцінити ступінь прояву вегетативного дисбалансу – важливого патофізіологічного механізму прогресування серцево-судинних захворювань та є важливим чинником щодо визначення груп ризику і тактики лікування.

2. Застосування Омакору® хворим на цукровий діабет 2-го типу супроводжується покращанням загального стану пацієнтів, зменшенням вираженості симптомів вегетативного дисбалансу; позитивними змінами часових і спектральних показників варіативності серцевого ритму.

3. Поєднання виявлених ефектів, зокрема, вегетокоригувального та помірною гіпотензивного, свідчить на користь доцільності використання Омакору® в комплексі лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу з діабетичною автономною нейропатією серця.

Література

1. Діабетична кардіоміопатія / О.О.Сергієнко, А.С.Єфімов, Д.А.Єфімов, В.О.Сергієнко. – Львів-Київ: Кварт, 2007. – 341 с.
2. Діабетичні нейропатії / [О.О.Сергієнко, А.С.Єфімов, Д.А.Єфімов та ін.] // АМН України, ЛНМУ ім. Данила Галицького, Інститут ендокринології та ОР ім. В.П. Комісаренка АМН України. – Львів-Київ: Атлас, 2004. – 212 с., іл.
3. Зубкова С.Т. Серце при ендокринних захворюваннях / С.Т.Зубкова, Н.Д.Тронько. – К.: Библиотечка практикуючого врача, 2006. – 200 с.

4. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
5. Макаров Л. М. Холтеровское мониторирование / Л.М.Макаров. – 2-е изд. – М.: Медпрактика, 2003. – 340 с.
6. Митченко Е.И. От имени Рабочей группы по метаболическому синдрому, диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Украинской ассоциации кардиологов и Украинской ассоциации эндокринологов. Новый взгляд на патологию, произрастающую на общей почве: диабет и сердечно-сосудистые заболевания (по материалам руководства по диагностике и лечению сахарного диабета, предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний, разработанного Европейским кардиологическим обществом (ESC) совместно с Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета (EASD), 2007 г.) / Е.И.Митченко // Укр. мед. часопис. – 2007. – Т. 2 (58), № III/IV. – С. 4-13.
7. Сергієнко О.О. Діабетична автономна нейропатія серця (патогенез, діагностика, лікування) / О.О.Сергієнко, А.М.Урбанович. – Львів: Атлас, 1999. – 95 с.
8. Сергієнко О.О. Лікування діабетичної нейропатії (огляд літератури та власних спостережень) / О.О.Сергієнко, А.С.Єфімов // Ж. Акад. мед. наук України. – 2003. – Т. 9, № 2. – С. 278-298.
9. Diamant M. Diabetic cardiomyopathy in uncomplicated type 2 diabetes is associated with the metabolic syndrome and systemic inflammation / M.Diamant, H.J.Lamb, J.W.A.Smith // Diabetologia. – 2005. – Vol. 48, № 12. – P. 1669-1670.
10. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment / S.A.Hayat, B.Patel, R.S.Khattar [et al.] // Clin. Sci. – 2004. – Vol. 107, № 3. – P. 539-557.
11. Effects of the omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus patients / A.Serhiyenko, V.Serhiyenko, A.Urbanovich [et al.] // 10th European Congress of Endocrinology, 3-7 May 2008. – Berlin, Endocrine Abstracts. – 2008. – Vol. 16. – P. 177.
12. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Ryden, E. Standl, M. Bartnik [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 1. – P. 88-136.

ВЛИЯНИЕ ОМАКОРА® НА ПАРАМЕТРЫ ХОЛТЕР-ЭКГ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА С АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ СЕРДЦА*В.А.Сергиенко*

Резюме. В исследовании выяснялась динамика показателей суточного мониторинга ЭКГ на фоне назначения Омакора® у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа) с автономной нейропатией сердца. Обследовано 27 больных СД 2-го типа с верифицированной автономной нейропатией сердца; 20 больных СД 2-го типа без диагностированных клинических стадий сердечно-сосудистых заболеваний; 15 практически здоровых людей. Установлено, что применение Омакора® сопровождалось улучшением общего состояния больных, уменьшением выраженности симптомов вегетативного дисбаланса; положительными изменениями временных и спектральных показателей variability сердечного ритма. Сочетание выявленных эффектов, в частности, вегетокорректирующего и умеренного гипотензивного, свидетельствует о целесообразности использования Омакора® в комплексе лечения больных СД 2-го типа с автономной нейропатией сердца.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, автономная нейропатия сердца, холтер-ЭКГ, Омакор®.

INFLUENCE OF OMACOR® ON HOLTER-ECG PARAMETERS IN TYPE 2 DIABETIC PATIENS WITH CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY*V.O.Serhiienko*

Abstract. The research has ascertained the dynamics of the indices of diurnal monitoring of ECG against a background of Omakor® administration in patients with type 2 diabetes mellitus (Type 2 DM) and cardiovascular autonomic neuropathy. We have examined 27 patients with type 2 DM and cardiovascular autonomic neuropathy; 20 patients with type 2 DM and without diagnosed clinical stages of cardiovascular diseases; 15 apparently healthy people. It has been established, that the application of Omakor® was accompanied by an improvement of the patients' general state, a decrease of the pronounced character of the symptoms of vegetative imbalance; by positive changes of the time and spectral indices of cardiac rhythm variability. A combination of the effects revealed, in particular, the vegetocorrective and moderate hypotensive one is indicative of the expedience of using Omakor® as a multimodality treatment of type 2 DM patients with cardiovascular autonomic neuropathy.

Key words: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular autonomic neuropathy, Holter-EKG, Omakor®.

Danylo Halyts'kyi National Medical University (L'viv)

Рецензент – д.мед.н. Н.В.Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 1 (57). – P. 87-91

Надійшла до редакції 19.11.2010 року