

УДК 616.12-005.4+616.12-008.46:616.379-008.64:615.27

КОМПЛЕКСНА МЕТАБОЛІЧНА ТЕРАПІЯ У ЛІКУВАННІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ДІАБЕТИКІВ, ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Корсак Ю.В.

Ужгородський національний університет, кафедра госпітальної терапії, м. Ужгород

РЕЗЮМЕ: у статті досліджений вплив комплексного метаболічного лікування на функцію лівого шлуночка (ЛШ) у діабетиків, хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС). Обстежено 124 особи до та після лікування, яких поділили на 2 групи: одна група отримувала виключно стандартне лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН) інгібітором АПФ, β 1-адреноблокатором/антагоністом кальцію, статином, антиагрегантом; друга група до цього лікування отримувала додатково метаболічну терапію („Кардонаг”, 400 мг вітаміну Е, 500 мг вітаміну С, 600 мг α -ліпоевої кислоти і 60 мг триметазидину денно) протягом 3 місяців. У кожному випадку для обстеження функції лівого шлуночка виконували ехокардіографію та доплерокардіографію. Дослідження показало, що дві третини діабетиків з ІХС мають діастолічну дисфункцію (ДД) ЛШ, а у чотирьох із п'яти таких випадків це була дисфункція ЛШ за типом „сповільненої релаксації”. Стандартна терапія ХСН допомагає призупинити прогресування ДД, в той час як комплексне метаболічне лікування покращує систолічну та діастолічну функцію ЛШ у діабетиків з ІХС.

Ключові слова: серцева недостатність, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, метаболічна терапія

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) зустрічається у 8-20% хворих на цукровий діабет (ЦД) у віці старше 45 років. Незважаючи на застосування сучасних схем лікування ІХС, супутній ЦД 2 типу підвищує госпітальну летальність у 1,5-2 рази і значно погіршує прогноз. Часте поєднання ЦД 2 типу та серцево-судинних захворювань пояснюється не тільки впливом гіперглікемії та інших порушень метаболізму, а й спільністю патогенезу як ЦД, так і атеросклерозу [1, 2].

Раннім порушенням при ЦД 2 типу в поєднанні з ІХС є діастолічна дисфункція (ДД) міокарда, яка зустрічається у 40-90% таких хворих. Вона зумовлена порушенням двох основних факторів: активного розслаблення лівого шлуночка (ЛШ) та пасивних діастолічних властивостей ЛШ (товщини міокарда, ступеня його фіброзування тощо). Розслаблення ЛШ є активним процесом (потребує використання енергії макроергічних сполук), який погіршується при ішемії міокарда, впливі катехоламінів, метаболічних змінах. Гіпертрофія ЛШ у хворих на ЦД 2 типу зустрічається так само часто, зумовлена, очевидно, гіперінсулінемією і передусім розвиткові артеріальної гіпертензії (АГ). Гіпертрофія ЛШ, а також розвиток ендотеліальної дисфункції і автономної нейропатії викликають ішемію міокарда (відносну та абсолютну) та активацію його фіброзування. Всі ці фактори в комплексі й зумовлюють ранній розвиток ДД ЛШ у хворих на ЦД 2 типу з кардіальними симптомами, які найчастіше діагностують як ІХС.

Подібна ситуація вимагає пошуків оптимальних схем лікування ДД ЛШ з метою попередження розвитку та прогресування ускладнень як ЦД – макроангіопатії, так і ІХС – хронічної серцевої недостатності (ХСН), аритмій, інсульту і гострого інфаркту міокарда.

Сьогодні лікування ДД ЛШ є суперечливим питанням, запропоновано багато способів терапії, але вони недостатньо ефективні, орієнтовані тільки на порушення, які властиві ІХС чи АГ, і не враховують порушення обміну речовин в організмі

хворої на діабет людини. Виправданим вважають застосування препаратів усіх груп, рекомендованих ВООЗ для лікування АГ, але найбільше інгібіторів ангіотензинперетворювального фермента (АПФ), антагоністів рецепторів ангіотензину II, антагоністів кальцію, кардіоселективних β 1-адреноблокаторів. [4, 7, 9]. Вони приводять до запобігання процесів ремоделювання міокарда, з якими зв'язується феномен самопрогресування ХСН, викликають нейрогуморальну блокаду, зменшення маси міокарда ЛШ, пригнічують процеси фіброзування в міокарді, мають також антиангінальну, протиішемічну, антигіпертензивну дію, яку використовують для лікування ІХС та АГ. Та очевидно, не можна жорстко переносити ці схеми лікування на діабетиків, в організмі яких значно більше метаболічних зрушень. Однак питання метаболічної терапії незаслужено відсувається на задній план, і сьогодні єдиним ефективним препаратом із цієї групи вважають триметазидин [1, 2].

Мета дослідження – встановити вплив комплексної метаболічної терапії на функцію ЛШ у хворих на ЦД 2 типу, які мають ІХС.

Матеріали та методи. Обстежено 124 пацієнтів із ЦД 2 типу в поєднанні з ІХС, які перебували на лікуванні в кардіологічному та інфарктному відділеннях Закарпатського обласного кардіологічного диспансеру та в ендокринологічному відділенні Ужгородської обласної клінічної лікарні. Середній вік пацієнтів складав $56,53 \pm 2,30$ року ($p < 0,05$). Тривалість ЦД становила від 1 до 28 років, в середньому $6,80 \pm 1,54$ року ($p < 0,05$). Тривалість ІХС становила від 1 до 17 років, в середньому $5,15 \pm 1,72$ року ($p < 0,05$).

Усі хворі були розділені на 2 групи: 1-ша група – 62 хворі, середній вік $55,43 \pm 2,10$ року, з них 18 жінок (29,0%) і 44 чоловіків (71%), які отримували стандартне лікування інгібітором АПФ, β 1-адреноблокатором або антагоністом кальцію, антагоністом альдостерону, статином, антиагрегантом, а також відповідним цукрознижуючим препаратом; 2-га група – 62 хворі, середній вік $57,63 \pm 2,7$

року, із них 17 жінок (27,4%) і 45 чоловіків (72,6%), які крім стандартного лікування отримували комплексну метаболічну терапію, яка включала кардонат у дозі 2 капсули на добу, токоферолу ацетат у дозі 400 мг на добу, аскорбінову кислоту у дозі 500 мг на добу, α -ліпоеву кислоту у дозі 600 мг на добу та триметазидин у дозі 60 мг на добу, при цьому тривалість метаболічного лікування становила 3 місяці. У дослідження не включали хворих із ЦД 1 типу, постійними формами аритмій, вродженими та набутими вадами серця, ХСН IV ФК (за класифікацією NYHA).

Діастолічну функцію серця вивчали за допомогою ехокардіографії (ЕхоКГ) та доплерехокардіографії (ДЕхоКГ), які проводили за стандартною методикою з використанням ультразвукового сканера EnVisor C Philips US 80404460 із частотою датчика 2,5 МГц. У М-режимі оцінювали наступні показники: кінцево-діастолічний (КДР) та кінцево-сistolічний (КСР) ЛШ, товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗС ЛШ), товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШП). Обчислювали кінцево-діастолічний (КДО) та кінцево-сistolічний (КСО) об'єми за методом дисків, масу міокарда (ММ) ЛШ за способом L.Тroy. Скоротливу здатність серця оцінювали за показником фракції викиду (ФВ) ЛШ. Визначали передньозадній розмір лівого передсердя (ЛП) як додатковий показник стану діастолі. У режимі імпульсно-хвильової ДЕхоКГ шляхом аналізу кривої трансмітрального кровоплину (ТМК) та визначали наступні параметри: максимальну швидкість раннього піка діастолічного наповнення (V_{\max} Peak E), максимальну швидкість ТМК під час систоли лівого передсердя (V_{\max} Peak A), відношення максимальних швидкостей раннього й пізнього наповнення (E/A), час ізволомічного розслаблення ЛШ (IVRT) та час сповільнення раннього діастолічного наповнення (DT). За даними ДЕхоКГ виділяли наступні типи ДД ЛШ: за типом „сповільненої релаксації” (E/A<0,9; IVRT>100 мс та DT>220 мс), за рестриктивним типом (E/A>1,7; IVRT<80 мс та DT<150 мс). Псевдонормальний танормальний ТМК диференціювали за допомогою доплерівської оцінки передсердної хвилі кровоплину в легневих венах, шляхом порівняння тривалості хвиль A_{mv} та A_{rv} [8].

Оцінку діастолічної функції серця проводили до початку лікування та через 3 місяці після нього. Обробку результатів проводили за допомогою статистичних пакетів програми Microsoft Excel. Всі результати наведено у вигляді ($M \pm \Delta$), де M – середня величина показника, Δ – довірчі межі середньої величини з точністю безпомилкового прогнозу 95% (рівень значимості $p < 0,05$). Для порівняння середніх значень використовували t-критерій Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення. При ЦД 2 типу спостерігається підвищена продукція ліпопротеїнів дуже низької щільності, порушу-

ється вміст апопротейнів у ліпопротеїнах, знижується їх деградація ліполітичним шляхом. Недостатня кількість карнітину порушує надходження жирних кислот в мітохондріальний матрикс, що веде до накопичення в цитозолі й плазмі вільних жирних кислот і проміжних продуктів їх окислення. Надмірне накопичення вільних жирних кислот зумовлює підвищену потребу в кисні для їх окислення, накопичення продуктів їх перекисного окислення, сповільнюється швидкість фосфорильовання глюкози всередині клітини, а отже серце використовує переважно вільні жирні кислоти як основний енергетичний субстрат [10]. Крім того, надмірна кількість вільних жирних кислот інгібує ферментні системи клітин, що призводить до зниження рівня АТФ в міокарді, перевантаження клітини іонами кальцію, клітинної смерті. Хронічна гіперглікемія веде до посилення окислення глюкози поліольним шляхом, а отже, до накопичення сорбітолу, який протидіє накопиченню міоінозитола, котрий є компонентом вторинного месенджера в реалізації дії інсуліну. Сорбітол також пошкоджує мієлінові оболонки периферичних нервів, відіграючи основну роль у розвитку діабетичної поліневропатії. Підвищення ролі поліольного окислення глюкози порушує метаболізм оксиду азоту, а отже, викликає ендотеліальну дисфункцію. Зниження синтезу оксиду азоту веде до активації симпатичної нервової системи, що підвищує рівень утворення вільних радикалів, порушує утворення простаноїдів, а отже, формує окислювальний стрес (ОС) у організмі хворого на діабет [3, 5, 6].

Для того, щоб зупинити прогресування ДД ЛШ, крім впливу на нейро-гуморальні процеси формування цієї дисфункції, чого досягають призначенням препаратів основних груп, необхідно боротися із гіперглікемією, гіперліпідемією, ОС і виснаженням метаболічних систем організму, які їм протидіють. Тому адекватна терапія ДД ЛШ у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ІХС неможлива без застосування препаратів метаболічної дії. Як метаболічну терапію використовували комплексний препарат кардонат (який містить L-карнітину хлорид, лізину гідрохлорид, кобамамід, кокарбоксілазу, піридоксаль-5-фосфат), тридуктан (триметазидин), токоферолу ацетат, аскорбінову кислоту, α -ліпоеву кислоту.

За даними Stenley W.C. (2005), застосування триметазидину показало покращення серцевої функції і переносимості фізичних навантажень у діабетиків з ІХС [16]. Trainsdottir I.S. зі співавторами (2004) виявили лише незначне покращення функції серця у спокої та при навантаженні у хворих на діабет і серцеву недостатність при застосуванні триметазидину [13]. Роль же антиоксидантів у сповільненні розвитку ДД ЛШ згадується опосередковано, як засобів, які зменшують ОС, який вважають основною причиною загибелі кардіоміоцитів і посиленого фіброзування серцевого м'язу

[11]. Rosano G.M.C. зі співавторами (2003) стверджують, що у діабетиків, хворих на ІХС, триметазидин, при його додаванні до стандартної терапії, має покращувальний ефект стосовно об'ємів та фракції викиду лівого шлуночка у порівнянні з плацебо [12]. Sargeant L.A. зі співавторами (2000) у своєму дослідженні підтверджують наявність зниженої плазмової концентрації вітаміну С у хворих на діабет в порівнянні зі здоровими особами, причому вони не пов'язують цей стан зі зміною дієтичного раціону чи поведінки хворих. До того ж був виявлений зворотний зв'язок між рівнем вітаміну С у плазмі й рівнем глікозильованого гемоглобіну і у чоловіків, і в жінок незалежно від їх віку, індексу маси тіла, рівня освіти, особливостей харчування, анамнезу куріння, вживання алкоголю, фізичної активності, вживання вітаміну Е, харчових волокон, насичених жирів чи вегетаріанства [14]. Stahl W. зі співавторами (1997) показали, що дисбаланс між вільними радикалами і антиок-

сидантним захистом підвищує окислювальний потенціал і веде до пошкодження макромолекул. Вони вважають, що такі процеси відіграють важливу роль у патологічних процесах при різноманітних захворюваннях, включаючи пізні діабетичні ускладнення. Тому достатнє забезпечення організму антиоксидантами чи в дієті, чи додатках до неї може допомогти у запобіганні чи відстроченні розвитку таких ефектів [15].

До лікування показники систолічної та діастолічної функції серця достовірно не відрізнялися між обома групами. ДД ЛШ за типом „сповільненої релаксації” було виявлено у 60,5% хворих (75 пацієнтів), за рестриктивним типом у 6,5% хворих (8 пацієнтів), псевдонормалізацію ТМК було діагностовано у 7,3% хворих (9 пацієнтів), нормальний ТМК – у 25,8% хворих (32 особи). Основні показники серцевої функції до лікування та через три місяці на тлі лікування відображені у таблиці 1.

Таблиця 1

Ехокардіографічні показники функції серця у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ІХС

Показники	1 група		2 група	
	до лікування	на тлі лікування через 3 місяці	до лікування	на тлі лікування через 3 місяці
КДР, мм	57,2±1,7	58,1±1,6	58,4±1,6	53,8±1,2*
КСР, мм	39,3±1,9	39,5±1,8	39,8±1,5	35,6±1,3*
КДО, мл	161,3±8,5	167,2±9,3	169,2±9,4	140,1±9,7*
КСО, мл	67,1±7,8	67,9±9,8	69,2±5,7	53,0±5,4*
ФВ ЛШ, %	58,4±1,2	59,4±1,1	59,1±1,0	62,2±1,1*
ТЗС ЛШ, мм	12,5±1,2	12,0±1,6	12,5±1,9	12,1±2,1
ТМШП, мм	12,8±2,1	12,1±1,9	12,7±1,8	12,0±1,9
ММЛШ, г	218,2±5,6	208,8±6,1	221,5±6,3	193,9±6,1**
ЛП, мм	45,6±1,3	46,2±1,8	45,2±1,7	41,3±1,6
Vmax Peak E, м/с	0,52±0,10	0,47±0,09	0,54±0,09	0,78±0,10
Vmax Peak A, м/с	0,8±0,07	0,73±0,10	0,79±0,09	0,86±0,06
E/A	0,65±0,06	0,64±0,07	0,68±0,09	0,91±0,07*
IVRT, мс	125±2,3	126±3,6	124±4,1	113±3,8
DT, мс	243±4,2	240±4,3	245±4,5	229±5,6*

Примітка: * – p<0,05; ** – p<0,001.

Протягом трьох місяців лікування у хворих групи не відбулося достовірної зміни жодного з показників серцевої функції, що свідчить про припинення прогресування ДД ЛШ. Натомість у 2 групі хворих спостерігалось достовірне зменшення розмірів порожнини ЛШ, підвищення фракції викиду ЛШ, зменшення ММЛШ при практично незмінній товщині стінок ЛШ, покращилися показники діастолічної функції ЛШ – достовірно зросло співвідношення E/A та зменшився DT, хоча IVRT достовірно не змінився.

Висновки. 1. У двох третин (71,5%) діабетиків, хворих на ІХС, порушена діастолічна функція ЛШ, причому в чотирьох із п'яти випадків (81,5%) – це

порушення за типом „сповільненої релаксації”. 2. Стандартна терапія ХСН (інгібітором АПФ, антагоністом кальцію або β 1-адреноблокатором, антагоністом альдостерону, статином, антиагрегантом) дозволяє стабілізувати діастолічну функцію ЛШ. 3. За порівняно короткий період (3 місяці) додавання комплексної метаболічної терапії до стандартного лікування ХСН покращує систолічну та діастолічну функцію ЛШ у хворих на ЦД 2 типу, які мають ІХС. 4. Доцільно провести подальші дослідження метаболічного лікування діабетиків, хворих на ІХС, для уточнення терміну такого лікування та дозування метаболічних препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова Е.Н. Актуальные вопросы лечения больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом // Український медичний часопис. – 2001. – №3 (23). – С. 12-17.
2. Амосова Е.Н. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца // Журнал АМН України. – 2000. – Т. 6, № 3. – С. 508-517.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета // Проблемы эндокринологии. – 2000. – Т. 46, №6. – С. 29-34.
4. Белоусов Ю.Б., Упницкий А.А., Ханина Н.Ю. Влияние длительной терапии современными лекарственными средствами на диастолическую функцию сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. – 2005. – №2. – С. 26-32.
5. Бобырева Л.Е. Свободнорадикальное окисление, антиоксиданты и диабетические ангиопатии // Проблемы эндокринологии. – 1996. – Т. 42, №6. – С. 14-20.
6. Вербовая Н.И., Лебедева Е.А. Роль гликозилированных продуктов метаболизма в формировании сосудистых осложнений сахарного диабета // Проблемы эндокринологии. – 1997. – Т.43, №1. – С. 43-46.
7. Воронков Л.Г., Гунькова Г.В., Мхітарян Л.С., Ілляш М.Г. Клініко-фармакодинамічні ефекти раміприлу та еналаприлу у хворих із хронічною серцевою недостатністю // Український кардіологічний журнал. – 1998. – №2. – С.37-40.
8. Новиков В.И., Новикова Т.Н., Кузьмина-Крутецкая С.Р., Ироносов В.Е. Оценка диастолической функции сердца и её роль в развитии сердечной недостаточности // Кардиология. – 2001. – №2. – С. 78-84.
9. Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Гедгафова С.Ю., Шаркова Н.Е., Мартынов А.И. Нарушение диастолической функции левого желудочка при эссенциальной гипертензии. Часть 2. Влияние гипотензивной терапии на диастолическую функцию левого желудочка // Кардиология. – 2001. – №6. – С. 61-63.
10. Соколов Е.И., Зайчикова О.С. Диабетическое сердце: метаболические причины развития кардиомиопатии // Проблемы эндокринологии. – 1996. – Т. 42, №6. – С. 20-26.
11. Bell D.S.H. Heart failure: a serious and common comorbidity of diabetes // Clinical Diabetes. – 2004. – Vol.22, №2. – P. 61-65.
12. Rosano G.M.C., Vitale C., Sposato B., Mercurio G., Fini M. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study // Cardiovascular Diabetology. – 2003. – Vol. 2. – P. 16.
13. Thrainsdottir, Inga S. MD; von Bibra, Helene PhD; Malmberg, Klas PhD; Ryden, Lars PhD. Effects of Trimetazidine on Left Ventricular Function in Patients with Type 2 Diabetes and Heart Failure // Journal of Cardiovascular Pharmacology. – 2004. – Vol. 44, №1. – P. 101-108.
14. Sargeant L.A., Wareham N.J., Bingham S., Day N.E., Luben R.N., Oakes S., Welch A., Khaw K.-T. Vitamin C and Hyperglycemia in the European Prospective Investigation Into Cancer – Norfolk (EPIC-Norfolk) Study // Diabetes Care. – 2000. – Vol. 23, №6. – P. 726-732.
15. Stahl W., Sies H. Antioxidant Defense: Vitamins E and C and Carotenoids [Current State And Perspectives Of Diabetes Research: Chronic Complications] // Diabetes – 1997. – Vol. 46, Suppl.2. – P. 14-18.
16. Stanley, William C. Rationale for a metabolic approach in diabetic coronary patients // Coronary Artery Disease. – 2005. – Vol. 16, Suppl. 1. – P. 11-15.

SUMMARY

COMPLEX METABOLIC TREATMENT IN HEART FAILURE THERAPY IN DIABETICS WITH CORONARY HEART DISEASE

Korsak Yu.V.

This issue aimed to investigate the influence of complex metabolic treatment on left ventricle (LV) function in diabetics with coronary heart disease (CHD). 124 cases studied before and after treatment, divided on to 2 groups, one receiving standard therapy of chronic heart failure (ACE-inhibitors, beta-blockers/calcium antagonists, aldosterone antagonist, statin, antithrombotic agent) and second receiving additionally metabolic treatment (containing "Cardonat", 400 mg of vitamin E, 500 mg of vitamin C, 600 mg of α -lipoic acid and 60 mg of trimetazidine daily) during 3 months. In each case echocardiography and Doppler-echocardiography have been performed to investigate LV function.

The study revealed that two thirds of diabetics with CHD have had impaired LV diastolic function, and in four of five such cases it has been congestive heart dysfunction (released relaxation of LV). Standard therapy of chronic heart failure helps to stop the progression of diastolic dysfunction, while complex metabolic treatment added improves systolic and diastolic function of LV in diabetics with CHD.

Key words: heart failure, diabetes mellitus, coronary heart disease, metabolic therapy