

ЗНАЧЕННЯ МЕТФОРМІНУ ТА РАМІПРИЛУ У ВТОРИННІЙ ПРОФІЛАКТИЦІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ І ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Вищий Державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія»

(м. Полтава)

Дана робота є фрагментом НДР «Комплексне дослідження генетично обумовлених особливостей NF-kb опосередкованої сигнальної трансфункції, що визначає розвиток хронічного системного запалення у хворих на метаболічний синдром та цукровий діабет 2 типу», № держ. реєстрації 0111U001774, КВКП 2301050.

Вступ. Двадцяте століття поставило перед людством нові проблеми: хронічний стрес, переїдання і гіпокінезія. Організм багатьох людей відреагував на це хронічним системним низькоінтенсивним запаленням (ХСВ), ожирінням та інсулінорезистентністю (ІР). ІР призводить до гіперінсулінемії, гіперглікемії, дисліпідемії та ендотеліальної дисфункції – основі розвитку атеросклерозу, артеріальної гіпертонії і цукрового діабету 2 типу (ЦД2). Зрозуміло, що найбільш раціональна профілактика цих захворювань, що мають характер епідемії – це раціональна дієта і фізичне тренування [1], однак з різноманітних причин багато людей не можуть скористатися цими методами. У цьому випадку на допомогу приходять фармакологічні засоби, які перешкоджають розвитку ХСВ і ІР. Є всього лише дві групи ліків, що безпосередньо гальмують ХСВ і долають ІР: це метформін (МФ) і глітазони. У патогенетичному ланцюгу значених захворювань важливе місце належить активації системи ренін-ангіотензин-альдостерон.

Мета даної роботи – оцінити можливість вторинної профілактики ішемічної хвороби серця і ЦД2 за допомогою включення в комплексну терапію метформіну та раміприлу – блокатора ангіотензин перетворюючого ферменту нового покоління.

Об'єкт і методи дослідження. Було обстежено 24 чоловіка віком $57,2 \pm 2$ років, які мали клінічні ознаки ІХС, ожиріння та ЦД2 (7 осіб). МС діагностувався на основі критеріїв International Diabetes Federation (IDF) (2005) [3]. Ожиріння та ішемічну хворобу серця (ІХС) діагностували у хворих згідно критеріїв ВООЗ. Пацієнтам призначався стандартний комплекс медикаментозної терапії при ІХС: аторвастатин 10 мг на добу, кардикет 20 мг 2 рази на добу, кардіомагніл 75 мг 1 раз на добу. Попередня антигіпертензивна терапія була замінена на раміприл в дозі від 5 до 10

мг/добу (Рамі гама, Вьорваг, Фарма Гмбхіко) з титруванням дози в перший місяць прийому в залежності від початкового рівня АТ і стану серцево-судинної системи (ССС), далі після зниження АТ до цільових величин ($\leq 139/89$ мм рт. ст.) доза раміприлу була 5 мг на добу. Попередня цукрознижуюча терапія у хворих на ЦД замінена на метформін в дозі 1000 мг на добу (Глюкофаж XR, Нікомед). Щоб звести можливі диспептичні явища до мінімуму, перший тиждень хворі одержували по 500 мг глюкофажу XR на добу під час прийому їжі. Пацієнти на МС без ЦД починали отримувати метформін (глюкофаж) в тій же дозі додатково. З усіма пацієнтами також обговорювались і коректувались дієтичні питання та щоденні посильні фізичні навантаження, індивідуальні для кожного хворого.

Наступні обстеження були проведені через 3 місяці (контроль ефективності) та через 6 місяців (контроль віддалених результатів).

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою стандартної програми STATISTICA 6. 0 (StatSoft, США) з обчисленням середнього арифметичного, середньоквадратичного відхилення, вірогідності отриманих результатів Т-тестом для парно зв'язаних та для незалежних величин (t). Для окремих показників достовірності відмін розраховані непараметричними методами за Уилкоксоном та Ван-дер-Верденом. Дані наведені у вигляді середнього показника, стандартного відхилення, нижньої та верхньої квартилі.

Результати досліджень та їх обговорення. За три місяці лікування пацієнтів з МС, яке включало корекцію способу життя, попереднє медикаментозне лікування, а також комбінацію метформіну та раміприлу, спостерігалось суттєве покращення клінічного перебігу. Всі пацієнти відмічали суб'єктивне покращення загального стану. Аналіз скарг показав, що у всіх пацієнтів були відсутні загальна слабкість, підвищена пітливість, спрага та сухість в роті, що виявлялись нами перед початком лікування. У 2/3 (66,6%) пацієнтів був відсутній головний біль, зменшився біль у серці, його частота та тривалість у 22 (92%) пацієнтів, у 1/3 (33,3%)

пацієнтів при звичайному навантаженні він взагалі був відсутній, у 7 (37%) із 19 пацієнтів зникли ознаки серцевої недостатності. Клінічно майже у всіх пацієнтів достовірно знизився функціональний клас стенокардії напруги ($p < 0,05$). Відмічалась позитивна динаміка антропометричних показників у всіх без винятку пацієнтів. Достовірно зменшилась вага тіла: $106 \pm 18,6$ кг проти $109,6 \pm 16,1$ кг ($p < 0,05$); зменшився об'єм талії до $113,3 \pm 11,9$ см проти $118,9 \pm 12,5$ см., ($p < 0,05$). Достовірно зменшився ІМТ до $34,25 \pm 5,09$ проти $35,55 \pm 5,26$ кг/м², ($p < 0,05$), та відповідно ступінь абдомінального ожиріння. Значно зменшилась кількість осіб з ожирінням II ступеня: 5 (20,8%) проти 15 (62,5%). Середні значення артеріального тиску також достовірно зменшилися до $140/87 \pm 7/6$ мм рт. ст. проти $165/100 \pm 13/9$ мм рт. ст. ($p < 0,05$); у 16 (16,6%) пацієнтів АТ досягнув цільових значень, в інших зменшився. Через 6 місяців спостерігалось подальше покращення стану пацієнтів. Пацієнти пред'являли достовірно менше скарг, в тому числі і на кардіальний біль, зменшилась його тривалість і частота. Скаргилися на періодичний біль в серці і головний біль менше половини пацієнтів (відповідно 10 осіб – 41,6%, 8 осіб – 33,3%), переважно пацієнти з ЦД 2 типу. У 7 (29% проти 79,1%) пацієнтів залишилась задишка при фізичному навантаженні. Інші скарги були відсутні. Напади стенокардії напруги клінічно фіксувались у 14 (58,0% проти 75,9%) пацієнтів, достовірно зменшилась їх тривалість і частота. Відмічалась подальша достовірна позитивна динаміка і антропометричних показників. Продовжувалось достовірно зниження ваги тіла ($104,5 \pm 18,6$ проти $109,62 \pm 16,13$ кг.; $p < 0,05$), об'єму талії ($111,37 \pm 121,47$ проти $118,92 \pm 11,96$ см.; $p < 0,05$), ІМТ знизився ($33,65 \pm 4,98$ проти $35,55 \pm 5,26$; $p < 0,05$). Відповідно ІМТ у більшості пацієнтів 19 (79,1%) значно зменшилися показники і ступінь абдомінального ожиріння. Артеріальний тиск нормалізувався в переважній більшості пацієнтів (19 із 24 чоловік, 79,1%) і визначався в цільових межах ($36/85 \pm 8/7$ проти $165/100 \pm 13,9$ мм рт. ст.; $p < 0,05$), але залишався помірно підвищеним у 5 (20%) пацієнтів в межах $145/95 - 150/90$ мм рт. ст. За даними клінічних спостережень, а також біохімічних досліджень, не відмічено побічної

дії, ускладнень або непереносимості комбінації метформіну з раміприлом в комплексному лікуванні МС. Це дозволяє рекомендувати цю комбінацію для лікування пацієнтів з МС та для профілактики ЦД 2 типу, та серцево-судинних захворювань.

МФ, за сучасними даними, є антагоністом ядерного чинника NFκB – головного активатора запалення [2]. МФ також підвищує чутливість до інсуліну у печінці та м'язах, що знижує продукцію глюкози печінкою та підвищує надходження глюкози у м'язи. Це знижує рівень глюкози та інсуліну в крові та ліквідує основні чинники прогресування ІХС та порушень вуглеводного обміну. В молекулярному механізмі дії МФ основне значення приділяють гальмуванню тканинного дихання та активації 5'-аденозинмонофосфат піруваткінази (АМПК) – головного енергетичного сенсора клітини. Раміприл є інгібітором ангіотензінперетворюючого ферменту (ІАПФ). ІАПФ традиційно розглядалися, головним чином, як гіпотензивні препарати. Проте останні дані свідчать, що ІАПФ можуть впливати на судинну стінку шляхом зменшення ендотеліальної дисфункції, зниження росту і проліферації гладких м'язів судин, блокування несприятливих ефектів макрофагів; мають антиоксидантні ефекти, пригнічують агрегацію тромбоцитів. Крім того, ІАПФ здатні підвищувати чутливість тканин до інсуліну. Наміприл виявив ці ефекти в чисельних клінічних дослідженнях, DREAM та ONTARGET. В дослідженні MICRO-HOPE доведено, що раміприл має кардіо- та ангіопротекторний ефекти [4].

Висновки.

1. Комбінація метформіну та раміприлу позитивно впливає на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця та метаболічного синдрому.

2. Не спостерігалось суттєвих побічних дій та ускладнень при застосуванні комбінації раміприлу та метформіну у хворих на ІХС та МС.

3. Це дозволяє рекомендувати комбінацію раміприлу та метформіну як засіб профілактики серцево-судинних захворювань та ЦД 2 типу.

Перспективи подальших досліджень. Слід перевірити ефективність комбінації раміприлу та метформіну у жінок в постменопаузальному періоді, які страждають на метаболічний синдром, ІХС та ЦД2.

Література

1. Кайдашев И. П. Изменение образа жизни как часть комплексной терапии при метаболическом синдроме / И. П. Кайдашев // Международный эндокринологический журнал. – 2012. – № 2. – С. 42.
2. Кайдашев И. П. NF-κB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза / И. П. Кайдашев // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 3. – С. 35-45.
3. Alberti K. G. Metabolic syndrome – a new worldwide definition A Consensus Statement from the International Diabetes Federation / K. G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Diabet Med. – 2006. – Vol. 23, № 5. – P. 469-480.
4. Rosenson R. S. Therapeutic approaches in the prevention of cardiovascular disease in metabolic syndrome and in patients with type 2 diabetes / R. S. Rosenson, C. A. Reasner // Curr. Opin. Cardiol. – 2004. – Vol. 19, № 5. – P. 480-487.

УДК 616-008. 9-08:615.

ЗНАЧЕННЯ МЕТФОРМІНУ ТА РАМІПРИЛУ У ВТОРИННІЙ ПРОФІЛАКТИЦІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ І ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Савченко Л. Г., Лавренко А. В., Герасименко Н. Д., Расін М. С., Кайдашев І. П.

Резюме. Шестимісячне застосування комбінації метформіну з раміприлом (відповідно 1000 мг і 5 мг на день) у комплексному лікуванні метаболічного синдрому призводить до покращення клінічного перебігу ІХС (зменшення кількості і тривалості больових кардіальних нападів, зниження ФК стенокардії напруги, зменшення ступеню хронічної серцевої недостатності), нормалізації АТ, і зменшенню абдомінального ожиріння, що можна розглядати як профілактику розвитку цукрового діабету 2 типу та його серцево-судинних ускладнень. Комбінація метформіну і раміприлу в комплексному лікуванні ІХС, метаболічного синдрому та ЦД 2 є ефективним і безпечним варіантом терапії цих захворювань.

Ключові слова: метаболічний синдром, цукровий діабет 2 типу, ішемічна хвороба серця, метформін, раміприл.

УДК 616-008. 9-08:615.

ЗНАЧЕНИЕ МЕТФОРМИНА И РАМИПРИЛА ВО ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Савченко Л. Г., Лавренко А. В., Герасименко Н. Д., Расин М. С., Кайдашев И. П.

Резюме. Шестимесячное применение комбинации метформина с рамиприлом (соответственно 1000 мг и 5 мг в день) в комплексном лечении метаболического синдрома приводит к улучшению клинического течения ИБС (уменьшение количества и продолжительности болевых кардиальных приступов, снижение ФК стенокардии напряжения, уменьшения степени хронической сердечной недостаточности), нормализации АД и уменьшению абдоминального ожирения, что можно рассматривать как профилактику развития сахарного диабета 2 типа и его сердечно-сосудистых осложнений. Комбинация метформина и рамиприла в комплексном лечении ИБС, метаболического синдрома и СД2 является эффективным и безопасным вариантом терапии метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, метформин, рамиприл.

UDC 616-008. 9-08:615.

Significans of Metformin and Ramipril in Secondary Prevention of Coronary Heart Disease and Type 2 Diabetes

Savchenko L. G., Lavrenko A. V., Gerasimenko N. D., Rasin M. S., Kaydashev I. P.

Abstract. The twentieth century has confronted humanity new problems: chronic stress, overeating and hypokinesia. The body of many people responded to this with chronic systemic low grade inflammation (LGI), obesity and insulin resistance (IR). IP leads to hyperinsulinemia, hyperglycemia, dyslipidemia and endothelial dysfunction – basis to the development of atherosclerosis, hypertension and type 2 diabetes (DM2). It is clear that the most rational prophylaxis of diseases which are endemic – a rational diet and physical exercise. However, for various reasons, many people cannot use these methods. In this case, the aid of pharmacological agents that prevent the development of LGI and IR. There are only two groups of funds directly inhibit LGI and overcome IP: metformin (MF) and glitazones. In the pathogenetic chain of these diseases important place belongs to activation of the renin-angiotensin-aldosterone system. In this paper, we tried to assess the possibility of secondary prevention of coronary heart disease (CHD) and DM2 by including in the complex therapy of metformin and ramipril – angiotensin converting enzyme blocker of new generation.

Materials and methods. We examined 24 men aged 57,2±2 years of age who had clinical signs of coronary heart disease, obesity and DM2 (7 people). MS was diagnosed based on the criteria of International Diabetes Federation (IDF) (2005). Obesity and coronary heart disease (CHD) patients were diagnosed according to WHO criteria. Patients were administered a standard set of drug therapy for coronary artery disease: atorvastatin 10 mg per day, cardiket 20 mg 2 times a day, cardiomagnyl 75 mg 1 time per day. Previous antihypertensive therapy was replaced with ramipril at a dose of 5 to 10 mg/day (range Ramah, Vorvah, Pharma Hmbhiko) with dose titration in the first month of admission, depending on the initial level of blood pressure and the cardiovascular system (CVS), then after blood pressure reduction to the benchmark ($\leq 139/89$ mmHg) was dose ramipril 5 mg daily. Previous hypoglycemic therapy in patients with type replaced by metformin at a dose of 1000 mg per day (Glyukofazh XR, Nikomed). To reduce possible dyspeptic symptoms to a minimum, the first week, patients received 500 mg Glyukofazh XR per day during meals. Patients without diabetes to MS to get started metformin (Glyukofazh) at the same dose addition. With all of the patients were also discussed and corrected daily dietary issues and feasible exercise, individualized for each patient. Six-month use of a combination of metformin with ramipril (1,000 mg and 5 mg per day) in the complex treatment of the metabolic syndrome leads to improved clinical course of CHD. Patients presenting significantly fewer complaints including on cardiac pain, decreased duration and frequency. Complained of intermittent pain in my heart and headaches at least half of the patients (under 10 people – 41. 6%, 8 people – 33. 3%), most patients with type 2 diabetes. In 7 (29% vs. 79. 1%) patients remained short of breath on exertion. Other

complaints were absent. Attacks of angina was recorded clinically in 14 (58.0% vs. 75.9%) patients, significantly decreased their duration and frequency. Was recorded further significant positive trend and anthropometric indicators. Continued significant reduction in body weight ($104,5 \pm 18,6$ to $109,62 \pm 16,13$ kg., $P < 0.05$), waist circumference ($111,37 \pm 121,47$ to $118,92 \pm 11,96$ cm, $p < 0.05$), BMI decreased ($33,65 \pm 4,98$ vs. $35,55 \pm 5,26$; $p < 0.05$). Normalization of blood pressure and reduction of abdominal obesity, which can be regarded as preventing the development of type 2 diabetes and its cardiovascular complications. The combination of metformin and ramipril in the complex treatment of the metabolic syndrome is an effective and safe treatment option metabolic syndrome. MF, with current data, is an antagonist of nuclear factor κ B (NF κ B) – the main activator of inflammation. MF also increases insulin sensitivity in the liver and muscles, which reduces the production of glucose by the liver and increases the flow of glucose into muscle. It lowers blood glucose and insulin levels and eliminate the main factors of progression of coronary artery disease and disorders of carbohydrate metabolism. At the molecular mechanisms of MF primary importance given to inhibition of tissue respiration and activation of adenosine pyruvatkinaza (AMPK) – an energy sensor cells. Ramipril is an inhibitor of the enzyme the turning anhiotenzin (IAPF). IAPF traditionally considered mainly as antihypertensive drugs. However, recent data suggest that ACE inhibitors may affect the vascular wall by reducing endothelial dysfunction, decreased growth and proliferation of vascular smooth muscle, blocking the adverse effects of macrophages; have antioxidant effects that inhibit platelet aggregation. In addition, ACE inhibitors can increase insulin sensitivity. Just ramipril showed these effects in numerous clinical trials, DREAM and ONTARGET. In MICRO-HOPE study demonstrated that ramipril has cardio and angioprotective effects.

Key words: metabolic syndrome, diabetes mellitus type 2, CHD, metformin, ramipril.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.

Стаття надійшла 15. 04. 2014 р.