

თერაპიის ეროვნული ცენტრი

თამარ დავარაშვილი

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს მიკროანგიოპათიების ქვინაპრილით
მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება ენდოთელიუმის ფუნქციის მარკერების
შესწავლით

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის
სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

14.00.42 – კლინიკური ფარმაკოლოგია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:
ნოდარ ყიფშიძე
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, აკადემიკოსი

თბილისი
2006 წელი

სარჩევი

გამოყენებული შემოკლებები და აბრევიატურები.
შესავალი.

საკითხის აქტუალობა
კვლევის მიზანი
კვლევის ამოცანები
მეცნიერული სიახლე
ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება

თავი I

ლიტერატურული მიმოხილვა.

- 1.1 სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმი-სისხლძარღვების ტონუსის უნივერსალური რეგულატორი.
- 1.2 ენდოთელიუმი და რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემა.
- 1.3 ენდოთელიუმის დისფუნქცია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს.
- 1.4 აფგ ინჰიბიტორები ენდოთელიუმის დისფუნქციის დროს.
- 1.5 აფგ ინჰიბიტორები და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2.

თავი II

კვლევის დიზაინი და მეთოდები.

თავი III

კლინიკური კვლევის შედეგები.

- 3.1 ქვინაპრილის გავლენა აზოტის ჟანგის მაჩვენებლებზე შაქრიანი დიაბეტი 2-ის მქონე პაციენტებში.
- 3.2 ქინაპრილის გავლენა პაი-1 მაჩვენებლებზე შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში.
- 3.3 მიოკარდიუმის პერფუზია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში.
- 3.4 ქვინაპრილის გავლენა მიოკარდიუმის პერფუზიული სცინტიგრაფიის მაჩვენებლებზე შაქრიანი დიაბეტი 2-ის მქონე პაციენტებში.
- 3.5 ქვინაპრილის გავლენა მიკროალბუმინურიის მაჩვენებლებზე შაქრიანი დიაბეტი 2-ის მქონე პაციენტებში.
- 3.6 ქვინაპრილის გავლენა თვალის ფსკერზე შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში.

თავი IV

კლინიკური კვლევის მონაცემების განხილვა დასკვნები.

პრაქტიკული რეკომენდაციები.

ლიტერატურა.

დანართი.

გამოყენებული შემოკლებები და აბრევიატურები

შდ	-----	შაქრიანი დიაბეტი.
გსდ	-----	გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები.
გიდ	-----	გულის იშემიური დაავადებები
აწ	-----	არტერიული წნევა
სდწ	-----	-სისტოლური არტერიული წნევა
დაწ	-----	-დიასტოლური არტერიული წნევა
აპ	-----	არტერიული ჰიპერტენზია
გქუ	-----	გულის ქრონიკული უკმარისობა
აგფ	-----	ანგიოტენზინ-გარდამქნელი ფერმენტი
რაას	-----	რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტრონის სისტემა
ქ-პა	-----	-ქსოვილოვანი პლაზმინოგენის აქტივატორი
პაი-1	-----	პლაზმინოგენის აქტივატორის ინჰიბიტორი
ექმფ	-----	ენდოთელიუმის ჰიპერმაპოლიზირებელი ფაქტორი
M	-----	მუსკარინ რეცეპტორები
B2	-----	ბრადიკინინური რეცეპტორები
NO	-----	-აზოტის ჟანგი
ED-1	-----	ენდოთელინ-1
Ag I-	-----	ანგიოტენზინ I
Ag II	-----	ანგიოტენზინ II
SPECT	-----	ერთ-ფოტონ ემისიური კომპიუტერული ტომოგრაფია
r	-----	პირსონის კორელაციის კოეფიციენტი

შ ე ს ა ვ ა ლ ი

საკითხის აქტუალობა

მედიცინაში დღესდღეობით არსებული მიღწევების მიუხედავად, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები (გსდ), განსაკუთრებით კი სისხლძარღვების ათეროსკლეროზით გამოწვეული დაავადებები ავადობის, ინვალიდობისა და სიკვდილიანობის ყველაზე ხშირ მიზეზს წარმოადგენს მსოფლიოში. ჯანდაცვის

მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემების მიხედვით, ყოველწლიურად სიკვდილის შემთხვევათა 1/3 მსოფლიოში გამოწვეულია გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებებით. შაქრიანი დიაბეტი გულის იშემიური დაავადების (გიდ) მნიშვნელოვან რისკ-ფაქტორს წარმოადგენს (63). B R.O. Bannow (1) et al. მონაცემებით (4) შაქრიანი დიაბეტის (შდ) მქონე ავადმყოფების 80%-ის სიკვდილის მიზეზი კარდიო-ვასკულარული დაავადებებია, მათ შორის 75% - გულის იშემიურ დაავადებებზე მოდის. ამჟამად, მეცნიერები შდ განიხილავენ როგორც გსდ-ის ნომენკლატურას.

M. J. Knol et al. A მონაცემებით (71), A შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულთა რიცხვი დაახლოებით 200 მილიონს აღწევს მთელს მსოფლიოში. მათ შორის შდ ტიპი 2 (არაინსულინდამოკიდებული) გვხვდება 90%-95%-ში და ამასთანავე, მისი წილი ყოველწლიურად მატულობს ცხოვრების წესით განპირობებული რისკის ზემოქმედების ზრდასთან დაკავშირებით.

შდ ტიპი 2 აზიანებს წვრილ (მიკროანგიოპათია) და მსხვილ სისხლძარღვებს (მაკროანგიოპათია). მიკროანგიოპათია დიაბეტური რეტინოპათიის, ნეიროპათიისა და ნეფროპათიის დამახასიათებელი ნიშანია, მაშინ როდესაც მაკროანგიოპათია დიაბეტის დროს ვლინდება ათეროსკლეროზით, რომელიც აზიანებს სასიცოცხლო ორგანოებს (გული და თავის ტვინი). შდ ტიპი 2-ის დროს ათეროსკლეროზი მულტიფაქტორული პროცესია, რომლის დროსაც ადგილი აქვს ჰიპერგლიკემიის, ჰიპერლიპიდემიის, ოქსიდატური სტრესის, ჰიპერინსულინემიისა და კოაგულაციისა და ფიბრინოლიზის სისტემაში ცვლილებების რთულ ურთიერთმოქმედებას. სისხლძარღვების დაზიანება შაქრიანი დიაბეტის დროს განვითარებული შრომისუუნარობისა და სიკვდილობის მიზეზია. როგორც ცნობილია, შდ ტიპი 2-ის დროს განვითარებული მიკრო- და მაკროანგიოპათიები განპირობებულია სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის დისფუნქციით (56,94,147,102,152,18,). ამდენად, შაქრიანი დიაბეტის მართვაში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ენდოთელიუმის ფუნქციის გაუმჯობესებას, რათა შესაძლებელი გახდეს ინვალიდობის ხარისხისა და სიკვდილიანობის შემცირება. უნდა აღინიშნოს, რომ ენდოთელიუმის დისფუნქციას ადგილი აქვს არა მარტო შაქრიანი დიაბეტის, არამედ გსდ-ის დროსაც. ათეროსკლეროზის ერთ-ერთ ადრეულ ნიშანია სისხლძარღვის ენდოთელიუმის დისფუნქცია (97,14,22,88,158). აქედან გამომდინარე, ენდოთელიუმის

ფუნქციის გააუმჯობესება თანამედროვე მედიცინის აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს.

ერთ-ერთი მთავარი პათოფიზიოლოგიური ცვლილება შდ ტიპი 2-ის დროს არის პერიფერიული ქსოვილების რეზისტენტობა ინსულინის მიმართ ანუ ინსულინრეზისტენტობა. ინსულინრეზისტენტობა იწვევს სიმპატო-ადრენალური სისტემისა (სას) და რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის (რაას) აქტივაციას. რაას-ის აქტივაციისას ირღვევა ბალანსი ვაზოდილატაციურ (პროსტაციკლინი და აზოტის ჟანგი) და ვაზოკონსტრიქციულ (ენდოთელინ-1 და ანგიოტენზინ II) ფაქტორებს შორის, რის შედეგადაც ვითარდება ენდოთელიუმის დისფუნქცია. აქედან გამომდინარე რაას-ის აქტივაცია შდ ტიპი 2-ის დროს განვითარებული მიკრო- და მაკროანგიოპათიების პათოგენეზის ერთ-ერთი რგოლი შეიძლება იყოს.

როგორც ცნობილია, რაას-ის აქტივაციის დროს მიმდინარე პროცესების მედიატორს წარმოადგენს ანგიოტენზინ II, რომლის წარმოქმნაშიც მონაწილეობს ანგიოტენზინ გარდამქმნელი ფერმენტი. აქედან გამომდინარე, ბოლო წლებში აფგ-ის ინჰიბიტორების ზემოქმედების შესწავლა ენდოთელიუმის დისფუნქციაზე მეტად აქტუალური გახდა. ცხადია, აუცილებელი გახდა ისეთი პრეპარატების მოძებნა, რომლებიც ხელს შეუწყობდნენ ინსულინრეზისტენტობის, ჰიპერინსულინემიის შემცირებას და შეძლებდნენ ენდოთელიუმის დარღვეული ფუნქციის აღდგენას.

აფგ-ინჰიბიტორები ჯერ კიდევ 25 წლის წინ პირველად იქნა გამოყენებული სამედიცინო პრაქტიკაში არტერიული ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ და ამჟამად წარმატებით გამოიყენება არტერიული ჰიპერტენზიის, გულის უკმარისობის, მიოკარდიუმის ინფარქტისა და დიაბეტური და არადიაბეტური ნეფროპათიების სამკურნალოდ.

უკანასკნელ წლებში ფართოდ განიხილება აფგ-ინჰიბიტორების გამოყენების შესაძლებლობა გსდ-ის რისკის მქონე ავადმყოფებში (მათ შორის შაქრიანი დიაბეტით, პერიფერიული სისხლძარღვების დაავადებებით, რომელთაც გადატანილი ჰქონდათ თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის მოშლა). ენდოთელიუმის დისფუნქციაზე აფგ-ინჰიბიტორების ზემოქმედების შესასწავლად ყველაზე პრესპექტიულია ლიპოფილური პრეპარატების ჯგუფი (პერინდროპილი, რამიპრილი, ქვინაპრილი, ტრანდოლაპრილი

და სხვ.), რომელთაც ახასიათებთ ქსოვილოვანი სპეციფიურობა და განსაკუთრებით სისხლძარღვების არჩევითობა. სხვადასხვა აგფ-ინჰიბიტორები ქსოვილოვან აგფ-თან შეკავშირების უნარის მიხედვით განსხვავდებიან ერთმანეთისგან. ტრიტიუმ-ნიშანდებული აგფ-ინჰიბიტორების ქსოვილოვან აგფ-თან შეკავშირების უნარის მიხედვით მკვლევარებმა განსაზღვრეს, რომ ყველაზე მეტად ეს თვისება ქვინაპრილს აქვს გამოხატული.

ყოველივე ზემოთაღნიშნული კიდევ ერთხელ მიგვანიშნებს თემის აქტუალურობაზე, ვინაიდან ენდოთელიუმის ფუნქციაზე დადებითად მოქმედი მედიკამენტების მოძიება შაქრიანი დიაბეტის დროს ინვალიდობისა და სიკვდილობის შემცირების გარკვეულ ოპტიმიზმს ქმნის.

კვლევის მიზანი

შდ ტიპი 2-ის დროს ქვინაპრილით მკურნალობის ეფექტის შესწავლა ენდოთელიუმის დისფუნქციაზე.

კვლევის ამოცანები

ზემოთაღნიშნული მიზნის მისაღწევად ვიკვლევდით ენდოთელიუმის მარკერებს ქვინაპრილით მკურნალობამდე და მკურნალობის დაწყებიდან 6 თვის შემდეგ. ჩვენს მიერ დასახულ იქნა შემდეგი ამოცანები: შდ ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში ქვინაპრილით მკურნალობამდე და მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ შევისწავლეთ შემდეგი მაჩვენებლები:

1. ენდოთელიუმის ფუნქციის მარკერები: აზოტის ჟანგი (NO) და პლაზმინოგენის აქტივატორის ინჰიბიტორი-1 (პაი-1);
2. გულის მიკროცირკულაცია;
3. მიკროალბუმინურია;
4. თვალის ფსკერი.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

1. საქართველოს პირობებში პირველად იქნა შესწავლილი შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში განვითარებული მიკროანგიოპათიების მკურნალობაში აგფ ინჰიბიტორის – ქვინაპრილის როლი;

2. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს წვრილი სისხლძარღვების ფუნქციური მდგომარეობა პირველად იქნა შესწავლილი მიოკარდიუმის პერფუზიული სცინტიგრაფიით.

3. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს პირველად ენდოთელიუმის ვაზოდilatაციური ფაქტორის NO გათვალისწინებით შეფასებული იქნა წვრილი სისხლძარღვების ფუნქციური მდგომარეობა (მიოკარდიუმის მიკროცირკულაცია და მიკროალბუმინურია).

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება

ნაშრომის პრაქტიკულ ღირებულებას წარმოადგენს ის, რომ შდ ტიპი 2-ის მქონე ავადმყოფებში ფოტონ ემისიური კომპიუტერული ტომოგრაფიით მიოკარდიუმის მიკროცირკულაციის დარღვევა გამოვლინდა არა მარტო ფიზიკური დატვირთვისას, არამედ მოსვენების მდგომარეობაშიც.

მიოკარდიუმის პერფუზიული სცინტიგრაფიით შესაძლებელია დაავადების ადრეულ ეტაპზე გულის იშემიური დაავადების (გიდ) დიაგნოსტიკა და გიდ-ის მაღალი რისკის მქონე პაციენტების გამოვლენა შდ ტიპი 2-ის დროს.

ჩვენს კვლევაში მიღებული შედეგებით დადასტურდა, რომ ქვინაპრილის ზემოქმედებით ხდება NO კონცენტრაციის მომატება სისხლის პლაზმაში, წვრილი სისხლძარღვების ფუნქციური მდგომარეობის გაუმჯობესება და მიკროალბუმინურიის შემცირება.

ამჟამად, თერაპიის ეროვნული ცენტრის გიდ და კარდიომიოპათიების განყოფილებაში ქვინაპრილი ინტენსიურად ინიშნება ამ კატეგორიის პაციენტებში. გარდა ამისა, შდ ტიპი 2-ის მქონე პაციენტების მართვაში აქტიურად გამოიყენება მიოკარდიუმის პერფუზიის შესწავლა SPECT-ის გამოყენებით.

თ ა ვ ი I

ლიტერატურული მიმოხილვა

1.1 სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმი – სისხლძარღვების ტონუსის უნივერსალური რეგულატორი

როგორც ცნობილია, არტერიის კედელი შესდგება სამი ძირითადი შრისაგან: ინტიმა, მედია (გლუვკუნთოვანი შრე) და ადვენტიცია (გარეთა შრე, რომელიც შეიცავს კედლის მკვებავ სისხლძარღვებს – vasa vasorum და ნერვულ დაბოლოებებს). ინტიმის ძირითად კომპონენტს წარმოადგენს ენდოთელიუმი – ერთშრედ განლაგებული უჯრედები, რომელთაც გააჩნიათ მაღალი მეტაბოლური და სეკრეტორული აქტივობა.

სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმის ძირითადი ფუნქციებია:

1. ვაზოაქტიური ნივთიერებების გამოთავისუფლება

- აზოტის ოქსიდი NO
- ენდოთელინი-1
- ანგიოტენზინი I
- პროსტაციკლინი
- თრომბოქსანი

2. კოაგულაციის დაბრკოლება და ფიბრინოლიზის პროცესში მონაწილეობა

- ენდოთელიუმის თრომბორეზისტენტული ზედაპირი
- პროსტაციკლინისა და NO წარმოქმნა – ბუნებრივი დეზაგრეგანტები
- ქსოვილოვანი პლაზმინოგენის აქტივატორის (ქ-პა) წარმოქმნა
- ენდოთელიუმის ზედაპირზე თრომბომოდულინისა და ჰეპარინისმაგვარი გლიკოზამინოგლიკანების წარმოქმნა

3. იმუნური ფუნქცია

- იმუნოკომპეტენტური უჯრედებისათვის ანტიგენების წარდგენა
- ინტერლეიკინი-1 (I ლიმფოციტების სტიმულატორი) სეკრეცია

4. ფერმენტული აქტივობა

- ენდოთელიალური უჯრედების ზედაპირზე აფგ ექსპრესია

5. გლუვკუნთოვანი უჯრედების ზრდის რეგულაციაში
მონაწილეობა

- ზრდის ენდოთელიური ფაქტორის სეკრეცია
- ზრდის ჰეპარინისმაგვარი ინჰიბიტორების სეკრეცია

6. გლუვკუნთოვანი უჯრედების დაცვა ვაზოკონსტრიქციული
ნივთიერებების გავლენისაგან

- ენდოთელიუმის მთლიანობის დაცვა მთელი რიგი
ვაზოდილატაციური სტიმულატორებისთვის მაგ. აცეტილ
ქოლინი

ენდოთელიუმი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სისხლძარღვის ტონუსის კონტროლში, უზრუნველყოფს რა სისხლძარღვის სანათურის რეგულაციას სისხლის ნაკადის სიჩქარის, სისხლძარღვის კედელზე სისხლის წნევისა და ქსოვილის იმ უბნის მეტაბოლური მოთხოვნების შესაბამისად, რომელსაც ეს სისხლძარღვი კვებავს (74). სისხლძარღვის სანათურის რეგულაციაში ენდოთელიუმის დამოუკიდებელი როლის შესახებ პირველად განაცხადეს Furchgott და Zawadzki 1980 წელს (43,44). ამავტორებმა აღმოაჩინეს, რომ იზოლირებულ არტერიას აცეტილქოლინის საპასუხოდ შეუძლია დამოუკიდებლად შეცვალოს თავისი კუნთოვანი ტონუსი ცენტრალური (ნეიროჰუმორალური) მექანიზმების მონაწილეობის გარეშე (98). მთავარი დამსახურება ამაში ენიჭებოდა ენდოთელიალურ უჯრედებს, რომლებსაც ახასიათებდნენ როგორც “გულ – სისხლძარღვოვან ენდოკრინულ ორგანოს, რომელიც ახორციელებდა კავშირს სისხლსა და ქსოვილებს შორის კრიტიკულ სიტუაციაში. მხოლოდ 20 წლის განმავლობაში დამტკიცებული იქნა, რომ ენდოთელიუმი სრულიადაც არ არის პასიური ბარიერი ორგანოებსა და ქსოვილებს შორის, არამედ აქტიური ორგანოა, რომლის დისფუნქცია პრაქტიკულად ყველა გსდ-ის, მათ შორის ათეროსკლეროზის, ჰიპერტენზიის, გიდ, გულის ქრონიკული უკმარისობის (გქუ) აუცილებელ კომპონენტს წამოადგენს, აგრეთვე მონაწილეობს ანთებით რეაქციებში, აუტოიმუნურ პროცესებში, დიაბეტის, თრომბოზის, სეფსის დროს და სხვ. (161,90,160,137,112,148,136,144,55,93). სისხლძარღვის ტონუსის რეგულაციაში გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება ე.წ. ენდოთელიურ

ფაქტორებს. ამჟამად, გამოყოფენ ენდოთელიურ ვაზოდილატაციურ და ვაზოკონსტრიქციულ ფაქტორებს.

ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ვაზოდილატაციური ფაქტორებია: ენდოთელიური რელაქსაციური ფაქტორი - **NO**, პროსტაციკლინი **PGI2** და ენდოთელიური ჰიპერმაპოლარიზებული ფაქტორი (**ეჰმფ**).

1. ენდოთელიური რელაქსაციური ფაქტორი **NO** უზრუნველყოფს არტერიების, არტერიოლებისა და ვენების მნიშვნელოვან რელაქსაციას, აგრეთვე აბრკოლებს თრომბოციტების ადჰეზიასა და აგრეგაციას. აზოტის ოქსიდი გამომუშავდება სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმში L-არგინინისგან სპონტანურად (98) და აგრეთვე ენდოთელიური უჯრედების ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებებითა და მედიატორებით (აცეტილქოლინი, ჰისტამინი, ბრადიკინინი, სუბსტანცია **P** და სხვა) სტიმულირების დროს. L-არგინინისგან განთავისუფლებული **NO** ააქტივებს გლუვკუნთოვანი უჯრედის გუანილატციკლაზას და წარმოიქმნება ცგმფ, რომელიც ახდენს ამ უჯრედის აქტიურ რელაქსაციას. **NO** ამვე დროს აფერხებს თრომბოციტების აგრეგაციასა და ადჰეზიის მოლეკულების ექსპრესიას, ახდენს ანტიპროლიფერაციულ გავლენას გლუვკუნთოვანი უჯრედებზე და ამის შედეგად ხელს უშლის სისხლძარღვების რემოდელირებას (116,121,73,159).

2. პროსტაციკლინი მნიშვნელოვანი ვაზოდილატატორია რომელიც აბრკოლებს თრომბოქსან **A2**-ის ვაზოკონსტრიქციულ ეფექტსა და თრომბოციტების აგრეგაციას. პროსტაციკლინი **PGI2** გააქტივებული თრომბოციტების მიერ განთავისუფლებული არაქიდინის მჟავას მეტაბოლიზმის პროდუქტია. ციკლოოქსიგენაზას ზემოქმედებით არაქიდინის მჟავასგან სინთეზირდება ან პროსტაციკლინი **PGI2** ან თრომბოქსინი **A2**.

3. ეჰმფ იწვევს გლუვკუნთოვანი უჯრედების მემბრანების ჰიპერპოლარიზაციას და აქვეითებს მათ მგრძნობელობას სხვადასხვა კონსტრიქციულ ზემოქმედებაზე. ეჰმფ იწვევს გლუვკუნთოვანი უჯრედების კალიუმის არხების გახსნას, რასაც თან სდევს სისხლძარღვების რელაქსაცია. აზოტის ოქსიდისგან განსხვავებით ეჰმფ ენდოთელიუმის მიერ მუდმივად არ გამოიყოფა, არამედ მხოლოდ ზოგიერთი აქტიური ნივთიერების (აცეტილქოლინი, ბრადიკინინი, თრომბინი, ჰისტამინი, სუბსტანცია **P**, ადფ, ატფ და სხვა) ზემოქმედებით.

P მნიშვნელოვან ენდოთელიუმ-დამოკიდებულ ვაზოკონსტრიქციულ ფაქტორებს მიეკუთვნება; ენდოთელინი-1 (ED1), თრომბოქსანი A2, პროსტაგლანდინი PGH2, ანგიოტენზინი II (AII) და სხვა. ED1 ცნობილ ვაზოკონსტრიქტორებს შორის ყველაზე ძლიერია. ED1 წარმოქმნის პროცესი შედგება რამდენიმე სტადიისგან: დასაწყისში ენდოთელინების წინამორბედისაგან წამოიქმნება ეწ. "დიდი ენდოთელინი", რომელიც თავის მხრივ ენდოთელინგარდამქნელი ფერმენტის ზემოქმედებით ტრანსტრანსფორმირდება აქტიურ პოლიპეპტიდად – ED-1-ად. უკავშირდება რა უჯრედების მემბრანების სპეციფიურ რეცეპტორებს (ETA და ETB), ED-1 ზრდის Ca²⁺-ის უჯრედშიდა კონცენტრაციას, რასაც მოჰყვება სისხლძარღვის კედლის გლუვკუნთოვანი უჯრედების ძლიერი შეკუმშვა (135,126). ფიზიოლოგიურ პირობებში ED1-ის კონცენტრაცია პლაზმაში ძალიან მცირეა ვაზოდილატაციური სუბსტანციებით (NO, პროსტოციკლინი PGI2) მისი სინთეზის ინჰიბიციის გამო. ED1-ის მცირე რაოდენობა ააქტივებს ზემოთ აღნიშნული ვაზოდილატაციური ფაქტორების წარმოქმნას ენდოთელიურ უჯრედებში. ED1 მაღალი კონცენტრაცია კი ასტიმულირებს გლუვკუნთოვანი უჯრედების ETA და ETB რეცეპტორებს და იწვევს მყარ და გამობატულ ვაზოკონსტრიქციას. ED1 წარმოქმნა ძლიერდება ენდოთელიალურ უჯრედებზე თრომბინის, ვაზოპრესინის, ინტერლეიკინ-1-ის, AII და სხვა ნივთიერებების ზემოქმედებით, აგრეთვე ჰიპოქსიის, არტერიული წნევის, სისხლის ნაკადის აჩქარების დროს და ა.შ.

თრომბოქსანი A2 და პროსტაგლანდინი PGH2 წარმოადგენენ აქტიურ ენდოთელიურ ვაზოკონსტრიქტორებს რომლებიც აგრეთვე ააქტიურებენ თრომბოციტების აგრეგაციასა და თრომბის წარმოქმნას. თრომბოქსანი A2 და პროსტაგლანდინი PGH2 არაქიდინის მჟავას მეტაბოლიზმის პროდუქტია, გვხვდება ორგანიზმის ბევრ ქსოვილში, მათ შორის სისხლძარღვოვან ენდოთელიუმში.

ქსოვილოვანი AII ძლიერი ვაზოკონსტრიქტორია, რომელიც წარმოიქმნება არაქტიური ანგიოტენზინ I ქსოვილოვანი ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტის (აფგ) ზემოქმედებით. ეს ფერმენტი ენდოთელიურ უჯრედებში მდებარეობს და უზრუნველყოფს AII წარმოქმნას უშუალოდ ენდოთელიუმის ზედაპირზე. AII ურთიერთ ქმედებს რა გლუვკუნთოვანი უჯრედების სპეციფიურ ანგიოტენზურ

რეცეპტორებთან (AT1), ის აგრეთვე ზრდის Ca^{2+} -ის უჯრედშიდა კონცენტრაციას, რის შედეგადაც სისხლძარღვის კედლის გლუვკუნთოვანი უჯრედების შეკუმშვა ძლიერდება (30,24).

ენდოთელიუმი ყოველ წუთს განიცდის მრავალი ფაქტორის გარეგან ზემოქმედებას, რომელიც ენდოთელიუმის უჯრედების “ჰორმონალური” პასუხის სტიმულატორს წარმოადგენს (161). გვამარტივებული სახით შეიძლება გამოვყოთ სამი ძირითადი ფაქტორი:

1. სისხლის ნაკადის სიჩქარის ცვლილება;
2. მოცირკულირე და/ან კედლის შიგნითა ნეიროჰორმონები (კატეპოლამინები, ვაზოპრესინი, აცეტილქოლინი, ბრადიკინინი, ადენოზინი, ჰისტამინი და სხვ.);

3. თრომბოციტური წარმოშობის ფაქტორები, რომლებიც თრომბოციტების აქტივაციისას გამოიყოფიან (სეროტონინი, ადფ, თრომბინი).

ამ ფაქტორების ზემოქმედებაზე ენდოთელიუმის უჯრედები რეაგირებენ იმ ნივთიერებების სინთეზის გაძლიერებით, რომლებიც იწვევენ სისხლძარღვის კედლის გლუვკუნთოვანი უჯრედების მოდუნებას; ეს ნივთიერებებია: უპირველეს ყოვლისა, რელაქსაციის ენდოთელიური ფაქტორი, რომელსაც წარმოადგენს NO, პროსტაციკლინი, ჰემგ. თანამედროვე შეხედულებების თანახმად, უდიდესი მნიშვნელობა ენიჭება NO-ს, რომელსაც სათანადო სისხლძარღვოვანი ტონუსისა და შესაბამისად აუცილებელი სიდიდის ადგილობრივი სისხლის ნაკადის შენარჩუნებაში კრიტიკული მნიშვნელობა გააჩნია. უნდა აღინიშნოს, რომ მართალია, NO ყველაზე ძლიერია დღეისათვის ცნობილ ვაზოდილატატორებს შორის, მისი გავლენა მხოლოდ სისხლძარღვის ლოკალური მონაკვეთის ვაზოდილატაციით არ შემოიფარგლება: NO თრგუნავს სისხლძარღვოვანი კედლის გლუვკუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაციას და ახდენს მთელ რიგ სისტემურ ეფექტებს სისხლძარღვის სანათურში – აფერხებს თრომბოციტების აგრეგაციას, დაბალი სიმკვრივის ლიპო-პროტეინების დაქანგვას, ადჰეზიის მოლეკულების ექსპრესიას, მონოციტებისა და თრომბოციტების სისხლძარღვის კედელთან “მიწებებას”, ენდოთელიუმის პროდუქციას და სხვ.

გარკვეულ სიტუაციებში (მაგალითად, მწვავე ჰიპოქსია და სისხლდენა) ენდოთელიუმის უჯრედები პირიქით ვაზოკონსტრიქციას იწვევენ, როგორც NO-ს პროდუქციის დაქვეითების, ასევე ვაზოკონსტრიქციის ეფექტის მქონე ნივთიერებების გამლიერებული გამომუშავების შედეგად – ED-1 (ყველაზე ძლიერი ენდოგენური ვაზოკონსტრიქტორი), სუპეროქსიდური ანიონები, თრომბოქსანი A2, და სხვ.

სხვადასხვა ფაქტორების (ჰიპოქსია, ინტოქსიკაცია, ანთეზა, ჰემოდინამიკური გადატვირთვა და სხვ.) ხანგრძლივი ზემოქმედებისას ენდოთელიუმის ფუნქციონირება თანდათანობით ირღვევა. თანამედროვე ფუნდამენტალურ კარდიოლოგიაში ენდოთელიუმის დაზიანებას განვითარებაში მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ე.წ. ოქსიდაციურ სტრესს – პროცესს, რომლის დროსაც უჯრედის შიგნით თავისუფალი რადიკალების დაგროვებას აქვს ადგილი. თავისუფალი რადიკალები უკიდურესად არახელსაყრელ გავლენას ახდენენ ენდოთელიუმის უჯრედების მთლიანობასა და ფუნქციაზე (138,139). ოქსიდაციური სტრესის გარდა, ენდოთელიუმის უჯრედებზე დამოუკიდებელი გავლენა შეუძლიათ მოახდინონ დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებს (103,104), ნიკოტინს (16,15,26,25).

ენდოთელიური დისფუნქცია მრავალმხრივი პროცესია, რომლის დროსაც ადგილი აქვს:

1. NO-ს ბიოშელწევადობის დარღვევას:

- ენდოთელიური NO სინთაზის (ფერმენტი, რომელიც L –არგინინისაგან NO სინთეზის პასუხისმგებელია) ინაქტივაცია/ექსპრესიის დათრგუნვა და NO-ს სინთეზის დაქვეითება;
- ენდოთელიური უჯრედების ზედაპირზე რეცეპტორების (ნაწილობრივ, მუსკარინული) სიმკვრივის დაქვეითება, რომელთა გაღიზიანება ნორმაში NO-ს წარმოქმნას იწვევს;
- NO დაშლა იზრდება – NO-ს დაშლა ხდება მანამ, სანამ ნივთიერება მიაღწევს მოქმედების თავის ადგილს (ასე მოქმედებს, მაგალითად, სუპეროქსიდური ანიონი, ოქსიდაციური სტრესის პროდუქტთაგანი);

2. ენდოთელიუმის უჯრედების ზედაპირზე აგფ-ის აქტივობის

გაზრდას;

3. ენდოთელიუმის უჯრედებით ED1 და სხვა კონსტრიქციული

სუბსტანციების გამომუშავების გაზრდას;

4. ენდოთელიუმის მძიმე დაზიანებისას ირღვევა მისი მთლიანობა,

რის შედეგადაც ნეიროჰორმონები უშუალოდ მოქმედებენ

გლუვკუნთოვან უჯრედებთან და იწვევენ მათ შეკუმშვას.

ამრიგად, ნივთიერებებს, რომლებიც ნორმალურ პირობებში ვაზოდილატატორებს წარმოადგენდნენ (ენდოთელიუმის ზედაპირზე შესაბამის რეცეპტორებთან ურთიერთქმედების შედეგად ენდოთელიური უჯრედების მიერ NO-ს გამოყოფის გზით), ენდოთელიუმის დისფუნქციის დროს არ შესწევთ უნარი მოახდინონ რელაქსაციური ზემოქმედება; ხდება ენდოთელიუმის კომპენსატორული “დილატაციის” უნარის გამოფიტვა და გაუკუღმართება და ჩვეულებრივ სტიმულებზე ენდოთელიუმის უპირატესი პასუხია ვაზოკონსტრიქცია და პრლიფერაცია.

1.2 ენდოთელიუმი და რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემა

ენდოთელიუმის დისფუნქციის მნიშვნელოვან ფაქტორს წარმოადგენს რაას-ის ქრონიკული ჰიპერაქტივაცია.

გსდ-ის განვითარებაში ენდოთელიუმის უდიდესი მნიშვნელობა გამომდინარეობს იქიდან, რომ აფგ-ის ძირითადი ნაწილი ენდოთელიუმის უჯრედების მემბრანაზეა უშუალოდ განლაგებული. ითვლება, რომ რაას მოცულობის 90% მოდის ორგანოებსა და ქსოვილებზე (და მხოლოდ 10%-პლაზმაზე), რომელთა შორის პირველი ადგილი უკავია სისხლძარღვოვან ენდოთელიუმს (36,23). სწორედ ამიტომ რაას ჰიპერაქტივაცია არახელსაყრელად მოქმედებს სისხლძარღვების ენდოთელიუმზე და ენდოთელიუმის დისფუნქციის აუცილებელ ატრიბუტს წარმოადგენს.

სისხლძარღვის ტონუსის რეგულაციაში აფგ მონაწილეობა რეალიზდება A-II სინთეზის გზით (145). A-II სისხლძარღვების გლუვკუნთოვანი უჯრედების AT1 რეცეპტორების სტიმულაციის მეშვეობით ძლიერ ვაზოკონსტრიქციულ

მოქმედებას ახდენს. სხვა მექანიზმი, საკუთრივ ენდოთელიუმის დისფუნქციასთან უფრო შეუღლებული, დაკავშირებულია აგვ უნართან დააჩქაროს ბრადიკინინის დაშლა. ენდოთელიუმის ზედაპირზე განლაგებული აგვ აქტივობის მომატება აჩქარებს ბრადიკინინის დაშლას და ვითარდება მისი შედარებითი დეფიციტი (118). ამის შედეგად ენდოთელიუმის უჯრედების ბრადიკინინური B2 რეცეპტორების ადექვატური სტიმულაცია აღარ ხდება და NO სინთეზი მცირდება, რაც თავის მხრივ იწვევს სისხლძარღვების გლუვკუნთოვანი უჯრედების ტონუსის გაზრდას.

როგორც ცნობილია, NO და A-II სისხლძარღვოვან კედელში საწინააღმდეგო ეფექტებს ახდენენ. თუ NO წაროდგენს “ბიოლოგიურ ვაზოპროტექტორს”(ვაზოდილატაციური და ანტიპროლიფერაციული მოქმედება, ადჰეზიის მოლეკულების გამომუშავებისა და ანთების უჯრედებისა და თრომბოციტების ადჰეზიის დათრგუნვა, ენდოთელიუმის სინთეზის ბლოკადა და სუპეროქსიდური ანიონების ინაქტივაცია), A-II კი ყველაფერს აკეთებს პირიქით.

ამრიგად, ენდოთელიუმის დაზიანებისას NO/A-II ბალანსის მკვეთრი დარღვევა ხდება – ერთის მხრივ NO მცირდება, მეორეს მხრივ კი A-II მატულობს. ასეთი დისბალანსის შედეგი მრავალფეროვანია –სისხლძარღვის რემოდირების პროცესების აქტივიზაცია, სისხლძარღვის კედელში ანთებითი რეაქციები, არასტაბილური ათეროსკლეროზული ფოლაქის ფორმირება და სხვ. ყოველივე ეს მიუთითებს რაას ჰიპერაქტივაციის მედიკამენტოზური დათურგვნის აუცილებლობაზე ენდოთელიური დარღვევების კორექციის მიზნით.

1.3 ენდოთელიუმის დისფუნქცია ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის

დროს

როგორც ცნობილია, შაქრიანი დიაბეტის დროს ენდოთელიუმის დისფუნქციის პათოგენეზში მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ჰიპერგლიკემიას. ჩატარებულმა კვლევებმა გვიჩვენეს, რომ ენდოთელიუმის დისფუნქცია ვითარდება მწვავე და ქრონიკული ჰიპერგლიკემიის დროს (78,67,143,127,153,140,87). შდ ტიპი 2-ის დროს

ოქსიდატური სტრესი იზრდება: ჰიპერგლიკემია იწვევს თავისუფალი რადიკალების დაჟანგვის გააქტივებას, რის შედეგადაც წარმოქმნება სუპეროქსიდური და ჰიდროქსილური რადიკალები (101,53,21,47,72,79,96). ეს რადიკალები თავის მხრივ იწვევენ დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების უჯრედშიდა ჟანგვას (68,29,27,59,133,114,46), მათ შორის, ინტიმაშიც (84,17,85), რის შედეგადაც ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობა ქვეითდება (75,154,66). ოქსიდაციური სტრესისა და ლიპიდების ზეჟანგური დაჟანგვის ზეგავლენით ენდოთელიური NO სინთეზი ქვეითდება, ED-1 კი მატულობს (60,7,156,54,125,80) და სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმის დისფუნქცია ვითარდება.

აღსანიშნავია, რომ ენდოთელიუმის ფუნქცია შდ ტიპი 2-ის დროს უფრო მეტად არის დარღვეული, ვიდრე შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის დროს, იმ შემთხვევაშიც კი როცა სისხლში გლუკოზის კონტროლის მიხედვით მათ შორის მნიშვნელოვანი განსხვავება შეიძლება არ იყოს (31). ჩატარებულმა კვლევებმა გვიჩვენეს, რომ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის დროს საწყისი აცეტილქოლინ-ენდოთელიუმ დამოკიდებული დისფუნქცია შეიძლება გაუმჯობესდეს სისხლში გლუკოზის კონტროლის ნორმალიზაციით (11), რაც ნანახი არ იქნა შდ ტიპი 2-ის დროს. მაშასადამე, ჰიპერგლიკემია ნაწილობრივ განაპირობებს ენდოთელიუმის დისფუნქციას შდ ტიპი 2-ის დროს. ეს გვაფიქრებინებს, რომ შდ ტიპი 2-ის დროს ენდოთელიუმის ფუნქციის დარღვევას სხვა ფაქტორებიც უნდა განსაზღვრავდნენ. ასეთი ფაქტორები შეიძლება იყოს არამანიფესტირებული ჰიპერგლიკემიის პერიოდი, ლიპიდური ცვლის დარღვევა ან პერიფერიული ქსოვილების მგრძობელობის დაქვეითება ინსულინის მიმართ.

Fossum E, Hoieggen A, Moan A. დაადგინეს, რომ ჯანმრთელ სუბიექტებში აცეტილქოლინ-დამოკიდებული ვზოდოლატაცია ინსულინის მიმართ მგრძობელობასთან კორელირებს და ივარაუდეს, რომ ენდოთელიუმის დისფუნქციის ადრეულ ეტაპზე ინსულინი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს (131,5,132,40). **Avogaro et al** დაამტკიცეს ეს ჰიპოთეზა გაურთულებული შდ ტიპი 2-ის მქონე იმ პაციენტებში, რომლებთანაც ჰიპერგლიკემია დაკავშირებული იყო ინსულინ რეზისტენტობასთან (3).

როგორც ცნობილია, შდ ტიპი 2-ის დროს პერიფერიული ქსოვილების რეზისტენტობა ინსულინის მიმართ ერთ-ერთი მთავარი პათოფიზიოლოგიური

ცვლილებაა. ინსულინრეზისტენტობის შედეგად ენდოგენური ინსულინის კომპენსატორული მომატება ხდება და ჰიპერინსულინემია ვითარდება. ჰიპერინსულინემიის დროს ადგილი აქვს შემდეგ ცვლილებებს:

- ინსულინი ზრდის სიმპატიკ-ადრენალური სისტემის (სას) აქტივაციას;
- ინსულინი ზრდის ნატრიუმისა და წყლის რეაბსორბციას თირკმლის პროქსიმალურ მილაკებში, რაც იწვევს ჰიპერვოლემიას;
- ინსულინი ზრდის სისხლძარღვების გლუვკუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაციას, რის შედეგადაც მცირდება მათი სანათური და იზრდება საერთო პერიფერიული სისხლძარღვოვანი წინააღმდეგობა.
- ინსულინი აბლოკირებს Na^+, K^+ -ატფაზისა და $Ca^{++}Mg^{++}$ -ატფაზის აქტივობას, რის შედეგადაც Na^+, Ca^{++} -ის შემცველობა უჯრედის შიგნით მატულობს და იზრდება სისხლძარღვების მგრძობელობა ვზოკონსტრიქტორების მიმართ, რაც კიდევ უფრო ზრდის საერთო პერიფერიული სისხლძარღვების წინააღმდეგობას.

საერთო პერიფერიული სისხლძარღვოვანი წინააღმდეგობის მომატების შედეგად თირკმლში სისხლის ნაკადი მცირდება, რაც რაას აქტივაციას იწვევს. როგორც, ზემოთ აღვნიშნეთ რაას ქრონიკული ჰიპერაქტივაცია ენდოთელიუმის დისფუნქციის მნიშვნელოვან ფაქტორს წარმოადგენს. ჩატარებულმა კვლევებმა გვიჩვენეს, რომ სისხლის პლაზმაში ენდოთელინი-1 კონცენტრაციისა და vWF მომატება მსუქან მამკაცებში ინსულინრეზისტენტობას უკავშირდება, მაშინაც კი როცა მათ შდ ტიპი 2 არ აღენიშნებოდათ (38).

ამრიგად, შდ ტიპი 2-ის დროს ენდოთელიუმის დისფუნქცია ძირითადად ჰიპერგლიკემიითა და რაას ქრონიკული ჰიპერაქტივაციით არის განპირობებული.

რაას აქტივაციის შედეგად ენდოთელიური უჯრედების ზედაპირზე ანგიოტენზინ I-გან აგფ ზემოქმედებით Ag II სინთეზის გაძლიერება იწვევს NO-სინთეტაზას ექსპრესიის დაქვეითებას, აძლიერებს გლუვკუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაციას და ხელს უწყობს სისხლძარღვების ადჰეზიურობისა და შეღწევადობის მომატებას. რაას-ის აქტივაციას თან ახლავს NADH- და NADP H-ოქსიდაზური აქტივობის აქტივაცია და ამის შედეგად სუპეროქსიდური რადიკალების (O_2^-)

მომატება. სუპეროქსიდური რადიკალების ზემოქმედებით NO-ს ინაქტივაცია ხდება და ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ვაზოდilatაცია მცირდება (12). ამავე დროს აფგ აქტივაციის მომატება აჩქარებს ბრადიკინინის დაშლას, რაც NO სინთეზის დაქვეითებას იწვევს, ამ პროცესების შედეგი – NO-ს დეფიციტი და ვაზოდilatაციური რეაქციების დარღვევა ერთის მხრივ და ვაზკონსტრიქციული ნივთიერებების – A-II და ენდოთელინი-1 მომატება მეორეს მხრივ შდ ტიპი 2-ის დროს განვითარებული მიკრო- და მაკროანგიოპათიების პათოგენეზის ერთ-ერთი რგოლი შეიძლება იყოს (117).

აფგ-ის ბიოქიმიურმა გაზომვებმა გვიჩვენეს, რომ აფგ-ის 90% სხვადასხვა ქსოვილშია განლაგებული, უმეტესად კი ენდოთელიუმში (36,23). ქსოვილოვანი აფგ-ის ფუნქციური მნიშვნელობა დემონსტრირებული იქნა გენეტიკურად შეცვლილ თაგვებში, რომელიც მოკლებული იყო ქსოვილოვან აფგ-ს, მაგრამ სისხლის პლაზმაში აფგ-ის შემცველობა იყო ნორმალური. ამ თაგვებში გამოვლინდა რაასს აქტივაციის უუნარობა, რის შედეგადაც განვითარდა შესამჩნევი ჰიპოტენზია (34).

აფგ ყველაზე მნიშვნელოვანი ფერმენტია, რომელიც აკონტროლებს ანგიოტენზინის აქტივაციასა და ბრადიკინინის დაშლას (32). ბრადიკინინი პოტენციური ვაზოდilatატორია, რომელიც პროსტოციკლინის, NO და ე3ფ გათავისუფლების მეშვეობით მოქმედებს. ააფგ-ის ექსპრესიის რეგულაცია სხვადასხვა მექანიზმებით ხდება. ენდოთელიუმის კულტურაში სტეროიდები, კალციუმ იონოფორები და ზრდის ფაქტორები აფგ-ის ექსპრესიის მოდულაციას ახდენენ (39).

ზოგიერთი ავტორი ამტკიცებს, რომ ენდოთელიუმის დისფუნქცია ინსულინრეზისტენტობის არა მარტო შედეგია, არამედ იმავდროულად მისი გამომწვევიცაა. ენდოთელიუმი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ჰემოსტაზის, სისხლის ნაკადის რეგულაციაში; უზრუნველყოფს სისხლძარღვის სტრუქტურის შენარჩუნებას, მონონუკლეარული უჯრედის ტანსმიგრაციასა და აადვილებს ჰორმონების, მათ შორის ინსულინის ტრანსპორტს. ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ვაზოდilatაციის უკმარისობა, რომელმაც შეიძლება შეასუსტოს პოსტპრანდიალური სისხლის ნაკადის გაზრდა ინსულინრეზისტენტულ ქსოვილებში, განიხილება როგორც გლუკოზის ადგილმდებარეობის განმსაზღვრელი ფაქტორი (6). ინტერსტიციალურ სივრცეში

ინსულინის ენდოთელიალური ტრანსპორტის შეფერხებამ შეიძლება გავლენა მოახდინოს ინსულინის მოქმედებაზე მანამდე, სანამ ის თავის რეცეპტორს მიუმაგრდება (13). ამის გამო ენდოთელიუმის დისფუნქციამ შეიძლება ხელი შეუწყოს ინსულინრეზისტენტურ მდგომარეობის განვითარებას. ამრიგად, დიაბეტური ანგიოპათიის პათოგენეზი სქემატურად შეიძლება ასე წარმოვიდგინოთ:

ანტიოქსიდანტური დაცვა

მიკროანგიოპათია

ოქსიდანტური სტრესი

ენდოთელიუმის დისფუნქცია

მაკროანგიოპათია ინსულინრეზისტენტობა

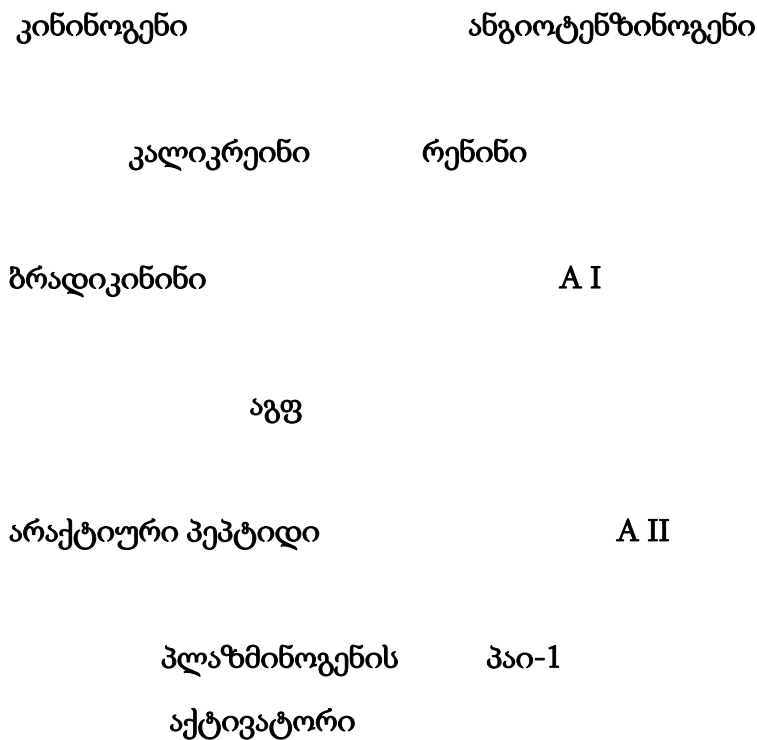
ჰიპერგლიკემია

შაქრიანი დიაბეტი

ქსოვილოვანი აგვ აგრეთვე არეგულირებს სისხლძარღვის სხვა მნიშვნელოვან ფუნქციას, კერძოდ, სისხლძარღვოვან ფიბრინოლიზურ ბალანსს. მრავალმა ექსპერიმენტულმა და კლინიკურმა კვლევებმა გვიჩვენეს, რომ რაას და ფიბრინოლიზურ სისტემას შორის ურთიერთკავშირი არსებობს: ენდოთელიუმისა და სისხლძარღვის გლუვკუნთოვანი უჯრედების კულტურაში **Ag II** ზემოქმედებით **პაი-1** პროდუქცია იზრდებოდა (108,149). ჯანმრთელ მოხალისეებში **Ag II** დანიშვნის შედეგად **Pპაი-1** დოზა-დამოკიდებულ მომატებას ჰქონდა ადგილი და ამავე დროს ქსოვილოვანი პლაზმინოგენის აქტივატორის (**ქ-პა**) გამოყოფა არ შეცვლილა (119). ბრადიკინინის ზემოქმედებით კი პირიქით ადგილი აქვს **ქ-პა** მომატებას სისხლძარღვის ენდოთელიუმში (9). ბრადიკინინი ენდოთელიური უჯრედების პოტენციური სტიმულატორია, რომელსაც შეუძლია გამოიწვიოს ენდოთელიუმში **ქ-პა** სწრაფი

გამოთავისუფლება. თავგებში ბრადიკინინის გამოყენებამ ქ-პა დოზა-დამოკიდებული მომატება გამოიწვია (128). იგივე შედეგები იქნა მიღებული ჰიპერტენზიის მქონე ადამიანებში (10). პაი-1 ენდოგენური პლაზმინოგენ აქტივატორების მნიშვნელოვანი ინჰიბიტორია (129). პაი-1 ექსპრესიის მომატებას ადგილი აქვს ათეროსკლეროზულ ფოლაქებში (124) და ხელს უწყობს სისხლძარღვოვანი დაავადებების პროგრესს. Pპაი-1 დონე მომატებულია პაციენტებში, რომელთაც ინსულინრეზისტენტობა აღენიშნებოდათ (1). პაი-1 განმეორებითი ინფარქტის რისკ ფაქტორს წარმოადგენს (49).

აგგ მონაწილეობა სისხლძარღვის ფიბრინოლიზური სისტემის რეგულაციაში სქემატურად შეიძლება ასე გამოვხატოთ:



ენ დ ო თ ე ლ ი ა ლ უ რ ი უ ჯ რ ე დ ე ბ ი

როგორც სქემიდან ჩანს, რაას აქტივაციისას ანგიოტენზინი I აგგ ზემოქმედებით გარდაიქმნება ვაზოკონსტრიქციულ Ag II-ად; Ag II-ის სისხლძარღვოვანი ეფექტების უმეტესობა განპირობებულია სპეციფიურ ანგიოტენზურ (AT1) რეცეპტორებთან ურთიერთქმედებით. AT1 რეცეპტორები უმთავრესად

განლაგებულია სისხლძარღვების გლუვკუნთოვან უჯრედებში, გულში, თირკმელებში (145,57). A Ag II-ის გარკვეული ნაწილი უკავშირდება AT2 რეცეპტორებს და რამდენადმე ხელს უშლის AT1 რეცეპტორებთან ანგიოტენზინ II-ის ურთიერთქმედებით არახელსაყრელი ეფექტების განხორციელებას (134,146,70,99). ამავე დროს აფგ ბრადიკინინის C- ტერმინალ დიპეპტიდთან ურთიერთქმედებს, რის შედეგადაც ბრადიკინინი არააქტიურ პეპტიდად გარდაიქმნება (82). ბრადიკინინის ეფექტების უმეტესობა ხორციელდება ენდოთელიური ბრადიკინინური B2 რეცეპტორების საშუალებით (69). Ag II-ისა და მისი მეტაბოლიტის, ჰექსაპეპტიდის, ანგიოტენზინი IV-ის ზემოქმედებით იზრდება პაი-1 კონცენტრაცია, რომელიც ქ-პა-ის მნიშვნელოვან ფიზიოლოგიურ ინჰიბიტორს წარმოადგენს (119,107). ბრადიკინინის ზემოქმედებით კი, პირიქით ქ-პა მატულობს (9). ამრიგად, რაას აქტივაციისას აფგ ზემოქმედებით პაი-1 მატულობს და ქ-პა მცირდება. ფიზიოლოგიისი დამოკიდებულია პლაზმინოგენ აქტივატორებსა (უროკინაზა და ქ-პა) და პაი-1 შორის ბალანსზე. P პლაზმინოგენ აქტივატორები პლაზმინოგენს გარდაქმნიან აქტიურ ფერმენტად – პლაზმინად, რომლის ზემოქმედებით ხდება ფიბრინის დაშლა და თრომბოზის თავიდან აცილება (20,130). ცხადია, რაას აქტივაციისას ეს პროცესი ირღვევა: პაი-1-ის ჭარბი რაოდენობით დაგროვების შედეგად ხდება ქ-პა ინაქტივაცია და ფერხდება პლაზმინოგენის პლაზმინად გარდაქმნა, რაც თავის მხრივ თრომბოზის განვითარებას უწყობს ხელს.

ქ-პა/უ-პა

α2 ანტიპლაზმინი

პაი-1

პლაზმინოგენი

პლაზმინი

ფიბრინი ფიბრინის დაშლის პროდუქტები

როგორც სქემიდან ჩანს, პლაზმინი თავის მხრივ განიცდის $\alpha 2$ ანტიპლაზმინის ზემოქმედებას. $\alpha 2$ ანტიპლაზმინი პლაზმინის ინჰიბიტორს წარმოადგენს და მისი ჭარბი რაოდენობით წარმოქმნისას ფიბრინოლიზისი ფერხდება.

ექსპერიმენტულ და კლინიკურ კვლევებში ნანახი იქნა, რომ პაი-1-ის მომატება დაკავშირებულია თრომბოზის რისკის გაზრდასთან (33,51,50,142). პაციენტებში, რომელთაც მიოკარდიუმის ინფარქტი ჰქონდათ გადატანილი, ნანახი იქნა ე-პა-ის დაბალი აქტივობა და პაი-1-ის მაღალი დონე საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებთან შედარებით (41). კლინიკური კვლევების შედეგებმა გვიჩვენეს, რომ ახალგაზრდა პაციენტებში პირველადი მიოკარდიუმის ინფარქტი დაკავშირებულია პაი-1-ის დონის მომატებასთან (51). გრძელვადიანი კლინიკური კვლევების მონაცემების მიხედვით პაი-1-ის დონის მომატება წინ უსწრებს კორონარულ შემთხვევებს (95,62).

ე-პა და პაი-1 სინთეზი ენდოთელიუმის უჯრედებში ხდება. ამიტომ არსებობს მოსაზრება, რომ ენდოთელიუმი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს სისხლძარღვოვანი ფიბრინოლიზური ბალანსის შენარჩუნებაში.

1.4 აგფ ინჰიბიტორები ენდოთელიუმის დისფუნქციის დროს

აგფ-ინჰიბიტორები ჯერ კიდევ 25 წლის წინ პირველად იქნა გამოყენებული სამედიცინო პრაქტიკაში არტერიული ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ და ამჟამად წარმატებით გამოიყენება არტერიული ჰიპერტენზიის, გულის უკმარისობის, მიოკარდიუმის ინფარქტისა და დიაბეტური და არადიაბეტური ნეფროპათიების სამკურნალოდ.

უკანასკნელ წლებში ფართოდ განიხილება აგფ-ინჰიბიტორების გამოყენების შესაძლებლობა გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების რისკის მქონე ავადმყოფებში (მათ შორის შაქრიანი დიაბეტით, პერიფერიული სისხლძარღვების დაავადებებით, რომელთაც გადატანილი ჰქონდათ თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის მოშლა).

კვლევაში **SAVE (113)** პირველად ნაჩვენები იყო აგფ-ინჰიბიტორების დანიშვნის აუცილებლობა იმ პაციენტებში, რომელთაც მარცხენა პარკუჭის პოსტინფარქტული დისფუნქცია ჰქონდათ. აღნიშნულ ავადმყოფებს მკურნალობა უტარდებოდათ კაპტოპრილით. 5 წლიანი დაკვირვების შედეგი იყო საერთო სიკვდილიანობისა და განმეორებითი მწვავე მიოკარდიუმის ინფარქტის რისკის შესაბამისად 19% და 25%-ით შემცირება. შემდეგში ეს მონაცემები განმეორდა კვლევებში **AIRE** რამიპრილით და **TRSE** ტრანდოლაპრილით.

კვლევაში **SOLVD (157)** პაციენტებს მარცხენა პარკუჭის დისფუნქციით გადატანილი მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის გარეშე, მკურნალობა უტარდებოდათ ენალაპრილით. კვლევის შედეგების მიხედვით აღნიშნული პაციენტების მკურნალობაში აგფ-ინჰიბიტორების გამოყენების არა მარტო სამკურნალო, არამედ პროფილაქტიკური მნიშვნელობაც იქნა დადასტურებული.

ზემოთ აღნიშნული კვლევების შემდეგ მეცნიერები დაინტერესდნენ რამდენად ეფექტური იქნებოდა აგფ-ინჰიბიტორების გამოყენება იმ პაციენტებში, რომელთაც არ აღნიშნებოდათ დეკომპენსაცია და განდევნის ფრაქცია იყო ნორმალური. ამ მიზნით ჩატარდა კვლევა **HOPE** რამიპრილით (141). კვლევაში ჩართული იყო გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების მაღალი რისკის მქონე პაციენტები, რომელთაც არ ჰქონდათ გულის ქრონიკული უკმარისობისა და მარცხენა პარკუჭის დისფუნქციის სიმპტომები. პაციენტებს დადასტურებული ჰქონდათ ან გულის კორონარული დაავადება ან გადატანილი ინსულტი ან პერიფერიული სისხლძარღვების დაავადება ან შაქრიანი დიაბეტი. ამავე დროს პაციენტებს დამატებით კიდევ ერთი რისკ-ფაქტორი აღნიშნებოდათ (არტერიული ჰიპერტენზია, ქოლესტერენის მომატებული დონე, მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების დაბალი დონე, სიგარეტის მოწევა და დოკუმენტირებული მიკროალბუმინურია). კვლევის შედეგებმა გვიჩვენეს, რომ აგფ-ინჰიბიტორები ეფექტურია გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების მაღალი რისკის მქონე პაციენტების მკურნალობის დროს, თუმცა ეჭვგარეშე ეს დამტკიცებულია შდ მქონე პაციენტებისათვის. რაც შეეხება პაციენტებს გადატანილი ინსულტით და პერიფერიული სისხლძარღვების დაავადებებით საჭირო იყო ახალი ფაქტები, მტკიცებულებები.

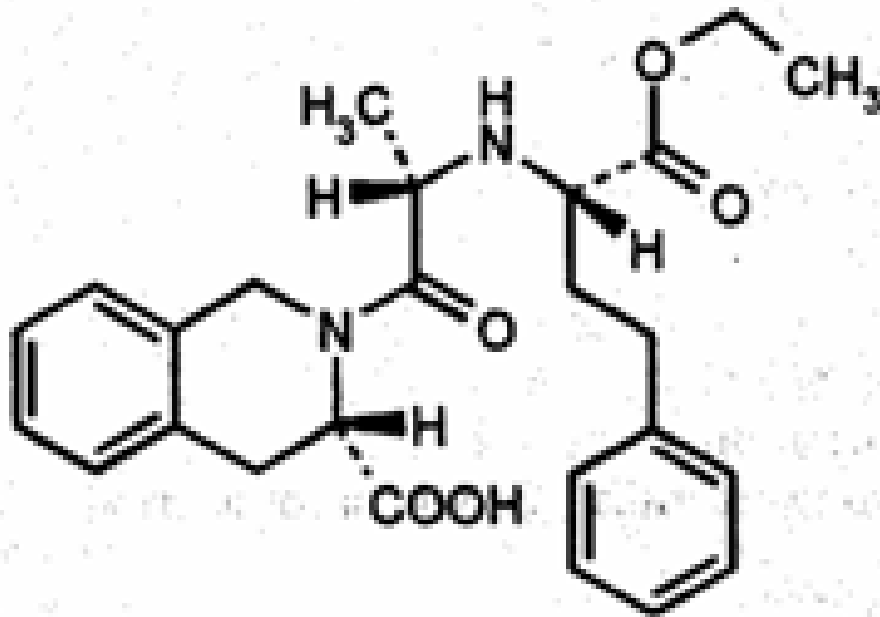
კვლევაში **EUROPA** მონაწილეობდა **12218** ავადმყოფი გულის იშემიური დაავადების დადასტურებული დიაგნოზით. პაციენტები რანდომიზირებული იყვნენ ორ ჯგუფად: პირველ ჯგუფში დანიშნული იყო პერინდოპრილი დოზით 8მგ დღე-ღამეში, მეორე ჯგუფში – პლაცებო. ავადმყოფებს უტარდებოდათ ათეროსკლეროზისა და გულის იშემიური დაავადების თანამედროვე მკურნალობა: ანტითრომბოციტური პრეპარატები, ბეტა-ბლოკატორები, ლიპიდების დამწევი პრეპარატები. პერინდოპრილით მკურნალობის ფონზე აღინიშნა გულ-სისხლძარღვოვანი სიკვდილიანობის, განმეორებითი მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტისა და წარმატებული რენიმიციის შედეგად გულის გაჩერების სარწმუნო შემცირება 20%-ით (0.0003).

სისხლის მიმოქცევის სისტემის დაავადებების მიმდინარეობაზე აგფ-ინჰიბიტორების გავლენის შესწავლის დროს მნიშვნელოვანი იყო კვლევა **PROGRESS**. ამ კვლევის მონაცემების მიხედვით პაციენტებში არტერიული ჰიპერტენზიით და მის გარეშე ცერებროვასკულარული დაავადებების ანამნეზით დადგენილი იქნა, რომ ავადმყოფების იმ ჯგუფში, რომელთაც უტარდებოდათ აქტიური მკურნალობა (მონოთერაპია პერინდოპრილით ან ინდაპამიდთან კომბინაციაში) განმეორებითი ინსულტების განვითარების რისკი 28%-ით, ხოლო არაფატალური მიოკარდიუმის ინფარქტის რისკი კი 38%-ით შემცირდა.

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ ქსოვილოვანი რაას ფუნქციონირების ძირითად ადგილს ენდოთელიუმი წარმოადგენს, ხოლო სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმის დისფუნქცია ქსოვილოვანი რაას ჰიპერაქტივაციასთან არის დაკავშირებული. ამიტომ თეორიული თვალსაზრისით მაქსიმალურად ეფექტური უნდა იყოს ის აგფ ინჰიბიტორები, რომლებსაც ქსოვილოვან (ენდოთელიალურ) რაას-თან დიდი მსგავსება გააჩნიათ (36,23). როგორც მრავალ კვლევებში იყო ნაჩვენები სხვადასხვა აგფ ინჰიბიტორების როგორც ქსოვილოვან, ისე პლაზმურ აგფ-თან მსგავსების შეფასებისას, რაც სრულდებოდა აგფ რადიოლიგანდური შეკავშირების მეთოდით, ყველაზე დიდი მსგავსება ქსოვილოვან რაას ცნობილ აგფ ინჰიბიტორებს შორის ქვინაპრილს გააჩნია (61). ქვინაპრილის აქტიური მეტაბოლიტი, ქვინაპრილატი ამ თვისებით ორჯერ აღემატება პერინდოპრილატს (პერინდოპრილის აქტიური მეტაბოლიტი), სამჯერ

რამიპრილატს (რამიპრილის აქტიური მეტაბოლიტი) და 15-ჯერ ენალაპრილატს (ენალაპრილის აქტიური მეტაბოლიტი).

ქვინაპრილი წარმოადგენს აგვ ინჰიბიტორს, რომელიც არ შეიცავს სულფჰიდრულ ჯგუფს. ქვინაპრილის ემპირული ფორმულა არის $C_{25}H_{30}N_2O_5$, ხოლო სტრუქტურული ფორმულაა:



ქვინაპრილი პრო-წამალია, რომელიც ადვილად შეიწოვება. ქვინაპრილის 60% ღვიძლში ჰიდროლიზდება ქვინპრილატად, აქტიურ მეტაბოლიტად. ქვინაპრილის ნახევარ-დაშლის პერიოდი სამი საათია და სწრაფად ელიმინირდება, რაც ამცირებს პრეპარატის აკუმულაციის რისკს. ქვინაპრილის დიდი მსგავსება პლაზმურ აგვ-თან, განსაკუთრებით კი ქსოვილოვან აგვ-თან (სხვა აგვ შედარებით) მისი მოქმედების ხანგრძლივობა არტერიული წნევის 24 საათიანი კონტროლისთვის საკმარისია პრეპარატის ერთჯერადი მიღების დროს (65,105). სისხლის პლაზმაში ქვინაპრილის კონცენტრაცია პიკს წამლის მიღებიდან ერთ საათში აღწევს. ქვინაპრილისა და მისი მოცირკულირე მეტაბოლიტების 97% პლაზმის ცილებს უკავშირდება. ქვინაპრილი გამოიყოფა ძირითადად თირკმელებით (61-66%) უმთავრესად ქვინაპრილატის სახით და 33% კუჭ-ნაწლავის ტრაქტით. ქვინაპრილატი აქვეითებს აგვ აქტივობას სისხლში, ფილტვებში, გულში, თირკმელებში; ქვინაპრილით მკურნალობის დროს გვერდითი მოვლენები თანაბარი ან უფრო დაბალი სიხშირით გვხვდება სხვა აგვ ინჰიბიტორებთან

შედარებისას. გვერდითი მოვლენები ქვინაპრილით მკურნალობის დროს დაკავშირებული არ არის მედიკამენტის დოზაზე და მკურნალობის ხანგრძლივობაზე.

ექსპერიმენტულმა კვლევებმა გულის ქრონიკული უკმარისობის (გქუ) თავის მოდელში გვიჩვენეს, რომ ქვინაპრილის გამოყენება ენდოთელიური უჯრედების B2 ბრადიკინური რეცეპტორების ფუნქციონირების გაუმჯობესებასთან ასოცირდება. ეს დასკვნა მიღებული იქნა იმ ფაქტის საფუძველზე, რომ ქვინაპრილის გამოყენებისას სისხლძარღვების ენდოთელიუმში აღინიშნა ქსოვილოვანი ფერმენტის NO სინთაზის აქტივობის მომატება და თვით NO პროდუქციის გაზრდა. ქვინაპრილის ეს ეფექტი ნაწილობრივ მცირდებოდა ნივთიერების HOE 104 ერთდროული გამოყენებისას. HOE 104 წარმოადგენს ენდოთელიალური უჯრედების B2 ბრადიკინური რეცეპტორების სპეციფიურ ბლოკატორს (37). ეს მონაცემები ადასტურებს, რომ ქვინაპრილი ენდოთელიუმის “შრომისუნარიანობას” აღადგენს როგორც ბრადიკინინის მეტაბოლიზმის ნორმალიზაციით, ასევე მომუშავე B2 ბრადიკინინური რეცეპტორების მახასიათებლების გაუმჯობესებით. კვლევამ, რომელიც Horng C., და სხვ. (1997) 10 მოხალისეში ჩაატარეს, სავსებით დაადასტურა ამ პრეპარატის მოქმედების ბრადიკინური მექანიზმი: ქვინაპრილის ინფუზიას თან ახლდა სხივის არტერიის დიამეტრის მომატება ჰიპერემიის სინჯზე; ქვინაპრილთან ერთად იკატიბანტონის (HOE 104) – B2 ბრადიკინინური რეცეპტორების ბლოკატორის – გამოყენებისას კი დილატაციური პასუხის სრულ ნივილირებას ჰქონდა ადგილი (58).

ენდოთელიუმის დისფუნქციაზე ქვინაპრილის დადებითი მოქმედების მექანიზმი დაკავშირებულია არა მარტო ბრადიკინინის მეტაბოლიზმისა და B2 რეცეპტორების ფუნქციის გაუმჯობესებასთან, არამედ ამ პრეპარატის უნართან აღადგინოს აგრეთვე სხვა რეცეპტორული სისტემების, ნაწილობრივ, მუსკარინის (M) რეცეპტორების (რეცეპტორები, რომელთა საშუალებითაც აცეტილქოლინი თავისი გავლენის რეალიზაციას ახდენს) ნორმალური მოქმედება. აცეტილქოლინის ვაზოდილატაციური ეფექტის აღდგენა, რაც რეალიზდება ენდოთელიუმის M-რეცეპტორების სტიმულაციით, ქვინაპრილით ხანგრძლივი მკურნალობის ფონზე აღინიშნა ექსპერიმენტულ (ბოცვერებზე, Fabe J. E. და სხვ., 1999) და კლინიკურ (TREND) კვლევებში. უნდა აღინიშნოს, რომ ის აგფ ინჰიბიტორები, რომელთაც

ქსოვილოვან აგვ – თან დიდი მსგავსება არ ახასიათებთ, ასეთ მოქმედებას არ ახდენენ (48).

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ქვინაპრილით აღდგენილი M და B2 რეცეპტორების სტიმულაცია იწვევს არტერიების დილატაციას რეცეპტორდამოკიდებული NO სინთეზის მომატების ხარჯზე. მაგრამ არსებობს მონაცემები, რომ ქვინაპრილი პირდაპირ გავლენას ახდენს NO სინთეზზე. ეს დამტკიცებული იქნა Horing C. D-ის სხვ. მიერ ჩატარებულ კვლევაში (1998წ.). 40 ავადმყოფს გქუ-ით ჩაუტარდა წინამხრის რეაქტიული ჰიპერემიის სინჯი (58). ამ დროს სისხლძარღვების ე.წ. ნაკადდამოკიდებული დილატაცია კვლევის მეორე ეტაპზე ბლოკირდებოდა სპეციფიური ნივთიერებით – N-მონოეთილ-L-არგინინით (L-NMMA). L-NMMA წარმოადგენს NO სინთეზის პირდაპირ ინჰიბიტორს და აბლოკირებს არტერიის დილატაციის ენდოთელური NO-დამოკიდებულ მექანიზმს. არტერიის ნორმალური რეაქცია ჰიპერემიაზე, რომელიც ბლოკირებულ იქნა L-NMMA-ით, ქვინაპრილატის ინტრავენური ინფუზიის შედეგად აღსდგა: სისხლძარღვის დიამეტრი 100%-ზე უფრო მეტად გაიზარდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ცხადია, რომ ქვინაპრილის დადებითი მოქმედება ამ შემთხვევაში დაკავშირებული იყო ენდოგენური NO დონის მნიშვნელოვან გაზრდასთან და NO-დამოკიდებული დილატაციის აღდგენასთან, რომელიც ბლოკირებული იყო L-NMMA – ით. უნდა აღინიშნოს, რომ სხვა აგვ ინჰიბიტორი, ენალაპრილი, ისევე როგორც პლაცებო მსგავს მოქმედებას არ ახდენენ (48).

ამრიგად, გქუ დროს ქვინაპრილის ეფექტი შეიძლება დაკავშირებული იყოს არა მარტო A-II/ბრადიკინინის დაშლა წარმონაქმნის ბლოკადასთან, არამედ აგრეთვე:

- B2 ბრადიკინური რეცეპტორებისა და მთელი რიგი სხვა რეცეპტორული სისტემების ნორმალური მოქმედების აღდგენასთან;
- ენდოგენური NO სინთეზის აღდგენა.

ქვინაპრილის მოქმედების ამგვარი პროფილი განაპირობებს ამ პრეპარატის ლიდერის პოზიციას სხვა აგვ ინჰიბიტორებს შორის სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმის დისფუნქციაზე ზემოქმედების გათვალისწინებით.

Anderson და სხვ. კვლევაში BANFF გვიჩვენა ქვინაპრილის უპირატესობა ლოზარტანთან, ენალაპრილთან და ამლოდიპინთან შედარებით მხრის არტერიის ნაკადდამოკიდებულ დილატაციაზე გავლენის მიხედვით (2). თერაპია თითოეული პრეპარატით— ქვინაპრილით, ლოზარტანით, ენალაპრილით და ამლოდიპინით—რვა კვირის განმავლობაში ტარდებოდა. მკურნალობა ორ კვირით წყდებოდა „გამორეცხვის“ მიზნით მომდევნო პრეპარატის დანიშვნის წინ. ენდოთელიუმის ფუნქციის დინამიკას აფასებდნენ მხრის არტერიის ნაკადდამოკიდებული დილატაციის ცვლილებების მიხედვით. ნაკადდამოკიდებული დილატაციის სარწმუნო მომატება მხოლოდ ქვინაპრილით მკურნალობის ფონზე აღინიშნა.

მთელი რიგი მკვლევარების აზრით, არტერიული ჰიპერტენზიის მკურნალობაში ქვინაპრილის მაღალი ეფექტურობა განპირობებულია ენდოთელიუმის ფუნქციის გაუჯობესებით, რაც ახასიათებს სწორედ ამ აგვ ინჰიბიტორს.

D. Maclean რბილი და ზომიერი ესენციალური არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე 270 პაციენტთან ქვინაპრილის გამოყენებისას ორმაგ, ბრმა პლაცებო-კონტროლირებად კვლევაში დადგენილი იქნა, რომ პრეპარატის ჯერადი მიღება გავლენას არ ახდენს ჰიპოტენზიური მოქმედების გამოხატვაზე (91). პაციენტები პრეპარატს კარგად იტანდნენ და გვერდითი მოვლენების სიხშირე პრაქტიკულად არ განსხვავდებოდა პლაცებოსგან.

Parra-Carrillo J et al ჩაატარეს რბილი და ზომიერი არტერიული ჰიპერტენზიის მკურნალობის დროს ქვინაპრილის ეფექტურობისა და უსაფრთხოების მრავალცენტრული ღია პროსპექტული კვლევა (111). საწყისი დოზა ყველა პაციენტისთვის შეადგენდა 10მგ დღე-ღამეში. ამ დოზის უეფექტობის შემთხვევაში 4 კვირის შემდეგ მას ზრდიდნენ 20-40მგ-მდე. კვლევის შედეგების საფუძველზე საწყის დოზად რეკომენდირებულია 10მგ. თუ ჰიპოტენზიური ეფექტი არასაკმარისია, 3 კვირის შემდეგ დოზა უნდა გაიზარდოს 30-40მგ-მდე დღე-ღამეში.

ქვინაპრილი ჰიპოტენზიურ მოქმედებას ახდენს 10-80მგ დოზებში. პრეპარატი ინიშნება დღეში ერთხელ, თუმცა პაციენტებში გქუ-ით უმჯობესია მისი ორჯერადი დანიშვნა დღე-ღამეში. მკურნალობა როგორც წესი იწყება დოზით 10-20მგ-ით დღე-

ლამეში და აუცილებლობის შემთხვევაში დოზას ზრდიან 40 მგ-მდე. დოზის ტიტრაციის ინტერვალმა შეიძლება იმოქმედოს ჰიპოტენზიურ პასუხზე

Wadworth დაამტკიცა, რომ ქვინაპრილის დოზის 10მგ-დან 20მგ-მდე გაზრდის დროს, ტიტრაციული ინტერვალით 4 კვირა, პასუხმა მკურნალობაზე 70% გადააჭარბა. მაშინ როცა უფრო მოკლე ტიტრაციული ინტერვალის დროს პასუხი შეადგენდა 60%-დან 70%-მდე (151). მსგავსი შედეგები იქნა მიღებული რანდომიზირებულ პროსპექტულ კვლევაში, ადარებდნენ რა ქვინაპრილის დოზის სწრაფ (ყოველ 2 კვირაში) და ნელ (ყოველ 6 კვირაში) ტიტრაციას პაციენტებთან რბილი და ზომიერი არტერიული ჰიპერტენზიით (109). მკურნალობის დაწყებიდან 6 კვირის შემდეგ სწრაფი ტიტრაციის ჯგუფში და 18 კვირის შემდეგ ნელი ტიტრაციის ჯგუფში სისტოლური და დიასტოლური არტერიული წნევის საშუალო დაქვეითება, აგრეთვე იმ პაციენტების რიცხვი, რომელთანაც აწ 1340/90მმ ვწ. სვ. ქვემოთ ჩამოვიდა, სარწმუნოდ განსხვავდებოდა. წნევა ყველაზე მეტად დაქვეითდა იმ პაციენტებთან. რომელთაც პრეპარატის დოზას ნელა უზრდიდენ.

პრეპარატის ეფექტურობის გამოვლენის მიზნით ჩატარებული იქნა მთელი რიგი კვლევები, სადც ქვინაპრილს ადარებდნენ სხვა ჯგუფების ფართოდ გავრცელებულ ზოგიერთ ჰიპოტენზიურ პრეპარატებს. კვლევაში R.Romero et al ქვინაპრილის ერთჯერადი მიღებისა და ჰიდროქლორთიაზიდის ეფექტურობისა და უსაფრთხოების შესადარებლად ჩატარეს ორმაგი ბრმა რანდომიზირებული მრავალცენტრული კვლევა პაციენტებში რბილი ზომიერი არტერიული ჰიპერტენზიით (120). ამ კვლევის შედეგების მიხედვით კომბინირებული თერაპიის ჯგუფში ავადმყოფების 69% უპასუხა მკურნალობას, რაც არსებითად არ განსხვავდებოდა ქვინაპრილის ჯგუფისაგან (65%); ამავე დროს დიურეტიკის ჯგუფში ასეთმა პაციენტებმა 53% შეადგინა. ასეთივე შედეგები მიიღეს T. Lenz et al მრავალცენტრულ ორმაგ ბრმა პლაცებო-კონტოლირებად რანდომიზირებულ კვლევაში ქვინაპრილისა და ჰიდროქლორთიაზიდის შედარებისას (81).

MMM.Hausberg et al ორმაგ ბრმა რანდომიზირებულ კვლევაში ერთმანეთს ადარებდნენ ქვინაპრილისა და β-ბლოკატორის, ათენოლოლის ჰიპოტენზიურ მოქმედებასა და უსაფრთხოებას პაციენტებში რენალური ჰიპერტენზიით. გორივე

პრეპარატის ჰიპოტენზიური მოქმედება ერთნაირი იყო, თუმცა ათენოლოლთან შედარებით ქვინაპრილმა სარწმუნოდ შეამცირა ალბუმინურია 2 წლის მკურნალობის შემდეგ (52).

Parageotgiou A. et al ქვინაპრილი შეადარეს სხვა აგფ ინჰიბიტორს, ლიზინოპრილს ორმაგ ბრმა რანდომიზირებულ კვლევაში (110). ქვინაპრილის ჯგუფში სისტოლური არტერიული წნევა 25,4 მმ.ვწ.სვ-ით დაქვეითდა, ლიზინოპრილის ჯგუფში კი 12,7მმ.ვწ.სვ-ით, ამავე დროს დიასტოლური არტერიული წნევა შემცირდა შესაბამისად 12,1 და 7,7 მმ.ვწ.სვ.-ით ($p<0,05$). ანალოგიური შედეგი მიიღო F.Taylor რანდომიზირებულ ორმაგ ბრმა კვლევაში, ქვინაპრილისა და ენალაპრილის ჰიპოტენზიური ეფექტის შეადარებისას.

ქვინაპრილის უფრო მეტად გამოხატული ჰიპოტენზიური ეფექტი სხვა აგფ ინჰიბიტორებთან შედარებით დაკავშირებულია არა მარტო მოცირკულირე, არამედ ქსოვილოვანი რაას ბლოკადით, რაც განპირობებულია პრეპარატის დიდი მსგავსებით ქსოვილოვან აგფ-თან. M.T.Nakajima თავკებზე გვიჩვენებს, რომ ქვინაპრილით მკურნალობიდან ორი კვირის შემდეგ აგფ აქტივობა სისხლის პლაზმაში, გულში და აორტაში სარწმუნოდ დაბალი იყო, ვიდრე ენალაპრილინით მკურნალობის დროს (100).

ქვინაპრილის მაღალი აფინურობა ქსოვილოვან აგფ, მათ შორის გულში განლაგებულ აგფ განაპირობებს მარცხენა პარკუჭის (მპ) მიოკარდიუმის ჰიპერტროფიის რეგრესს. მპ მიოკარდიუმის ჰიპერ ტროფია მიოკარდიუმის ყველაზე დამახასიათებელი დაზიანებაა არტერიული ჰიპერტენზიის დროს. ცნობილია, რომ პაციენტებში მპ მიოკარდიუმის ჰიპერტროფიით 2-6-ჯერ იზრდება გულ-სისხლძარღვოვანი გართულებების რისკი მპ მიოკარდიუმის ნორმალური მასის მქონე პაციენტებთან შედარებით (64). ქვინაპრილის ეს ეფექტი შეფასებული იყო L.W. Franz et al მძიერ კვლევაში, რომელშიც პაციენტებს ა3 და მპ მიოკარდიუმის მომატებული მასით 3 წლის განმავლობაში უტარდებოდათ მკურნალობა ქვინაპრილით (42). ექოკარდიოგრაფიის მონაცემების მიხედვით უკვე 7,5 თვის შემდეგ აღინიშნა მპ მიოკარდიუმის მასის სარწმუნო შემცირება 17,5%-ით, ხოლო კვლევის დამთავრებისას მპ მიოკარდიუმის მასა 38,6%-ით იყო შემცირებული. მპ მიოკარდიუმის ჰიპერტროფიის სრული რეგრესი მიღწეული იქნა პაციენტების 90,5%-ში. ამავე დროს ადგილი ჰქონდა განდევნის

ფრაქციის სარწმუნო მომატებას 14,3%-ით, რაც გულის კედლების რიგიდულობის შემცირებაზე მიუთითებდა. ანალოგიური შედეგები მიიღეს J.Clroux et al ხანდაზმული ასაკის პაციენტებში აჰ-ით (19).

კვლევაში EUREKA ცუდად კონტროლირებადი აჰ მქონე პაციენტებში დადასტურდა დიასტოლური არტერიული წნევის მაღალი მგრძობელობა ქვინაპრილის მიმართ – პრეპარატი დოზით 40მგ აკონტროლებს დიასტოლურ არტერიულ წნევას პაციენტების 90%-ში (115). როგორც Canter მიიჩნევს, ქვინაპრილის ასეთი მაღალი ეფექტურობა აჰ მკურნალობაში განპირობებულია ამ პრეპარატისთვის დამახასიათებელი ენდოთელიური ფუნქციის გაუმჯობესებით. უნდა აღინიშნოს, რომ ქვინაპრილით მკურნალობისას მშრალი ხველა უფრო ნაკლები სიხშირით გვხვდება, ვიდრე სხვა აგფ ინჰიბიტორებით მკურნალობის დროს.

NNN.Volkova et al შეისწავლეს ქვინაპრილის ჰიპოტენზიური ეფექტი პაციენტებში პაციენტებში, რომელთაც რბილ ან ზომიერ აჰ ერთად სიმსუქნე აღენიშნებოდათ. საკონტროლო ჯგუფისაგან განსხვავებით, ქვინაპრილის ჯგუფში აწ ნორმალიზაციას თან ახლდა სისხლის პლაზმაში საერთო ქოლესტეროლისა და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების დონის სარწმუნო დაქვეითება, აგრეთვე გამოვლინდა მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების მომატებისა და ტრიგლიცერიდების დონის შემცირების ტენდენცია (150).

კვლევაში R.Romero მიღებული მონაცემების მიხედვით ხანდაზმული ასაკის პაციენტებში ქვინაპრილის მაღალ ათვისებას აქვს ადგილი, რის გამოც 65წ-ზე მეტი ასაკის პაციენტებში ქვინაპრილის საწყისი დოზა 5მგ შეადგენს.

P.Larochelle მრავალცენტრულ კვლევაში გვიჩვენა, რომ რბილი და ზომიერი აჰ მქონე პაციენტებში) ქვინაპრილის მონოთერაპიით ან ჰიდროქლორთიაზიდთან ერთად ზემოქმედებით ალბუმინის ექსკრეცია შემცირდა 37,5%-ით ხანდაზმულ პაციენტებში, 29,8%-ით საშუალო ასაკისა და 11,8%-ით ახალგაზრდა ასაკის პაციენტებში (77). მისგავსი მონაცემები გვიჩვენებს LL.Domingues et al, რომლებიც სწავლობდნენ ქვინაპრილის გავლენას ალბუმინურიაზე პაციენტებთან ესენციალური ჰიპერტენზიით, მათ შორის შაქრიანი დიაბეტის არსებობის დროს (28). ჰიპოტენზიურ ეფექტთან ერთად ორივე ჯგუფში ქვინაპრილის ფონზე ალბუმინურიის დონე სარწმუნოდ შემცირდა.

ამრიგად, ქვინაპრილს გააჩნია არა მარტო მაღალი ჰიპოტენზიური ეფექტი, არამედ ქსოვილოვან აგვ მაღალი აფინურობის გამო შეუძლია ეფექტურად შეამციროს ალბუმინურიის დონე და გაუმჯობესოს აწ მიმდინარეობის პროგნოზი.

TREND შედეგებმა გვიჩვენეს, რომ ქვინაპრილი მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს ენდოთელიუმის ფუნქციას (92). კვლევაში **TREND** ჩართული იყვნენ ავადმყოფები სტაბილური სტენოკარდიით. ავადმყოფებს ჰქონდათ ნორმალური არტერიული წნევა, არ აღენიშნებოდათ მძიმე ჰიპერლიპიდემია და გულის უკმარისობის ნიშნები. ენდოთელიუმის ფუნქციის შეფასება ხდებოდა კორონარულ არტერიებში შეყვანილ აცეტილქოლინზე პასუხის მიხედვით. საწყისი ვაზოკონსტრიქციული პასუხი აცეტილქოლინზე საგრძნობლად შემცირდა და ნაწილობრივ ნორმალიზდა ვაზოდილატაციური ეფექტი ქვინაპრილით 6 თვის მკურნალობის შემდეგ განმეორებითი კვლევის დროს.

კვლევაში QUO VADIS (პაციენტები გიდ-ითა და აორტოკორონარული შუნტირებით) Oosterga et al. მიერ ნაჩვენები იქნა, რომ ქვინაპრილით აქტიური მკურნალობის შედეგად სარწმუნოდ მცირდება სტენოკარდიის, მიოკარდიუმის ინფარქტისა და თავს ტვინში სისხლის მიმოქცევის მწვავე მოშლის შემთხვევები (106).

როგორც ცნობილია, ენდოთელიუმის უჯრედები გადამწყვეტ როლს ასრულებენ პოსტნატალური ანგიოგენეზის პროცესში. ამის საფუძველზე მეცნიერები დაინტერესდნენ ანგიოგენეზის პროცესში ქვინაპრილის როლის შესწავლით.

JE. Fabre, A. Rivard et al სწავლობდნენ ქვინაპრილის ზემოქმედებას ცხოველის მოდელში (35) : ბარძაყის არტერიის რეზექციიდან 10 დღის შემდეგ ახალ ზელანდიური თეთრი ბოცვერები რანდომიზირებული ოთხ ჯგუფად: პირველ ჯგუფში დანიშნული იყო ადამიანის სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორის რეკომბინანტის (**rhVEGF**) ინტრაარტერიული ინექცია, მეორე ჯგუფში ქვინაპრილატის და მესამეში კაპტოპრილის კანქვეშა ინექციები, მეოთხე ჯგუფი კი საკონტროლო იყო. ანგიოგენეზის მონიტორირება ხდებოდა სისხლის წნევის, ვაზორეაქტიულობის და წინააღმდეგობის გაზომვით იშემიურ და ნორმალურ კიდურებში მე-10 და მე-40 დღეს. ანგიოგრაფია ნეოვასკულარიზაციის შესაფასებლად ტარდებოდა აგრეთვე მე-10 და მე-40 დღეს. კაპილარების სიმკვრივის მორფომეტრული ანალიზი ხდებოდა აუტოფსიის დროს მე-

40 დღეს. ფუნქციონალურმა და მორფოლოგიურმა შედეგებმა გვიჩვენეს, რომ ანგიოგენეზი ერთნაირად გაძლიერდა rhVEGF-ისა და ქვინაპრილის ჯგუფებში და აღემატებოდა ანგიოგენეზს იმ ბოცვერებში, რომლებიც კაპტოპრილისა და საკონტროლო ჯგუფში იყვნენ. აგფ-ის ნარჩენი აქტივობა სისხლის პლაზმაში ერთნაირი იყო ქვინაპრილატისა და კაპტოპრილის ჯგუფში. ქსოვილოვანი აგფ-ის აქტივობა მნიშვნელოვნად შემცირდა ქვინაპრილის ჯგუფში, რასაც ადგილი არ ჰქონდა კაპტოპრილის ჯგუფში.

ამრიგად, JE. Fabre, A. Rivard et al ცხოველის მოდელში დაადგინეს, რომ ქსოვილოვანი აგფ-თან დიდი მსგავსების მქონე აგფ-ინჰიბიტორი-ქვინაპრილი ხელს უწყობს იშემიური ქსოვილის თერაპიულ ანგიოგენეზს.

მაშასადამე, ენდოთელიური დისფუნქციის მკურნალობისას ქვინაპრილი არჩევით პრეპარატს წარმოადგენს.

1.5 აგფ ინჰიბიტორები და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2

შაქრიანი დიაბეტი თანამედროვე მედიცინის ერთ-ერთი ყველაზე მწვავე პროცესია. უდავოდ, ა3 და შდ ტიპი 2 –ის მქონე პაციენტების მკურნალობისადმი მიდგომა განსხვავდება იმ პაციენტების მკურნალობისგან, რომელთაც ა3 აქვთ მეტაბოლური დარღვევების გარეშე – სამიზნე აწ არ უნდა იყოს 130/85მმ.ვრ.სვ.-ზე მეტი, აუცილებელია მკაცრი დიეტის დაცვა, ჭარბ წონასთან ბრძოლა, განსაკუთრებული მოთხოვნებია ანტიჰიპერტენზული პრეპარატების მიმართ ამ კატეგორიის პაციენტებისათვის - საყოველთაოდ ცნობილია, რომ არჩევით პრეპარატებს ამ პაციენტებისათვის წარმოადგენენ აგფ ინჰიბიტორები. აგფ ინჰიბიტორების ჰიპოტენზიურ მოქმედებას საფუძვლად უდევს რაას აქტივაციის ბლოკადა, რომელიც შდ ტიპი 2 –ის მქონე პაციენტებში აწ პათოგენეზის ერთ-ერთ ძირითად რგოლს წარმოადგენს. გვარდა ამისა, ცნობილია, რომ AAT II უშუალოდ მოქმედებს ენდოთელიუმის ფუნქციაზე სუპეროქსიდური ანიონის წარმოქმნის სტიმულაციის გზით, იწვევს რა NO დაშლას. ინსულინრეზისტენტობის დროს NO-სინთაზის წარმოქმნა დაქვეითებულია, რაც იწვევს ენდოთელიუმის დისფუნქციას,

სისხლძარღვოვანი ტონუსის მომატებას და სისხლძარღვის კედელში პროლიფერაციული პროცესების განვითარებს. აგფ ინჰიბიტორებს შეუძლიათ გაწყვიტონ ეს მანკიერი წრე და გაუმჯობესონ ენდოთელიუმის ფუნქცია. გარდა ამისა, აგფ ინჰიბიტორებს ახასიათებთ ნეფროპროტექციური მოქმედება (83). გარდა ამისა, არსებობს ნაშრომები, რომლებიც მიუთითებენ, რომ აგფ ინჰიბიტორები ზრდიან ქსოვილების მგრძობელობას ინსულინის მიმართ. აგფ ინჰიბიტორების მაღალი ეფექტურობა და უსაფრთხოება პაციენტებში ა3 და შდ ტიპი 2-ით, დამტკიცებულია მრავალრიცხოვან, მსხვილმაშტაბიან კლინიკურ კვლევებში.

კვლევაში CAPPP ერთმანეთს ადარებდნენ დიურეტიკის β-ბლოკერთან ერთად და კაპტოპრილის თერაპიის ეფექტურობას ა3 და შდ ტიპი 2 მქონე პაციენტებში. კვლევა 6 წელი გრძელდებოდა. კაპტოპრილის ფონზე გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით გამოწვეული სიკვდილობის შედარებითი რისკი 41%-ით, მიოკარდიუმის ინფარქტის – 66%-ით და სხვა გულ-სისხლძარღვოვანი გართულებების – 33%-ით შემცირდა დიურეტიკის β-ბლოკერთან ერთად თერაპიასთან შედარებით.

ა3 და შდ ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში ერთმანეთს ადარებდნენ ნისოლდიპინისა და ენალაპრილის გავლენას პროგნოზზე. კვლევა იყო ორმაგი ბრმა, პროსპექტული, რანდომიზირებული, გრძელდებოდა 5 წელს. კვლევაში დადგენილი იქნა, რომ ნისოლდიპინის ჯგუფში მიოკარდიუმის ინფარქტის სიხშირე ისეთივე იყო, როგორც ამ კატეგორიის პაციენტების პოპულაციაში, ენალაპრილს კი გააჩნია დაცვითი მოქმედება.

აგფ ინჰიბიტორების მაღალი ეფექტურობა და უსაფრთხოება პაციენტებში შდ-ით დასაბუთებული იქნა კვლევაში HOPE. სხვა მაჩვენებლებთან ერთად იკვლევდნენ ნეფროპათიის განვითარების რისკს.

L.Domingues et al. გვიჩვენებს, რომ პაციენტებში როგორც ესენციალური ა3, ასევე პაციენტებში ა3-თან შერწყმული შდ-ით ქვინაპრილი არ ცვლის ლიპიდურ სპექტრს, გლუკოზის მიმართ ტოლერანტობასა და ინსულინის მიმართ მგრძობელობას. აგრეთვე T.Lenz et al. გვიჩვენებს, რომ ქვინაპრილი ნახშირწყლოვან ცვლაზე არახელსყრელ გავლენას არ ახდენს.

კვლევაში EUREKA სარწმუნო გაუმჯობესება იქნა მიღწეული შდ მქონე პაციენტების ქვეჯგუფში (146). ქვინაპრილის მიღების შემდეგ პაციენტების 65%

აღნიშნათ დაწ < 85მმ.ვრ.სვ., 24% - საწ < 135მმ.ვრ.სვ. და 19% - აწ < 135/80მმ.ვრ.სვ. მსგავსი შედეგები იქნა მიღებული კვლევაში – ASCEND.

კვლევაში *И.Е Чазова* ქვინაპრილის ანტიჰიპერტენზულ ეფექტთან ერთად შეისწავლეს ამ პრეპარატის გავლენა ნახშირწყლოვან, ლიპიდურ ცვლასა და მპ მოკარდიუმის ჰიპერტოფიაზე პაციენტებში, რომელთაც აწ-თან ერთად ჰქონდათ შდ ტიპი 2. ქვინაპრილით მკურნალობის ფონზე სარწმუნოდ დაქვეითდა როგორც ს.ა.წ, ასევე დ.ა.წ. ამავე დროს ადგილი ჰქონდა ინსულინის მიმართ მგრძნობელობის გაზრდას, ნახშირწყლებისა და ლიპიდების მეტაბოლიზმის მაჩვენებლების გაუმჯობესებას. გვარდა ამისა, ქვინაპრილის ფონზე - მეტაბოლურ და ჰიპოტენზიურ ეფექტებთან ერთად მპ მოკარდიუმის ჰიპერტოფიის შემცირების შედეგად შდ ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში (162).

კვლევაში ЭКО მიღებულმა შედეგებმა გვიჩვენეს, რომ შდ ტიპი 2-ის მქონე მწველ პაციენტებში ქვინაპრილის ზემოქმედებით ნახშირწყლოვანი და ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლების სარწმუნო გაუმჯობესებას აქვს ადგილი . გარდა ამისა, ჩატარებული კვლევების მონაცემების მიხედვით მწველ პაციენტებში ქვინაპრილის ზემოქმედებით ჰიპერტენზიის სარწმუნო დაქვეითება ხდება (123). ასეთი პოზიტიური შედეგი ქვინაპრილით თერაპიის ფონზე ენდოთელიუმის ფუნქციის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესებით აიხსნება.

ამრიგად, შდ ტიპი 2-ის დროს ენდოთელიუმის დისფუნქციის თერაპიის ყველაზე ეფექტურ საშუალებებს წარმოადგენს აფ ინჰიბიტორები, რომელთა უპირატესობა დაკავშირებულია არა იმდენად Ag II სინთეზის შემცირებასთან, რამდენადაც ბრადიკინინის დაშლის შენელებასა და ენდოთელიუმის რეცეპტორული აპარატის ფუნქციის აღდგენასთან. აფ ინჰიბიტორებს შორის ყველაზე ეფექტურია ის პრეპარატები, რომელთაც ქსოვილოვან რაას-თან დიდი მსგავსება გააჩნიათ. ენოთელიუმის დისფუნქციის მკურნალობაში არჩევითი პრეპარატი შეიძლება იყოს ქვინაპრილი, რომელსაც ქსოვილოვან აფ-თან მსგავსება ყველაზე მეტად აქვს გამოხატული სხვა აფ ინჰიბიტორებს შორის. ამავე დროს ეს პრეპარატი ხელსაყრელ გავლენას ახდენს ნახშირწყლოვან და ლიპიდურ ცვლაზე.

თავი II

კვლევის დიზაინი და მეთოდები

ნაშრომს საფუძვლად უდევს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტების გამოკვლევის შედეგად მიღებული მონაცემები, რომლებიც გადიოდნენ სტაციონარულ და ამბულატორიულ მკურნალობას თერაპიის ეროვნულ ცენტრის კარდიომიოპათიებისა და გულის იშემიური დაავადების განყოფილებაში 2004-2006 წლებში. ჩვენს მიერ გამოკვლეული იქნა 75 ავადმყოფი. მათ შორის 35 ქალი და 40 მამაკაცი, ასაკით 37 წლიდან 79 წლამდე.

დადებით სასელექციო კრიტერიუმს წარმოადგენდა პაციენტები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით.

გამორიცხვის კრიტერიუმები იყო:

- გულის უკმარისობა;
- არტერიული ჰიპერტენზია II-III სტადია (WHO-ISH 1999);
- მიოკარდიუმის ინფარქტი;
- თირკმლის უკმარისობის ის შემთხვევები, როცა კრეატინინის კლირენსი < 95 მლ/წთ;
- სისხლის სპლაზმაში ფერმენტების: ალანინამინოტრანსფერაზ-ის (ალტ), ასპარტატამინოტრანსფერაზის (ასტ) და გამა-გლუტამინტრანსფერაზის (გგტ) აქტივობის 3-4-ჯერადი მომატება;
- საერთო ქოლესტერინი > 250 მგ/დლ, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდები > 150 მგ/დლ

აღნიშნული კრიტერიუმები დააკმაყოფილა 62-მა პაციენტმა.

შაქრიანი დიაბეტის საშუალო ხანგრძლივობა შეადგენდა 8,6±6,3 წელს. შაქრიანი დიაბეტის მკურნალობა ტარდებოდა პერორალური მედიკამენტებით: გლიბენკლამიდით, მეტფორმინ ჰიდროქლორიდით, გლიკლაზიდით, გლიმეპერიდით.

კვლევა იყო ღია ტიპის, არარანდომიზებული.

ქვინაპრილის (აკუპრო, ფირმა pfizer Inc, აშშ) დღიური დოზა შეადგენდა 40მგ.

პაციენტებს მკურნალობის დაწყებამდე ორი კვირით ადრე უწყდებოდათ ნიტრატის, შარდმდენების და კალციუმის ანტაგონისტების მიღება, სტატინების კი – 1 თვით ადრე. საჭიროების შემთხვევაში ენიშნებოდათ β-ბლოკერი, ნებილეტის გარდა.

კვლევაში მონაწილე პაციენტები დავყავით:

1. სქესის მიხედვით – მათ შორის იყო 30 ქალი (საშ. ასაკი $59,2 \pm 7.1$ წელი) და 32 მამაკაცი (საშ. ასაკი $59,3 \pm 9,4$ წელი);
2. ასაკის მიხედვით – მათ შორის იყო 60 წელზე ნაკლები ასაკის 34 პაციენტი და 60 წლისა და უფრო ხანდაზმული 28 პაციენტი.
3. არტერიული წნევის მაჩვენებლების მიხედვით.

თითოეულ ჯგუფში შევისწავლეთ არტერიული წნევა (აწ), გლუკოზა უზმოზე და ჭამის შემდეგ, გლიკოჰემოგლობინი, ლიპიდური ცვლა, მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია, NO-ს, პაი-1-ის კონცენტრაცია სისხლის შრატში, ალბუმინის შემცველობა დღე-ღამის შარდში, მიოკარდიუმის პერფუზია, თვალის ფსკერი.

ზემოთაღნიშნულ 62 კაციან ჯგუფში კვლევის დაწყებამდე იყო შემდეგი მაჩვენებლები:

საშ. სისტოლური წნევა $141,0 \pm 14,1$ მმ.ვწ.სვ; საშ. დიასტოლური წნევა $84,0 \pm 6,4$ მმ.ვწ.სვ, გლუკოზა უზ. $127,6 \pm 19,2$ მგ/დლ, გლუკოზა ჭამის შემდეგ $143,3 \pm 24,9$ მგ/დლ, საერთო ქოლესტერინი (სქ) – $214,5 \pm 22,8$ მგ/დლ, მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების ქოლესტერინი (მსლქ) – $41,6 \pm 9,6$ მგ/დლ, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების ქოლესტერინი (დსლქ) – $141,8 \pm 23,9$ მგ/დლ, ტრიგლიცერიდები (ტგ) – $211,3 \pm 54,8$ მგ/დლ. მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია – $57,0 \pm 3,9$ %, სხეულის მასის ინდექსი (სმი) – $31,7 \pm 4,71$ კგ/მ².

32 პაციენტს (51,61%) ჰქონდა არტერიული ჰიპერტენზია (აჰ) I სტადია (WHO-ISH 1999) – საშ. არტ. წნევა – $153,0 \pm 5,3/87,0 \pm 5,0$ მმ.ვწ.სვ.

პაციენტებს ვიზარებდით მკურნალობის დაწყებიდან 3 და 6 თვის შემდეგ და ყოველი ვიზიტის დროს ხდებოდა ამ მაჩვენებლების კონტროლი. გგლიკემიის კონტროლს ვახდენდით გლიკოზირებული ჰემოგლობინის განსაზღვრით.

მკურნალობამდე და მკურნალობის დაწყებიდან 6 თვის შემდეგ სისხლის პლაზმაში ვზომავდით აზოტის ჟანგს (NO) და ქსოვილოვანი პლაზმინოგენის

აქტივატორის ინჰიბიტორს (პაი-1), დღე-ღამის შარდში ვიკვლევდით ალბუმინს, 11 ავადმყოფს ჩაუტარდა მიოკარდიუმის პერფუზიული სცინტიგრაფია და ყველა ავადმყოფში შესწავლილ იქნა თვალის ფსკერი.

ალბუმინის (ალბ) გაზომვა ხდებოდა იმუნოტურბიდიმეტრული მეთოდით, გაზომვის დაბალი ზღვარით (BioSystems) და შემდეგი კრიტერიუმებით: როცა

ალბ<30 მგ/24ს – პროტეინურია არ აღინიშნება,

30<ალბ<300 – აღინიშნება მიკროალბუმინურიის რანგის პროტეინურია

ალბ>300 – ადგილი აქვს მაკროალბუმინურიას.

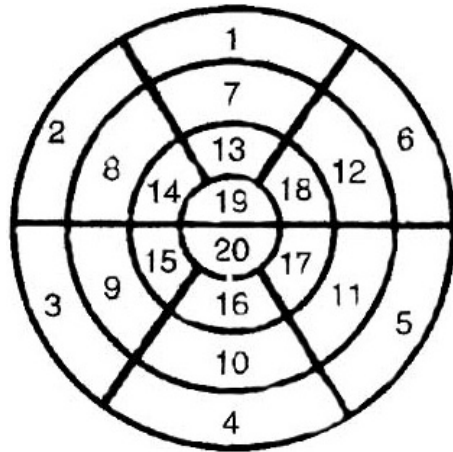
მკურნალობის დაწყებამდე დღე-ღამის შარდში ალბუმინის საშუალო მაჩვენებელი იყო $66,0 \pm 77,8$ მგ/24ს. მიკროალბუმინურია გამოვლინდა 32 შემთხვევაში (51,61%) – $114,0 \pm 83,6$ მგ/24ს.

პაი-1-ს ვზომავდით იმუნოფერმენტული მეთოდით (ELISA – Chromolize PAI-1). მკურნალობამდე პაი-1-ს საშუალო მაჩვენებლები შეადგენდა $20,5 \pm 15,0$ სერთ/მლ.

NO-ს განსაზღვრისათვის ვიღებდით ვენურ სისხლს, ვათავსებდით პოლიეთილენის 40 მმ სიგრძის მილებში, ვყინავდით თხევად აზოტში (-196 °C) და ვათავსებდით სპექტრომეტრის რეზონატორში კვარცის დიუარის გამოყენებით. კომპიუტერული პროგრამისა და თვითმწერი ხელსაწყოების საშუალებით ვიღებდით ეპრ სიგნალების ჩანაწერს ეპრ-სპექტრომეტრით P3-1307. კვლევის დაწყებამდე NO-ს საშუალო მაჩვენებლები იყო $20,5 \pm 4,3$ მმ/მგ.

მიოკარდიუმის სისხლის მიმოქცევის შესწავლა ხდებოდა ფოტონ ემისიური კომპიუტერული ტომოგრაფიით (SPECT) ქვინაპრილით მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის დაწყებიდან ექვსი თვის შემდეგ. SPECT სწარმოებდა ფირმა Siemens-ის ერთ-დეტექტორიან გამა-კამერაზე „E.cam Systems“. გამოყენებული იქნა რადიოფარმპრეპარატი (რფპ) - Tc 99m -ით მონიშნული პრეპარატი სესტამიბი. (Cardiolite, მწარმოებელი Du Pont Pharma GmbH, Homburg). კლევა ტარდებოდა ერთდღიანი პროტოკოლით – პაციენტს ერთსა და იმავე დღეს უტარდებოდა SPECT მოსვენებასა და ფიზიკური დატვირთვის პიკზე რადიოფარმპრეპარატის შეყვანის შემდეგ.

SPECT-ის ანალიზი ხდებოდა სეგმენტალური სქემის საფუძველზე (89). გამოვიყენეთ 20 სეგმენტისანი მოდელი (სურ 1.). თითოეულ სეგმენტში რფკ-ის ჩართვის შეფასება ხდებოდა 5-ქულიანი სისტემით (0 = ნორმალური; 1 = სავარაუდო; 2 = საშუალო დაქვეითება; 3 = ძლიერი დაქვეითება; 4 = ჩართვის არ არსებობა. გამოვიყენეთ პერფუზიის სამი გლობალური ინდექსი: 1. ჯამური სტრეს ქულა (SSS), რომელიც მიიღება სტრესის დროს თითოეული სეგმენტის ქულათა შეკრებით; 2. ჯამური მოსვენების ქულა (SRS),



სურათი 1.

1. წინა ბაზალური სეგმენტი
2. წინა-სეპტალური ბაზალური სეგმენტი
3. უკანა-სეპტალური ბაზალური სეგმენტი
4. უკანა ბაზალური სეგმენტი
5. უკანა-ლატერალური ბაზალური სეგმენტი
6. წინა-ლატერალური ბაზალური სეგმენტი
7. შუა წინა სეგმენტი
8. შუა წინა-სეპტალური სეგმენტი
9. შუა უკანა-სეპტალური სეგმენტი
10. შუა უკანა სეგმენტი
11. შუა უკანა-ლატერალური სეგმენტი
12. შუა წინა-ლატერალური სეგმენტი

13. წინა აპიკალური სეგმენტი
14. წინა-სებტალური აპიკალური სეგმენტი
15. უკანა-სებტალური აპიკალური სეგმენტი
16. უკანა აპიკალური სეგმენტი
17. უკანა-ლატერალური აპიკალური სეგმენტი
18. წინა-ლატერალური აპიკალური სეგმენტი
19. წინა მწვერვალი
20. უკანა მწვერვალი

რომელიც მიიღება მოსვენების დროს თითოეული სეგმენტის ქულათა შეკრებით; 3. ჯამური სხვაობის ქულა (SDS) ანუ რევერსიბელობის ჯამური ქულა, რომელიც მიიღება სტრესისა და მოსვენების დროს თითოეული სეგმენტის ქულათა სხვაობის შეკრებით.

SPECT სცინტიგრაფიით რადიოფარმპრეპარატის (რფპ) დისტრიბუციის დარღვევას ადგილი ჰქონდა იმ შემთხვევაში თუ ორ ან მეტ სეგმენტში სეგმენტალური ქულა იყო ≥ 2 . როდესაც ჯამური სტრესს ქულა (SSS) 4-ზე ნაკლებია, მიოკარდიუმის პერფუზიის დარღვევას ადგილი არ აქვს, როცა $4 < SSS < 8$, მაშინ მიოკარდიუმის პერფუზია სუსტად არის დარღვეული, ხოლო იმ შემთხვევაში, როცა $SSS > 8$, მაშინ მიოკარდიუმის პერფუზია ძლიერ არის დარღვეული. ჯამური სხვაობის ქულა ანუ რევერსიბელობის ჯამური ქულა მიოკარდიუმის იშემიის მაჩვენებელია: როცა $0 < SDS < 1$ მიოკარდიუმის იშემიას ადგილი არ აქვს, იმ შემთხვევაში კი როცა $2 < SDS < 4$ მიოკარდიუმის იშემია სუსტად არის გამოხატული და მიოკარდიუმის ზომიერი ან ძლიერი იშემიის დროს $SDS > 4$.

კვლევის დასაწყისში ყველა პაციენტში გამოვლინდა მიოკარდიუმის პერფუზიის დარღვევა. მიოკარდიუმის პერფუზიული სცინტიგრაფიის მაჩვენებლები მოსვენებით მდგომარეობაში SRS საშ. იყო 10,45, ფიზიკური დატვირთვის დროს SSS საშ. – 9,73.

თვალის ფსკერის შესწავლა ხდებოდა ოფთალმოსკოპიით. 16 (25,8%) პაციენტს აღენიშნა დიაბეტური რეტინოპათია, მათ შორის 10 (62,5%) – დიაბეტური რეტინოპათიის I სტადია; 6(37,5%) – დიაბეტური რეტინოპათიის II სტადია, ხოლო 44

შემთხვევაში (70,9%) ჰიპერტონული ანგიოპათია – 30 (68,2%) – ჰიპერტონული რეტინოპათიის I სტადია; 14 (31,8%) – ჰიპერტონული რეტინოპათიის II სტადია

პაციენტების მონაცემები შეტანილ იქნა Microsoft Office-ის პროგრამა Excel-ის მონაცემთა ბაზაში. მონაცემთა დამუშავება მოხდა სტატისტიკური პროგრამა MINITAB 11.12 for Windows-ში. მასალა სტატისტიკურად დამუშავებულია აღწერილობითი და ანალიტიკური სტატისტიკური მეთოდებით, ხდებოდა ცვლადი სიდიდეების საშუალო და სტანდარტული გადახრის მაჩვენებლების გამოანგარიშება. რიცხობრივ მონაცემთა შორის განსხვავება დგინდებოდა Plიდიდის შეფასებით. გამოიყენეთ Basic Statistics-ის მეთოდები: Descriptive statistics, One sample t-test (Confidence Intervals for the mean), Pearson product moment correlation coefficient და ANOVA-ს მეთოდი One-way analysis of variance და მან-უიტნის მეთოდით მცირე და არათანაბარი ჯგუფებისთვის.

თავი III

კლინიკური კვლევის შედეგები

3.1 ქვინაპრილის გავლენა აზოტის ჟანგის მაჩვენებლებზე შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

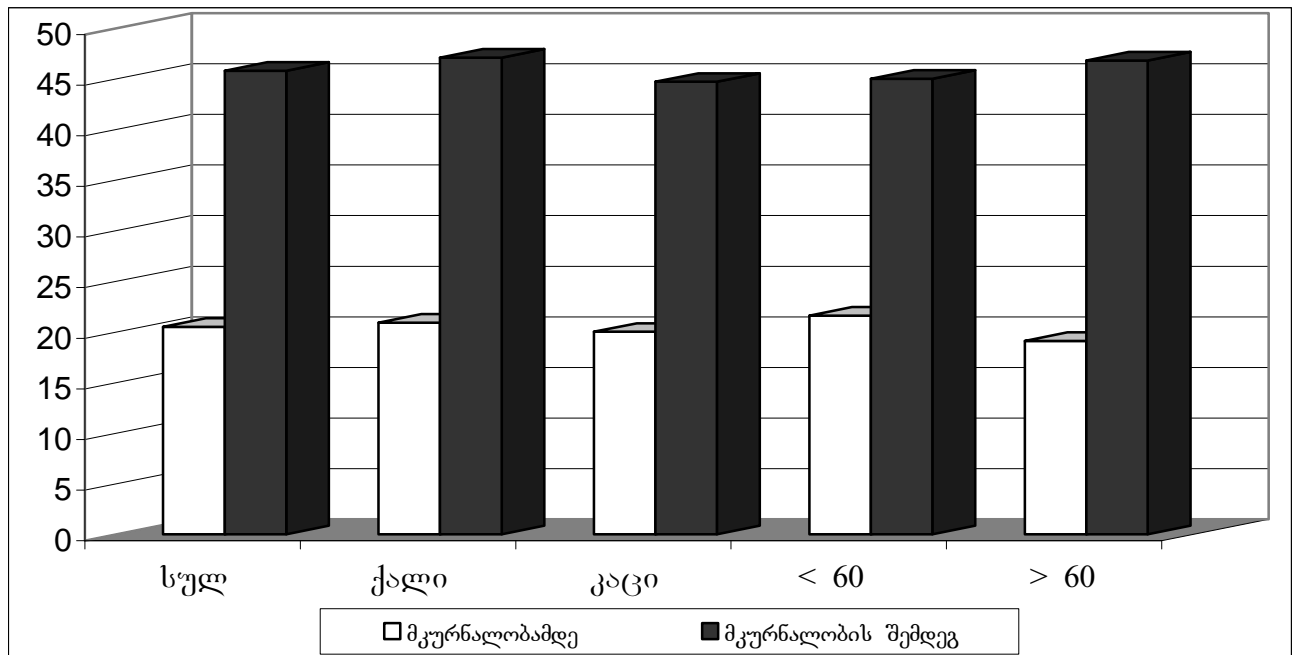
მკურნალობის დასაწყისში NO მაჩვენებლები ყველა პაციენტში მნიშვნელოვნად იყო დაქვეითებული. ქვინაპრილით მკურნალობის შემდეგ NO მაჩვენებლებმა მოიმატა, რაც სტატისტიკურად სარწმუნო იყო (ცხ. 1).

ცხრილი 1: NO მაჩვენებლები ქვინაპრილით მკურნალობამდე და მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ

ჯგუფი	No	NO მმ/მგ		
		მკურნალობამდე	მკურნალობის შემდეგ	P
სულ	62	20.5±4.3	45.8±14.9	0.000
ქალი	30	20.9±4.1	47.1±15.3	0.000
კაცი	32	20.0±4.6	44.7±14.6	0.000
< 60	34	20.6±4.2	45.0±13.1	0.000
≥ 60	28	19.1±4.2	46.8±17.0	0.000

მკურნალობის დაწყებიდან 6 თვის შემდეგ NO საშუალო კონცენტრაციამ ძირითად ჯგუფში მოიმატა 25-ით (საწყისი საშ. კონცენტრაცია 20.5±4.3 მმ/მგ, 6 თვის შემდეგ 45.8±14.9 მმ/მგ), მათ შორის ქალებში 26-ით (საწყისი საშ. კონცენტრაცია 20.9±4.1 მმ/მგ, 6 თვის შემდეგ 47.1±15.3 მმ/მგ), კაცებში 25-ით (საწყისი საშ. კონცენტრაცია 20.0±4.6 მმ/მგ, 6 თვის შემდეგ 44.7±14.6 მმ/მგ), 60 წელზე ნაკლები ასაკის პირებში 23-ით (საწყისი საშ. კონცენტრაცია 22.0±4.2მმ/მგ , 6 თვის შემდეგ 45.0±13.1 მმ/მგ), 60 წელზე მეტი ასაკის პირებში კი – 28-ით (საწყისი საშ. კონცენტრაცია 19.0±4.2 მმ/მგ, 6 თვის შემდეგ 47.0±17.2 მმ/მგ) (დიაგრამა 1.). ქვინაპრილით მკურნალობის ფონზეNNO კონცენტრაციამ დაახლოებით 2-ჯერ მოიმატა ყველა ჯგუფში.

დიაგრამა 1. NO-ს მაჩვენებლები ქვინაპრილით მკურნალობამდე და მკურნალობის დაწყებიდან 6 თვის შემდეგ.



ქვინაპრილით მკურნალობამდე და მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ და NO-ს მაჩვენებლები შევისწავლეთ აგრეთვე ჰიპერტენზიისა და ნორმალური არტერიული წნევის მქონე პაციენტებში. მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ NO-ს საშუალო კონცენტრაციამ ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტების ჯგუფში მოიმატა 26-ით (საწყისი საშ. კონცენტრაცია 20.20 ± 4.32 მმ/მგ, 6 თვის შემდეგ 45.4 ± 16.6 მმ/მგ), ხოლო ნორმოტენზიის მქონე პაციენტების ჯგუფში 25-ით (საწყისი საშ. კონცენტრაცია 20.7 ± 4.4 მმ/მგ, 6 თვის შემდეგ 46.2 ± 13.3 მმ/მგ) პაციენტების ამ ჯგუფებშიც NO კონცენტრაცია დაახლოებით 2-ჯერ გაიზარდა. ცხადია, ყველა ჯგუფში NO-ს მომატება იყო სტატისტიკურად სარწმუნო (ცხ. 2).

ცხრილი 2. N NO მაჩვენებლები ნორმოტენზიურ და არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში

ჯგუფი	No	NO Mმმ/მგ		
		მკურნალობამდე	მკურნალობის შემდეგ	P
სულ	62	20.5±4.3	45.8±14.9	0.000
პაციენტები ნორმოტენზიით	30	20.2±4.32	45.4±16.6	0.000
პაციენტები ჰიპერტენზიით	32	20.7±4.4	46.2±13.3	0.000

3.2 ქვინაპრილის გავლენა პაი-1 მაჩვენებლებზე შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

ქვინაპრილით მკურნალობის დაწყებამდე პაი-1 მაჩვენებლები ყველა პაციენტში მომატებული იყო, თუმცა 60 წელზე მეტი ასაკის მქონე პაციენტების ჯგუფში პაი-1 სხვა ჯგუფებთან შედარებით უფრო ნაკლებად იყო მომატებული. ქვინაპრილით მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ როგორც ძირითად ჯგუფში, ასევე კაცების, 60 წელზე ნაკლები ასაკის მქონე პაციენტების ჯგუფებში პაი-1 მაჩვენებლები შემცირდა, ქალების ჯგუფში კი პაი-1 მაჩვენებლებმა მოიმატა. 60 წელზე მეტი ასაკის მქონე პაციენტების ჯგუფში პაი-1 მაჩვენებლებს მნიშვნელოვანი ცვლილებები არ განუცდია. როგორც ძირითად ჯგუფში, ისე არც ერთ სხვა დანარჩენ ჯგუფებში პაი-1 ცვლილებები სტატისტიკურად სარწმუნო არ აღმოჩნდა (ცხ. 3).

ცხრილი 3. პაი-1 მაჩვენებლები ქვინაპრილით მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ

ჯგუფი	N	პაი-1 სერთ/მლ		
		მკურნალობამდე	მკურნალობის შემდეგ	P
სულ	62	20.5±15.0	19.4±13.5	0.68
ქალი	30	20,7±13,5	21.6±13.8	0.80
კაცი	32	20.3±16.6	17.4±13.0	0.44
< 60	34	25.5±15.7	23.5±14.0	0.56
≥ 60	28	14.4±11.8	14.5±11.1	0.96

ქვეყნაპრილით მკურნალობის შემდეგ პაციენტების ჯგუფში, რომელთაც ნორმალური არტერიული წნევა ჰქონდათ, პაი-1 საშ. მაჩვენებლები შემცირდა - $22,0\pm 14,33$ vs $16,8\pm 11,0$, არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში კი პაი-1 საშ. მაჩვენებლების მომატებას ჰქონდა ადგილი. თუმცა არც ერთ ჯგუფში აღნიშნული ეს ცვლილებები სტატისტიკურად სარწმუნო არ აღმოჩნდა (ცხ. 4)

ცხრილი 4. N პაი-1 მაჩვენებლები ნორმოტენზიურ და არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში

ჯგუფი	N	პაი-1 სერთ/მლ		
		მკურნალობამდე	მკურნალობის შემდეგ	P
სულ	62	20.5±15.0	19.4±13.5	0.68
პაციენტები ნორმოტენზიით	30	22.0±14.3	16.8±11.0	0.12
პაციენტები ჰიპერტენზიით	32	19,1±15,8	21.9±15.2	0.48

3.3 მიოკარდიუმის პერფუზია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

მიოკარდიუმის პერფუზია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში შევისწავლეთ მიოკარდიუმის პერფუზიული სცინტიგრაფიით.

PECT სცინტიგრაფიით რადიოფარმპრეპარატის დისტრიბუცია მოსვენებით მდგომარეობაში დაქვეითებული იყო ყველა პაციენტთან.

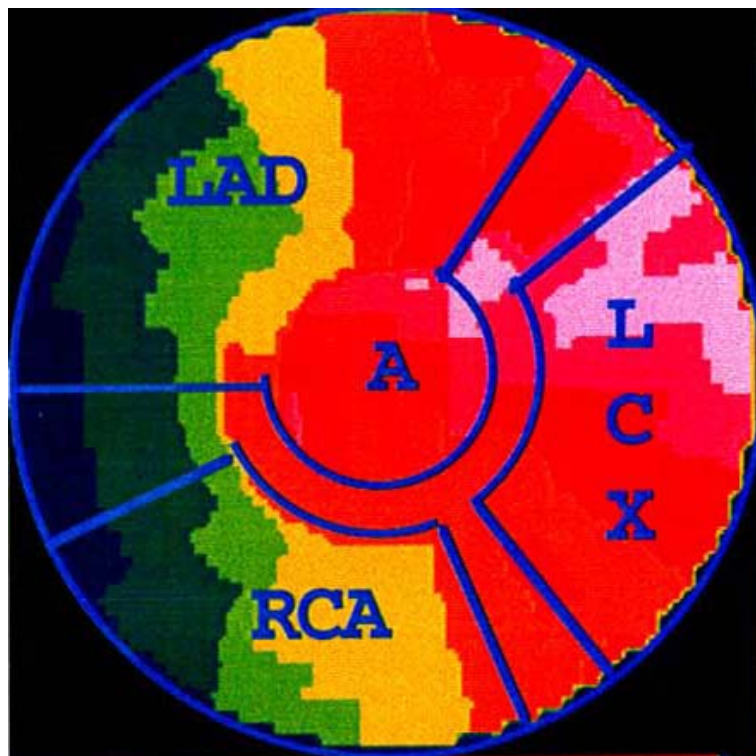
SPECT სცინტიგრაფიით რადიოფარმპრეპარატის დისტრიბუცია ფიზიკური დატვირთვის ფონზე გაუმჯობესდა თერთმეტიდან (11) ექვს (6) ექვს პაციენტში (54,5%), რომელთაც დადგენილი ჰქონდათ მხოლოდ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 (სურ. 2). მათ შორის ორ პაციენტთან მოსვენებითი **SPECT**-ის დროს რფპ-ის ჩართვა დაქვეითებული (2 ქულა) იყო ორ-ორ სეგმენტში და ფიზიკური დატვირთვის ფონზე რფპ-ის დისტრიბუცია ამ სეგმენტებში გაუმჯობესდა (ერთ შემთხვევაში გახდა 1 ქულა, მეორეში კი 0 ქულა). ამ ორ პაციენტში აგრეთვე ადგილი ჰქონდა რფპ-ის დისტრიბუციის სავარაუდო დარღვევას (1 ქულა): ერთ პაციენტში – ოთხ სეგმენტში, ხოლო მეორე პაციენტში – ათ სეგმენტში. ფიზიკური დატვირთვის დროს პირველ პაციენტთან ზემოთ აღნიშნულ ოთხ სეგმენტში რფპ-ის ჩართვა არ შეცვლილა ანუ ეს სეგმენტები იყო ფიქსირებული და პერფუზიის ინდექსები ამ შემთხვევაში შესაბამისად იყო: ჯამური მოსვენების ქულა **SRS = 8** და ჯამური სტრეს ქულა **SSS = 6**. მეორე პაციენტთან სტრეს **SPECT**-ის დროს ათი სეგმენტიდან ექვს სეგმენტში რფპ-ის ჩართვა გაუმჯობესდა (0 ქულა), ოთხ სეგმენტში კი რფპ-ის დისტრიბუცია არ შეცვლილა და **SRS = 14** და **SSS = 4**.

ერთ პაციენტთან მოსვენებით მდგომარეობაში რფპ-ის ჩართვა სამ სეგმენტში იყო დაქვეითებული (2 ქულა), მაგრამ სტრესის ფონზე სამივე სეგმენტში რფპ-ის დისტრიბუცია გაუმჯობესდა და შეადგინა 1 ქულა. ამასთან ამ პაციენტში მოსვენებითი **SPECT**-ის დროს რფპ-ის ჩართვის სავარაუდო დაქვეითებას ადგილი ჰქონდა ხუთ სეგმენტში; სტრესის დროს ხუთივე სეგმენტში რფპ-ის დისტრიბუცია ფიქსირებული იყო და კიდევ ერთ სეგმენტში რფპ-ის ჩართვა ერთი ქულით შეფასდა; ამ შემთხვევაში **SRS = 11** და **SSS = 8**.

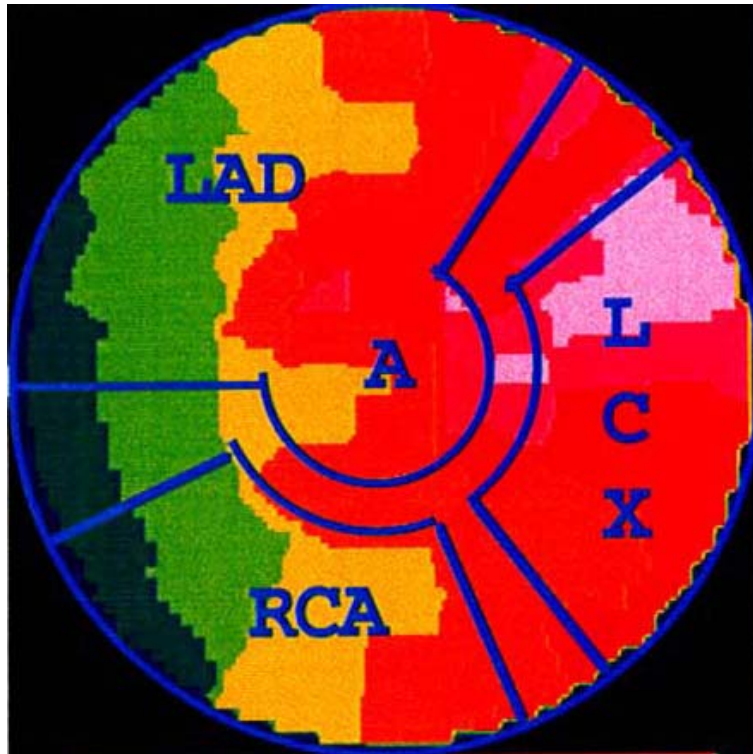
ზემოთ აღნიშნული 6 პაციენტიდან სამ პაციენტში მოსვენებითი **SPECT**-ით გამოვლინდა რფპ-ის დისტრიბუციის სავარაუდო დარღვევა (1 ქულა): ერთ შემთხვევაში შვიდ სეგმენტში, მეორე შემთხვევაში – ექვს სეგმენტში მესამე პაციენტში – 5 სეგმენტში. ფიზიკური დატვირთვის ფონზე შვიდი სეგმენტიდან ორში რფპ-ის ჩართვა

ნორმალური გახდა (0 ქულა), ხუთში კი არ შეცვლილა და კიდევ ერთ სეგმენტში რფპ-ის დისტრიბუცია გახდა სავარაუდო – **SRS= 7** და **SSS = 6**; მეორე პაციენტთან ექვსი სეგმენტიდან ოთხში რფპ-ის ჩართვა 0

ქულით შეფასდა, ორი აღმოჩნდა ფიქსირებული და დამატებით სამ სეგმენტში რფპ-ის დისტრიბუცია სავარაუდო გახდა: **SRS = 7** და **SSS = 6**; მესამე შემთხვევაში კი ხუთი სეგმენტიდან ორში რფპ-ის ჩართვა შეადგენდა 0 ქულას და ორი სეგმენტი იყო ფიქსირებული – **SRS = 4** და **SSS = 3**.



მოსვენებით მდგომარეობაში

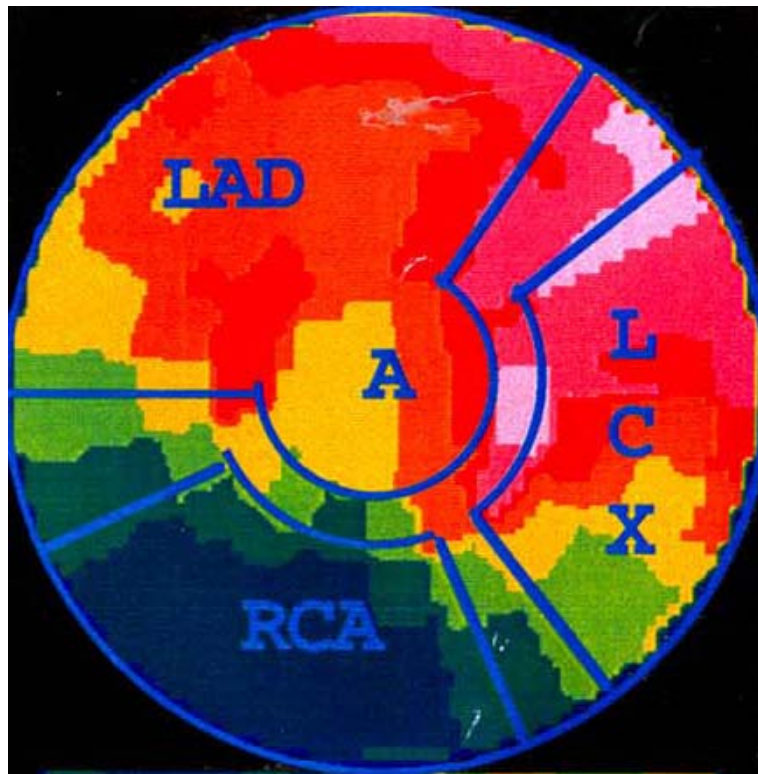


ფიზიკური დატვირთვის დროს
სურათი 2.

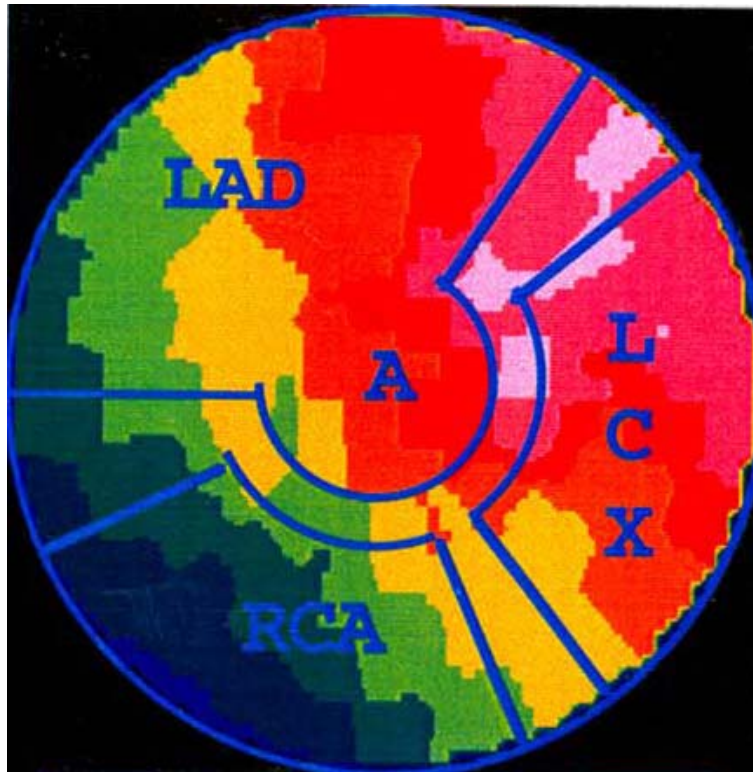
ერთ პაციენტთან ფიზიკური დატვირთვის დროს რფკ-ის ჩართვა არ შეცვლილა (სურ. 3). კერძოდ, მოსვენებით მდგომარეობაში რფკ-ის დისტრიბუცია საშუალოდ დაქვეითებული იყო სამ სეგმენტში, ხოლო სამ სეგმენტში რფკ-ის ჩართვის სავარაუდო დაქვეითებას ჰქონდა ადგილი და ფიზიკური დატვირთვის დროს ეს სურათი არ შეცვლილა – $SRS = 9$ და $SSS = 9$.

სცინტიგრაფიით რფკ-ის დისტრიბუცია ფიზიკური დატვირთვის დროს გაუარესდა ოთხ (4) პაციენტში (სურ. 4) და მივიღეთ შემდეგი სურათი: ერთ პაციენტში რფკ-ის დისტრიბუცია მოსვენებით მდგომარეობაში 2 ქულით შეფასდა სამ (3) სეგმენტში და ასევე სამ სეგმენტში აღინიშნა რფკ-ის ჩართვის სავარაუდო დარღვევა (1 ქულა). ამასთან ფიზიკური დატვირთვის ფონზე პირველი სამი სეგმენტიდან ორში რფკ-ის დისტრიბუციის სავარაუდო დარღვევას ჰქონდა ადგილი, ერთი კი ფიქსირებული აღმოჩნდა, მეორე სამი სეგმენტიდან ერთში რფკ-ის ჩართვა არ შეცვლილა, ხოლო ორში საშუალოდ დაირღვა (2 ქულა); გარდა ამისა კიდევ ოთხ სეგმენტში გამოვლინდა რფკ-ის ჩართვის სავარაუდო დარღვევა და შესაბამისად $SRS = 9$ და $SSS = 14$, ხოლო $SDS = 5$.

მეორე პაციენტს მოსვენებით მდგომარეობაში რფკ-ის დისტრიბუციის სავარაუდო დარღვევა აღენიშნა ხუთ სეგმენტში, რომელთაგან ოთხ სეგმენტში სტრესის ფონზე რფკ-ის ჩართვა საშუალოდ (2 ქულა) დაქვეითდა, ხოლო ერთ სეგმენტში ზომიერად (3 ქულა); ამავე დროს რფკ-ის ჩართვის სავარაუდო დარღვევა აღინიშნა



მოსვენებით მდგომარეობაში



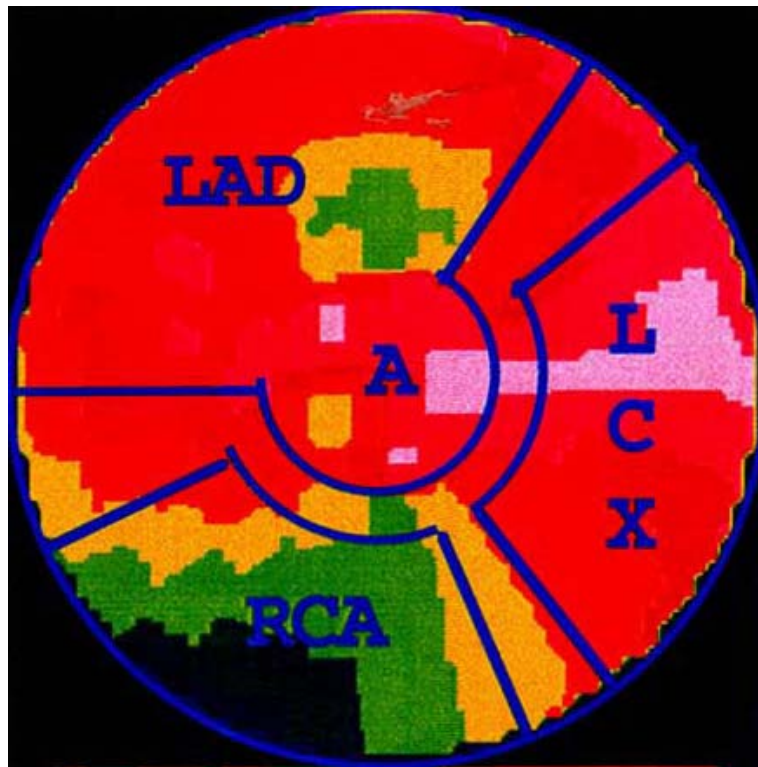
ფიზიკური დატვირთვის დროს

სურათი 3.

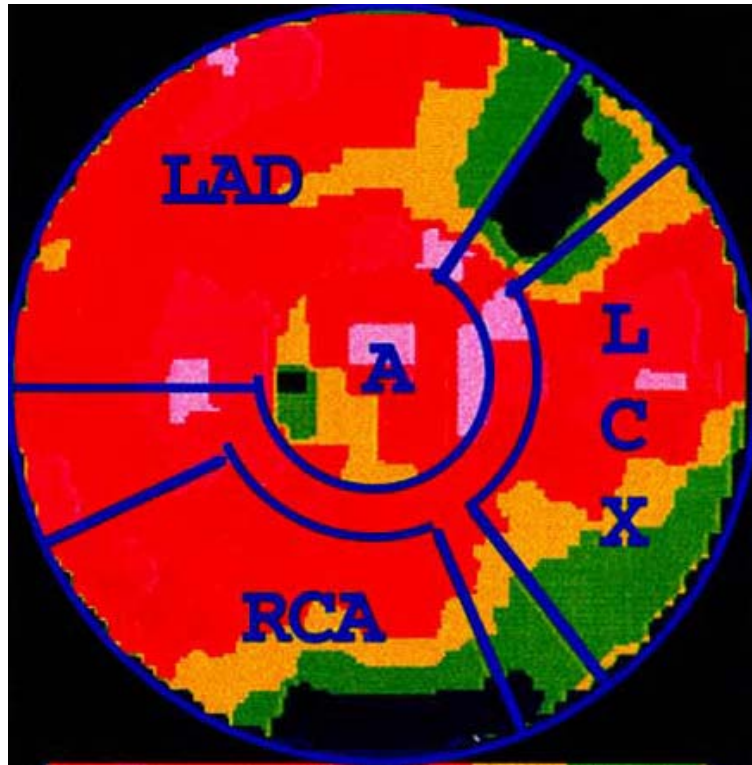
კიდევ ოთხ სეგმენტში და $SRS = 5$, $SSS = 15$, $SDS = 10$; მესამე შემთხვევაში მოსვენების SPECT-ით რფპ-ის ჩართვის სავარაუდო დარღვევას ადგილი ჰქონდა ოთხ სეგმენტში, რომელთაგან თითო სეგმენტში სტრესის ფონზე რფპ-ის ჩართვა საშუალოდ (2 ქულა) და ზომიერად (3 ქულა) დაქვეითდა; მოსვენებით მდგომარეობაში ორ სეგმენტში რფპ-ის დისტრიბუცია საშუალოდ იყო დაქვეითებული და სტრესის დროს დროს უცვლელი დარჩა, ამავე დროს კიდევ ორ სეგმენტში გამოვლინდა რფპ-ის ჩართვის სავარაუდო დაქვეითება და $SRS = 8$, $SSS = 13$, $SDS = 5$. მეოთხე პაციენტში მოსვენებისას რფპ-ის ჩართვა სავარაუდოდ იყო დაქვეითებული ორ სეგმენტში და დარჩა უცვლელი სტრესის დროს; მოსვენებისას სამ სეგმენტში რფპ-ის ჩართვა საშუალოდ იყო დაქვეითებული და სტრესის დროს მათ შორის ორ სეგმენტში რფპ-ის ჩართვა არ შეცვლილა, ერთში კი, ისევე როგორც კიდევ სხვა სამ სეგმენტში აღინიშნა რფპ-ის ჩართვის სავარაუდო დაქვეითება, შესაბამისად, $SRS = 8$, $SSS = 10$, $SDS = 2$.

მიოკარდიუმის **SPECT** სცინტიგრაფიით რფკ-ის დისტრიბუცია ფიზიკური დატვირთვის დროს გაუმჯობესდა თერთმეტიდან ექვს პაციენტში (54,5%). შაქრიანი დიაბეტის ხანგრძლივობა პაციენტების ამ ჯგუფში 5-6 წელს შეადგენდა, გლიკემია კომპენსირებული იყო, ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლები მნიშვნელოვნად მომატებული არ ყოფილა.

ერთ პაციენტთან სტრესის დროს თითოეულ სეგმენტში რფკ-ის ჩართვა არ შეცვლილა ჯამური სტრესს ქულა $SSS = 9$, რაც პერფუზიის ზომიერ დარღვევაზე მიუთითებს. მიღებული შედეგის საფუძველზე უნდა ვიფიქროთ, რომ ეს პაციენტი მიეკუთვნება გულის იშემიური დაავადების მაღალი რისკის მქონე პაციენტების ქვეჯგუფს. ამ პაციენტს შაქრიანი დიაბეტის 5 წლიანი ანამნეზი ჰქონდა, გლუკოზა უზ.



მოსვენებით მდგომარეობაში



ფიზიკური დატვირთვის დროს

სურათი 4.

110 mg/dl, ჭ.შ.- 130 mg/dl, ლიპიდური ცვლაში მომატებულია ტრიგლიცერიდები 275 mg/dl

SPECT სცინტიგრაფიით რფკ-ის დისტრიბუცია ფიზიკური დატვირთვის დროს გაუარესდა ოთხ პაციენტში. მათ შორის სამ პაციენტში **SPECT**-ის შედეგები ზომიერი და ძლიერი იშემიის არსებობაზე მიუთითებდა. სამივე პაციენტს გიდ დადგენილი ჰქონდათ. რაც შეეხება მეოთხე პაციენტს, **SPECT**-ის შედეგები, კერძოდ, ჯამური სტრესს ქულა **SSS** = 14 პერფუზიის ძლიერ დარღვევას ნიშნავს, ხოლო რევერსიბელობის ქულა **SDS** = 5 მიოკარდიუმის ზომიერი იშემიის მაჩვენებელია. ეს ნიშნავს, რომ ამ პაციენტს II ტიპის შაქრიან დიაბეტთან ერთად აღენიშნება გულის იშემიური დაავადება, თუმცა ამ პაციენტს **SPECT**-ის ჩატარებამდე გიდ არ ჰქონდა დადგენილი და ფიზიკური დატვირთვის დროს ეკგ-ზე გიდ დამახასიათებელი ცვლილებები არ აღინიშნა. ამ შემთხვევაში შდ ხანგრძლივობა 11 წელს შეადგენდა, გლიკოზირებული ჰემოგლობინი – 6,01%, T. CHOL-210mg/dl, HDL-CHOL- 34,4mg/dl, LDL-CHOL- 153,96mg/dl, TG – 118,2mg/dl, I.A -5,1

ამრიგად, ჩატარებული კვლევით გამოვლინდა რადიოფარმპრეპარატის მიოკარდიუმში ჩართვის დარღვევა მიოკარდიუმის პერფუზიული სცინტიგრაფიით მიღებულ გამოსახულებებზე მოსვენებით მდგომარეობაშიც, რაც წვრილი სისხლძარღვების ტონუსის დარღვევით უნდა იყოს განპირობებული. ოთხ შემთხვევაში გამოვლენილ იქნა გულის კორონარული დაავადებისათვის დამახასიათებელი ცვლილებები, რაც სამ შემთხვევაში შეესაბამებოდა კორონოროგრაფიით მიღებულ მონაცემებს. მეოთხე პაციენტს **SPECT** სცინტიგრაფიის ჩატარებამდე გიდ არ ჰქონდა დადგენილი. ჩვენს კვლევაში მიოკარდიუმის პერფუზიული სცინტიგრაფიით ერთ შემთხვევაში (12,5%) დიაგნოსტირებული იქნა გულის იშემიური დაავადება პაციენტების იმ ჯგუფში, რომელთაც მხოლოდ შდ ტიპი 2 ჰქონდათ დადგენილი; გარდა ამისა, პაციენტების ამ ჯგუფში გიდ-ის განვითარების მაღალი რისკის მქონე ერთი პაციენტიც გამოვლინდა.

მიოკარდიუმის პერფუზიული სცინტიგრაფია – ფოტონ ემისიური კომპიუტერული ტომოგრაფია (**SPECT**) წარმოადგენს კვლევის მნიშვნელოვან მეთოდს, რომლის საშუალებითაც შესაძლებელია დაავადების ადრეულ ეტაპზე გიდ-ის დიაგნოსტირება და გიდ-ის მაღალი რისკის მქონე ქვეჯგუფების გამოვლენა II ტიპის შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში. შაქრიანი დიაბეტი მქონე ავადმყოფებში მაღალია იშემიის არესებობის ხარისხი, თუმცა კლინიკური სიმპტომატიკა ხშირად სახეზე არ არის. შაქრიანი დიაბეტის მქონე ავადმყოფებში რფკ დისტრიბუცია დარღვეულია არა მარტო ფიზიკური დატვირთვისას, არამედ მოსვენების მდგომარეობაშიც.

3.4 ქვინაპრილის გავლენა მიოკარდიუმის პერფუზიული

სცინტიგრაფიის მაჩვენებლებზე შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

მიოკარდიუმის პერფუზია შევისწავლეთ 11 პაციენტში, რომელთაც არტერიალური ჰიპერტენზია არ აღენიშნებოდათ.

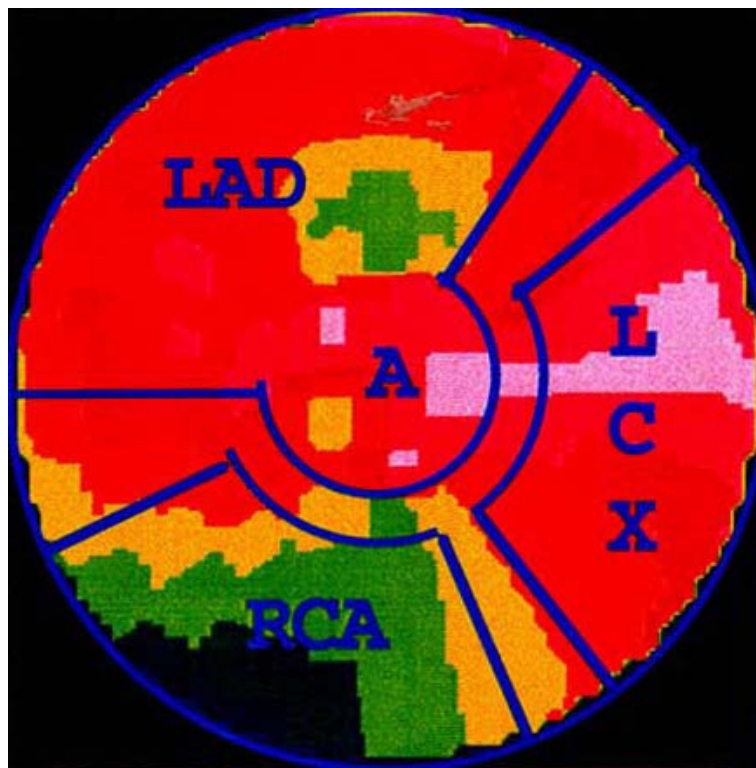
ქვინაპრილით მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ მიოკარდიუმის პერფუზია გაუმჯობესდა. მოსვენებით მდგომარეობაში გაუმჯობესებას ადგილი ჰქონდა 9 შემთხვევაში (81,8%) საშუალოდ 25-30%-ით. ქვინაპრილით მკურნალობამდე და

მკურნალობის შემდეგ მოსვენებით მდგომარეობაში მიოკარდიუმის პერფუზიის მაჩვენებლებს შორის სარწმუნო განსხვავება გამოვლინდა (ცხ. 5).

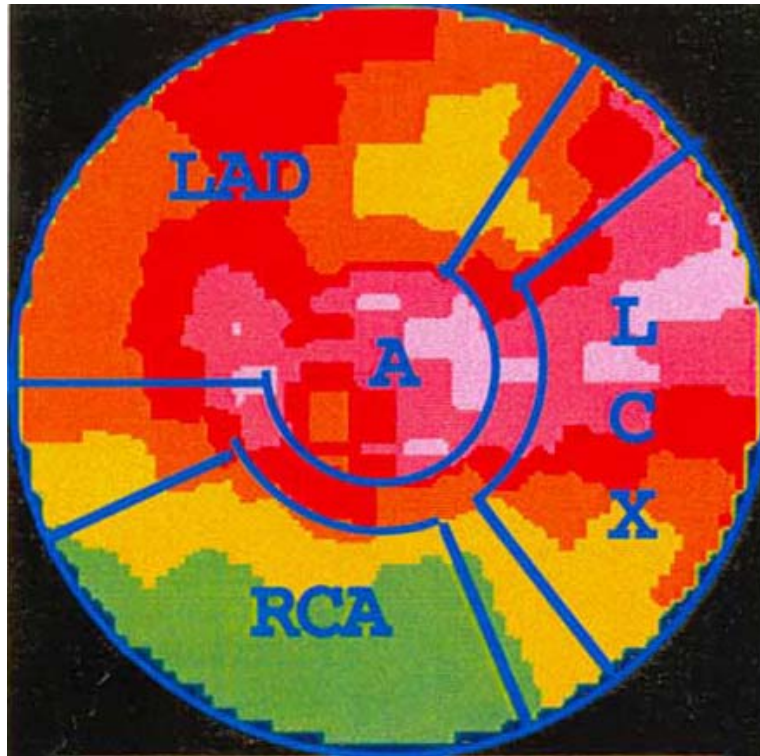
ცხრილი 5. პერფუზიის მაჩვენებლები მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ

მიოკარდიუმის პერფუზიის მაჩვენებლები	შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2		PP
	N = 11		
	მკურნალობამდე	მკურნალობის შემდეგ	
ჯამური მოსვენების ქულა SRS	11.27±3.10	6.36±4.15	0.0057
ჯამური სტრესს ქულა SSS	10.18±4.81	6.18±3.66	0.042

მათ შორის შვიდ პაციენტში (77,8%) მიოკარდიუმის პერფუზია ნორმალური გახდა, რადგანაც იმ სეგმენტებში, რომლებშიც მკურნალობამდე აღინიშნა რფპ-ის დისტრიბუციის დარღვევა ანუ სეგმენტალური ქულა იყო ≥ 2 , მკურნალობის შემდეგ სეგმენტალური ქულა გახდა <2 (სურ. 5); ორ პაციენტთან (22,2%) კი მიოკარდიუმის



ქვინაპრილით მკურნალობამდე



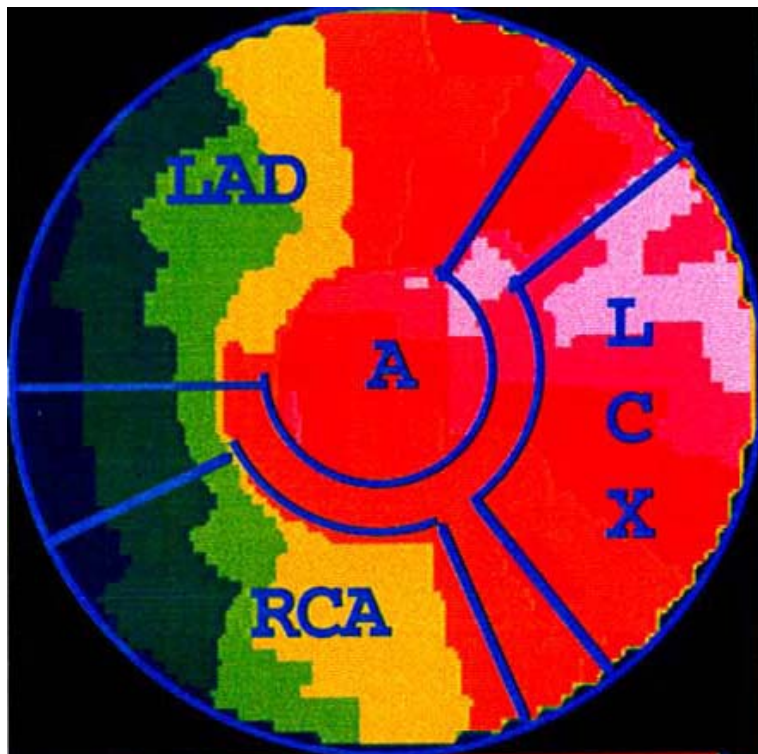
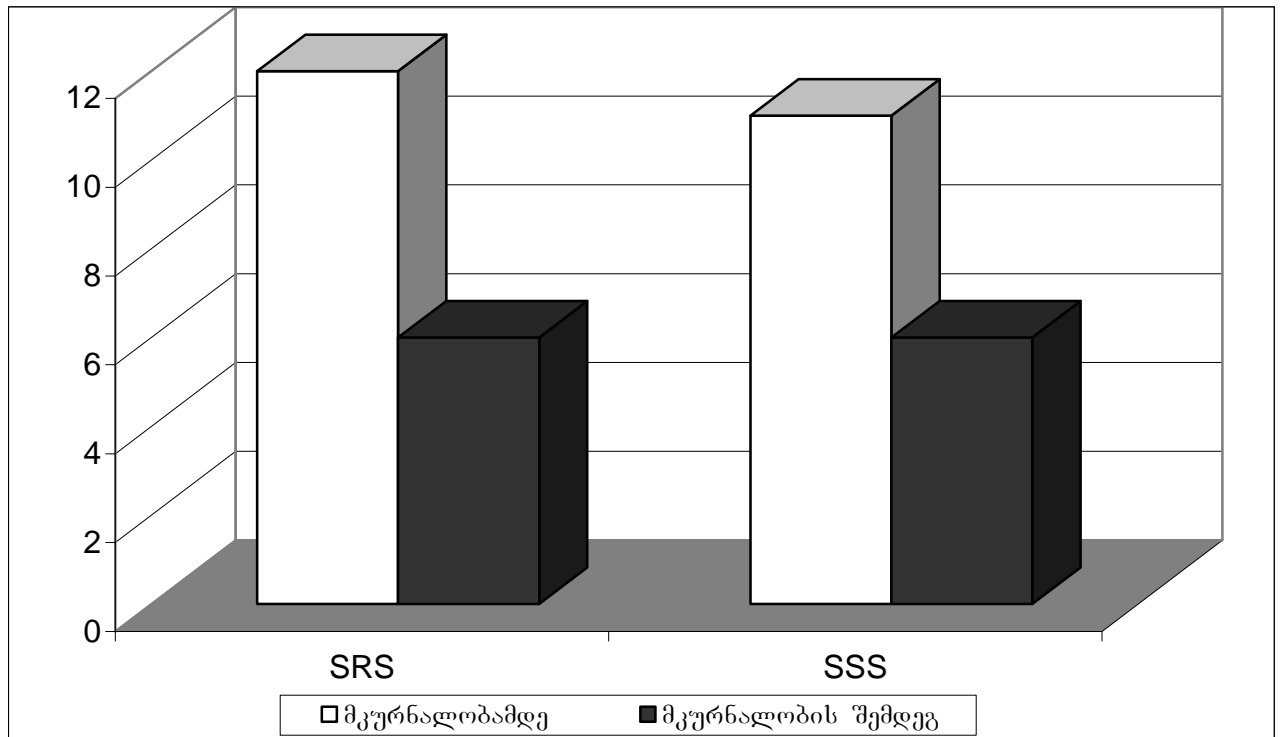
ქვინაპრილით მკურნალობის შემდეგ
სურათი 5

პერფუზიის გაუმჯობესება გამოიხატა იმ სეგმენტების რიცხვის შემცირებით, რომლებშიც მკურნალობამდე რფპ-ის ჩართვა დაქვეითებული იყო (სურ. 6). ერთ შემთხვევაში ასეთი სეგმენტების რიცხვი 50%-ით შემცირდა, ხოლო მეორე შემთხვევაში კი - 25%-ით.

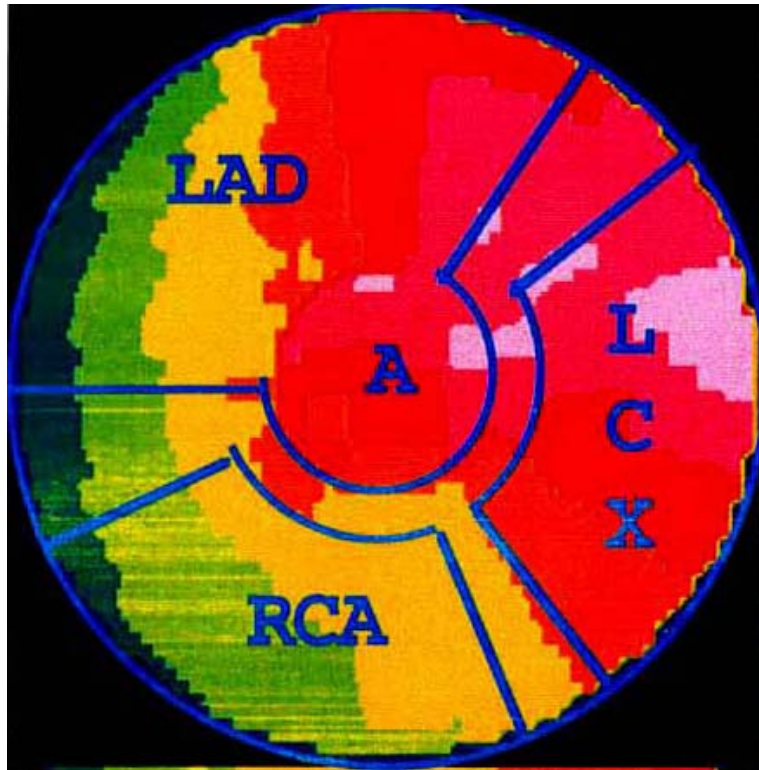
მოსვენებით მდგომარეობაში მიოკარდიუმის პერფუზია გაუარესდა ორ შემთხვევაში (18,2%) – **SRS1**საშ. – 9.5 და **SRS2**საშ. – 12.0 მკურნალობამდე თუ ორ-ორ სეგმენტში იყო რფპ-ის დისტრიბუცია დარღვეული, მკურნალობის ფონზე მთი რიცხვი სამამდე გაიზარდა (სურ. 7).

ფიზიკური დატვირთვის დროს ქვინაპრილით მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ მიოკარდიუმის პერფუზია გაუმჯობესდა 20%-ით (დიაგ. 2). მიოკარდიუმის პერფუზიული სცინტიგრაფიის მაჩვენებლების გაუმჯობესება სტატისტიკურად სარწმუნო იყო (ცხ. 5).

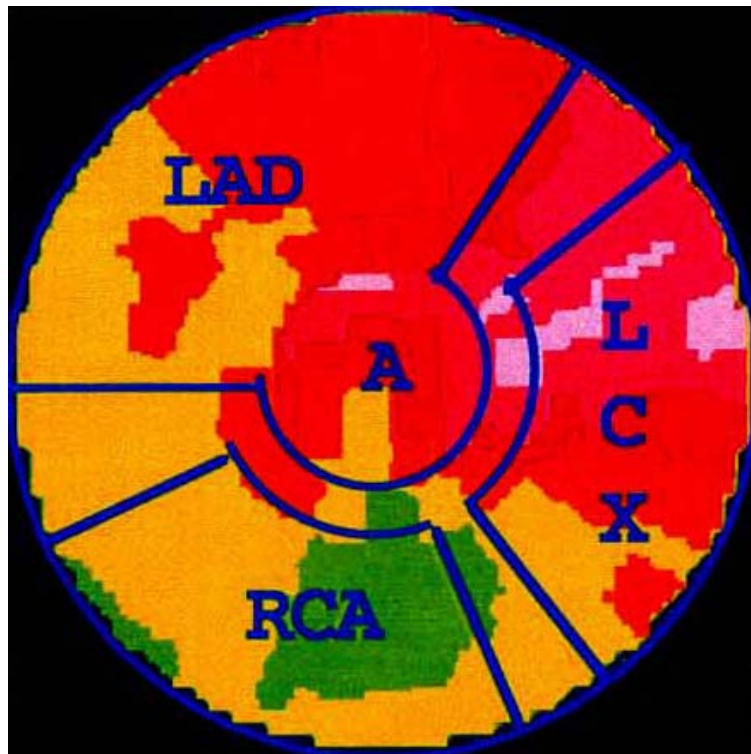
დიაგრამა 2. მიოკარდიუმის პერფუზიული სცინტიგრაფიის მაჩვენებლები



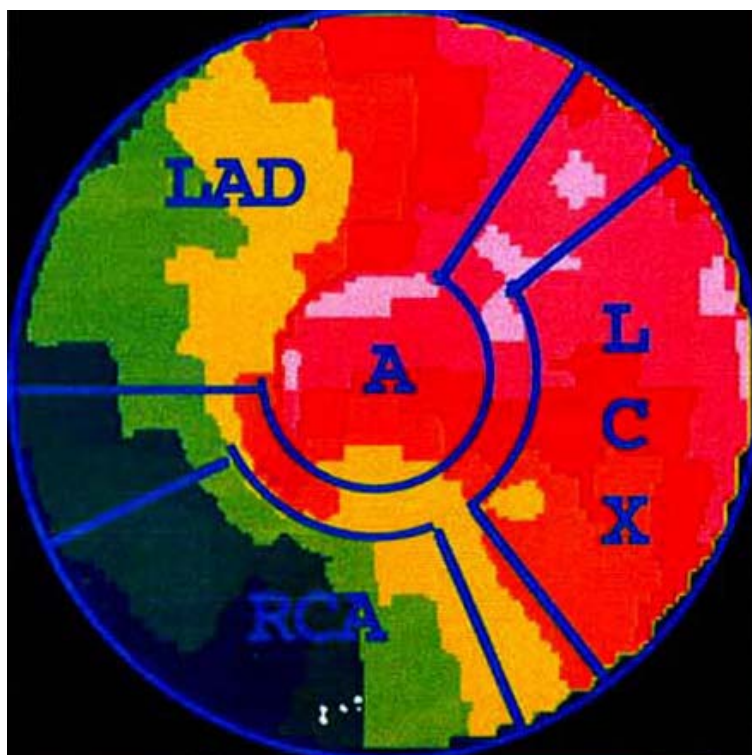
ქვინაპრილით მკურნალობამდე



ქვინაპრილით მკურნალობის შემდეგ
სურათი 6



ქვინაპრილით მკურნალობამდე

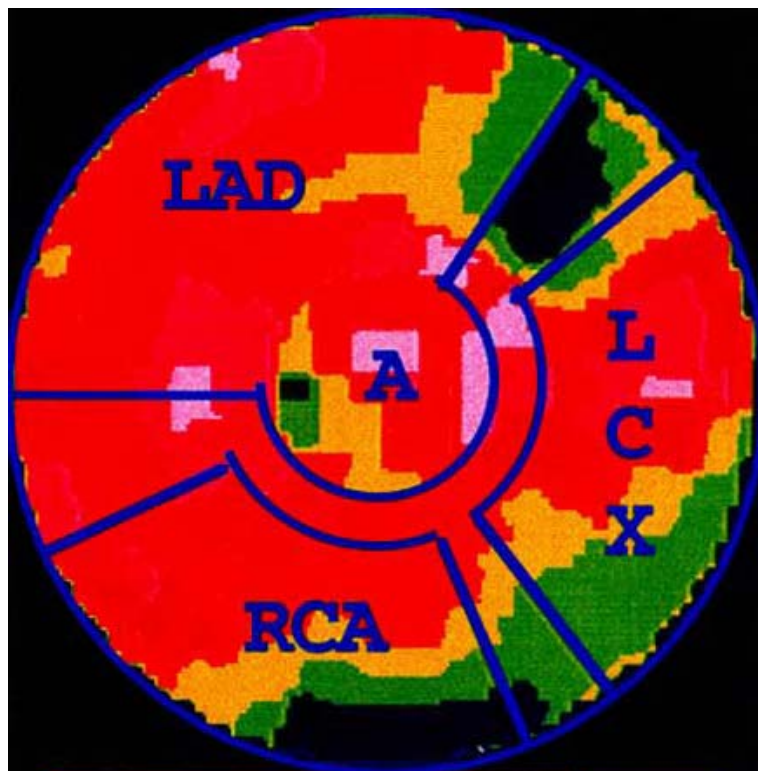


ქვინაპრილით მკურნალობის შემდეგ
სურათი 7.

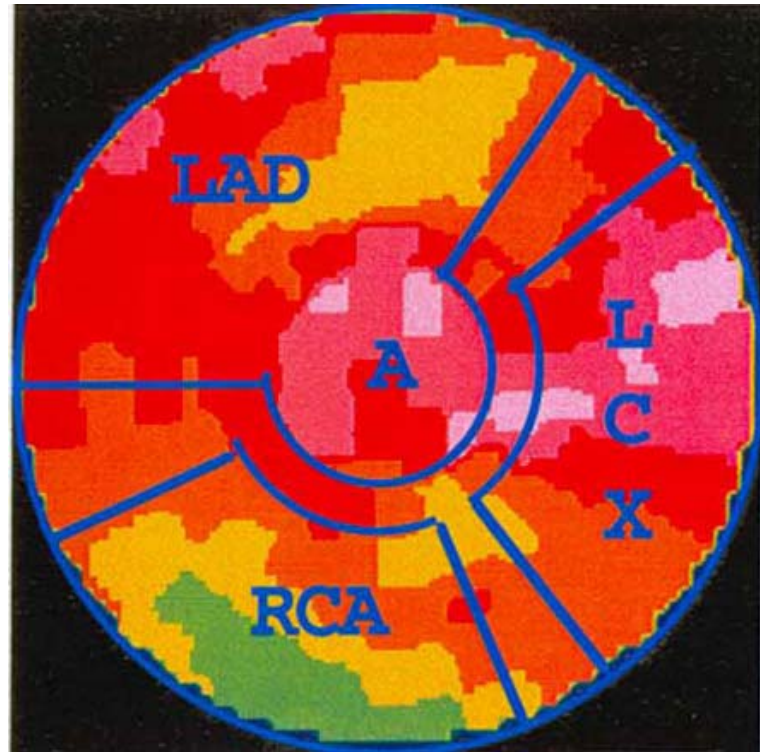
სტრეს **SPECT** სცინტიგრაფიით მიოკარდიუმის პერფუზია ცხრა შემთხვევაში (81,8%) გაუმჯობესდა – საშ. ჯამური სტრესს ქულა

SSS1საშ. – 9,18 და **SSS2**საშ. - 4,72; მათ შორის სამ პაციენტში (27.2%) პერფუზიის დარღვევა აღარ გამოვლინდა (**SSS2**<4). მკურნალობამდე ამ პაციენტებში **SSS1** იყო შესაბამისად 4, 6 და 10 (სურ. 8); დანარჩენ სამ პაციენტში კი პერფუზიის ძლიერი დარღვევა შეიცვალა სუსტი დარღვევით - **SSS1**საშ. – 11,6 და **SSS2**საშ. – 6,6 (სურ. 9); სამ პაციენტში (27,2%) პერფუზია შედარებით გაუმჯობესდა, რადგანაც პაციენტების ამ კონტიგენტში პერფუზია ისევ ძლიერ იყო დარღვეული - **SSS1**საშ. – 16,6 და **SSS2**საშ. - 9.3 (სურ. 10);

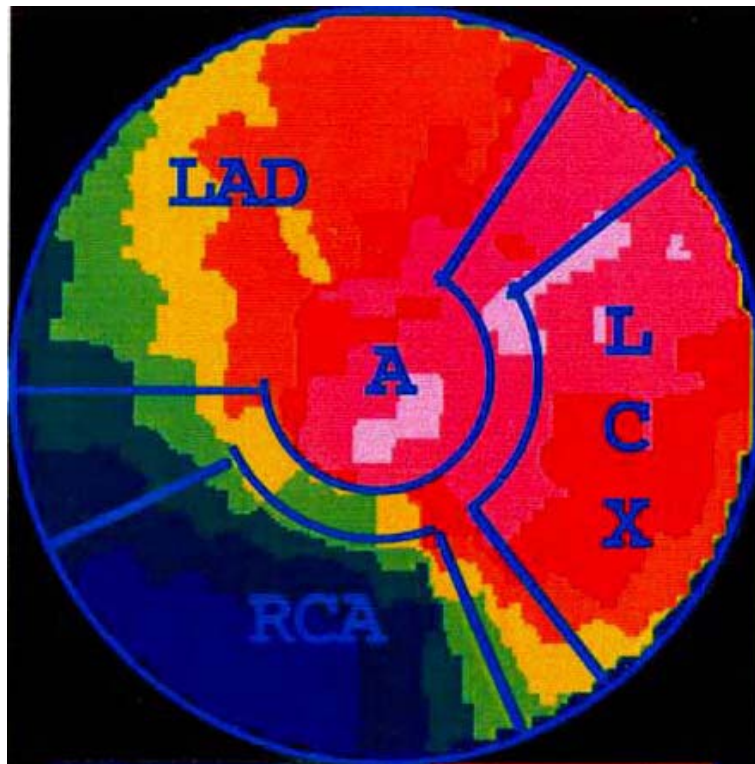
თერთმეტი პაციენტიდან (11) ორ შემთხვევაში (18.1%) რფკ-ის დისტრიბუცია გაუარესდა - **SSS1**საშ. – 5.5 და **SSS2**საშ - 8 (სურ. 11).



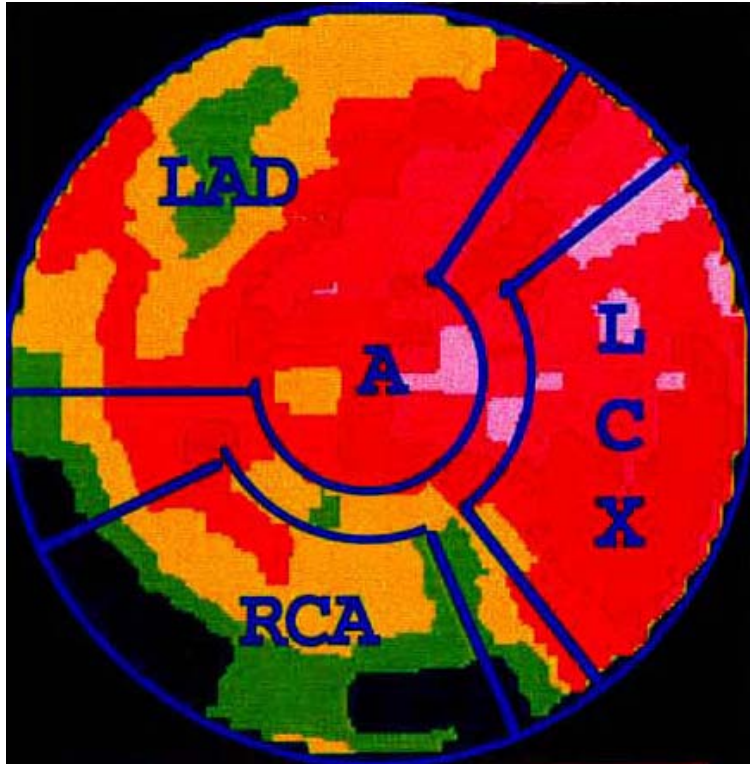
ქვინაპრილით მკურნალობამდე



ქვინაპრილით მკურნალობის შემდეგ
სურათი 8.

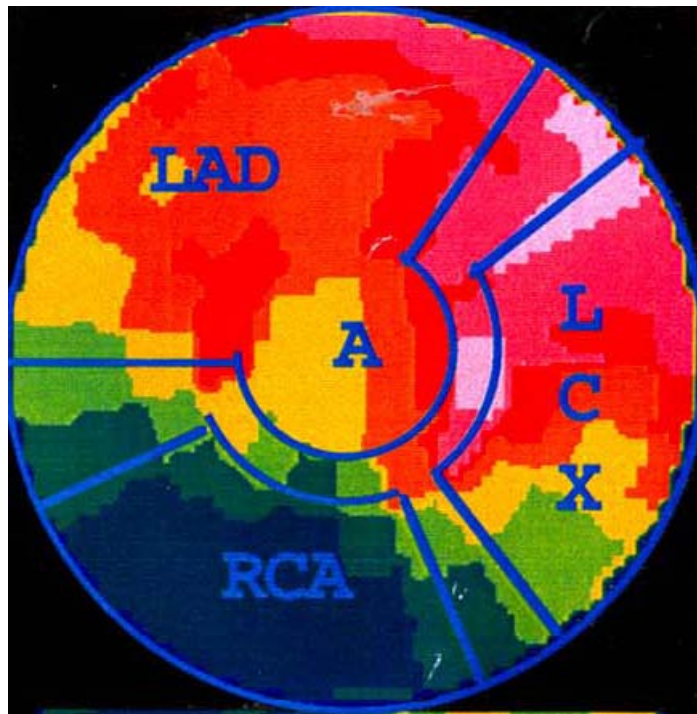


ქვინაპრილით მკურნალობამდე

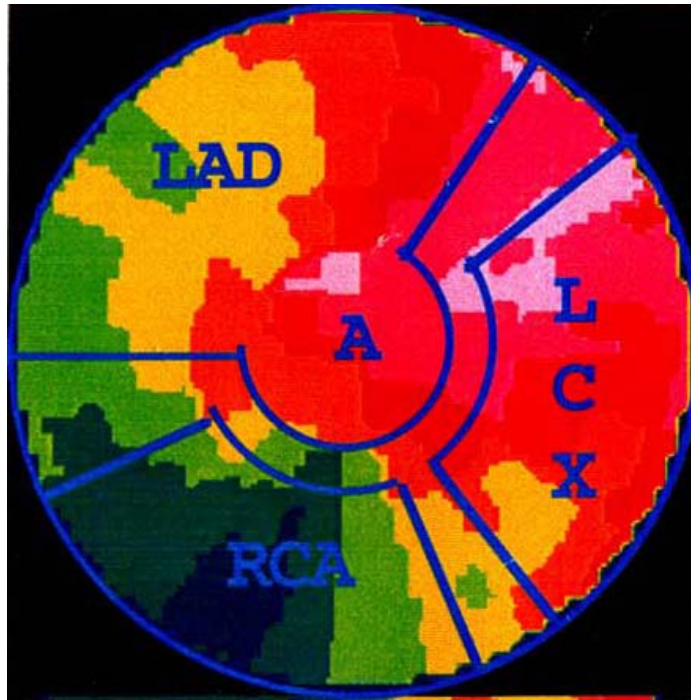


ქვინაპრილით მკურნალობის შემდეგ

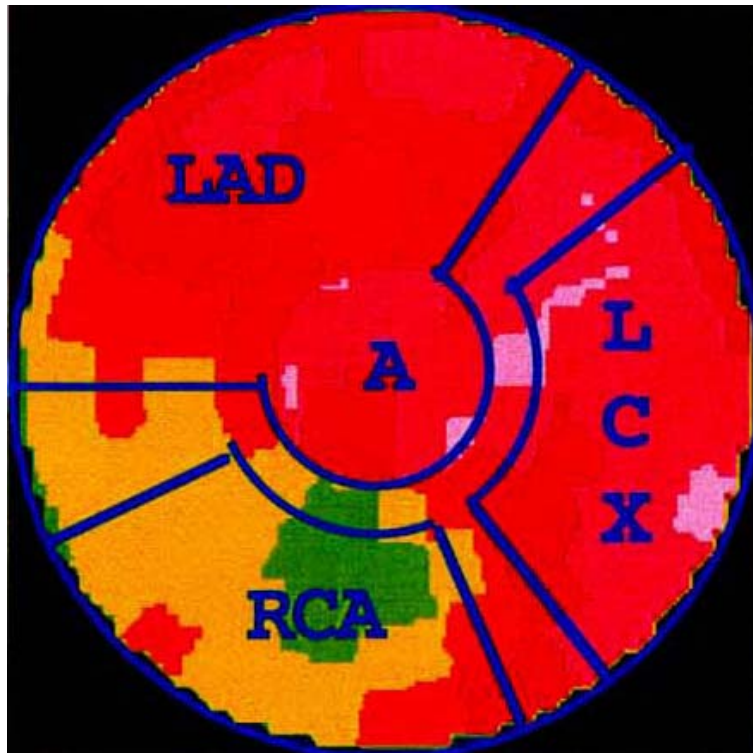
სურათი 9.



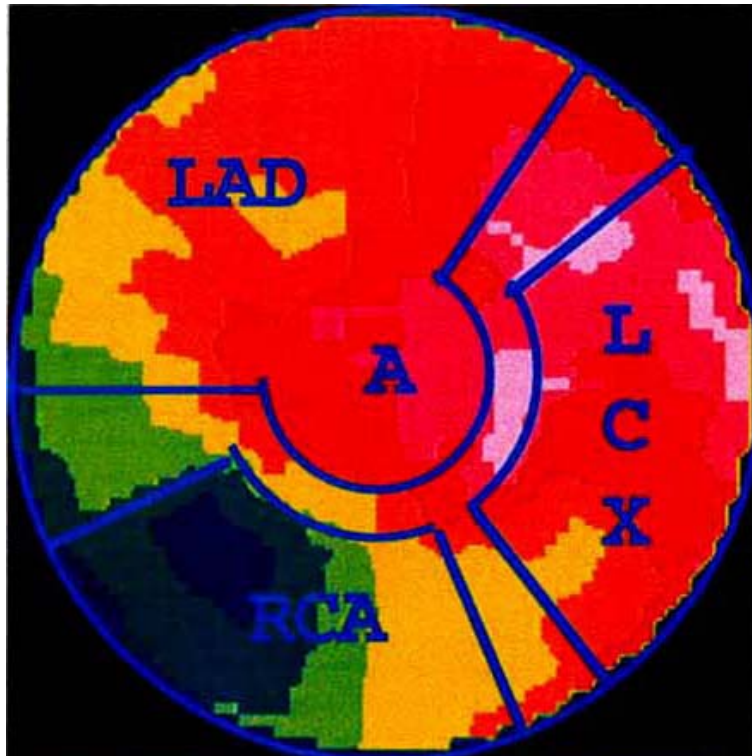
ქვინაპრილით მკურნალობა



ქვინაპრილით მკურნალობის შემდეგ
სურათი 10.



ქვინაპრილით მკურნალობამდე



ქვინაპრილით მკურნალობის შემდეგ

სურათი 11.

3.5 ქვინაპრილის გავლენა მიკროალბუმინურიის მაჩვენებლებზე შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

კვლევის დასაწყისში მიკროალბუმინურია გამოვლინდა 32 ავადმყოფში, მათ შორის 20 პაციენტი იყო კაცი, 12 – ქალი, 19 პაციენტი იყო 60წ-ზე ნაკლები ასაკის, 13 პაციენტის ასაკი კი 60წ-ზე მეტი იყო. პაციენტების ყველა ჯგუფში ალბუმინის კონცენტრაციის შემცირება დღე-ღამის შარდში სტატისტიკურად სარწმუნო იყო (ცხრილი 6).

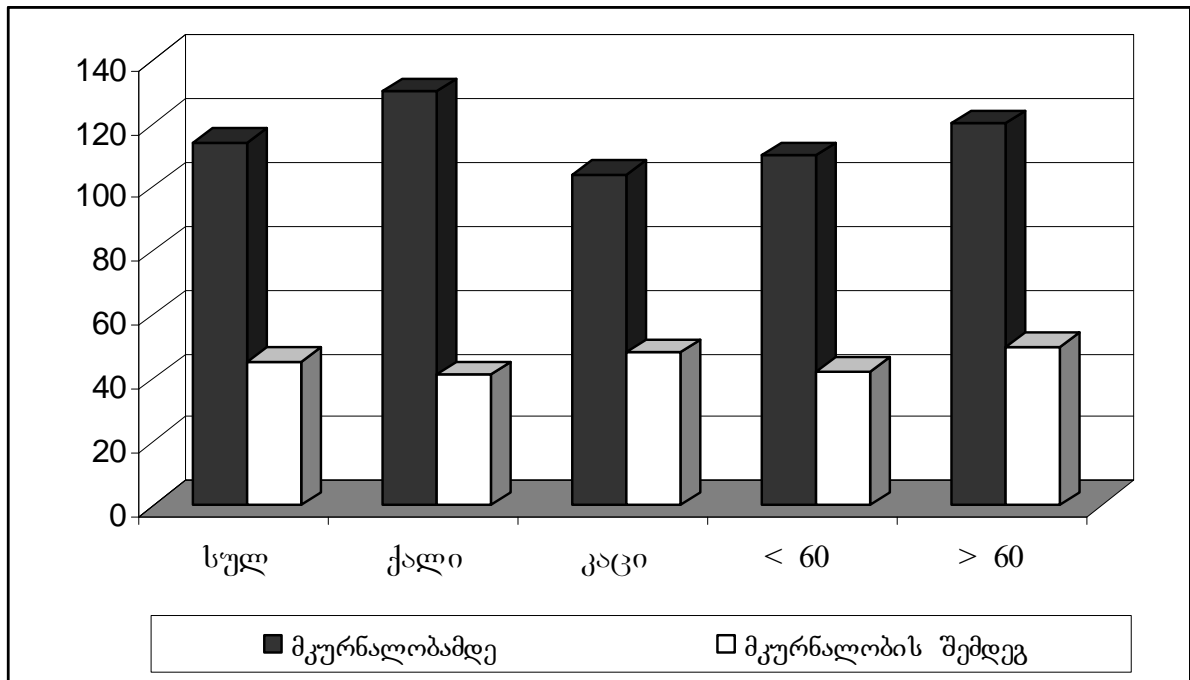
ცხრილი 6. დღე-ღამის შარდში ალბუმინის მაჩვენებლები მიკროალბუმინურიის მქონე პაციენტებში

ჯგუფი	N	ალბუმინი (მგ/24სთ)		P
		მკურნალობამდე	მკურნალობის შემდეგ	
სულ	32	114.0 ± 83.6	45.0 ± 39.1	0.0001
ქალი	12	130.4 ± 69.1	40.8 ± 19.6	0.001
კაცი	20	104.1 ± 91.5	48.3 ± 47.4	0.022
< 60	19	110.2 ± 74.7	42.4 ± 39.9	0.0017
≥ 60	13	119.5 ± 98.1	50.1 ± 39.0	0.032

ქვინაპრილით მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ საერთო ჯგუფში დღე-ღამის შარდში ალბუმინის საშუალო კონცენტრაცია შემცირდა 60,5%-ით (114,0±83,61 მგ/დღ vs 45,0±39,1 მგ/დღ), კაცებში 52,8%-ით(104,1±91,5 მგ/დღ vs 48,3± 47,4 მგ/დღ), ქალებში 68,5%-ით (130,4± 69,1 მგ/დღ vs 40,8 ± 19,6 მგ/დღ), 60წ-ზე ნაკლები ასაკის პაციენტებში 57,8%-ით (110,2 ± 74,7 მგ/დღ vs 42,4 ± 39,9 მგ/დღ) და 60წ-ზე მეტი ასაკის პაციენტებში 57,8%-ით (119,5±98,1 მგ/დღ vs 50,1±39,0 მგ/დღ). (დიაგრამა 3).

H

დიაგრამა 3. მიკროალბუმინურიის მაჩვენებლები ქვინაპრილით მკურნალობამდე და მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ



ალბუმინის შემცველობა დღე-ღამის შარდში შევისწავლეთ აგრეთვე როგორც ნორმალური არტერიული წნევის მქონე პაციენტების ჯგუფში, ასევე პაციენტების იმ ჯგუფში, რომელთაც კვლევის დასაწყისში არტერიული ჰიპერტენზია აღენიშნათ. ქვინაპრილით მკურნალობის დაწყებამდე მიკროალბუმინურია გამოვლინდა 15 პაციენტთან, რომელთაც იმავდროულად არტერიული ჰიპერტენზია აღენიშნებოდათ, 17 პაციენტს მიკროალბუმინურიით კი ნორმალური არტერიული წნევა ჰქონდათ. ორივე ჯგუფში ქვინაპრილით მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ მიკროალბუმინურია სტატისტიკურად სარწმუნოდ შემცირდა (ცხრილი 7).

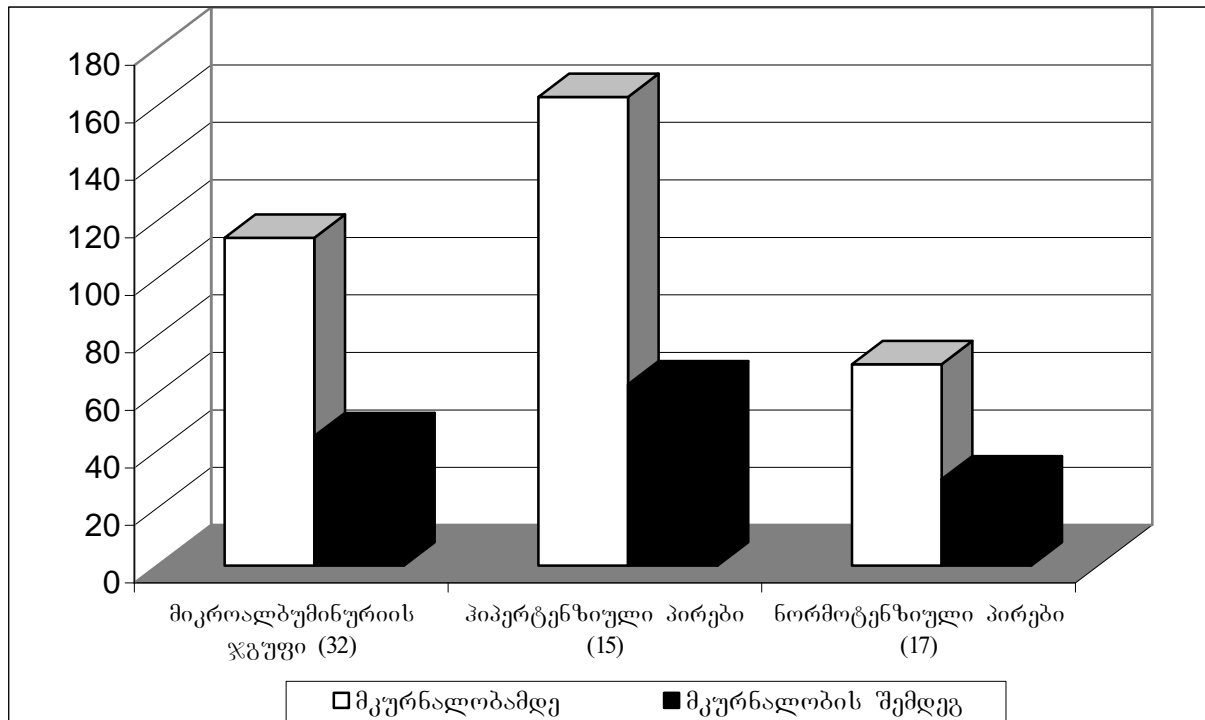
ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტების ჯგუფში ალბუმინის საშუალო

ცხრილი 7. მიკროალბუმინურიის მაჩვენებლები ნორმოტენზიურ და არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში

კატეგორია	N	ალბუმინია მგ/24სთBALB		PP
		მკურნალობამდე	მკურნალობის შემდეგ	
მიკროალბუმინურიის ჯგუფი	32	114.0 ± 83.6	45.5 ± 39.1	0.0001
პირები ჰიპერტენზიით	15	163.0 ± 94.7	63.0 ± 46.9	0.0015
პირები ნორმოტენზიით	17	70,4 ± 37,3	30.2 ± 22.6	0.0008

კონცენტრაცია დღე-ღამის შარდში შეცირდა 61,3%-ით ($163 \pm 94,7$ მგ/დღ vs $63 \pm 46,9$ მგ/დღ), ნორმოტენზიურ პაციენტებში კი 57,1%-ით ($70,4 \pm 37,3$ მგ/დღ vs $30,2 \pm 22,6$ მგ/დღ) (დიაგრამა 4).

დიაგრამა 4. მიკროალბუმინურიის მაჩვენებლები ნორმოტენზიურ და არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში

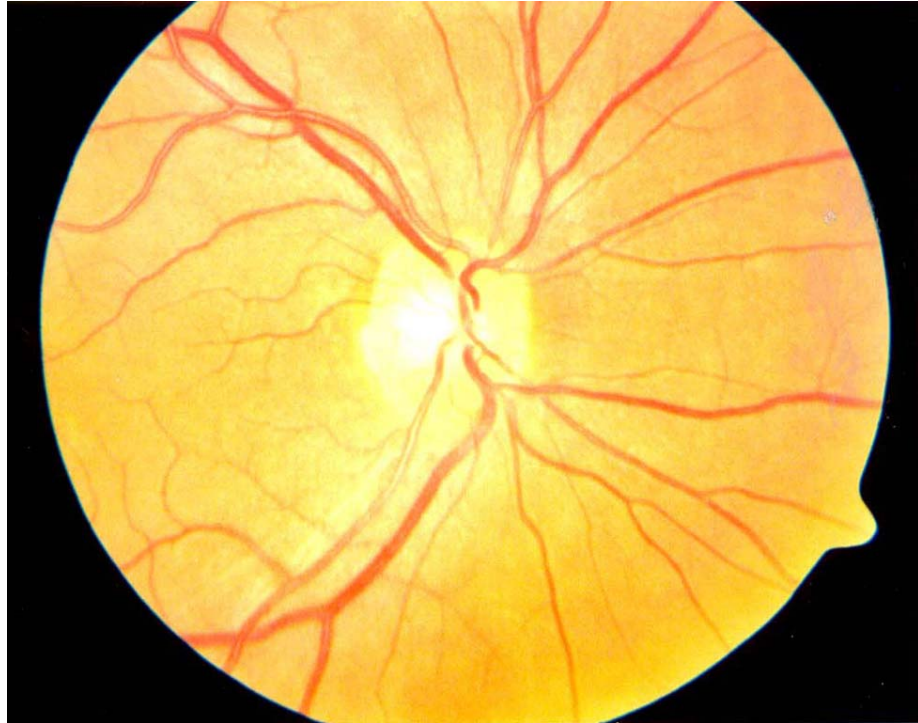


3.6 ქვინაპრილის გავლენა თვალის ფსკერზე შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში

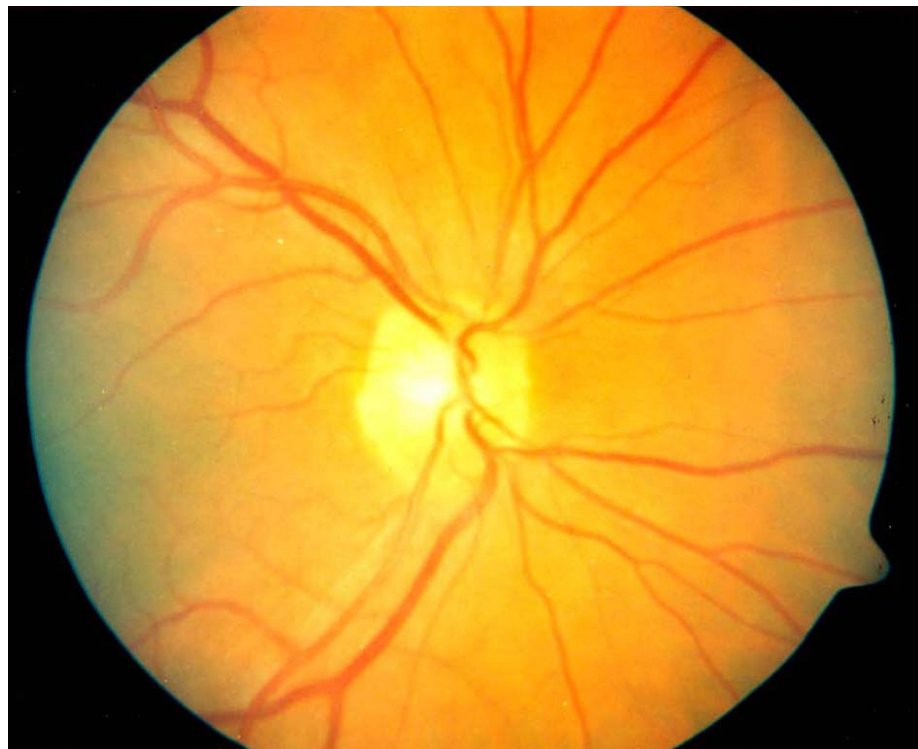
თვალის ფსკერის შესწავლა ხდებოდა ოფთალმოსკოპიით. 16 (25,8%) პაციენტს აღენიშნა დიაბეტური რეტინოპათია, მათ შორის 10 (62,5%) - დიაბეტური რეტინოპათიის I სტადია; 6(37,5%) – დიაბეტური რეტინოპათიის II სტადია, ხოლო 44 შემთხვევაში (70,9%) ჰიპერტონული ანგიოპათია - 30 (68,2%) - ჰიპერტონული რეტინოპათიის I სტადია; 14 (31,8%) – ჰიპერტონული რეტინოპათიის II სტადია.

თვალის ფსკერის ოფთალმოსკოპიური შესწავლით ქვინაპრილით მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ თვალის ფსკერზე მნიშვნელოვანი ცვლილებები არ

გამოვლინდა: თვალის ფსკერის მდგომარეობის არც გაუმჯობესებას და არც გაუარესებას ჰქონდა ადგილი (სურ. 12).



ქვინაპრილით მკურნალობამდე



ქვინაპრილით მკურნალობის შემდეგ
სურათი 12.

თავი IV
კლინიკური კვლევის მონაცემების
განხილვა

შდ ტიპი 2-ის პაციენტებში მიოკარდიუმის პერფუზიის შესწავლისას მიოკარდიუმში რადიოფარმპრეპარატის ჩართვის დარღვევა გამოვლინდა მიოკარდიუმის პერფუზიული სცინტიგრ აფიით მიღებულ გამოსახულებებზე მოსვენებით მდგომარეობაში, რაც წვრილი კალიბრის სისხლძარღვების ტონუსის დარღვევით უნდა იყოს განპირობებული. ოთხ შემთხვევაში გამოვლენილ იქნა გულის კორონარული დაავადებისათვის დამახასიათებელი ცვლილებები, რაც სამ შემთხვევაში შეესაბამებოდა კორონოროგრაფიით მიღებულ მონაცემებს. მეოთხე პაციენტს **SPECT** სცინტიგრაფიის ჩატარებამდე გიდ არ ჰქონდა დადგენილი. ჩვენს კვლევაში მიოკარდიუმის პერფუზიული სცინტიგრაფიით ერთ შემთხვევაში (12,5%) დიაგნოსტირებული იქნა გულის იშემიური დაავადება პაციენტების იმ ჯგუფში, რომელთაც მხოლოდ შდ ტიპი 2 ჰქონდათ დადგენილი; გარდა ამისა პაციენტების ამ ჯგუფში გიდ-ის განვითარების მაღალი რისკის მქონე ერთი პაციენტიც გამოვლინდა. აღსანიშნავია, რომ შაქრიანი დიაბეტის მქონე ავადმყოფებში ხშირად მიოკარდიუმის იშემიას ანგინოზური სიმპტომატიკა არ ახლავს, სიმპტომატიკა წაშლილია, რის გამოც ავადმყოფის მდგომარეობა კრიტიკულადაც კი შეიძლება დამძიმდეს, ადგილი აქვს მიოკარდიუმის ჩუმი (უსიმპტომო) იშემიის განვითარებას. ამავე დროს შაქრიანი დიაბეტის სიმძიმე მჭიდროდ არ კორელირებს კორონარების ობსტრუქციის ხარისხთან და არც გიდ-ის სიხშირესთან, თუმცა განსაკუთრებით მაღალია კორელაცია ავადობისა და სიკვდილობის მაჩვენებლებთან. ამდენად, დიაბეტის მქონე ავადმყოფებში განსაკუთრებით აქტუალურია მიოკარდიუმის იშემიის დროული გამოვლენა და ავადმყოფობის მართვის ადექვატური ტაქტიკის შერჩევა. მაღალი რისკის მქონე ქვეჯგუფების გამოვლენა, რაც შესაძლებლობას იძლევა სათანადო მკურნალობის ჩატარების შედეგად გაუმჯობესდეს აღნიშნული კონტიგენტის ცხოვრების ხარისხი და გაიზარდოს მათი სიცოცხლის ხანგრძლივობა.

ჩვენს მიერ ჩატარებულ კვლევაში პაციენტების იმ ჯგუფში, რომელთაც მხოლოდ შდ ტიპი 2 ჰქონდათ დადგენილი, სტრეს **SPECT**-ით შესაძლებელი გახდა გიდ-ის გამოვლენა ერთ პაციენტთან (12.5%), რაც შეესაბამება სხვა კვლევებში მიღებულ მონაცემებს (45,155); გარდა ამისა პაციენტების ამ ჯგუფში სტრეს **SPECT**-ით გიდ-ის განვითარების მაღალი რისკის მქონე ერთი პაციენტიც გამოვლინდა.

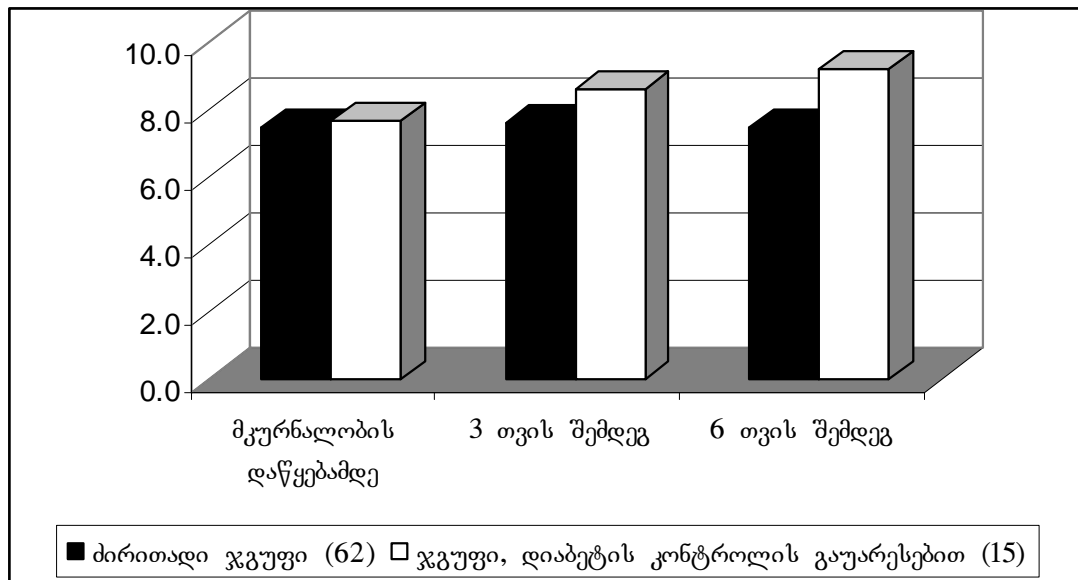
ამრიგად, მიოკარდიუმის პერფუზიული სცინტიგრაფია – ფოტონ ემისიური კომპიუტერული ტომოგრაფია (**SPECT**) წარმოადგენს კვლევის მნიშვნელოვან მეთოდს, რომლის საშუალებითაც შესაძლებელია დაავადების ადრეულ ეტაპზე გიდ-ის დიაგნოსტიკა და გიდ-ის მაღალი რისკის მქონე ქვეჯგუფების გამოვლენა II ტიპის შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში. შაქრიანი დიაბეტის მქონე ავადმყოფებში რფპ დისტრიბუცია დარღვეულია არა მარტო ფიზიკური დატვირთვისას, არამედ მოსვენების მდგომარეობაშიც.

კვლევის დაწყებამდე მიოკარდიუმის პერფუზია დარღვეული იყო ყველა პაციენტთან. ქვინაპრილით მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ მიოკარდიუმის პერფუზია გაუმჯობესდა 81,8%-ში. ჩვენი აზრით მიოკარდიუმის პერფუზიის ასეთი გაუმჯობესება შეიძლება აიხსნას ქვინაპრილის ზემოქმედებით გამოწვეულ ენდოთელიუმის ფუნქციის გაუმჯობესებით, რაზეც მეტყველებს აღნიშნულ პაციენტებში პერფუზიული სცინტიგრაფიის მაჩვენებლების ცვლილებებსა და NO-ს მომატებას შორის დადებითი კორელაციის არსებობა ($r = 0,457$). ქვინაპრილით თერაპიის ფონზე ენდოთელიუმის ფუნქციის გაუმჯობესებას განპირობებს ამ პრეპარატის ზემოქმედების შედეგად ბრადიკინინის დაშლის შენელება და ენდოთელიუმის რეცეპტორული აპარატის, კერძოდ, B2 და M რეცეპტორების ფუნქციის აღდგენა. (21,118). სავარაუდოდ ქვინაპრილის ზეგავლენით ენდოთელიუმის ფუნქციის გაუმჯობესების შედეგად იზრდება მოფუნქციურე წვრილი სისხლძარღვების რაოდენობა. აქ უნდა აღინიშნოს, რომ შდ აუცილებლად კომპენსირებული უნდა იყოს, წინააღმდეგ შემთხვევაში სუპეროქსიდური და ჰიდროქსილური რადიკალების ზემოქმედებით ადგილი ექნება NO ინაქტივაციას, რაც ხელს შეუშლის ენდოთელიუმის ფუნქციის გაუმჯობესებას და ცხადია, ასეთ შემთხვევაში ქვინაპრილი ნაკლებ ეფექტური იქნება. სწორედ, სისხლში გლიკემიის გაზრდით შეიძლება აიხსნას ჩვენს კვლევაში

მიოკარდიუმის პერფუზიის გაუარესება ქვინაპრილით მკურნალობის ფონზე ორ შემთხვევაში. კერძოდ, ამ ორ პაციენტში HbA1c-ის მაჩვენებლები კვლევის დაწყებამდე და დამთავრების შემდეგ შესაბამისად იყო 8.7% vs 10.1% და 8.9% vs 10.3%; NO მაჩვენებლებმა ამ ორ შემთხვევაში უმნიშვნელოდ მოიმატა, შესაბამისად 22მმ/მგ vs 32მმ/მგ და 20მმ/მგ vs 28მგ/მმ.

ქვინაპრილით მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის დაწყებიდან სამი და ექვსი თვის შემდეგ გლიკოზირებული ჰემოგლობინის მაჩვენებლები ძირითად ჯგუფში (62 პაციენტი) სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა: მკურნალობის დაწყებამდე HbA1cსაშ = 7,5 ± 0,6%; სამი თვის შემდეგ HbA1cსაშ = 7,6 ± 0,8%; კვლევის დამთავრებისას კი HbA1cსაშ = 7,5 ± 0,4%. ექვსი თვის განმავლობაში 15 პაციენტთან გამოვლინდა სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის მომატება. მათ შორის ცხრა იყო ქალი, ექვსი იყო მამაკაცი. 60წ –ზე მეტი ასაკის იყო ათი პაციენტი და 60წ-ზე ნაკლები ასაკის კი ხუთი პაციენტი. კერძოდ, მკურნალობის დაწყებამდე პაციენტების ამ ჯგუფში HbA1cსაშ. იყო 7,7 ± 0,7% , სამი თვის შემდეგ – 8,6 ± 0,4% , ხოლო ექვსი თვის შემდეგ კი HbA1cსაშ. = 9,2 ± 0,3% (დიაგრამა 5.).

დიაგრამა 5. გლიკოჰემოგლობინის მაჩვენებლების ცვლილება სხვადასხვა ჯგუფებში



როგორც ცნობილია, ენდოთელიუმის ფუნქციაზე მრავალი ფაქტორი მოქმედებს. ყველა იმ ფაქტორის ზეგავლენა, რომელთაც ქვინაპრილისგან დამოუკიდებლად

შეეძლოთ მიოკარდიუმის პერფუზიის გაუმჯობესება გამორიცხულ იქნა. კერძოდ, სხეულის მასის ინდექსი მნიშვნელოვნად არ შეცვლილა მკურნალობიდან ექვსი თვის შემდეგ – $31,7 \pm 4,71$ კგ/მ² vs $30,2 \pm 5,7$ კგ/მ². რაც შეეხება ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლებს, მკურნალობიდან ექვსი თვის შემდეგ საგრძნობლად არ შეცვლილა ძირითად ჯგუფში (ცხრილი. 8).

ქვინაპრილით მკურნალობამდე და მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლები სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა აგრეთვე პაციენტების იმ ჯგუფში, რომელთაც მიოკარდიუმის მიკროცირკულაციის შესწავლა მოხდა SPECT-ით. კერძოდ, სქსაშ. – $224,0 \pm 14,1$ vs $225,3 \pm 17,5$ მგ/დლ; მსლქსაშL- $45,3 \pm 15,2$ vs $44,2 \pm 18,2$ მგ/დლ; დსლქსაშ – $135,2 \pm 19,6$ vs $136,5 \pm 17,3$ მგ/დლ; ტგსაშ – $224,5 \pm 87,2$ vs $225,8 \pm 93,1$ მგ/დლ.

ცხრილი 8. ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლები ქვინაპრილით მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ

	შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2E			
	n = 62			
	ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლები			
	სქ მგ/დლ	მსლქ მგ/დლ	მდსლქ მმგ/დლ	ტგ მმგ/დლ
მკურნალობამდე	214.5±22.8	41.6±9.6	141.8±23.9	211.3±54.8
მკურნალობის შემდეგ	217.1±24.3	39.6±13.3	143.0±25.2	212.5±57.5
P P	0.53	0.34	0.78	0.91

ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლების სტატისტიკურად არასარწმუნო ცვლილება აიხსნება იმით, რომ პაციენტებს ანტიათეროსკლეროზული მკურნალობა არ უტარდებოდათ. მკურნალობის დაწყებამდე ერთი თვით ადრე უწყდებოდათ სტატინები, რათა გამოგვერიცხა მათი როლი ენდოთელიუმის ფუნქციის გაუმჯობესებაში.

ქვინაპრილის გავლენა მიოკარდიუმის პერფუზიაზე შევისწავლეთ იმ პაციენტებთან, რომელთაც არტერიული ჰიპერტენზია არ აღენიშნებოდათ, რათა თავიდანვე გამოგვერიცხა ქვინაპრილის ზემოქმედებით არტერიული წნევის დაქვეითების შედეგად მიოკარდიუმის პერფუზიის გაუმჯობესება. ცნობილია, რომ აგფ- ინჰიბიტორები, და მათ შორის ქვინაპრილი, წარმოადგენენ მნიშვნელოვან

ჰიპოტენზიურ საშუალებებს. ჩვენს კვლევაში მონაწილე პაციენტების იმ ჯგუფში, რომელთაც არტერიული ჰიპერტენზია აღენიშნათ ქვინაპრილით მკურნალობის ფონზე არტერიული წნევის ციფრები მნიშვნელოვნად დაქვეითდა. კერძოდ, კვლევის დასაწყისში 32 პაციენტს (51,6%) აღენიშნა არტერიული ჰიპერტენზია. არტერიული წნევა ექვსი თვის მანძილზე მცირდებოდა (დიაგრამა 6.) და მკურნალობის ბოლოს სარწმუნოდ დაქვეითდა. ქვინაპრილით მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ არტერიული წნევის მაჩვენებლები ყველა ჯგუფში სტატისტიკურად სარწმუნოდ შემცირდა (ცხრილი 9).

ქვინაპრილით მკურნალობის ფონზე ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტების ჯგუფში არტერიული წნევის მაჩვენებლების სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაქვეითება განპირობებულია რაას ბლოკირებით, რის შედეგადაც მცირდება Ag II დონე პლაზმაში, კატექოლამინების გამოთავისუფლება, ითრგუნება ვაზომოტორული რეფლექსები, იზრდება კალიუმის დონე სისხლში ნორმის ფარგლებში.

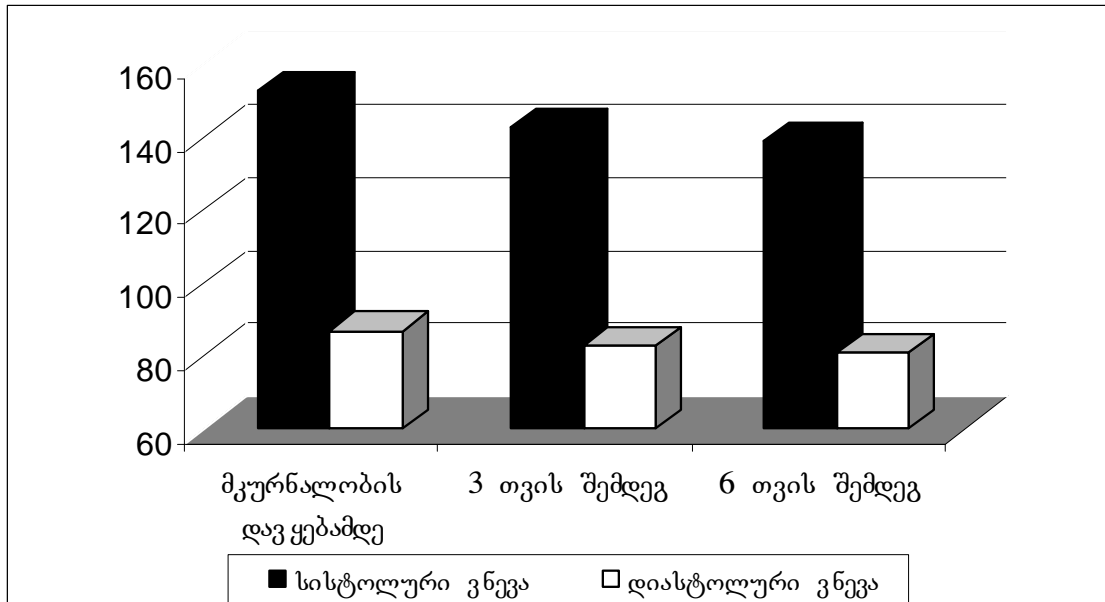
ცხრილი 9. არტერიული წნევის მაჩვენებლები ჰიპერტენზიის მქონე პირებში

ჯგუფი	№	სისტოლური წნევა (მმ.ვწ.სვ.)			დიასტოლური წნევა (მმ.ვწ.სვ.)		
		მკურნა. მდე	მკურნა. შემდეგ	P	მკურნა. მდე	მკურნა. შემდეგ	P
სულ	32	152.6±4.9	138.2± 5.3	0.0000	86.8 ±.0	81.1± 5,5	0.0000
ქალი	19	153.2±4.7	139.2±5.2	0,0000	86.68±5.4	80.9±5.7	0.0032
კაცი	13	151.7±5.3	136.8±5.5	0.0000	87.08±4.6	81.3±5.3	0.0080
< 60	12	152.0±5.8	138.3±6.3	0.0000	87.92± 5.	82.1±5,1	0.012
≥ 60	20	152.9±4.4	138.1±4.9	0.0000	86.20±4.9	80.5±5.8	0.0019

აღწერილი ყველა მექანიზმი ხელს უწყობს არტერიული წნევის დაქვეითებას. მთელი რიგი მკვლევარების აზრით, არტერიული ჰიპერტენზიის მკურნალობაში ქვინაპრილის მაღალი ეფექტურობა განპირობებულია ენდოთელიუმის ფუნქციის გაუჯობესებით, რაზეც მიუთითებს ჩვენს კვლევაში სისტოლურ და დიასტოლურ არტერიულ წნევასა და

აზოტის ჟანგის მაჩვენებლებს შორის გამოვლენილი დადებითი კორელაცია, შესაბამისად $r = 0,215$ და $r = 0,242$

დიაგრამა 6. არტერიული წნევის მაჩვენებლების ცვლილება ჰიპერტენზიული პაციენტების ჯგუფში



კვლევის დასაწყისში მიკროალბუმინურია გამოვლინდა 32 ავადმყოფში, მათ შორის 15 პაციენტს ჰქონდა არტერიული ჰიპერტენზია, 17 პაციენტი კი ნორმოტენზიური იყო. მიკროალბუმინურიის გაუმჯობესება როგორც ჰიპერტენზიის მქონე ისე ნორმოტენზიურ პაციენტებში იმის მაჩვენებელია უნდა იყოს, რომ დღე-ღამის შარდში ალბუმინის კონცენტრაციის შემცირება მარტო არტერიული ჰიპერტენზიის დაქვეითებით არ უნდა იყოს განპირობებული. პაციენტების ამ ჯგუფში ისე როგორც დანარჩენ პაციენტებში ქვინაპრილით მკურნალობიდან ექვსი თვის შემდეგ აზოტის ჟანგის კონცენტრაციამ სარწმუნოდ მოიმატა, რაც იმაზე მიგვანიშნებს, რომ ნორმოტენზიურ პაციენტებში მიკროალბუმინურიის შემცირება ენდოთელიუმის ფუნქციის გაუმჯობესებას უკავშირდება; რაზეც აგრეთვე მიუთითებს მიკროალბუმინურიისა და აზოტის ჟანგის მაჩვენებლების ცვლილებებს შორის კორელაციის არსებობა ($r = 0,698$). ასევე ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტების ჯგუფში მიკროალბუმინურიისა და აზოტის ჟანგის მაჩვენებლების ცვლილებებს შორის გამოვლინდა დადებითი კორელაცია ($r = 0,440$). პაციენტების ამ ჯგუფში მიკროალბუმინურიის მაჩვენებლების ცვლილებები კორელირებდა აგრეთვე

არტერიული წნევის მაჩვენებლების ცვლილებებთან ($r= 0,382$). მიღებული შედეგები გვიჩვენებს, რომ ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტების ჯგუფში მიკროალბუმინურიის შემცირება განპირობებულია როგორც არტერიული წნევის მაჩვენებლების დაქვეითებით, ასევე ენდოთელიუმის ფუნქციის გაუმჯობესებით. ამავე დროს უნდა აღვნიშნოთ, რომ აგფ- ინჰიბიტორების და კერძოდ, ქვინაპრილის ნეფროპროტექციული მოქმედება განპირობებულია გორგლის შიგნით არტერიული წნევის შერჩევითად დაქვეითებით, რადგანაც გორგლის გამომტანი სისხლძარღვი უფრო მგრძობიარეა Ag II-ის მიმართ და ქვინაპრილის ზემოქმედებით აღნიშნული სისხლძარღვის დილატაციის შედეგად გორგლის შიგნით წნევა მნიშვნელოვნად არ მცირდება და ფილტრაცია არ ქვეითდება (383,86,76).

ჩვენს მიერ ჩატარებულ კვლევაში ქვინაპრილით მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ ქსოვილოვანი პაი-1 მაჩვენებლებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა არც ერთ ჯგუფში. თუმცა სხვა კვლევების მონაცემების (8,122) მიხედვით ქვინაპრილის ზემოქმედებით ადგილი აქვს პაი-1-ის მაჩვენებლების სტატისტიკურად სარწმუნო გაუმჯობესებას ჩვენ კვლევაში მიღებული შედეგი შეიძლება აიხსნას იმ გარემოებით, რომ ჰემოსტაზის სისტემაზე მრავალი ფაქტორი მოქმედებს. გვარდა ამისა, ჩვენ მიზანს არ წარმოადგენდა ჰემოსტაზის სხვა კომპონენტების შესწავლა, რომლებიც თავის მხრივ გავლენას ახდენენ ქსოვილოვანი პლაზმინოგენის აქტივატორის ინჰიბიტორზე.

თვალის ფსკერის ოფთალმოსკოპიური შესწავლისას ქვინაპრილით მკურნალობის შემდეგ ადგილი არ ჰქონდა არც გაუმჯობესებას და არც გაუარესებას. უნდა აღვნიშნოს, რომ მხოლოდ 6-თვიანი დაკვირვება და კვლევის ამ მეთოდის არასაკმარისი სპეციფიურობა და მგრძობელობა, ჩვენს მიერ მიღებული შედეგების საფუძველზე რაიმე დასკვნის გამოტანის საშუალებას არ იძლევა.

აღსანიშნავია, რომ კვლევის პროცესში არ დაფიქსირებულა ქვინაპრილზე ალერგიული რეაქციისა და გვერდითი მოვლენების შემთხვევები. მხოლოდ პაციენტების შერჩევის დროს ორ პაციენტს აღვნიშნა ალერგიული რეაქცია ქვინაპრილზე – მშრალი ხველა, რის გამოც ეს პაციენტები ვერ ჩავრთეთ კვლევაში.

ამრიგად, ჩვენს კვლევაში მიღებულმა შედეგებმა გვიჩვენეს, რომ ქვინაპრილით მკურნალობის დროს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში წვრილი კალიბრის სისხლძარღვების ფუნქციური მდგომარეობა გაუმჯობესდა. ქვინაპრილის დადებით ზემოქმედებას წვრილი სისხლძარღვების ფუნქციურ მდგომარეობაზე განაპირობებს ენდოთელიუმის ვაზოდilatაციური მარკერის აზოტის ჟანგის კონცენტრაციის მნიშვნელოვანი მომატება, ბრადიკინინური მ-რეცეპტორების ნორმალური მოქმედების აღდგენა. მაგრამ ამავე დროს უნდა აღინიშნოს, რომ წვრილი სისხლძარღვების ფუნქციურ მდგომარეობის გაუმჯობესებას ქვინაპრილის ზემოქმედებით პაციენტების ამ კონტიგენტში ადგილი აქვს კომპენსირებული შაქრიანი დიაბეტის შემთხვევაში. ამრიგად, ჩვენს მიერ მიღებული შედეგების ანალიზი გვიჩვენებს, რომ ქვინაპრილი მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს რა ენდოთელიუმის ფუნქციას, შაქრიანი დიაბეტის სტანდარტულ მკურნალობაში მისი დამატება ეფექტური იქნება.

ცნობილია, რომ პოსტნატალური ანგიოგენეზი დამოკიდებულია ენდოთელიუმის ფუნქციურ მდგომარეობაზე. ანგიოგენეზს განაპირობებს ერთი მხრივ ზრდის ფაქტორების, მაგ. სისხლძარღვის ენდოთელიური ზრდის ფაქტორის (VEGF), პროდუქციის მომატება და გამოყოფა, და მეორეს მხრივ ზრდის ფაქტორების ინჰიბიტორების, მაგ. ანგიოსტატინის შემცირება. კვლევებმა გვიჩვენეს, რომ აზოტის ჟანგის პროდუქციის შემცირებისა და ინაქტივაციის დროს ადგილი აქვს ანგიოსტატინის ექსპრესიის მომატებას და ამის შედეგად სუსტდება კოლატერალების განვითარება. ქრონიკული ჰიპერგლიკემიის დროს აზოტის ჟანგის აქტივაცია შემცირებულია რაას გააქტივებისა და სუპეროქსიდური რადიკალების ზემოქმედების შედეგად. ამის საფუძველზე შეიძლება ვიფიქროთ, რომ ქვინაპრილის გავლენით ხდება რა NO-ს მატება და შესაბამისად ენდოთელიუმის ფუნქციის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება, შესაძლებელია იგი თერაპიული ანგიოგენეზის ხელშემწყობი ფაქტორი იყოს, რაზეც მეტყველებს ექსპერიმენტში მიღებული შედეგები: Murohara H და თანაავტ. დაადგინეს, რომ NO-ს მომატება აძლიერებს ანგიოგენეზს ცხოველის მოდელში, ხოლო J. E. Fabre, A. Rivard და სხვა თანაავტორები სწავლობდნენ რა ქვინაპრილის ზემოქმედებას ცხოველის მოდელში, დაადგინეს, რომ ქვინაპრილი ხელს უწყობს

იმემიური ქსოვილის თერაპიულ ანგიოგენეზს. ცხადია, ასეთი მედიკამენტების დახმარებით უფრო მეტად შესაძლებელი გახდება შაქრიანი დიაბეტი 2-ის მქონე პაციენტებში შემცირდეს ინვალიდობა და სიკვდილიანობა, რაც განპირობებულია პაციენტების ამ კონტიგენტში მიკროანგიოპათიების განვითარებით. რა თქმა უნდა, ქვინაპრილის ზემოქმედებით ენდოთელიუმის ფუნქციის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება დადებითად იმოქმედებს მსხვილი სისხლძარღვების ფუნქციურ მდგომარეობაზეც.

ამრიგად, ჩვენი მასალის ანალიზმა გვიჩვენა, რომ აგე ინჰიბიტორები, კერძოდ, ქვინაპრილი აუცილებლად უნდა დაემატოს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 სტანდარტულ თერაპიას, როგორც ერთ-ერთი აუცილებელი კომპონენტი.

ამასთანავე, არანაკლებ მნიშვნელოვანია იმის აღნიშვნა, რომ ქვინაპრილით მკურნალობა უნდა დაიწყოს რაც შეიძლება ადრე, უნდა ატარებდეს ხანგრძლივ ხასიათს და კომბინირებული უნდა იყოს შაქრიანი დიაბეტის სტანდარტულ თერაპიასთან.

დასკვნები

1. ქვინაპრილის ზემოქმედების შედეგად აზოტის ჟანგის (N) კონცენტრაცია სისხლის პლაზმაში მნიშვნელოვნად იზრდება, რაც განაპირობებს ენდოთელიუმის დარღვეული ფუნქციის აღდგენას;
2. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს ქვინაპრილით მკურნალობის ფონზე მცირდება მიკროალბუმინურია, როგორც ნორმოტენზიულ, ასევე ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში;
3. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე ავადმყოფებში მიოკარდიუმის პერფუზია დარღვეულია არა მარტო ფიზიკური დატვირთვისას, არამედ მოსვენების მდგომარეობაშიც;
4. მიოკარდიუმის პერფუზიული სცინტიგრაფია – ერთ-ფოტონ ემისიური კომპიუტერული ტომოგრაფია (SPECT) წარმოადგენს კვლევის მნიშვნელოვან მეთოდს, რომლის საშუალებითაც შესაძლებელია დაავადების ადრეულ ეტაპზე გიდ-ის

დიაგნოსტიკა და გიდ-ის მაღალი რისკის მქონე პაციენტების გამოვლენა II ტიპის შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში.

5. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს ქვინაპრილი მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს მიოკარდიუმის პერფუზიას;

6. ანტიდიაბეტურ პრეპარატებთან ერთად ქვინაპრილის გამოყენება ეფექტურია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს განვითარებული მიკროანგიოპათიების სამკურნალოდ, როგორც ქალებში, ასევე მამაკაცებში ასაკის მიუხედავად.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს არსებული მიკროანგიოპათიების შესაფასებლად აუცილებლად მიგვაჩნია მიკროალბუმინურიის მაჩვენებლების განსაზღვრა, რაც წარმოადგენს თირკმლის ჰემოდინამიკისა და გორგლოვანი ფილტრაციის ადრეული დარღვევის ინდიკატორს;
2. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში მეტად მნიშვნელოვანია SPECT-ის გამოყენება, რომელიც გამოავლენს მიოკარდიუმის პერფუზიის დარღვევას ადრეულ ეტაპზე;
3. შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტების სტანდარტულ მკურნალობაში მიზანშეწონილად მიგვაჩნია ქვინაპრილის გამოყენება მათი სქესისა და ასაკის მიუხედავად. ენდოთელიუმის ფუნქციის მნიშვნელოვნად გაუმჯობესების ხარჯზე ქვინაპრილით მკურნალობა ზრდის ინვალიდობისა და სიკვდილიანობის შემცირების შესაძლებლობას ამ კონტიგენტში.

ლიტერატურა

1. Alessi MS, Juhan-Vague I. **PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events. Thromb Haemost. 1997;78; 656-660**
2. Andeson TJ, Elstein E, Haber H et al. **Comparative study of ACE-Inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow mediated vasodilatation in patients with coronary disease (BANFF Study). J AM Cardiol 2000; 35: 60-6**
3. Avogaro A, Piarulli F, Valerio A, et al. **Forearm nitric oxide balance, vascular relaxation, and glucose metabolism in NIDDM patients. Diabetes, 1997,46, 1040-1046**

4. Bannow RO, Bohannon N, Hazzard W. **Risk stratification in coronary artery disease and special population. An J Med 1996; 101: 4A 175-225**
5. Baron AD. **Hemodynamic action of insulin. Am J Physiol,1994,267, 187-202**
6. Baron AD. **The coupling of glucose metabolism and perfusion in human Skeletal muscle. The potential role of endothelium-derived nitric oxid. Diabetes, 1996,45,105-109**
7. Barton M, d'Uscio LV, Shaw S, et al. **ETA receptor blockade prevents increased tissue endothelin-1, vascular hypertrophy, and endothelial dysfunction in salt-sensitive hypertension. Hypertension 1998;31:499-504**
8. Brown J, Muldowney A.S, Vaoghan D. **Endogenous NO regulates plasminogen Inhibitor-1 during angiotensin-converting enzyme inhibition. Hypertension 2006;47:441**
9. Brown NJ, Gainer JV, Stein CM, et al. **Bradykinin stimulates tissue plasminogen activator release in human vasculature. Hypertension 1999;33: 1431-5**
10. Brown NJ, Nadeau JH, Vaughen DE. **Selective stimulation of tissue-type plasminogen activator in vivo by infusion of bradykinin. Thromb Haemost 1997;77:522-5.**
11. Calver A, Collier J, Vallance P. **Inhibition and stimulation of nitric oxide synthesis in the human forearm arterial bed of patients with insulin-dependent Diabetes. J Clin Invest, 1992,90, 2548-2554**
12. Cardillo C, Campia U, Bryant MB, et al. **Increased activity of endogenous endothelin in patients with type 2 diabetes mellitus. Circulation. 2002; 106:1783-1787.**
13. Castillo C, Bogardus C, Bergman R, Lilloja S. **Intrastitital insulin concentrations determine glucose uptake rates but not insulin resistance in lean and obese men. J Clin Invest, 1994, 93, 10-16**
14. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. **Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992;340;1111-1115**
15. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. **Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilation in healthy young adults. N Engl J Med 1996;334:150-154**
16. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. **Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. Circulation 1993; 88:2149-2155**
17. Chin JH, Azhar S, Hoffman BB. **Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. J Clin Invest, 1992;89: 10-18**
18. Cipolla MJ, Harker CT, Porter JM 1996 **Endothelial function and adrenergic activity in human type-II diabetic resistance arteries. J Vasc Surg 23: 940-949**
19. Clroux J. **Endothelium: a new target for cardiovascular therapeutics. J Am Coll Cardiol 2000;1:67-70**
20. Collen D: **On the regulation and control of fibrinolysis. Edward Kowalski Memorial Lecture. Thromb Haemost 1980;43:77-89**
21. Consentino F, Eto M, De Paolis P, et al. **High glucose causes upregulation of Cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein C and reactive oxygen species. Circulation. 2003;107: 1017-1023**
22. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ. **Impaired vasodila**

- tion of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990;86:228-234
23. Cushman DW, Cheung HS. Concentrations of angiotensin-converting enzyme in tissues of the rat. *Biochim Biophys Acta* 1971;250:261-265
 24. Daemen MJ, Lombardi DM, Bosman FT, Schwartz SM. Angiotensin II Induces smooth muscle cell proliferation in the normal and injured rat Arterial wall. *Circ Res* 1991;68:450-456.
 25. Davis JW, Shelton L, Eigenberg DA, Hignite CE. Effects of tobacco and non-tobacco cigarette smoking on endothelium and platelets. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:529-533
 26. Davis JW, Shelton L, Watanabe IS, Arnold J. Passive smoking affects endothelium and platelets. *Arch Intern Med* 1989;149:386-389
 27. Dichtl W, Nilsson L, Goncalves I, et al. Very low-density lipoprotein activates Nuclear factor-kappaB in endothelial cells. *Circ Res.* 1999;84:1085-1094
 28. Dominguez LX, Barbagallo M, Kattah W et al. Quinapril reduces micro Albuminuria in essential hypertensive and in diabetic hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 1995;8: 808-14
 29. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, et al. Effects of free fatty acids on glucose Transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest.* 1999;103:253-259
 30. Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease. A unifying hypothesis. *Hypertension* 2001;37:1047-1052
 31. Enderle MD, Benda N, Haering HU. Preserved endothelial function in IDDM patients, but not in NIDDM patients compared with healthy subjects. *Diabetes care.* 1998;21, 271-277
 32. Erdos EG, Skidgel RA. The angiotensin 1-converting enzyme. *Lab Invest* 1987; 56: 345-348
 33. Erickson LA, Fici GJ, Boyle TP, Polites HG. Development of venous occlusion in mice transgenic for the plasminogen activator inhibitor-1 gene. *Nature* 1990;346:74-76
 34. Esther CR, Marino EM, Howard TE, Machaud A, Corvol P. The critical role of tissue angiotensin-converting enzyme as revealed by gene targeting in mice. *J Clin Invest* 1997;99:2375-2385
 35. Fabre JE, Rivard A, et al. Tissue inhibition of angiotensin-converting Enzyme activity stimulates angiogenesis in vivo. *Circulation* 1999;99: 3043-304
 36. Fabris B., Chen B., Pupie V. et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE) in plasma and tissue. *J. Cardiovasc Pharmacol*, 1990, 15, Suppl., 6-13
 37. Ferrari R, Bachetti T, Guardigli G, et al. Bradykinin and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2000; 2(Suppl. H): H14-H19
 38. Ferri C, Bellini C, Desideri G, et al. Plasma endothelin-1 in obese hypertensive and normotensive men. *Diabetes*, 1995,44, 431-436
 39. Fishel RS, Eisenberg S, Shai SY, Redden RA. Glucocorticoids induce angiotensin-converting enzyme expression in vascular smooth muscle. *Hypertension* 1995;25:343-349
 40. Fossum E, Hoiieggen A, Moan A, Rostrup M, Nordby G. Relationship between insulin sensitivity and maximal forearm blood flow in young men. *Hypertension*, 1998, 32, 838-843.
 41. Francis RB Jr, Kawanishi D, Baruch T, Marhrer P, Rahimtoola S.

- Impaired Fibrinolysis in coronary artery disease. Am Heart J 1988;115:776-80**
42. Franz I-W, Tonnesman U, Muller JF. **Time course of complete regression of left ventricular hypertrophy during long-term antihypertensive therapy with ACE inhibitors. 8-th European meeting on hypertension. 1997;100**
 43. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. **The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288:373-376**
 44. Furchgott R.F. (1983). **Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. Circulation Res, 53, 557-573.**
 45. Gary V. Heller, MD, PhD **Evaluation of the patient with diabetes mellitus and suspected coronary artery disease. Am J Med 2005;118(Suppl 2)**
 46. Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, et al. **Free fatty acid-induced insulin Resistance is associated with activation of protein kinase C θ and Alterations in the insulin signalling cascade. Diabetes. 1999;48:1270-1274**
 47. Guzik TJ, Mussa S, Gastaldi D, et al. **Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase. Circulation. 2002;105: 1656-1662 48.**
 48. Haefeli WE, Linder L, Lusher TF. **Quinaprilat induces arterial vaso Dilation mediated by nitric oxide in humans. Hypertension 1997;30 (4);912-7**
 49. Hamsten A, de Faire U, Waldius G, Dahlen G. **Plasminogen activator in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. Lancet. 1987;2:3-9**
 50. Hamsten A, Walldius G, Szamosi A, de Faire U, Landou C, Wiman B. **Plasminogen activator inhibitor in plasma: Risk for recurrent myocardial Infarction. Lancet 1987;2:3-9**
 51. Hamsten A, Wiman B, de Faire U: **Increased plasma levels of a rapid inhibitor of a tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. N Engl J Med 1985;313: 1557-1563**
 52. Hausberg M. **Angiotensin converting enzyme inhibitor versus beta-blocker For treatment of hypertension. 17th scientific meeting international society of hypertension. 1998;24.16**
 53. Hink U, Molinay H, et al. **Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. Circ Res. 2001,88:E14-E22**
 54. Hirata Y, Takagi Y, Fucuda Y, Marumo F. . **Endothelin is a potent mitogen for rat vascular smooth muscle cells. Atherosclerosis 1989;78: 225-8**
 55. Hogikyan RV, Galecki AT, Pitt B, Halter JB, Green DA. **Specific Impairment of endothelium-dependent vasodilation in subjects with Type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 1998,83,1946-1952**
 56. Hogikyan RV, GALEKI AT, pitt B, Halter JB, Greene DA, Supiano MA 1998 **Specific impairment of endothelium-dependent vasodilatation in subjects with type 2 diabetes independent of obesity. J Clin Endocrinol Metab 83: 1946-1952**
 57. Hollenberg NK. **What does the future hold? ACE inhibition, angiotensin II receptor blockade, and diabetic nephropathy. Blood Press Monit 2000; 5 (suppl 2): S3-S6**
 58. Hornig B, et al. **Vitamin C improves endothelial function of conduit Arteries in patients with chronic heart Failure. Circulation 1998;97 (4):363-8**

59. Inoguchi T, Li P, Umeda F, et al. **High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. Diabetes. 2000;49:1939-1945**
60. Ito H, Hirata Y, Hiroe M, et al. **Endothelin-1 induces hypertrophy with enhanced expression of muscle-specific genes in cultured neonatal rat cardiomyocytes. Circ Res 1001;69:209-15**
61. Johnston C.I., Fabris B., Yamada A. et al. **Comparative studies of tissue inhibition by angiotensin-converting enzyme inhibitors. J. Hypertens, 1989, 7, Suppl. 5, 11-16.**
62. Juhan-Vaue I, Pyke SDM, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG. **Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. Circulation 1996;94:2057-63**
63. Kannel WB, McGee DL. **Diabetes and glucose tolerance as risk factor for cardiovascular disease: the Framingham study. Diabetes Care 1979; 2:120-6 2.**
64. Kannel WB. In: **Left ventricular hypertrophy and regression. London: Messerli 1992; 359:1600-3.**
65. Kaplan HR, Taylor GD, Olson SC. **Quinapril-a preclinical review of pharmacology, pharmacokinetics and toxicology. Angiology 1989;40: 335-350**
66. Kashiwagi A, Asahina T, Nishio Y, et al. **Glycation, oxidative stress, and Scavenger activity. Glucose metabolism and radical scavenger dysfunction in Endothelial cells.**
67. Kawano H, Motoyama O, et al. **Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. J Am Coll Cardiol. 1999;34,146-154**
68. Kelley DE, Simoneau JA. **Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest. 1994;94 :2349-2356**
69. Kerins DM, Hao Q, Vaughan DE. **Angiotensin induction of PAI-1 expression in endothelial cells is mediated by the hexapeptide angiotensin IV. J Clin Invest 1995;96:2515-2520**
70. Kimura B, Sumners C, Phillips MI. **Changes in skin angiotensin II receptors in rats during wound healing. Biochem Biophys Res Commun 1992; 187:1083-1090**
71. Knol MJ, Twisk JWR, Beekman ATF, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F (2006) **Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. Diabetologia 49:837-845.**
72. Koppenol WH, Moreno JJ, Pryor WA, et al. **Peroxynitrite, a cloaked oxidant Formed by nitric oxide and superoxide. Chem Res Toxicol.1992;5:834-842**
73. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. **Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. Proc Natl Acad Sci U S A 1991;88:4651-4655**
74. Kynlay S, Libby P, Ganz P. **Endothelial function and coronary artery disease. Curr Opin Lipidol. 2001;12:383-389**
75. Laight DW, Carrier MJ, Anggard EE. **Endothelial cell dysfunction and the Pathogenesis of diabetic macroangiopathy. Diabetes Metab Res Rev, 1999, 15, 274-282**
76. Larochelle P. **Effect of quinapril on the albumin excretion rate in patients with mild to moderate essential hypertension Am J Hypertension**
77. Larochelle P. **Effect of quinapril on the albumin excretion rate in patients**

- with mild to moderate essential hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 9:551-9
78. Lash JM, Naze GP, Bohlen HG. **Acute hypoglycemia depresses arteriolar NO formation in skeletal muscle.** *AM J Physiol*, 1999, 277, 1513-1520
 79. Laursen JB, Somers M, Kurz S, et al. **Endothelial regulation of vasomotion in apoE-deficient mice: implications for interactions between peroxynitrite and tetrahydrobiopterin.** *Circulation*. 2001;103:1282-1288
 80. Lefroy DC, Crake T, Uren NG, Davies GJ, Maseri A. **Effect of inhibition of nitric oxide synthesis on epicardial coronary artery caliber and coronary blood flow in humans.** *Circulation* 1993; 88:43-54.
 81. Lenz T, Schulte K-L, Wagner B et al. **Quinapril, hydrochlorothiazide, and combination in patients with moderate to severe hypertension.** *Eur Heart J* 1994;15:940-6.
 82. Lenz W, Wiemer G, Scholkens HA. **Contribution of bradikinin to the cardiovascular effects of ramipril.** *Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (suppl 9):S1-S8
 83. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rhode RD. **The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy.** *N Engl Med* 1993; 329:1456-62.
 84. Liao JK, Clark SL. **Regulation of G-protein alpha i2 subunit expression by oxidized low-density lipoprotein.** *J Clin Invest*, 1995, 95: 1457-146
 85. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clare SL. **Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase.** *J Biol Chem*, 1995;270:319-324
 86. Ligia J, Dominguez, Garcia D, et al. **Quinapril reduces microalbuminuria in essential hypertensive and in diabetic hypertensive subjects.** *Am J Hypertension* 1995;8:808-814
 87. Lim SC, Caballero AE, Smakowski P, LoGerfo FM, Veves A. **Soluble intercellular adhesion molecule, vascular cell adhesion molecule, and impaired microvascular reactivity are early markers of vasculopathy in type 2 diabetic individuals without microalbuminuria.** *Diabetes Care* 1999, 22, 1865-1870
 88. Ludmer PL, Selwin AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Ganz P. **Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries.** *N Engl J Med* 1986;315:1046-1051
 89. Lui YH, Sinusas AJ, DeMan P. **Quantification of SPECT myocardial perfusion images.** *Journal of Nuclear Cardiology* 1999;6: G47-G84
 90. Lüscher TF, Vanhoutte PM. **The Endothelium: Modulator of Cardiovascular Function.** Boca Ramon: CRC Press; 1990.
 91. Maclean D. **Quinapril: a double-blind, placebo-controlled trial in essential hypertension.** *J Vascular Dis* 1989;4:370-81
 92. Mancini GB, Gregory C, Macaya C et al. **Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease.** *Circulation* 1996; 3: 258-265
 93. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, McDermot BJ. **Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 diabetes mellitus.** *Diabetologia*, 1992,35,771-776
 94. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston CD. **1992 Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 diabetes mellitus.** *Diabetologia* 35:771-776
 95. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ. **Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease**

- in the Northwick Park Heart study. Lancet 1993;342: 1076-9**
96. Milstien S, Katusic Z. **Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite: Implications for vascular endothelial function. Biochem Biophys Res Comm. 1999;263:681-684**
 97. Mombouli JV, Vanhoutte OM. **Endothelial dysfunction from physiology to therapy. J Mol Cell Cardiol 1999;31:81-74**
 98. Moncada S, Higgs A. **The L-arginine-nitric oxid pathway. N Engl J Med 1993;329:2002-2012.**
 99. Nakajima M, Hutchinson HG, Fujinaga M, Morishita R, et al. **The angiotensin II type 2 receptor antagonizes the growth effects of the AT1 receptor: Gain-of-function study using gene transfer. Proc Natl Acad Sci U S A 1995; 92: 10663-10667**
 100. Nakajima T, Yamada T, Setoguchi M. **Quinapril provides more potent inhibition of tissue ACE than enalapril. J Cardiovasc Pharmacol 1992;19:102-7**
 101. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. **Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathway of hyperglycaemic damage. Nature. 2000;404:787-790**
 102. O'Brien SF, Watt GF, Best JD 1997 **Low-density lipoprotein size, high-density lipoprotein concentration, and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. Diabet Med 14:974-976**
 103. Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. **Hypercholesterolemia increases Endothelial superoxide anion production. J Clin Invest 1993;91: 2546-2551**
 104. Ohara Y, Keaney JF Jr. **Atherosclerosis: from lesion formation to plaque activation and Endothelial dysfunction. Mol Aspects Med, 2000,21,99-166.**
 105. Olson SC, Horvath AM, Michniewicz BM, et al. **The clinical pharmacokinetics of quinapril. Angiology 1989; 40:351-359**
 106. Oostergera M, Voors A, Pinto Y et al. **Effects of quinapril on clinical outcome after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 2001;87: 542-546**
 107. Oshima S, Ogawa H, Mizuno Y, Noda K, et al. **The effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor imidapril on plasma plasminogen activator inhibitor activity in patients with acute myocardial infarction. Am Heart J 1997; 134:961-966**
 108. Pakugi H, Wang DS, Dzau VJ, Pratt RE. **Potential importance of tissue Angiotensin-converting enzyme inhibition in preventing neointimal formation. Circulation 1994;90:449-55**
 109. Parageorgiou A, Karayannis A, Athyros V et al. **A comparative study of the efficacy and safety of quinapril and lisinopril in patients with mild to moderate hypertension. Drug invest 1994; 7(1):396-404**
 110. Parageotgiou A, Athutos V, Karayiannts A et al. **A comparative study of the efficacy and safety of quinapril and lisinopril in patients with mild to moderate hypertension. Drug Invest 1994;7: 13-7.**
 111. Parra-Carrillo JZ, Olvera S, Verdjeo J et al. **Multicentric study of quinapril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, in treatment of mild to moderate essential hypertension. Curr Ther Res 1992;51:185-95**
 112. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. **Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. Circulation. 2001; 104:191-196**
 113. Pfeffer MA, Braunwald E, MOdy LA, Basta L, Brown EJ Jr, et al. **Effect of**

- captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. N Engl J MED 1992;327:6690677**
114. Pleiner J, Schaller G, Mittermayer F, et al. **FFA-induced endothelial dysfunction can be corrected by vitamin C. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87: 2913-2917**
 115. Pueyo C, Diaz C, Sol JM, the EUREKA study group. **Efficacy and safety of quinapril 40mg once daily as monotherapy for patients with poorly controlled Hypertension. Clin Drug Invest 2000; 20(2)**
 116. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. **The role of nitric oxide and cGMP In platelet adhesion to vascular endothelium. Biochem Biophys Res Commun 1987;148:1482-1489.**
 117. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griending kk. **Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase contribution to alterations of vasomotor tone. J Clin Invest 1006;97:1916-1923**
 118. Regoli D, Harabe J. **Pharmacology of bradykinin and related kinins. Pharmacol Rev 1980;32:1-46**
 119. Ridker Pm, Gaboury CL, Conlin PR, et al. **Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II: evidence of a potential interaction between the rennin-angiotensin system and fibrinolytic function. Circulation 1993;87:1969-73**
 120. Romero R, Castellote E, Ocon J et al. **Controlled multicenter study with quinapril, hydrochlorothiazide and combination in patients with moderate to severe hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1995;26:114-146.**
 121. Sarkar R, Meinberg EG, Stanley JC, et al. **Nitric oxide reversibly inhibits the Migration of cultured vascular smooth muscle cells. Circ Res. 1996;78: 225-230**
 122. Sayer JW, Gutteridge C, et al. **Circadian activity of the endogenous Fibrinolytic system in stable coronary artery disease: effects of beta-adrenergic blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Am Coll Cardiol 1998;32:1962-1968**
 123. Schlaifer D, Pitt B, Haber HE et al. **Influence of smoking status on angiotensin-converting enzyme inhibition- related improvement in coronary endothelial function. Cardiovasc Drugs Ther 1999;13:201- 209**
 124. Schneiderman J, Sawdey MS, Keeton MR, Bordin GM, Bemstein EF, Dilley RB. **Increased type I plasminogen activator inhibitor gene expression in atherosclerotic human arteries. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992;89:69980-7002**
 125. Seo B, Oemar BS, Siebermann, et al. **Both ETA and ETB receptors mediate Contraction to endothelin-1 in human blood vessels. Circulation 1994;89: 1203-8**
 126. Seo B, Oemar BS, Siebermann, et al. **Both ETA and ETB receptors mediate Contraction to endothelin-1 in human blood vessels. Circulation 1994; 89 1203-8**
 127. Shige H, Ishikawa T, Suzikawa M, et al. **Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in the postprandial state in type 2 diabetes mellitus J Am Coll Cardiol.1999,84,1272-1274**
 128. Smith D, Gilbert M, Owen G. **Tissue plasminogen activator release in**

- vivo in**
Response to vasoactive agents. Blood 1985;66:835-9
129. Sprengers ED, Kluft C. **Plasminogen activator inhibitors. Blood 1987;69: 381-387**
 130. Sprengers ED, Kluft C. **Plasminogen activator inhibitors. Blood 1987;69: 381-387**
 131. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Finiberg N. **Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxid release. J Clin Invest, 1994,94, 1172-1179**
 132. Steinberg HO, Johnson A, Baron AD. **Elevated circulating free fatty acid Levels impair endothelium- dependent vasodilation. J Clin Invest, 1997, 100,1230-1239**
 133. Steinberg HO, Chaker H, Leaming A, Johnson A et al. **Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implication for the syndrome of insulin resistance. J Clin Invsst 1996,97, 2601-2610**
 134. Still M, Steckelings UM,, Paul M, Bottari SP, Metzger R. **The angiotensin AT2-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. J Clin Invest 1995; 95:651-657**
 135. Sumner MJ, Cannon TR, Mundin JW et al. **Endothelin ETA and ETB receptors mediate vascular smooth muscle cell contraction. Br J Pharmacol 1992;107:858-60**
 136. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. **Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. Circulation. 2000;101:948-954**
 137. Taddei S, Viridis A, Mattei P, et al. **Ageing and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. Circulation. 1995;91:1981-1987**
 138. Tesfamariam B, Cohen RA. **Free radicals mediate endothelial cell Dysfunction caused by elevated glucose. Am J Physiol, 1992,263,H321-3261**
 139. Tesfamariam B. **Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. Free Radic Biol Med, 1994,16,383-391**
 140. Tesfamariam B, Brown ML, Cohen RA. **Elevated glucose impairs endothelium- dependent relaxtion by activating protein kinase C. J Clin invest,1991,87,1643-1648**
 141. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study investigators. **Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril on cardio Vascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000;342:145-153**
 142. Thompson Sg, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo JCW: **Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. N ENgl. J Med 1995; 332:635-641**
 143. Title LM, Cummings PM, Guddens K, Nassar BA. **Oral glucoseloading acutely Attenuates endothelium-dependent vasodilation in healthy adults without Diabe: an effect preveted by vitamins C and E. J Am Coll Cardiol. 2000,36 2185-2191**
 144. Tomiyama H, Kimura Y, Okazaki R, et al. **Close relationship of abnormal Glucose tolerance with endothelial dysfunction in hypertension. Hypertension, 2000,36, 245-249**
 145. Unger T. **The role of the rennin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. Am J Cardiol 2002;89:3A-10A**

146. Unger T, Culman J, Gohlke P. **Angiotensin II receptor blockade and end-organ protection. Pharmacological rationale and evidence. J Hypertens 1998;16 (suppl): S3-S9**
147. Vallance P, Calver A, Collier J 1992 **The vascular endothelium in diabetes and hypertension. J Hypertens Suppl 10:S25-S29**
148. Vallance P, Calver A, Collier J. **The vascular endothelium in diabetes and hypertension. J Hypertens Suppl. 1992;10:S25-S29**
149. Vaughen de, Lazos SA, Tong K. **Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells; a potential link between the rennin-angiotensin system and thrombosis. J Clin Invest 1995;95; 995-1001**
- 150 Volkova N et al. **Efficacy of quinapril in hypertensive patients with obesity. J Hypertens 1999;17 (Suppl. 3): S294.**
151. Wadworth AN, Brogden RN. **Quinapril: a re-evaluation of its pharmacological properties, and therapeutic efficacy in cardiovascular disorders. Drug 1991;41(3):378-99**
152. Watts GF, O'Brien SF, Millar JA 1996 **Impaired endothelium-dependent and independent dilatation of forearm resistance arteries in men with treated non-insulin-dependent diabetes; role of dyslipidemia. Clin Sci 91: 567-573**
153. Williams SB, Goldfine AB, Timmi FK, et al. **Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. Circulation, 1998, 97, 1695-1701**
154. Wohaieb SA, Godin DV. **Alterations in free radical tissue-defense mechanisms in streptozocin-induced diabetes in rat. Effects of insulin treatment. Diabetes, 1987, 36, 1014-1018**
155. Xingping Kang, MD, Daniel S. Berman, MD, Howard Lewin, MD, Ishac Cohen, PhD **Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with diabetes mellitus. Am Heart J 1999;138:1025-32**
156. Yang Z, Krasnici N, Luscher TF. **Endothelin-1 promotes human smooth muscle cell growth to PDGF: effects of ETA and ETB receptor blockade. Circulation 1999;100:5-8**
157. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, Pouleur H, Salem D, Kostis J, Benedict C, Rousseau M, Bourassa M, Pitt B: **Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. Lancet 1992;340:1173-1178**
158. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H. **Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. Circulation 1991;84: 1984-1992**
159. Zeiher AM, Fisslthaler B, Schray-Utc B, et al. **Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. Circ. Res. 1995; 76:980-986**
160. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. **Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. Circulation. 1995;92:1094-1100**
161. Ройтберг Г.Е, Струтынский А.В. **Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система 2003 “Медицина”**

162. Чазова И. Е., Мычкова В.Б. и др. Роль ИАРФ в лечении сахарного диабета типа 2 фокус: на аккупро. Артериал. Гипертензия 2003; 3-6

და ნ ა რ თ ი

(ავადმყოფის გამოკვლევის სქემა)

ვიზიტი № 1

პაციენტის ინციალები

ვიზიტის თარიღი

ბაზისური ინფორმაცია

ასაკი (წელი)

სქესი

მამრ.

მდედრ.

წონა (კგ)

სიმაღლე (მ)

დაავადების (შდ ტიპი 2) ისტორია

დიაგნოზი:

დიაგნოზის (შდ ტიპი 2)

თარიღი

B

ბაზისური თერაპია

ანტიდიაბეტური მედიკამენტები

ქვინაპრილი (აკუპრო)

β – ბლოკერები დიახ არა

Ca- ბლოკერები

ნიტრატები

სტატინები

ვიზიტი № 1

პაციენტის ინციალები

ვიზიტის თარიღი

ფიზიკალური გამოკვლევა

ნორმა აღენიშნება ნორმიდან გადახრა

ჩართვის კრიტერიუმი

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 დიახ არა

ავადმყოფის თანხმობა გამოკვლევაში მონაწილეობის მიღებაზე დიახ არა

კვლევიდან გამორიცხვის კრიტერიუმები

1. გულის უკმარისობა; დიახ არა
2. არტერიული ჰიპერტენზია II-III სტადია (WHO-ISH 1999);
 დიახ არა
მიოკარდიუმის ინფარქტი; დიახ არა
3. თირკმლის უკმარისობის ის შემთხვევები, როცა კრეატინინის კლირენსი < 95მლ/წთ; დიახ არა
4. სისხლის პლაზმაში ფერმენტების: ალტ, ასტ და გგტ აქტივობის 3-4-ჯერადი მომატება; დიახ არა
5. საერთო ქოლესტერინი > 250 მგ/დლ, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდები > 150 მგ/დლ; დიახ არა

პაციენტის ჩართვა გამოკვლევაში დიახ არა

თერაპია

თარიღი

ხელმოწერა

ვიზიტი №1

პაციენტის ინიციალები

ვიზიტის თარიღი

ფიზიკალური გამოკვლევა

არტერიალური წნევა

ს.ა.წ დ.ა.წ

მპ განდევნის ფრაქცია

მიოკარდიუმის პერფუზიული

სცინტიგრაფია

თვალის ფსკერის

ოფთალმოსკოპია

ლაბორატორიული გამოკვლევები

გლუკოზა უზმოზე და ჭამის შემდეგ

გლიკოზირებული

ჰემოგლობინი

ლიპიდური ცვლა

NO განსაზღვრა პლაზმაში

პაი-1 განსაზღვრა პლაზმაში

ალბუმინის შემცველობა დღე-ღამის

შარდში

ვიზიტი №1

პაციენტის ინიციალები

ვიზიტის თარიღი

ვიზიტი №2

პაციენტის ინიციალები

ვიზიტის თარიღი

ფიზიკალური გამოკვლევა

ნორმა ნორმიდან გადახრა

არტერიული წნევა ს. ა. წ დ. ა. წ.

გვერდითი მოვლენები

კი

არა

ლაბორატორიული გამოკვლევები

გლუკოზა უზმოზე და ჭამის შემდეგ _____

გლიკოზირებული ჰემოგლობინი _____

ლიპიდური ცვლა _____

ვიზიტი №3

პაციენტის ინციალები

ვიზიტის თარიღი

ფიზიკალური გამოკვლევა

არტერიალური წნევა

ს.ა.წ დ.ა.წ

მპ განდევნის ფრაქცია

მიოკარდიუმის პერფუზიული
სცინტიგრაფია

თვალის ფსკერის
ოფთალმოსკოპია

ლაბორატორიული გამოკვლევები

გლუკოზა უზმოზე და ჭამის შემდეგ

გლიკოზირებული ჰემოგლობინი

ლიპიდური ცვლა

NO განსაზღვრა პლაზმაში

პაი-1 განსაზღვრა პლაზმაში

ალბუმინის შემცველობა დღე-ღამის
შარდში

ვიზიტი №3

პაციენტის ინციალები

ვიზიტის თარიღი

გვერდითი მოვლენები (მკურნალობისას)

კი

არა

დაამთავრა თუ არა პაციენტმა გამოკვლევა: კი არა

ეფექტურობა

ძალიან კარგი კარგი საშუალო ცუდი

ამტანობა:

გვერდითი ეფექტები არა

დიახ

მსუბუქი საშუალო მძიმე

თარიღი

ხელმოწერა

