Резюме

Іванова Л.М., Сидоренко Ю.В. *Зміни ліпідного обміну як патогенетичні механізми порушень серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця.*

Обстежено 79 хворих (чоловіків - 61,4%, жінок - 38,6%) на ішемічну хворобу серця з порушеннями серцевого ритму у віці від 45 до 69 років. При дослідженні стану ліпідного обміну у цих пацієнтів виявлені гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, підвищення рівня ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, зниження вмісту ХС ЛПВЩ, які найбільш виражені у хворих зі шлуночковою екстрасистолією та пароксизмальною формою миготливої аритмії.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, порушення серцевого ритму, зміни ліпідного обміну.

Резюме

Иванова Л.Н., Сидоренко Ю.В. *Изменения липидного обмена как патогенетические механизмы нарушений сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца.*

Обследовано 79 больных (мужчин - 61,4%, женщин - 38,6%) ИБС с нарушениями сердечного ритма в возрасте от 45 до 69 лет. При исследовании состояния липидного обмена у этих пациентов обнаружены гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение уровня ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, снижение содержания ХС ЛПВП, которые наиболее выражены у больных с желудочковой экстрасистолией и пароксизмальной формой мерцательной аритмии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, нарушения сердечного ритма, изменения липидного обмена.

Summary

Ivanov L.N., Sidorenko Yu.V. *Changes in lipid metabolism as pathogenetic mechanisms of cardiac arrhythmias patients with ischemic heart disease.*

We examined 79 patients (men - 61.4%, women - 38.6%), ischemic heart disease with cardiac rhythm at the age of 45 to 69 years. The examination of lipid metabolism found in these patients hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, increased levels of LDL cholesterol, VLDL cholesterol, decrease of HDL cholesterol, which are most pronounced in patients with ventricular premature beats and paroxysmal atrial fibrillation.

Key words: ischemic heart disease, cardiac arrhythmias, changes in lipid metabolism.

Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Г. Бурмак

УДК 616.12-008.331.1-085:616.379-008.64:577.112.6.017

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ НА РІВНІ АПЕЛІНУ КРОВІ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА БЕЗ ТАКОГО

С.М. Коваль, К.О. Юшко, Т.Г. Старченко, Д.К. Милославський, Л.А. Рєзнік

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України» (Харків)

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу як супутнє захворювання часто зустрічається у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), значно збільшуючи серцево-судинну захворюваність і смертність. Підвищена увага до комбінації цих захворювань пов'язана ще й з тим, що поширеність ГХ та ЦД 2 типу в останні роки постійно збільшується [1]. Тому правильний вибір антигіпертензивної терапії, а також облік факторів, що визначають прогноз хворих на ГХ та ЦД 2 типу, стає особливо важливий.

В останні роки активно досліджується патогенетична роль генетичних, гемодинамічних, метаболічних та гуморальних чинників у прогресуванні та розвитку як ГХ, так і ЦД 2 типу. Особливу увагу науковців привертають нові біологічно активні пептиди, до яких відноситься апелін.

Апелін – адипокін, який виступає функціональним антагоністом ренін-ангіотензинової системи, регулює судинний тонус через NO-залежні вазодилятаційні механізми, володіє інотропними та антиішемічними властивостями, грає роль в розвитку серцевої недостатності, атеросклерозу та захворювань нирок [2-5]. Також апелін впливає і на вуглеводний обмін, підвищує утилізацію глюкози при ЦД, знижує інсулінорезистентність [6-8].

На теперішній час виявлено декілька активних різновидів апеліну, які відрізняються кількістю амінокислотних залишків (-12, -13, -17, -36) в структурі пептиду. Функціонально найбільш активним серед них є апелін-12. За останнє десятиріччя отримано досить багато даних щодо впливу апеліну на патогенетичні ланки розвитку як ГХ, так і ЦД 2 типу, але при комбінації цих хвороб даних про рівні апе-

ліну в сироватці крові та його значення в прогресуванні серцево-судинного ураження вкрай мало. Зважаючи на всі «позитивні» ефекти апеліну, дуже цікавим є вивчення його рівнів під впливом фармакологічного лікування як ГХ, так і при поєднанні ГХ з ЦД 2 типу.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Робота виконана відповідно із планом науко-дослідних робіт ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України» та є фрагментом теми «Вивчити роль ендогенного пептиду апеліну в розвитку уражень серця у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу та без такого» (№ держреєстрації 0106У000598).

Мета – встановити рівні апеліну в сироватці крові у хворих на ГХ з ЦД 2 типу та без такого та оцінити вплив комбінованого антигіпертензивного лікування олмесартаном та лерканідипіном на тлі гіполіпідемічної терапії аторвастатином з додаванням антидіабетичного лікування метформіном на рівні апеліну у даної категорії хворих.

Матеріали і методи дослідження

В умовах спеціалізованого відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ „Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України" було обстежено 40 хворих на ГХ 2-3 ступенів віком від 42 до 70 років (середній вік (55,9±1,17) років). Чоловіків серед обстежених було 14 (35%), жінок – 26 (65%).

Клінічний діагноз пацієнтів встановлювали на підставі результатів клініко-інструментального обстеження з проведенням загальних клінічних досліджень, електрокардіограми, ехокардіографії, рентгенологічного дослідження органів грудної клітки. Всім хворим перед включенням у дослідження проводились консультації невропатолога, ендокринолога, а також обстеження очного дна.

Серед обстежених пацієнтів ГХ 2 ступеня була діагностовано у 12 хворих (30%), 3 ступеня – у 28 хворих (70%). Усі хворі мали ГХ II стадії. Тривалість ГХ в обстежених хворих була від 2 до 33 років, середня тривалість становила (12,8 ± 1,43) років. У 31 хворого (77,5%) виявлена обтяжена спадковість за ГХ.

Дисліпідемія була діагностовано у 36 обстежених хворих (90%), при цьому гіперхолестеринемія відмічалася у 7 осіб (17,5%), гіпертригліцеридемія - у 13 осіб (32,5%), комбінована дисліпідемія - у 16 осіб (40%).

У 19 (47,5%) обстежених хворих були виявлені клінічні ознаки ішемічної хвороби серця, яка у 9 пацієнтів (22,5%) проявлялася стабільною стенокардією напруги I – II функціональних класів та у 10

пацієнтів (25%) дифузним кардіосклерозом. СН зі збереженою фракцією викиду була діагностовано у 25 хворих (62,5%): I функціональний клас відповідно класифікації NYHA (New York Heart Association) - у 16 осіб (40%), II функціональний клас – у 9 осіб (22,5%).

Серед обстежених хворих у 19 (47,5%) з них був діагностований супутній ЦД 2 типу. Середня тривалість ЦД 2 типу становила (4,1 ± 0,75) років. У 4 хворих (21%) ЦД 2 типу був вперше виявлений.

В дослідження не включались хворі на ГХ III стадії, симптоматичну артеріальну гіпертензію, ЦД 1 типу, гострі запальні процеси, гострі та важкі захворювання нирок, печінки, крові, гострий коронарний синдром, стабільну стенокардію III-IV функціонального класу та серцеву недостатні високих градацій.

Комплекс обстеження включав загальноприйняті клініко-лабораторні та інструментальні дослідження. Визначали рівні загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності з обчисленням холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та коефіцієнту атерогенності. Досліджували вміст глікемії натще, рівні інсуліну крові з розрахунком індексу інсулінорезистентності (HOMA-IR). Рівні апеліну-12 крові визначали імуноферментним методом з використанням наборів «Phoenix Pharmaceuticals Inc.».

Обстеженні хворі були розподілені на 2 групи - хворі на ГХ та супутнім ЦД 2 типу (n=19) та хворі на ГХ без ЦД 2 типу (n=21). Усі хворі отримували 12-тижневу комбіновану антигіпертензивну терапію олмесартаном (10-20 мг/добу) та лерканідипіном (10-20 мг/добу) на тлі гіполіпідемічної терапії аторвастатином (10-20 мг/добу). Хворі з супутнім ЦД 2 типу додатково отримували антидіабетичну терапію метформіном (1000 мг/добу). Контрольну групу склали 10 практично здорових добровольців. Статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням пакету статистичних програм STATISTICA for Windows, версія 6,0.

Отримані результати та їх обговорення

При порівнянні рівнів апеліну крові серед хворих на ГХ та ГХ з ЦД 2 не було виявлено відмінностей в рівнях цього пептиду в залежності від наявності ЦД 2 типу. В той же час рівні апеліну крові в групі хворих на ГХ з ЦД 2 типу були вірогідно нижче ніж в групі контролю – (0,866±0,096) нг/мл проти (1,087±0,073) нг/мл відповід-

но, p<0,05, а серед хворих на ГХ рівні апеліну крові ((0,884±0,114) нг/мл) були менше за такі серед здорових добровольців, але ця різниця не була вірогідною (рис. 1).

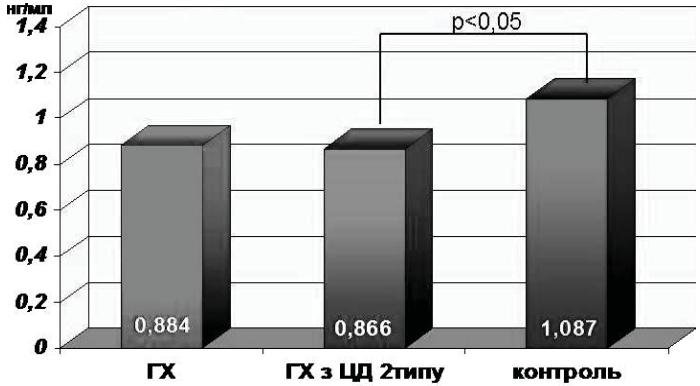

Рис. 1. Рівні апеліну крові у хворих на ГХ, ГХ з ЦД 2 типу та контролю.

Отримані дані щодо рівнів апеліну в сироватці крові серед досліджуваних груп частково співвідносяться з результатами досліджень інших науковців. Деякі науковці відмічають, що хворі на ЦД 2 типу мають нижчі рівні апеліну крові в порівнянні зі здоровими особами [9]. Також в експерименті показано, що екзогенний апелін покращує вуглеводний метаболізм, знижує інсулінорезистентність та підвищує утилізацію глюкози клітинами [6], що опосередковано підтверджує дефіцит даного пептиду при ЦД 2 типу. В той же час, є дані за якими рівні апеліну крові у хворих на ЦД 2 типу вище за такі у здорових добровольців з посиланням на можливе компенсаторне підвищення апеліну у відповідь на порушення вуглеводного обміну [10, 11]. Але ці свідчення відносяться тільки до ізольованого ЦД 2 типу без вказівок на наявність супутньої ГХ чи іншої серцево-судинної патології. Також є дані, за якими особи з ізольованим ЦД 2 типу мають більш високі рівні апеліну крові, а при поєднанні ЦД 2 типу з ГХ рівні апеліну вже вірогідно нижчі за такі у здорових добровольців [8].

Комбінована антигіпертензивна терапія олмесартаном та лерканідипіном на фоні гіполіпідемічної та антидіабетичної терапії викликала виражений антигіпертензивний ефект. В групі хворих на ГХ та ЦД 2 типу встановлено вірогідне зниження рівнів САТ (від (179,4±1,5) мм рт.ст. до (146,8±1,6) мм рт.ст., p<0,05) та ДАТ (від

(106,2±1,4) мм рт.ст. до (91,8±1,4) мм рт.ст., p<0,05). При цьому цільові рівні АТ були досягнуті у 14 хворих цієї групи (75%).

Вказана терапія призводила до позитивних змін показників вуглеводного та ліпідного метаболізму у хворих на ГХ з ЦД 2 типу. В цій групі комбіноване лікування викликало вірогідне зниження рівню глюкози натще з (8,30±0,41) ммоль/л до (6,56±0,38) ммоль/л (p<0,05) та індексу HOMA-IR з (6,50±0,37) до (4,56±0,31) (p<0,05). Застосування вказаної комбінованої терапії сприяло поліпшенню показників ліпідного обміну – вірогідному зменшенню рівнів ЗХС на 12% (p<0,05), ХС ЛПНЩ на 18% (p<0,05) та ТГ на 16% (p<0,01). При цьому суттєвих змін у рівнях ЛПВЩ не виявлено.

У групі хворих на ГХ без ЦД також відмічено вірогідне зниження рівнів САТ (від (177,5±1,4) мм рт.ст. до (142,7±1,5)мм рт.ст., p<0,05) та ДАТ (від (101,9±1,3) мм рт.ст. до (90,7±1,4) мм рт.ст, p<0,05). Цільові рівні АТ були досягнуті у 17 хворих цієї групи (80%).

В групі хворих на ГХ без ЦД відбувалось поліпшення стану ліпідного метаболізму у динаміці лікування. Так, встановлено вірогідне зменшення рівнів ЗХС на 14% (p<0,05) та ХС ЛПНЩ на 17% (p<0,05).

При аналізі показників апеліну в динаміці антигіпертензивної терапії було встановлено вірогідне підвищення рівнів даного пептиду серед хворих на ГХ з ЦД 2 типу. Так, до лікування рівні апеліну крові склали (0,866±0,139) нг/мл, а в динаміці 12-тижневого лікування – (1,01±0,063) нг/мл, p<0,05. Серед хворих на ГХ вірогідних відмінностей до та після лікування не встановлено (рис. 2).

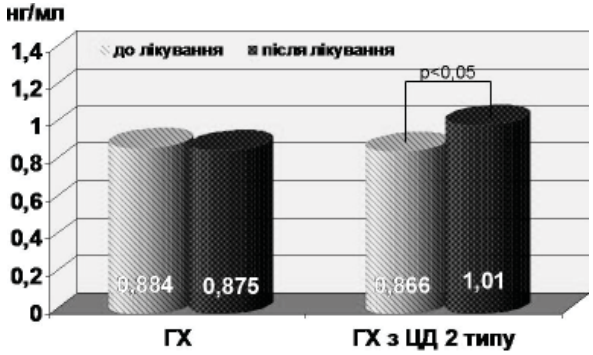

Рис. 2. Рівні апеліну крові в динаміці антигіпертензивної терапії.

Зменшення рівнів апеліну може бути важливою патогенетичною ланкою в розвитку як ізольованої ГХ, так і ГХ в комбінації з

ЦД 2 типу. Тому важливим є пошук фармакологічних засобів, які збільшують рівні апеліну в сироватці крові. Отримані нами результати свідчать про вірогідний вплив комбінованої антигіпертензивної терапії на фоні гіполіпідемічної та антидіабетичної терапії на рівні апеліну крові у хворих на ГХ з ЦД типу зі збільшенням даного показника при досягненні цільових рівнів артеріального тиску. В літературі є дуже обмежені дані щодо впливу антигіпертензивних засобів на рівні апеліну. Так, в експерименті було показано, що блокування ренин-ангіотензинової системи викликає збільшення експресії апеліну в жировій тканині [12, 13]. Є дані, що олмесартан покращує кардіальну функцію та збільшує рівні апеліну при моделюванні термінальної серцевої недостатності [14]. Деякі вчені пропонують використовувати рівні апеліну в якості маркеру оцінки ефективності антигіпертензивної терапії [15]. В той же час залишається нез'ясованим як саме різні групи антигіпертензивних засобів впливають на рівні апеліну в сироватці крові.

Висновки

1. У хворих на ГХ з ЦД 2 типу в порівнянні з практично здоровими особами відмічається зниження рівнів апеліну в сироватці крові.

2. Комбінована 12-тижнева терапія хворих на ГХ з ЦД 2 типу із застосуванням у якості антигіпертензивних засобів олмесартану та лерканідипину, гіполіпідемічного засобу – аторвастатину та антидіабетичного лікування викликає виражений антигіпертензивний ефект та сприяє вірогідному зменшенню рівнів глюкози, ЗХС та ХС ЛПНЩ у крові, проявів інсулінорезистентності.

3. У хворих на ГХ без ЦД комбінована антигіпертензивна (із застосуванням олмесартану та лерканідипину) і гіполіпідемічна (із застосуванням аторвастатину) 12-тижнева терапія викликає вірогідне зниження АТ та призводить до суттєвого зменшення ЗХС та ХС ЛПНЩ у крові.

4. У хворих на ГХ з ЦД 2 типу комбінована терапія викликає достовірне підвищення рівнів апеліну в сироватці крові, що може бути додатковим фактором, який сприяє досягненню цільового артеріального тиску та нормалізації метаболічних показників у даних хворих.

5. В роботі встановлено вірогідне підвищення рівнів апеліну у хворих на ГХ з ЦД 2 типу в динаміці комбінованого антигіпертензивного лікування на фоні гіполіпідемічної та антидіабетичної терапії, але оцінити який компонент терапії дав апеліноміметичний

ефект складно. Тому перспективним є вивчення рівнів апеліна в динаміці терапії із застосуванням різних груп антигіпертензивних засобів на тлі однакової гіполіпідемічної і антидіабетичної терапії зі збільшенням кількості залучених хворих на ГХ з ЦД 2 типу.

Література

1. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія / Ю.М. Сіренко - Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2010. - 384 с.

2. Acute cardiovascular effects of apelin in humans: potential role in patients with chronic heart failure / A.G.Japp, N.L.Cruden, G.Barnes [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 121(16). – P. 1818-1827.

3. Cardioprotective effect of apelin-13 on cardiac performance and remodeling in end-stage heart failure / W.Koguchi, N.Kobayashi, H.Takeshima [et al.] // Circulation Journal. – 2012. – Vol. 76(1). – P. 137–144.

4. Masked hypertension and atherogenesis: the impact of apelin and relaxin plasma levels / D.P.Papadopoulos, I.Mourouzis, C.Faselis [et al.] // Journal Clinical Hypertension (Greenwich). – 2013. – Vol. 15(5). – P. 333-336.

5. Apelin in acute myocardial infarction and heart failure induced by ischemia / A.M. Tycinska, A. Lisowska, W.J. Musial [et al.] // Clinica Chimica Acta. – 2012. – Vol. 413(3-4). – P. 406-410.

6. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice / C.Dray, C.Knauf, D.Daviaud [et al.] // Cell Metabolism. – 2008. – Vol. 8. - P. 437-445.

7. Xu S. Apelin and insulin resistance: another arrow for the quiver? / S.Xu, P.S.Tsao, P.Yue // Journal of Diabetes. – 2011. – Vol. 3(3). – P. 225–231.

8. The relationship between plasma apelin-12 level and hypertension, insulin resistance of type 2 diabetes mellitus patients / T.P. Zheng, C.H. Guo, T.T. Zhou [et al.] // Chinese Journal of Gerontology. – 2010. – Issue 4. –P. 435-437.

9. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus / G.Erdem, T.Dogru, I.Tasci [et al.] // Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. – 2008. - Vol. 116(5). - P. 289-292.

10. Altered glucose homeostasis is associated with increased serum apelin levels in type 2 diabetes mellitus / M.G.Cavallo, F.Sentinelli, I.Barchetta [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol.7(12). - e51236.

11. Federico S. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus / S. Federico, G. Lourdes, G.Sara [et al.] // Obesity Surgey. – 2009. – Vol. 19(11). – P. 1574-1580.

12. Blockade of the renin-angiotensin system ameliorates apelin production in 3T3-L1 adipocytes / W.W.Hung T.J.Hsieh, T.Lin [et al.] // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 2011. – Vol. 25(1). – P. 3-12.

13. Down-regulation of Apelin in obesity-related hypertensive rats induced by high-fat diet: Possible role of angiotensin II–AT1R system / H.Wu, Z.Zhang, Q.Du [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2011. – Vol. 152 (Supp. 1). - P. S50-S51.

14. Effects of olmesartan on Apelin/APJ and Akt/endothelial nitric oxide synthase pathway in Dahl rats with end-stage heart failure / H. Fukushima, N. Kobayashi, H.Takeshima [et al.] // Journal of Cardiovascular Pharmacology. – 2010. – Vol. 55(1). – P. 83-88.

15. Change in apelin level in response to treatment and relation with diastolic function in patients with newly diagnosed hypertension / S.S. Baysal, B. Pirat, K. Okyay [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2013. – Vol. 163 (I. 3, Supp. 1). – P. S15.

Резюме

Коваль С.М., Юшко К.О., Старченко Т.Г., Милославський Д.К., Рєзнік Л.А. *Вплив комбінованої терапії на рівні апеліну крові у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу та без такого.*

Обстежено 21 хворий гіпертонічною хворобою та 19 хворих гіпертонічною хворобою з цукровим діабетом 2 типу в динаміці 12-тижневої комбінованої терапії. Усі хворі отримували антигіпертензивне лікування олмесартаном та лерканідипіном на фоні прийому аторвастатину. Хворі з супутнім цукровим діабетом 2 типу додатково отримували метформін. Контрольну групу склало 10 практично здорових добровольців. Встановлено, що у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу рівні апеліну крові нижче, за такі в групі практично здорових осіб. В динаміці вказаної комбінованої терапії в обох групах хворих спостерігалося вірогідне зниження артеріального тиску, покращення вуглеводного та ліпідного обмінів. Вірогідні зміни рівнів апеліну спостерігалося лише серед хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу – збільшення його рівнів в порівнянні з базальними показниками. Підвищення рівнів апеліну в сироватці крові може бути додатковим фактором, який сприяє досягненню цільового артеріального тиску та нормалізації метаболічних показників серед хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу.

Ключові слова: апелін, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2 типу.

Резюме

Коваль С.Н., Юшко К.А., Старченко Т.Г, Милославский Д.К., Резник Л.А. *Влияние комбинированной терапии на уровни апелина крови у больных гипертонической болезнью с сахарным диабетом 2 типа и без такового.*

Обследован 21 больной гипертонической болезнью и 19 больных гипертонической болезнью с сахарным диабетом 2 типа в динамике 12-недельной комбинированной терапии. Все больные получали антигипертензивное лечение олмесартаном и лерканидипином на фоне приема аторвастатина. Больные с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа дополнительно получали метформин. Контрольную группу составил 10 практически здоровых добровольцев. Установлено, что у больных гипертонической болезнью с сахарным диабетом

2 типа уровни апелина крови ниже, чем в группе практически здоровых лиц. В динамике указанной комбинированной терапии в обеих группах больных отмечалось достоверное снижение артериального давления, улучшение углеводного и липидного обменов. Достоверные изменения уровней апелина в динамике терапии наблюдались только среди больных с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа - увеличение его уровня в сравнении с базальными показателями. Повышение уровней апелина в сыворотке крови может быть дополнительным фактором, способствующим достижению целевого артериального давления и нормализации метаболических показателей среди больных гипертонической болезнью с сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: апелин, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа.

Summary

Koval S., Iushko K., Starchenko T., Miloslavsky D., Reznik L. I*nfluence of combined therapy for blood levels of apelin in hypertensive patients with type 2 diabetes and without it.*

The study included 21 patients with essential hypertension and 19 hypertensive patients with type 2 diabetes in dynamics of 12 weeks combined therapy. All patients get antihypertensive treatment with olmesartan and lercanidipine on the background of atorvastatin. Patients with type 2 diabetes were treated with metformin additionally. The control group consisted of 10 healthy volunteers. We found that in hypertensive patients with type 2 diabetes blood levels of apelin are lower than those in the group of healthy individuals. In the dynamics of combination therapy in both groups of patients was significantly blood pressure reduction, improvement of glucose and lipid metabolism. Significant changes of the levels of apelin in the dynamics therapy were observed only in patients with concomitant type 2 diabetes - an increasing its level compared with basal values. Increasing levels of apelin in serum may be an additional factor contributing to the achievement of target blood pressure and normalization of metabolic parameters of hypertensive patients with type 2 diabetes.

Key words: apelin, essential hypertension, type 2 diabetes.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.О. Тєрьошин