

## ВПЛИВ ВАЗОСТАТУ І КОРАРГІНУ НА ПОКАЗНИКИ ВАЗОРЕГУЛЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, АСОЦІЙОВАНУ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

©І. П. Катеренчук, О. О. Погребняк

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія»

**РЕЗЮМЕ.** Встановлено позитивний вплив вазостату і кораргіну на показники вазорегулювальної функції судинного ендотелію та мікроальбумінурію у пацієнтів з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, ендотеліальна дисфункція, вазостат, кораргін

**Вступ.** Дисфункція ендотелію є самостійним фактором ризику та ранньою ознакою розвитку і прогресування атеросклерозу, артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця (ІХС) та цукрового діабету (ЦД) [1–4]. Тому медикаментозні впливи на судинний ендотелій є одним з перспективних, патогенетично обґрунтованих сучасних напрямків терапії ІХС і цукрового діабету [5–7].

Саме дисфункція ендотелію стає причиною серцево-судинних катастроф, прогресування серцевої та ниркової недостатності [8–10], які у хворих на цукровий діабет патогенетично пов'язані між собою.

Тому пошук ефективних засобів корекції ендотеліальної дисфункції, покращення вазорегулюючої функції судинного ендотелію у пацієнтів з поєднаним перебігом ІХС та ЦД є надзвичайно актуальним.

**Мета дослідження.** З'ясування особливостей впливу вазостату і кораргіну та їхньої комбінації на корекцію ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, асоційовану з цукровим діабетом 2 типу.

**Матеріал і методи дослідження.** Для реалізації мети і завдань дослідження обстежено 175 хворих на ІХС віком від 34 до 87 років, середній вік  $61,0 \pm 8,0$  роки.

Залежно від діагнозу та проведеної терапії хворі були поділені на 8 груп (табл. 1). Групи були зіставними за віком та клініко-функціональними показниками.

Функціональний стан ендотелію (тест Целермайера-Соренсена) визначали проведенням тесту з реактивною гіперемією за методикою, описаною D. Celermajer і співавторами [11].

Рівень альбумінурії визначали за допомогою аналізатора «I.S.E. S.r.l. Sistemi Intelligenti Elettronici Via Delle Driadi», 45– 00133 Roma (ITALY), з використанням набору імуноферментних тест-систем для визначення концентрації альбуміну в сечі людини «Альбумін-ІФА» (за допомогою специфічного антиальбумінового кон'югату, міченого пероксидазою).

Проби з реактивною гіперемією та визначення мікроальбумінурії проводили до початку лікування і через 6 місяців проведеної терапії.

Групою контролю були пацієнти, які отримували традиційну терапію –  $\beta$ -блокатори, іАПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II типу, блокатори кальцієвих каналів, антиагреганти, за показаннями – нітрати. Хворі на ЦД 2 типу додатково отримували пероральні цукрознижувальні препарати або інсулін.

Хворим дослідних груп додатково призначали вазостат (симвастатин виробництва вітчизняної фармацевтичної компанії «Здоров'я», м. Харків) у добовій дозі 20 мг 1 раз на добу після вечери протягом 6 місяців або Кораргін (комплекс рибоксину (інозин) 0,1 г та L-аргініну гідрохлориду 0,1 г, виробництво ЗАТ «Технолог», м. Умань) по 0,9 г на добу в три прийоми протягом 2 місяців.

Таблиця 1. Групи пацієнтів залежно від проведеної терапії

Група	Кількість пацієнтів	Вік, років	Діагноз	Терапія
1	22	$60,8 \pm 7,0$	ІХС	Традиційна терапія +Вазостат
2	20	$59,5 \pm 7,2$	ІХС	Традиційна терапія +Кораргін
3	20	$63,0 \pm 8,3$	ІХС	Традиційна терапія + Вазостат+Кораргін
4	20	$59,7 \pm 9,2$	ІХС+ЦД	Традиційна терапія +Вазостат
5	23	$65,6 \pm 8,8$	ІХС+ЦД	Традиційна терапія +Кораргін
6	27	$57,9 \pm 7,7$	ІХС+ЦД	Традиційна терапія + Вазостат+Кораргін
7	20	$60,3 \pm 5,6$	ІХС	Традиційна терапія
8	23	$62,0 \pm 7,8$	ІХС+ЦД	Традиційна терапія
		$61,0 \pm 8,0$		

Враховуючи, що статистично порівнювали за особливостями змін показників вазорегулювальної функції ендотелію дані однієї групи в процесі лікування (за 2 проміжки часу), то фактично одночасно порівнювали 2 залежні (зв'язані) групи (повторні вимірювання), застосовували параметричний метод – *t*-критерій Ст'юдента для залежних груп [12,13].

**Результати й обговорення.** У хворих на ІХС, які отримували вазостат до початку лікування, внутрішній діаметр плечової артерії (ВДПА) дорівнював  $4,05 \pm 0,18$  мм, діаметр плечової артерії через 60 с після декомпресії (ДПА 60") –  $4,31 \pm 0,19$  мм ( $p < 0,05$ ), при цьому ендотелій залежна вазодилатація (ЕЗВД) складала  $6,4 \pm 0,6$  %.

У хворих на ІХС, які отримували кораргін, до початку лікування ВДПА дорівнював  $4,09 \pm 0,21$  мм, ДПА 60" –  $4,34 \pm 0,16$  мм ( $p < 0,05$ ), рівень ЕЗВД склав  $6,1 \pm 0,9$  %.

У хворих на ІХС, які одночасно отримували вазостат 20 і кораргін, до початку лікування ВДПА становив  $4,06 \pm 0,20$  мм, ДПА 60" –  $4,35 \pm 0,15$  мм ( $p < 0,05$ ), рівень ЕЗВД склав  $7,1 \pm 1,1$  %.

До початку лікування в групі осіб з ІХС, яким призначали традиційну терапію, ВДПА дорівнював  $4,07 \pm 0,17$  мм, ДПА 60" –  $4,32 \pm 0,18$  мм ( $p < 0,05$ ), але при цьому ЕЗВД становила  $6,1 \pm 0,7$  %, У всіх групах досліджуваних показники були меншими за популяційну норму (табл. 2).

У хворих на ІХС та ЦД типу 2, які отримували вазостат, до початку лікування ВДПА становив  $3,96 \pm 0,17$  мм, ДПА 60" –  $4,11 \pm 0,21$  мм ( $p > 0,05$ ), при цьому ЕЗВД становила  $3,8 \pm 0,6$  %. У хворих на ІХС та ЦД типу 2, які отримували кораргін, до початку лікування ВДПА становив  $4,01 \pm 0,23$  мм, ДПА 60" –  $4,17 \pm 0,16$  мм ( $p > 0,05$ ), рівень ЕЗВД становив  $4,0 \pm 0,4$  %. У хворих на ІХС та ЦД типу 2, які одночасно отримували вазостат 20 і кораргін, до початку лікування ВДПА становив  $3,99 \pm 0,21$  мм, ДПА 60" –  $4,14 \pm 0,17$  мм ( $p > 0,05$ ), рівень ЕЗВД становив  $3,9 \pm 0,5$  %. До початку лікування в групі осіб з ІХС і ЦД типу 2, які лікувались традиційно, ВДПА становив  $3,99 \pm 0,19$  мм, ДПА 60" –  $4,15 \pm 0,17$  мм ( $p > 0,05$ ), при цьому ЕЗВД становила  $4,0 \pm 0,6$  %. Як і у пацієнтів з ІХС без ЦД, всі досліджувані показники були меншими за популяційну норму (табл. 2).

У хворих на ІХС, які отримували вазостат 20, через 6 місяців лікування ВДПА становив  $4,06 \pm 0,17$  мм, ДПА 60" –  $4,38 \pm 0,13$  мм ( $p < 0,01$ ), але при цьому ЕЗВД становила  $7,9 \pm 0,5$  %. У хворих на ІХС, які отримували кораргін, через 6 місяців лікування ВДПА становив  $4,11 \pm 0,16$  мм, ДПА 60" –  $4,45 \pm 0,11$  мм ( $p < 0,01$ ), рівень ЕЗВД становив  $8,3 \pm 0,7$  %. У хворих на ІХС, які одночасно отримували вазостат 20 і кораргін, через 6 місяців лікування ВДПА становив  $4,09 \pm 0,15$  мм, ДПА 60" –  $4,45 \pm 0,10$  мм

( $p < 0,01$ ), рівень ЕЗВД становив  $8,8 \pm 0,7$  %. Через 6 місяців лікування в групі осіб з ІХС, які лікувались традиційно, ВДПА становив  $4,08 \pm 0,13$  мм, ДПА 60" –  $4,35 \pm 0,17$  мм ( $p < 0,05$ ), але при цьому ЕЗВД становила  $6,6 \pm 0,4$  %. Хоча відзначено статистично значимі зміни у процесі лікування, вони були меншими від показників популяційної норми.

У хворих на ІХС та ЦД типу 2, які отримували вазостат, через 6 місяців лікування ВДПА становив  $3,98 \pm 0,14$  мм, ДПА 60" –  $4,22 \pm 0,11$  мм ( $p < 0,05$ ), при цьому ЕЗВД становила  $6,0 \pm 0,4$  %. У хворих на ІХС та ЦД типу 2, які отримували кораргін, через 6 місяців лікування ВДПА становив  $4,03 \pm 0,16$  мм, ДПА 60" –  $4,30 \pm 0,11$  мм ( $p < 0,05$ ), рівень ЕЗВД становив  $6,7 \pm 0,3$  %. У хворих на ІХС і ЦД типу 2, які одночасно отримували вазостат 20 і кораргін, через 6 місяців лікування ВДПА становив  $4,02 \pm 0,12$  мм, ДПА 60" –  $4,31 \pm 0,13$  мм ( $p < 0,05$ ), рівень ЕЗВД становив  $6,9 \pm 0,4$  %. Через 6 місяців лікування в групі осіб з ІХС та ЦД типу 2, що лікувались традиційно, ВДПА становив  $3,98 \pm 0,11$  мм, ДПА 60" –  $4,15 \pm 0,13$  мм ( $p < 0,05$ ) але при цьому ЕЗВД становила  $4,3 \pm 0,5$  %. Як у хворих, яким призначали кораргін, у пацієнтів яким призначали вазостат, відзначені зміни були меншими від показників популяційної норми.

Під впливом вазостату через 6 місяців лікування у хворих на ІХС спостерігається підвищення ЕЗВД до  $7,9 \pm 0,5$  %, тобто приріст ЕЗВД в процесі лікування ( $\Delta$  ЕЗВД) становить  $23,4 \pm 3,5$  % ( $p < 0,05$ ). Через 6 місяців застосування Кораргину у хворих на ІХС ЕЗВД збільшилась до  $8,3 \pm 0,7$  %, тобто  $\Delta$  ЕЗВД становить  $36,1 \pm 3,3$  % ( $p < 0,05$ ). Через 6 місяців комбінованого застосування вазостату 20 і кораргину у хворих на ІХС ЕЗВД збільшилась до  $8,8 \pm 0,7$  %, тобто  $\Delta$  ЕЗВД склала  $23,9 \pm 3,6$  % ( $p < 0,05$ ). Через 6 місяців традиційної терапії у хворих на ІХС ЕЗВД збільшилась до  $6,6 \pm 0,4$  %, тобто  $\Delta$  ЕЗВД склала  $8,2 \pm 0,6$  % ( $p > 0,05$ ).

Під впливом вазостату через 6 місяців лікування у хворих на ІХС та ЦД типу 2 спостерігається підвищення ЕЗВД до  $6,0 \pm 0,4$  %, тобто  $\Delta$  ЕЗВД становить  $57,9 \pm 6,8$  % ( $p < 0,01$ ). Через 6 місяців застосування кораргину у хворих на ІХС і ЦД типу 2 ЕЗВД збільшилась до  $6,7 \pm 0,3$  %, тобто  $\Delta$  ЕЗВД становить  $67,5 \pm 7,1$  % ( $p < 0,01$ ). Через 6 місяців комбінованого застосування вазостату і кораргину у хворих на ІХС та ЦД типу 2 ЕЗВД збільшилась до  $6,9 \pm 0,4$  %, тобто  $\Delta$  ЕЗВД склала  $72,1 \pm 6,9$  % ( $p < 0,01$ ). Через 6 місяців традиційної терапії у хворих на ІХС і ЦД типу 2 ЕЗВД збільшилась до  $4,3 \pm 0,5$  %, тобто  $\Delta$  ЕЗВД становить  $7,5 \pm 0,5$  % ( $p > 0,05$ , табл. 2).

Таким чином, під впливом вазостату, кораргину та їхньої комбінації у хворих на ІХС та у хворих на ІХС і ЦД типу 2 спостерігається тенденція до збільшення ВДПА, ця тенденція найбільша при комбінованому призначенні вазостату і кораргину,

Таблиця 2. Зміни показників вазорегулювальної функції судинного ендотелію під впливом вазостату, кораргіну та їх комбінації

Показники проби з реактивною гіперемією та мікроальбумінурії		Групи обстежених хворих							
		I (n = 22)	II (n = 20)	III (n = 20)	IV (n = 20)	V (n = 23)	VI (n = 27)	VII (n = 20)	VIII (n = 23)
До лікування	ВДПА (мм)	4,05±0,18	4,09±0,21	4,06±0,20	3,96±0,17	4,01±0,23	3,99±0,21	4,07±0,17	3,99±0,19
	ДПА 60" (мм)	4,31±0,19	4,34±0,16	4,35±0,15	4,11±0,21	4,17±0,16	4,14±0,17	4,32±0,18	4,15±0,17
	p <sub>1</sub>	0,0196	0,0186	0,0172	0,0946	0,0618	0,0528	0,0192	0,0574
	ЕЗВД (%)	6,4±0,6	6,1±0,9	7,1±1,1	3,8±0,6	4,0±0,4	3,9±0,5	6,1±0,7	4,0±0,6
	МАУ	53,1±14,1	52,8±14,0	52,9±13,8	58,7±14,3	58,5±14,0	58,6±14,0	52,9±14,1	58,8±14,2
Через 6 місяців терапії	ВДПА (мм)	4,06±0,17	4,11±0,16	4,09±0,15	3,98±0,14	4,03±0,16	4,02±0,12	4,08±0,13	3,98±0,11
	ДПА 60" (мм)	4,38±0,13	4,45±0,11	4,45±0,10	4,22±0,11	4,30±0,11	4,31±0,13	4,35±0,17	4,15±0,13
	p <sub>1</sub>	0,0092	0,0078	0,0064	0,0396	0,0284	0,0122	0,0118	0,0418
	ЕЗВД (%)	7,9±0,5	8,3±0,7	8,8±0,7	6,0±0,4	6,7±0,3	6,9±0,4	6,6±0,4	4,3±0,5
	Δ ЕЗВД (%)	23,4±3,5	36,1±3,3	23,9±3,6	57,9±6,8	67,5±7,1	72,1±6,9	8,2±0,6	7,5±0,5
	МАУ	39,6±13,4	43,9±13,6	37,5±13,3	43,1±13,6	47,1±13,7	40,4±13,5	46,3±13,7	52,9±14,3
	Δ МАУ	34,1±4,1	20,3±3,4	41,1±4,5	36,2±4,3	23,3±3,0	45,0±4,2	14,3±3,2	11,2±3,4
p <sub>2</sub>	0,5448	0,3682	0,2426	0,3498	0,3544	0,2216	0,5224	0,5988	
p <sub>3</sub>	0,0188	0,0126	0,0164	0,0094	0,0072	0,0064	0,2114	0,2648	
p <sub>4</sub>	0,0318	0,0418	0,0264	0,0276	0,03418	0,0188	0,6824	0,7762	

Примітка: ДПА 60" – діаметр плечової артерії через 60 с після декомпресії, Δ ЕЗВД – приріст ЕЗВД в процесі лікування, p<sub>1</sub> – рівень статистичної значимості різниць відносно змін діаметра плечової артерії за пробою з реактивною гіперемією, p<sub>2</sub> – рівень статистичної значимості різниць щодо порівняння ВДПА в процесі лікування, p<sub>3</sub> – рівень статистичної значимості різниць щодо порівняння ЕЗВД в процесі лікування, p<sub>4</sub> – рівень статистичної значимості різниць щодо порівняння МАУ в процесі лікування.

однак відзначені зміни не були статистично значимими (p > 0,05 в усіх випадках).

Під впливом вазостату 20, кораргіну та їхньої комбінації у хворих на ІХС та хворих на ІХС і ЦД типу 2 спостерігається статистично достовірне збільшення ЕЗВД (p < 0,01–0,05), при цьому ці позитивні зміни більше виражені при призначенні кораргіну, порівняно з вазостатом, і ще більше виражені при їхньому комбінованому застосуванні. Також підвищення ЕЗВД більш виражене у хворих на ІХС і ЦД типу 2, порівняно з хворими на ІХС без ЦД типу 2, тобто у тих хворих, в яких до початку лікування порушення ЕЗВД були більше виражені. Але при цьому призначення вазостату 20, кораргіну чи їхньої комбінації не приводить до збільшення ЕЗВД до популяційної норми (до нормалізації ЕЗВД) ні у хворих на ІХС і ЦД типу 2, ні у хворих на ІХС без ЦД типу 2. Традиційна терапія у хворих на ІХС та у хворих на ІХС і ЦД типу 2 сприяє збільшенню ЕЗВД, проте ці зміни не суттєві (p > 0,05 в обох випадках).

Підтверджують також позитивний вплив на вазорегулювальну функцію судинного ендотелію зміни мікроальбумінурії (МАУ) під впливом вазос-

тату, кораргіну та їхнього комбінованого застосування (табл. 2).

Комбінована терапія вазостатом з кораргіном на тлі традиційної терапії у хворих на ІХС та ЦД типу 2 знижує рівень МАУ на 45 % (p < 0,05), така ж терапія у хворих на ІХС – на 41% (p < 0,05). Додавання до традиційної терапії вазостату у хворих на ІХС та ЦД типу 2 знижує рівень МАУ на 36 % (p < 0,05), а у хворих на ІХС без ЦД типу 2 – на 34 % (p < 0,05). Додавання до традиційної терапії кораргіну у хворих на ІХС та ЦД типу 2 знижує рівень МАУ на 23 % (p < 0,05), а у хворих на ІХС – на 20 % (p < 0,05). Самостійна традиційна терапія знижує рівень МАУ як у хворих на ІХС (на 14 %), так і у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД типу 2 (на 11 %), проте ці зміни статистично не підтверджені (p > 0,05 в обох випадках).

**Висновки.** 1. Під впливом вазостату та кораргіну і поєданого їх застосування у хворих на ІХС і ЦД типу 2 відзначається збільшення ЕЗВД, однак як призначення вазостату та кораргіну окремо, так і їх поєдане застосування не забезпечує зростання ЕЗВД до рівня популяційної норми (нормалізації ЕЗВД) ні у хворих на ІХС і ЦД 2 типу, ні у хворих на ІХС без ЦД 2 типу.

2. Традиційна терапія (без додаткового призначення вазостату чи кораргіну) знижує рівень МАУ у хворих на ІХС (на 14 %) і у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД типу 2 (на 11 %), однак це зниження є статистично недостовірним ( $p > 0,05$ ).

3. Додавання до традиційної терапії вазостату хворим на ІХС, поєднану з ЦД типу 2, знижує рівень МАУ на 36 % ( $p < 0,05$ ), у хворих на ІХС без ЦД типу 2 – на 34 % ( $p < 0,05$ ). Додавання до традиційної терапії кораргіну у хворих на ІХС та ЦД типу 2 знижує рівень МАУ на 23 % ( $p < 0,05$ ), а у хворих на

ІХС – на 20 % ( $p < 0,05$ ). Комбінована терапія вазостатом і кораргіном на тлі традиційної терапії у хворих на ІХС та ЦД типу 2 статистично достовірно знижує рівень МАУ на 45 % ( $p < 0,05$ ), у хворих на ІХС на 41 % ( $p < 0,05$ ).

#### **Перспективи подальших досліджень.**

Проведені дослідження відкривають можливості з'ясування нових патогенетичних ланок прогресування ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу та розробки нових шляхів їх патогенетичної корекції.

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. В. Н. Коваленко. Нарушение функции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией // В. Н. Коваленко, Н. М. Гулая, Т. В. Семикопная [и др.] // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 3. С. 5–8.

2. Heitzer T. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary disease / T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 263–268.

3. Perticone F. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients / F. Perticone, R. Ceravolo, A. Pujia [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 191–196.

4. Билецкий С. В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы / С. В. Билецкий // Український медичний часопис. – 2008. – № 2 (8). – С. 23–25.

5. Абрагамович О. О. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця / О. О. Абрагамович, А. Ф. Файник, О. В. Нечай [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 4. – С. 81–87.

6. Шестакова М. В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома / М. В. Шестакова // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 88–92.

7. Hopfner R. L. Endothelin: emerging role in diabetic vascular complications / R. L. Hopfner, V. Gopalakrishnan // Diabetologia. – 2004. – Vol. 42. – P. 1389–1394.

8. Apakkan Aksun B. NO in serum and urine in patients with 2 type diabetes mellitus with or without microalbuminuria: relation to tubular filtration / B. Apakkan Aksun, B. Ozmen, D. Ozmen [et al.] // J. Diabetes Complication. – 2003. – Vol. 17 (6). – P. 343–348.

9. Милованова Л. Ю. Хроническая почечная недостаточность – важнейшая и малоизученная причина сердечно-сосудистой смертности / Л. Ю. Милованова, А. Ю. Николаев, Ю. С. Милованов // Клини. медицина. – 2006. – № 10. – С. 51–56.

10. Иванов Д. Д. Хроническая болезнь почек и кардиоваскулярные риски: поиск решений / Д. Д. Иванов // Здоров'я України. – 2007. – № 12/1. – С. 16–11. Celermajer D. S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.

12. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. 2-е изд. (+CD) [Текст] / В. Боровиков. – СПб. : Питер, 2003. – 688 с.

13. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.

## **THE EFFECTS OF THE VAZOSTAT AND KORARGIN ON THE PARAMETERS OF THE VASOREGULATING FUNCTION OF VASCULAR ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE ASSOCIATED WITH TYPE 2 DIABETES**

**©I. P. Katerenchuk, O. O. Pohrebnyak**

*Higher State Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy"*

**SUMMARY.** The positive impact of Vazostat and Korargin on the parameters of vasoregulating function of vascular endothelium and microalbuminuria in patients with the combination of the coronary heart disease and type 2 diabetes was found out.

**KEY WORDS:** coronary heart disease, diabetes, endothelial dysfunction, Vazostat, Korargin.