

УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.64]-085.22

Т.В.Казанцева, С.В.Білецький

АГОНІСТ ІМІДАЗОЛІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ – ФІЗІОТЕНЗ У ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2

Кафедра сімейної медицини (зав. – проф. С.В.Білецький)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Терапію фізіотензом отримували 22 хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет впродовж 20 тижнів. Оцінювали дані ехокардіографії, рівень глікованого гемоглобіну, імунореактивного інсуліну, показники ліпідного обміну. Після лікування вста-

новлено покращання гемодинамічних показників, регрес гіпертрофії лівого шлуночка, позитивну динаміку в показниках вуглеводного та ліпідного обміну.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, фізіотенз.

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет (ЦД) – дві взаємопов'язані патології, які володіють потужною взаємопосилюючою пошкоджувальною дією. АГ не тільки посилює клінічний перебіг ЦД, але й служить додатковим фактором, що сприяє пошкодженню органів-мішеней: серця, нирок, судин сітківки та магістральних судин [8]. Однак більшість препаратів із сучасних гіпотензивних груп, які традиційно застосовують для корекції артеріального тиску – АТ (b-адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, тіазидові діуретики), сприяють посиленню метаболічних розладів, інсулінорезистентності (ІР), змінюють клінічну картину гіпоглікемій, що обмежує їх застосування у хворих на ЦД. Це зумовило актуальність пошуку нових підходів до терапії АГ у даної категорії хворих.

Доведено, що порушення механізмів регуляції симпатичної нервової системи (СНС) відіграє суттєву роль у становленні та прогресуванні АГ у хворих на ЦД. Патологічна активація СНС призводить до збільшення серцевого викиду, вазоконстрикції резистивних артеріальних судин, посилення реабсорбції натрію у нирках, збільшення об'єму циркулюючої крові, і, як наслідок, до підвищення АТ. У свою чергу, стимуляція СНС є потужним антагоністом дії інсуліну на обмін глюкози, що призводить до подальшого посилення ІР [7]. Ефективність гіпотензивних засобів центральної дії, а саме α_2 -адреноміметиків (клофелін, клонідин), добре відома, проте препарати даної групи мали обмежене застосування з багатьох причин, у тому числі через побічні ефекти (синдром відміни, сухість у роті, седативна дія і т.ін.). За останнє десятиріччя список гіпотензивних препаратів поповнився новим класом сполук – агоністами імідазолінових рецепторів, механізм дії яких полягає у пригніченні симпатичної активності та зниженні АТ за рахунок впливу на центральні імідазолінові рецептори, які розташовані у вентролатеральних відділах довгастого мозку. Імідазолінові рецептори виявлені також у ниркових каналах і клубочках, наднирниках, острівцях Лангерганса підшлункової залози, закінченнях симпатичних нервів. Представником даного класу лікарських сполук є моксонідин (“Фізіотенз” – препарат фірми “Solvay Pharma”, Німеччина).

У 22 контрольованих дослідженнях антигіпертензивна ефективність моксонідину оцінювалась у порівнянні з низкою гіпотензивних препаратів. Встановлено, що моксонідин за антигіпертензивною ефективністю не поступається гідрохлортіазиду, атенололу, ретардній формі ніфедипіну, нітрендипіну, каптоприлу, еналаприлу, раміприлу, цилазаприлу, празозину, клонідину та рилменідину. У той же час моксонідин краще переноситься, ніж атенолол, каптоприл, ніфедипін та празозин [1,12].

Трапляються окремі повідомлення про вплив моксонідину (фізіотензу) на загальну та внутрішньосерцеву гемодинаміку, структурно-функціональні зміни шлуночків серця в пацієнтів на гіпертонічну хворобу (ГХ) у поєднанні з метаболічним синдромом [1,5,6].

Недостатньо вивчений вплив терапії моксонідином на показники вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на ГХ, а наявні повідомлення часто суперечливі [2,4].

Мета дослідження. Вивчити вплив препарату “Фізіотенз” на морфофункціональний стан міокарда, показники вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет типу 2.

Матеріал і методи. Обстежено 22 хворих на ЦД типу 2 (12 жінок і 10 чоловіків) з ГХ I-II ст. віком від 39 до 63 років. Тривалість ГХ коливалась від 4 до 10 років. Всі пацієнти знаходились у компенсованому та субкомпенсованому стані ЦД за показниками вуглеводного обміну на фоні прийому цукрознижувальних препаратів (манініл, сіофор, глюренорм). З надлишковою масою тіла (індекс Кетле $> 25 \text{ кг/м}^2$) спостерігалось 18 хворих (81,8%). Для оцінки вісцерального типу ожиріння (ВО) визначали окружність талії (ОТ). ВО діагностували за ОТ рівною 1 м і більше в осіб віком до 40 років, 0,9 м і більше – в осіб віком від 41 до 70 років. ВО виявлено в 15 (68,2%) осіб. До включення в програму обстеження пацієнти нерегулярно приймали гіпотензивні препарати або ж перебували на гіпотензивній терапії без достатнього гіпотензивного ефекту. Всі хворі, включені до програми обстеження, госпіталізовані в обласний клінічний ендокринологічний диспансер для початкового обстеження і в подальшому перебували під амбулаторним наглядом упродовж 20 тижнів. До початку лі-

кування, через 1 міс. і 20 тижнів прийому препарату проводилося клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження за спеціальною програмою. Вивчали центральну гемодинаміку за допомогою ехокардіографа ULTRAMARK-9 за загальноприйнятою методикою з визначенням фракції викиду (ФВ), кінцевого систолічного та діастолічного об'ємів серця (КСО, КДО), товщини задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗСЛШД), товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШП), відносної товщини стінок (ВТС) лівого шлуночка (ЛШ). Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) розраховували за формулою Penn Convention.

Аналізували показники вуглеводного обміну. Рівень глюкози крові визначали глюкозооксидазним методом, вміст у крові інсуліну – методом імуноферментного аналізу (ІФА), вміст глікованого гемоглобіну (HbA1c) – за допомогою стандартних наборів реактивів «Simko Ltd».

Дослідження ліпідного спектра сироватки крові включало визначення рівня загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), β -ліпопротеїнів (β -ЛП). Всім хворим призначали фізіотенз у дозі 0,2 мг одноразово вранці. Курс лікування становив 20 тижнів.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб віком від 23 до 53 років.

Статистична обробка отриманих даних проведена за допомогою програми „BioStat” з визначенням критерію (t) Стьюдента. Дані представлені у вигляді $M \pm m$.

Результати дослідження та їх обговорення.

До початку лікування фізіотензом систолічний АТ (САТ) становив, у середньому, 156,5 мм рт.ст., діастолічний АТ (ДАТ) – 90,7 мм рт.ст. Через 1 міс. прийому даного препарату САТ зни-

зився до 143,2 мм рт.ст. (-8%; $p < 0,001$), ДАТ – до 82,9 мм рт.ст. (-8,6%; $p < 0,001$). Оскільки фізіотенз призначався хворим, у яких в анамнезі є ЦД типу 2, то слід відзначити, що його прийом не вимагав змін доз цукрознижувальних препаратів.

Вплив лікування на показники ліпідного та вуглеводного обмінів у хворих представлено в табл.1. Рівень ЗХС, ТГ, β -ЛП та показників вуглеводного обміну (глюкоза крові, HbA1c, ІРІ) у хворих на ГХ та ЦД типу 2 достовірно вищий порівняно із контрольною групою ($p < 0,05$). Через 1 міс. після лікування спостерігалася позитивна динаміка в цих показниках, проте останні все ж таки залишалися вищими порівняно з контролем.

Зміни ліпідного спектра сироватки крові у хворих на ГХ та ЦД типу 2 можуть бути зумовлені наявністю у них надлишкової маси тіла, а саме ВО, для якого характерне збільшення абдомінальних жирових накопичень і надлишкове поступлення вільних жирних кислот (ВЖК) у ворітну вену [3]. У результаті цього печінка зазнає потужного і постійного впливу останніх, наслідком чого є ряд метаболічних порушень. По-перше, це надлишкова продукція печінкою ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), збагачених ТГ, зумовлена підвищеним синтезом у печінці ТГ з ВЖК. Результатом цього є гіпертригліцеридемія. По-друге, надлишкове надходження і окиснення ВЖК у печінці індукують підвищену продукцію глюкози, стимулюючи глюконеогенез і призводячи до гіперглікемії. У той же час у результаті надлишкового викиду в кровотік ВЖК у скелетних м'язах розвивається ІР, яка зумовлена пригніченням утилізації (окиснення) глюкози і також супроводжується гіперглікемією.

Таблиця 1

Динаміка показників ліпідного та вуглеводного обмінів на фоні лікування фізіотензом ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група, n=20	Хворі, n=22	
		до лікування	через 1 міс.
ЗХС, ммоль/л	4,4 $\pm$ 0,20	7,3 $\pm$ 0,26*	7,2 $\pm$ 0,24*/**
ТГ, ммоль/л	0,8 $\pm$ 0,04	1,9 $\pm$ 0,07*	1,8 $\pm$ 0,07*/**
β -ЛП, од	43,0 $\pm$ 1,14	64,4 $\pm$ 2,23*	61,6 $\pm$ 2,01*/**
Глюкоза, ммоль/л	3,9 $\pm$ 0,11	9,3 $\pm$ 0,90*	7,7 $\pm$ 0,53*/**
HbA1c, ммоль/л	5,5 $\pm$ 0,15	12,6 $\pm$ 0,68*	11,0 $\pm$ 0,48*/**
ІРІ, мкОД/мл	9,8 $\pm$ 0,19	40,4 $\pm$ 1,70*	37,9 $\pm$ 1,50*/**

Примітка. * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$);

** – різниця вірогідна у показниках до та після лікування ($p < 0,05$)

Таблиця 2

Зміни гемодинамічних показників на фоні лікування фізіотензом ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група, n=20	Хворі, n=22	
		до лікування	через 20 тиж.
ФВ, %	65,9 $\pm$ 0,80	62,5 $\pm$ 1,10*	64,2 $\pm$ 0,90**
КДО, мл	105,8 $\pm$ 3,70	129,4 $\pm$ 5,70*	115,7 $\pm$ 5,60**
КСО, мл	35,9 $\pm$ 1,60	47,9 $\pm$ 2,60*	41,4 $\pm$ 2,40**
ТЗСЛШД, см	0,9 $\pm$ 0,03	1,3 $\pm$ 0,01*	1,2 $\pm$ 0,01*/**
ТМШПД, см	0,9 $\pm$ 0,02	1,4 $\pm$ 0,03*	1,3 $\pm$ 0,02*/**
ММЛШ, г/м2	182,0 $\pm$ 11,20	350,4 $\pm$ 15,10*	290,7 $\pm$ 12,50*/**
ВТС	0,4 $\pm$ 0,01	0,5 $\pm$ 0,01*	0,5 $\pm$ 0,01*

Примітка. * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$);

** – різниця вірогідна у показниках до та після лікування ($p < 0,05$)

Тобто, висока концентрація ВЖК у крові ворітної вени індукує одночасно гіперліпопротеїнемію і гіперглікемію.

По-третє, виведення ЛПДНЩ з крові регулюється ферментом ліпопротеїніпазою (ЛПЛ), який, у свою чергу, знаходиться під контролем концентрації інсуліну в крові. При ожирінні, ЦД 2 типу і, можливо, взагалі при синдромі інсуліно-резистентності фермент ЛПЛ виявляється резистентним до дії інсуліну. Поєднання підвищеного синтезу ЛПДНЩ і порушення виведення їх із крові веде до зростання концентрації останніх і ТГ в плазмі крові. Порушення функції ЛПЛ сприяє також зниженню вмісту ліпопротеїнів високої щільності в крові внаслідок порушення гідролізу ЛПДНЩ [9].

За результатами ехокардіографічного дослідження (табл. 2) встановлено, що в групі хворих до лікування спостерігалися збільшеними всі показники у порівнянні із контролем ($p < 0,05$). На фоні прийому фізіотензу впродовж 20 тиж. хворими на ГХ зафіксована позитивна динаміка показників систолічної та діастолічної функції ЛШ. Зокрема, ФВ збільшилася на 3% ($p = 0,006$). КСО, який становив до лікування 47,9 мл, зменшився під впливом фізіотензу до 41,4 мл ($-15,7\%$; $p < 0,001$), а КДО – із 129,4 до 115,7 мл ($-11,8\%$; $p < 0,001$). ТМШПд і ТЗСЛШд зменшилися відповідно на 7% та 6,7% ($p < 0,001$). ММЛШ вірогідно зменшилася від 350,4 до 290,7 (-20% ; $p < 0,001$).

Найбільш характерним ураженням серця при АГ є гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (ГМЛШ). Виявлення ГМЛШ має важливе клінічне значення, оскільки її наявність зумовлює суттєвий вплив на характер перебігу та прогноз захворювання. Доведено, що розвиток ГМЛШ у пацієнтів на АГ асоціюється із збільшенням ризику розвитку серцево-судинних захворювань і смертності порівняно з хворими без ГМЛШ, зіставлених за рівнем АТ [10]. Так, ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ та ГМЛШ (за даними ЕхоКГ) більший у 2-6 разів порівняно з пацієнтами з нормальною ММЛШ. Смертність від серцево-судинних захворювань у хворих на АГ за наявності ГМЛШ у 25 разів вища, ніж за її відсутності. Відносний ризик смерті при збільшенні ММЛШ на 100 г збільшується у 2,1 раза, а при збільшенні ТЗС лівого шлуночку на 0,1 см – приблизно в 7 разів. Тому, одним із основних критеріїв вибору гіпотензивного препарату є його здатність викликати зворотний розвиток ГМЛШ.

За нашими результатами, 20-тижнева терапія фізіотензом призвела до вірогідного зниження ММЛШ за рахунок зменшення товщини стінок лівого шлуночка.

Висновок

Препарат центральної дії – фізіотенз ("Solvay Pharma", Німеччина) покращує гемодинамічні показники, викликає регрес гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, позитивно впливає на вуглеводний та ліпідний обміни. Його прийом не потребує змін доз цукрознижувальних препара-

тів, що можна використати як базовий терапевтичний засіб корекції ГХ у хворих на ЦД типу 2.

Перспективи подальших досліджень. На перспективу планується вивчення ефективності поєднаного застосування препарату фізіотенз з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту у хворих на гіпертонічну хворобу, цукровий діабет типу 2.

Література

1. Амосова Е.Н., Мясников Г.В., Бойчак М.П. и др. Структурно-функциональные изменения желудочков сердца у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с метаболическим синдромом и возможности их коррекции с помощью агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина // Укр. кардіол. ж. – 2002. – №2. – С.60-64.
2. Аничков Д.А., Шостак Н.А. Эффективность моксонидина у женщин с артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома при исходно высокой частоте сердечных сокращений // Кардиология. – 2002. – Т.42, №11. – С.40-43.
3. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией // Терапев. арх. – 1998. – №12. – С.19-23.
4. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Маколкин В.И. Патогенетическая роль моксонидина при лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе // Кардиология. – 2002. – Т.42, №11. – С.32-35.
5. Преображенский Д.В., Степанова О.А., Сидоренко Б.А. Моксонидин – агонист I_1 -имидазолиновых рецепторов – в лечении гипертонической болезни // Кардиология. – 1999. – Т.39, №8. – С.77-83.
6. Трусов В.В., Аксенов К.В. Физиотенз – новое направление в терапии артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2 // Артериал. гипертензия. – 2002. – Т.8, №4. – С.125-128.
7. Целуйко В.И., Чернышов В.А., Малая Л.Т. Метаболический синдром Х. – Харьков, 2002. – 250с.
8. Epstein M., Sowers J.R. Diabetes mellitus and hypertension // Hypertension. – 1992. – Vol.19. – P. 403-418.
9. Frayn K.N. Insulin resistance and lipid metabolism // Curr. Opin. Lipidol. – 1993. – Vol. 4. – P. 197-204.
10. Hanson L. Left ventricular hypertrophy // High Blood Pressure. – 1993. – Vol. 2 (Suppl.1). – P. 2-4.
11. Jager B., Verboom C., Brunner H. The clinical efficacy of moxonidine in hypertension // Review of Contemporary Pharmacotherapy. – 1998. – Vol. 9, №7. – P.463-471.
12. Schachter M., Luszick J., Jager B. et al. Safety and tolerability of moxonidine in the treatment of hypertension // Drug Safety. – 1998. – Vol.19, №3. – P.191-203.

AGONIST OF IMIDAZOLINE RECEPTORS - PHYSIOTENS IN THE THERAPY OF PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS OF TYPE 2

T.V.Kazantseva, S.V.Bilets'kyi

Abstract. Physiotens therapy was administered to 22 patients with essential hypertension and diabetes mellitus of type 2 during 20 weeks. The findings of echocardiography, the level of glycosylated hemoglobin, immunoreactive insulin, the parameters of lipid metabolism were evaluated. An improvement of the hemodynamic parameters, regression of left ventricular hypertrophy, positive dynamics of the indices of carbohydrate and lipid metabolisms were established upon the termination of treatment.

Key words: essential hypertension, diabetes mellitus, Physiotens.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №2. – P.26-29

Надійшла до редакції 7.02.2006 року

УДК 616.248:616-005.1-08

С.В.Коваленко, І.В.Дудка

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РІВНЯ КАТЕХОЛАМІНІВ ТА ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб (зав. – проф. М.Ю.Коломоєць)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. У 28 хворих на бронхіальну астму оцінювали стан показників плазмової ланки системи гемостазу: за рівнем фібриногену в плазмі; активністю антитромбіну III; XIII фактору; Хагеман-залежного фібринолізу; потенційної активності плазміногена та вміст антиплазмінів; фібринолітичною активністю крові. Цитохімічним методом визначали вміст катехоламінів в одному пересічному еритроциті. При загостренні брон-

хіальної астми спостерігається підвищення рівня катехоламінів в еритроцитах та фібриногену в крові, активація сумарної фібринолітичної активності плазми крові на тлі гальмування ферментативного (Хагеман-залежного) фібринолізу та компенсаторного підвищення неферментативного фібринолізу.

Ключові слова: бронхіальна астма, гемостаз, катехоламіни, еритроцити, фібриноліз.

Вступ. На сьогодні бронхіальна астма (БА) належить до розповсюдженої інвалідизуючої патології. Захворюваність на БА в Україні у 2003 році становила 25,8 на 100 тис. населення; у 2002 році цей показник становив 25,4 на 100 тис. населення, тобто, за один рік захворюваність на БА збільшилася на 1,6 %. Проблема лікування та запобігання прогресуванню симптомів БА є надзвичайно актуальною. Однією з причин тяжкого перебігу БА та резистентності до терапії є погіршення мікроциркуляції в легенях та тромбоемболічні ускладнення.

У генезі гемостазіологічних змін при БА обговорюється роль порушень клітинної та плазмової ланок системи гемостазу: дисбалансом у системі стимуляторів та інгібіторів агрегації тромбоцитів, зміни рівня в крові активаторів плазміногена та інгібіторів фібринолізу, які синтезуються в легенях [8]. У літературі, присвяченій проблемі регуляції системи згортання крові та регуляторної ролі симпато-адреналової системи (САС), важливе місце належить вивченню впливу катехоламінів (КА) на гемокоагуляцію. У чисельних дослідженнях показано, що введення КА викликає прискорення згортання крові та посилення фібринолізу. Встановлено, що в механізмі розвитку гіперкоагуляції під впливом введення КА важливу роль відіграє низка факторів: активація

фактору Хагемана, швидке зростання концентрації тканинного активатора плазміногена (ТАП), вивільнення в кровотік із судинної стінки тканинного тромбoplastину, підвищення вмісту антигемоглобінового глобуліну та проакцелерину, посилення адгезії та агрегації кров'яних пластинок тощо [4].

Порушення реологічних та гемостазіологічних параметрів при БА, безумовно, викликає розлади в системі мікроциркуляції легень, проте мало уваги приділяється ролі еритроцитарної ланки гемостазу та впливу змін депонування КА в еритроцитах (Ер) на розвиток цих порушень.

Доцільно, на нашу думку, дослідити взаємозв'язок змін рівня КА в Ер з показниками плазмової ланки системи гемостазу у хворих на БА.

Мета дослідження. Вивчити рівень КА в Ер та зміни показників плазмової ланки системи гемостазу у хворих на БА.

Матеріал і методи. Обстежено 28 хворих на БА легкої та середньої тяжкості персистуючого перебігу (середній вік 48 ± 4 роки), та 10 практично здорових людей відповідного віку. Діагноз БА встановлювали згідно з відповідними критеріями [7]. Оцінювали загальний коагуляційний потенціал крові (3-тю фазу) за рівнем фібриногену в плазмі; антизгортальний потенціал крові (активність антитромбіну III (АТIII); фібринолітичний потен-