

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

თამარ დავარაშვილი

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

14.00.42-კლინიკური ფარმაკოლოგია

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად
წარმოდგენილი დისერტაციის

ავტორეფერატი

თბილისი, 2006 წელი

ნაშრომი შესრულებულია თერაპიის ეროვნული ცენტრის
(თერაპიის ს/კ ინსტიტუტის) კარდიოლოგიისა და გულის
იშემიური დაავადების განყოფილებაში.

სამეცნიერო ხელმძღვანელი --- ნოდარ ყიფშიძე

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, აკადემიკოსი,
საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის და რუსეთის სამედიცინო
მეცნიერებათა აკადემიის ნამდვილი წევრი

ოფიციალური ოპონენტები: - ვახტანგ ჭუმბურიძე
მედიცინის მეცნიერებათა
დოქტორი, პროფესორი
(14.00.06)

ნიკოლოზ გონგაძე
მედიცინის მეცნიერებათა
დოქტორი, პროფესორი
(14.00.25)

დისერტაციის დაცვა შედგება 2006წლის ----- სთ-ზე თბილისის
სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტში სადისერტაციო საბჭოს
m 14.03.№ 9 სხდომაზე (0177, თბილისი, ვაჟა ფშაველას გამზირი №33)

დისერტაციის გაცნობა შესაძლებელია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო
უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში (0160, თბილისი, ვაჟა ფშაველას გამზირი №29)

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2006წლის -----

სადისერტაციო საბჭოს სწავლული მდივანი,
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი /ნ.კაკაურიძე/

პრობლემის აქტუალობა

მედიცინაში დღესდღეობით არსებული მიღწევების მიუხედავად, გულ-
სისხლძარღვთა დაავადებები, 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. B R.O. Bannow და თანაავტორების მონაცემებით, შაქრიანი დიაბეტის მქონე ავადმყოფების 80%-ის სიკვდილის მიზეზი კარდიო-ვასკულარული დაავადებებია, მათ შორის 75% - გულის იშემიურ დაავადებებზე მოდის. ამჟამად მეცნიერები შაქრიან დიაბეტს განიხილავენ როგორც გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების ნომენკლატურას.

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

შაქრიანი დიაბეტი 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). შაქრიანი დიაბეტი 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 შრომისუნარობისა და სიკვდილობის მიზეზია. როგორც ცნობილია, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს განვითარებული მიკრო- და მაკროანგიოპათიები განპირობებულია სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის დისფუნქციით. 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 გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების დროსაც. ათეროსკლეროზის ერთ-ერთ ადრეულ ნიშანს წარმოადგენს სისხლძარღვის ენდოთელიუმის დისფუნქცია. აქედან გამომდინარე, ენდოთელიუმის ფუნქციის გაუმჯობესება თანამედროვე მედიცინის აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს.

როგორც ცნობილია, შაქრიანი დიაბეტის დროს ენდოთელიუმის

ერთ-ერთი მთავარი პათოფიზიოლოგიური ცვლილება შაქრიანი დიაბეტი 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. რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის აქტივაციისას ირღვევა ბალანსი ვაზოდილატაციურ (პროსტაციკლინი და NO) და ვაზოკონსტრიქციულ (ენდოთელინ-1 და ანგიოტენზინ II) ფაქტორებს შორის, რის შედეგადაც ვითარდება ენდოთელიუმის დისფუნქცია. აქედან გამომდინარე რაას-ის აქტივაცია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს განვითარებული მიკრო- და მაკროანგიოპათიების პათოგენეზის ერთ-ერთი რგოლი შეიძლება იყოს.

როგორც ცნობილია, რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის აქტივაციის დროს მიმდინარე პროცესების მედიატორს წარმოადგენს ანგიოტენზინ II, რომლის წარმოქმნაშიც მონაწილეობს ანგიოტენზინ გარდამქმნელი ფერმენტი.

აქედან გამომდინარე, ბოლო წლებში აგფ-ის ინჰიბიტორების ზემოქმედების შესწავლა ენდოთელიუმის დისფუნქციაზე მეტად აქტუალური გახდა. ცხადია, აუცილებელი გახდა ისეთი პრეპარატების მოძებნა, რომლებიც ხელს შეუწყობდნენ ინსულინრეზისტენტობის, ჰიპერინსულინემიის შემცირებას, შეძლებდნენ ენდოთელიუმის დარღვეული ფუნქციის აღდგენას. აგფ ინჰიბიტორები, რომლებსაც შეუძლიათ ხელი შეუშალონ ბრადიკინინის დაშლას, **NO**-ს ძლიერ სტიმულატორებს წარმოადგენენ. ამავე დროს ახდენენ რა სუპეროქსიდ-ანიონების პროდუქციის ბლოკირებას ხელს უშლიან **NO**-ს ინაქტივაციას.

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.

ენდოთელიუმის დისფუნქციაზე აგფ-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 ამ პრეპარატების თანმიმდევრობა აქტივობის მიხედვით:

ქვინაპრილატი = ბენაზეპრილატი > რამიპრილატი > პერინდროპილატი > ლიზინოპრილი > ენალაპრილატი > ფოზინოპრილი > კაპტოპრილი.

უკანასკნელ წლებში მრავალი კვლევა ჩატარდა. კვლევაში **TREND** ჩართული იყვნენ ავადმყოფები სტაბილური სტენოკარდიით. ავადმყოფებს ჰქონდათ ნორმალური არტერიული წნევა, არ აღენიშნებოდათ მძიმე ჰიპერლიპიდემია და გულის უკმარისობის ნიშნები. მკურნალობა უტარდებოდათ ქვინაპრილით 6 თვის განმავლობაში. პრეპარატის დღიური დოზა შეადგენდა 40მგ-ს. ენდოთელიუმის ფუნქციის შეფასება ხდებოდა კორონარულ არტერიებში აცეტილქოლინის შეყვანით. საწყისი ვაზოკონსტრიქციული პასუხი კორონარულ არტერიებში აცეტილქოლინის შეყვანაზე საგრძნობლად შემცირდა და ნაწილობრივ ნორმალიზდა ვაზოდილატაციური ეფექტით ქვინაპრილით 6 თვის მკურნალობის შემდეგ განმეორებითი კვლევის დროს.

აგფ-ინჰიბიტორების ვაზოპროტექციული ეფექტები შესაძლოა დაკავშირებულია არა მარტო **Ag II** ქსოვილოვანი სინთეზის შემცირებასთან, არამედ ბრადიკინინის მომატებასთან და შესაბამისად, **NO** პროდუქციაზე გავლენასთან.

ამრიგად, კვლევის **TREND** შედეგებმა გვიჩვენეს, რომ ქვინაპრილი ენდოთელიუმის დისფუნქციას მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს.

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

შაქრიანი დიაბეტი 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: შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში შევისწავლეთ ქვინაპრილით მკურნალობამდე და მკურნალობის დაწყებიდან 6 თვის შემდეგ შემდეგი მაჩვენებლები:

1. ენდოთელიუმის ფუნქციის მარკერები (NO, პაი-1);
2. გულის მიკროცირკულაცია;
3. მიკროალბუმინურია;
4. თვალის ფსკერი.

მეცნიერული სიახლე

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

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

3. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს პირველად ენდოთელიუმის ვაზოდilatაციური ფაქტორის (აზოტის ჟანგი) გათვალისწინებით შეფასებული იქნა წვრილი სისხლძარღვების ფუნქციური მდგომარეობა (მიოკარდიუმის მიკრიცირკულაცია და მიკროალბუმინურია).

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება

ნაშრომში ერთ - ფოტონ ემისიური კომპიუტერული ტომოგრაფიით ნაჩვენებია იქნა, რომ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე ავადმყოფებში მიოკარდიუმის მიკროცირკულაციის დარღვევას ადგილი აქვს 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 შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს.

ჩვენს კვლევაში მიღებული შედეგებით დადასტურდა, რომ ქვინაპრილის ზემოქმედებით ხდება წვრილი სისხლძარღვების ფუნქციური მდგომარეობის გაუმჯობესება, აზოტის ჟანგის კონცენტრაციის მომატება სისხლის პლაზმაში და მიკროალბუმინურიის შემცირება.

ამჟამად, თერაპიის ეროვნული ცენტრის გიდ და კარდიომიოპათიების განყოფილებაში ქვინაპრილი ინტენსიურად ინიშნება ამ კატეგორიის პაციენტებში.

გარდა ამისა, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტების მართვაში აქტიურად გამოიყენება მიოკარდიუმის პერფუზიის შესწავლა SPECT-ის გამოყენებით.

ნაშრომის აპრობაცია

ნაშრომმა გაიარა აპრობაცია თერაპიის ეროვნული ცენტრის სამეცნიერო საბჭოს 2006 წლის 24 მაისის სხდომაზე (ოქმი ¹ 8).

პუბლიკაციები: დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულია 3 ნაშრომი.

დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა

სადისერტაციო ნაშრომი მოიცავს შესავალს, ლიტერატურის მიმოხილვას, კლინიკურ მასალასა და გამოკვლევის მეთოდებს, საკუთარი გამოკვლევების შედეგებს, გამოკვლევის შედეგების განხილვას, დასკვნებს და გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხას. ნაშრომი წარმოდგენილია 112 ნაბეჭდ გვერდზე. დისერტაცია ილუსტრირებულია 7 ცხრილით, 10 სურათით, 6 დიაგრამით.

კვლევის მასალა 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 დაავადებების 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 პლაზმაში ფერმენტების: ალანინამინოტრანსფერაზის (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 ხანგრძლივობას შეადგენდა 8,6±6,3 წელი. 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, ხოლო სტატინებისა – 1 თვით ადრე. საჭიროების შემთხვევაში ენიშნებოდათ β-ბლოკერი, ნებილეტის გარდა.

კვლევაში მონაწილე პაციენტები დავყავით:

სქესის მიხედვით - მათ შორის იყო 30 ქალი (საშ. ასაკი 59,2±7.1 წელი) და 32 მამაკაცი (საშ. ასაკი 59,3±9,4 წელი);

ასაკის მიხედვით - მათ შორის იყო 60 წელზე ნაკლები ასაკის 34 პაციენტი და 60 წლისა და უფრო ხანდაზმული 28 პაციენტი.

არტერიული წნევის მაჩვენებლების მიხედვით.

თითოეულ ჯგუფში შევისწავლეთ არტერიული წნევა, 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 კაცთან ჯგუფში კვლევის დაწყებამდე იყო შემდეგი მაჩვენებლები:

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

32 პაციენტს (51,61%) ჰქონდა არტერიული ჰიპერტენზია I სტადია (WHO-ISH 1999) - საშ. არტ. წნევა - 153,0± 5,3/87,0±5,0 მმ.ვწყ.სვ.

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

მკურნალობამდე და მკურნალობის დაწყებიდან 6 თვის შემდეგ სისხლის შრატში ვზომავდით აზოტის ჟანგს (NO) და ქსოვილოვანი პლაზმინოგენის აქტივატორს (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±77,8 მგ/24ს. მიკროალბუმინურია გამოვლინდა 32 შემთხვევაში (51,61%) - 114,0±83,6 მგ/24ს.

პაი-1-ს ვზომავდით იმუნოფერმენტული მეთოდით (ELISA - Chromolize PAI-1). მკურნალობამდე PAI-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 PЭ-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 (6) 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). კვლევა 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 (10). გამოვიყენეთ 20 სეგმენტიანი მოდელი. თითოეულ სეგმენტში რფპ-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), რომელიც მიიღება მოსვენების დროს თითოეული სეგმენტის ქულათა შეკრებით; 3. ჯამური სხვაობის ქულა (SDS) ანუ რევრსიბელობის 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 რევრსიბელობის 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

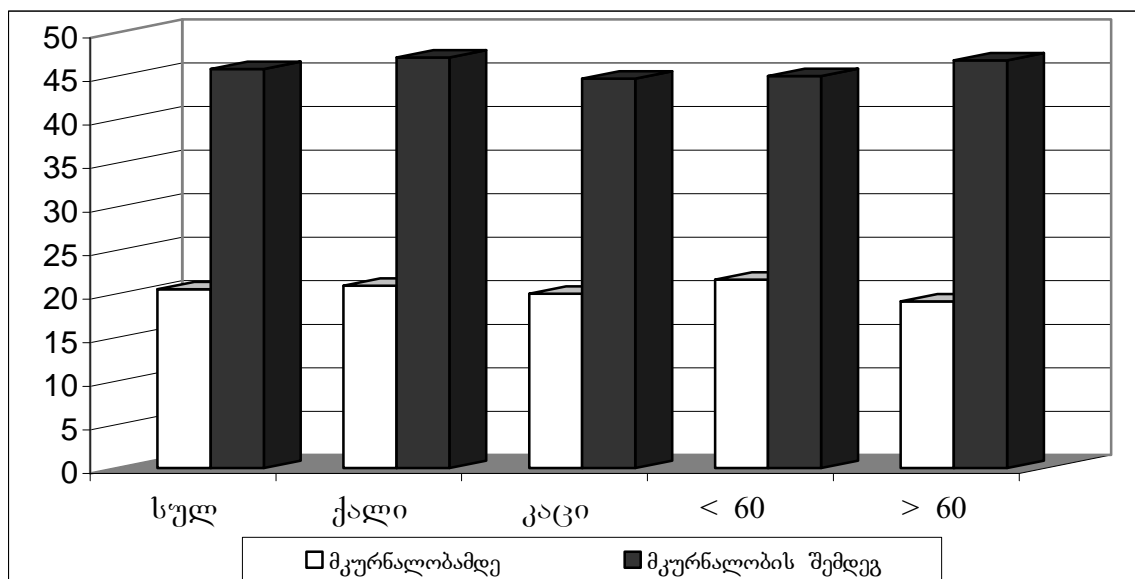
პაციენტების მონაცემები შეტანილ იქნა Microsoft Office-ის პროგრამა Excel-ის მონაცემთა ბაზაში. მონაცემთა დამუშავება მოხდა სტატისტიკური პროგრამა MINITAB 11.12 for Windows-ში. მასალა სტატისტიკურად დამუშავებულია აღწერილობითი და ანალიტიკური სტატისტიკური მეთოდებით, ხდებოდა ცვლადი სიდიდეების საშუალო და სტანდარტული გადახრის მაჩვენებლების გამოანგარიშება. რიცხობრივ მონაცემთა შორის განსხვავება დგინდებოდა P-სიდიდის შეფასებით. გამოყენეთ 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.

კვლევის შედეგები და მათი განხილვა

ჩვენს მიერ შესწავლილ იქნა სხვადასხვა მაჩვენებლები ქვინაპრილით მკურნალობამდე და მკურნალობის დაწყებიდან 6 თვის შემდეგ.

მკურნალობის დაწყებიდან 6 თვის შემდეგ NO-ს 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 ± 4.2 მმ/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.). NNO – ს კონცენტრაციამ 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 პაი-1-ისა 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, ხოლო ნორმოტენზიის მქონე პაციენტების ჯგუფში 25-ით. ორივე ჯგუფში NO-ს კონცენტრაცია 2-ჯერ გაიზარდა. ყველა ჯგუფში NO-ს მომატება იყო სტატისტიკურად სარწმუნო (ცხ. 1 და ცხ. 2), რაც თუ გავითვალისწინებთ ლიტერატურულ მონაცემებს ენდოთელიუმის ფუნქციის გაუმჯობესებაზე მეტყველებს.

ქსოვილოვანი პლაზმინოგენის აქტივატორის ინჰიბიტორ 1-ის (პაი-1) მაჩვენებლები მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ სტატისტიკურად არ განსხვავდებოდა არც ერთ ჯგუფში (ცხ. 1 და ცხ. 2).

ცხრილი 1: NO და პაი-1 მაჩვენებლები მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ

ჯგუფი	No	NO მმ/მგ			პაი-1 სერთ/მლ		
		მკურნალო ბამდე	მკურნალო ბის შემდეგ	P	მკურნალო ბამდე	მკურნალო ბის შემდეგ	P
სულ	62	20,5±4,3	45,8±14,9	0,000	20,5±15,0	19,4±13,5	0,68
ქალი	30	20,9±4,1	47,1±15,3	0,000	20,7±13,5	21,6±13,8	0,80
კაცი	32	20,0±4,6	44,7±14,6	0,000	20,3±16,6	17,4±13,0	0,44
< 60	34	21,6±4,2	45,0±13,1	0,000	25,5±15,7	23,5±14,0	0,56
≥ 60	28	19,1±4,2	46,8±17,0	0,000	14,4±11,8	14,5±11,1	0,96

თუმცა ადრე ჩატარებულ კვლევებში ქვინაპრილის ზემოქმედებით გამოვლინდა პაი-1-ის მაჩვენებლების სტატისტიკურად სარწმუნო გაუმჯობესება. ჩვენ კვლევაში მიღებული შედეგი შეიძლება აიხსნას იმ გარემოებით, რომ ჰემოსტაზის სისტემაზე მრავალი ფაქტორი მოქმედებს. გვარდა ამისა, ჩვენ მიზანს არ წარმოადგენდა ჰომოსტაზის სხვა კომპონენტების შესწავლა, რომლებიც თავის მხრივ გავლენას ახდენენ ქსოვილოვანი პლაზმინოგენის აქტივატორის ინჰიბიტორზე.

ცხრილი 2: NO და პაი-1 მაჩვენებლები მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ ნორმოტენზიისა და ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში

ჯგუფი	No	NO Mმმ/მგ			პაი-1 სერთ/მლ		
		მკურნალო ბამდე	მკურნალო ბის შემდეგ	P	მკურნალო ბამდე	მკურნალო ბის შემდეგ	P
პაციენტები ნორმოტენზიით	30	20,2±4,32	45,4±16,6	0,000	22,0±14,3	16,8±11,0	0,12
პაციენტები ჰიპერტენზიით	32	20,7±4,4	46,2±13,3	0,000	19,1±15,8	21,9±15,2	0,48

ქვინაპრილის გავლენას წვრილი სისხლძარღვების ფუნქციურ მდგომარეობაზე ვაფასებდით მიოკარდიუმის მიკროცირკულაციისა და მიკროალბუმინურიის შესწავლით.

მიოკარდიუმის მიკროცირკულაცია შესწავლილ იყო 36 – 71 წლამდე ასაკის 11 მამაკაცში (საშ. ასაკი 55,27±9,28წ). ყველა პაციენტს ნორმალური არტერიული წნევა ჰქონდა. სამ პაციენტს II ტიპის შაქრიან დიაბეტთან დადგენილი ჰქონდათ გულის იშემიური დაავადების (გიდ) დიაგნოზი მიოკარდიუმის ინფარქტის გარდა (სამივე შემთხვევაში – კორონოროგრაფიის მონაცემების მიხედვით).

ქვინაპრილით მკურნალობის დაწყებამდე შევისწავლილ ქნა მიოკარდიუმის პერფუზიული სცინტიგრაფიის თავისებურებები II ტიპის შაქრიანი დიაბეტის მქონე შუახნის მამაკაცებში.

მოსვენებით მდგომარეობაში მიოკარდიუმის პერფუზიის დაქვეითება გამოვლინდა ყველა შემთხვევაში.

SPECT სცინტიგრაფიით რადიოფარმპრეპარატის დისტრიბუცია ფიზიკური დატვირთვის ფონზე გაუმჯობესდა თერთმეტიდან (11) ექვს (6) ექვს პაციენტში (54,5%), რომელთაც დადგენილი ჰქონდათ მხოლოდ II ტიპის შაქრიანი დიაბეტი. 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 რფპ-ის ჩართვა არ შეცვლილა ანუ ჯამური მოსვენების ქულა და ჯამური სტრესს ქულა შესაბამისად **SRS** = 9 და **SSS** = 9, რაც პერფუზიის ზომიერ დარღვევაზე მიუთითებს. მიღებული შედეგის საფუძველზე უნდა ვიფიქროთ, რომ ეს პაციენტი მიეკუთვნება გიდ მაღალი რისკის მქონე პაციენტებს. ამ პაციენტს შაქრიანი დიაბეტის 5 წლიანი ანამნეზი აქვს, გლუკოზა უზ. 110 მგ/დლ, ქ.შ.- 130 მგ/დლ, ლიპიდური ცვლაში მომატებულია ტრიგლიცერიდები 275 მგ/დლ.

SPECT სცინტიგრაფიით რფპ-ის დისტრიბუცია ფიზიკური დატვირთვის დროს გაუარესდა ოთხ პაციენტში. მათ შორის სამ პაციენტში **SPECT**-ის შედეგები ზომიერი და ძლიერი იშემიის არსებობაზე მიუთითებდა **SDS>4** 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 გიდ, თუმცა ამ პაციენტს **SPECT**-ის ჩატარებამდე გიდ არ ჰქონდა დადგენილი და ფიზიკური დატვირთვის დროს კარდიოგრამაზე ცვლილებები არ აღინიშნა. ამ შემთხვევაში შაქრიანი დიაბეტის ხანგრძლივობა 11 წელს შეადგენდა, გლუკოზა გლიკოზირებული ჰემოგლობინი – 6,01%, სქL-210 მგ/დლ, მსლქL- 34,4 მგ/დლ, დსლქL- 153,96 მგ/დლ, ტგ – 118,2 მგ/დლ, ა.ი. -5,1

ამრიგად, ჩვენს კვლევაში მიოკარდიუმის პერფუზიული სცინტიგრაფიით ერთ შემთხვევაში (12,5%) დიაგნოსტირებული იქნა გულის იშემიური დაავადება პაციენტთან, რომელსაც მხოლოდ II ტიპის შაქრიანი დიაბეტი ჰქონდათ დადგენილი; გარდა ამისა გამოვლინდა გიდ-ის განვითარების მაღალი რისკის მქონე ერთი პაციენტიც და მასაც მხოლოდ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 ჰქონდა დადგენილი. 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, მაღალი რისკის მქონე პაციენტების დროული გამოვლენა და ავადმყოფობის მართვის ადექვატური ტაქტიკის შერჩევა, რაც შესაძლებლობას იძლევა სათანადო მკურნალობის ჩატარების შედეგად გაუმჯობესდეს აღნიშნული კონტიგენტის ცხოვრების ხარისხი, რაც თავის მხრივ მათი სიცოცხლის ხანგრძლიობის გაზრდას შესაძლებელს ხდის. ამრიგად, მიოკარდიუმის ფოტონ ემისიური კომპიუტერული ტომოგრაფიით – **SPECT** შესაძლებელია დაავადების ადრეულ ეტაპზე გიდ-ის დიაგნოსტიკა, მაღალი რისკის მქონე პაციენტების გამოვლენა და მკურნალობის ტაქტიკის განსაზღვრა.

მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ მიოკარდიუმის პერფუზია გაუმჯობესდა. მოსვენებით მდგომარეობაში გაუმჯობესებას ადგილი ჰქონდა 9 შემთხვევაში (81,8%) საშუალოდ 25-30%-ით. აღინიშნა მიოკარდიუმის პერფუზიული სცინტიგრაფიის მაჩვენებლების სტატისტიკურად სარწმუნო გაუმჯობესება (იხ. ცხრილი 2). 7 პაციენტში (77,8%) - მიოკარდიუმის პერფუზია ნორმალური გახდა, 2 პაციენტში (22,2%) – პერფუზიის გაუმჯობესება გამოიხატა იმ სეგმენტების რიცხვის შემცირებით, რომლებშიც მკურნალობამდე რფპ-ის ჩართვა დაქვეითებული იყო.

მოსვენებით მდგომარეობაში 2 პაციენტთან პერფუზიის გაუარესებას ჰქონდა ადგილი **SRS1**საშ – 9,5, **SRS2**საშ – 12,0. თუ მკურნალობამდე რადიოფარმპრეპარატის დისტრიბუცია დარღვეული იყო 2- 2 სეგმენტში, მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ რფპ-ის ჩართვა დაქვეითებული იყო 3-3 სეგმენტში. ოორივე შემთხვევაში 6 თვის მანძილზე გლიკოზირებული ჰემოგლობინის მაჩვენებლები მატულობდა- მკურნალობამდე HbA1cსაშ. - 7,5%, 3 თვის შემდეგ HbA1cსაშ. – 8,2%, 6 თვის შემდეგ HbA1cსაშ. - 8,8

ცხრილი 3. 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

მიოკარდიუმის პერფუზიის შესწავლა აგრეთვე ხდებოდა ფიზიკური დატვირთვის დროს. სტრესს **SPECT**-ით გამოვლინდა პერფუზიის სტატისტიკურად სარწმუნო გაუმჯობესება 10.18±4.81vs 6.18±3.66 (P =0.042), თუმცა მოსვენებულ მდგომარეობასთან შედარებით გაუმჯობესებამ შეადგინა 20%. (ცხრილი 3).

9 (81,8%) პაციენტში აღინიშნა პერფუზიის გაუმჯობესება **SSS1**საშ – 9,18 და **SSS2**საშ – 4,72.

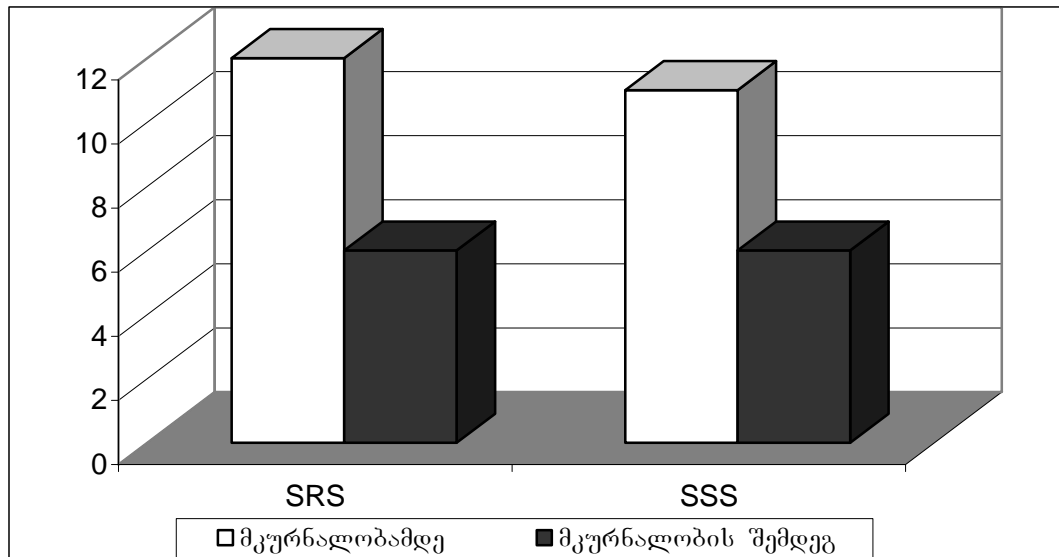
სამ პაციენტში (27,2%) - პერფუზიის დარღვევა აღარ გამოვლინდა (**SSS**< 4),

სამ პაციენტში (27,2%) – პერფუზიის ძლიერი დარღვევა შეიცვალა სუსტი დარღვევით.

სამ პაციენტში (27,2%) – პერფუზია შედარებით გაუმჯობესდა.

რფპ – ის დისტრიბუცია გაუარესდა ორ შემთხვევაში (18,1%); **SSS1**საშ -5,5 და **SSS2**საშ – 8,0. ფიზიკური დატვირთვის დროს და მოსვენებით მდგომარეობაში პერფუზიის დარღვევა გამოვლინდა ერთსა და იმავე პაციენტებში

დიაგრამა 2. მიოკარდიუმის პერფუზიის მაჩვენებლები



ჩვენი აზრით, მიოკარდიუმის პერფუზიის ასეთი გაუმჯობესება შესაძლებელია დაკავშირებულია იყო ქვინაპრილის ზემოქმედებით გამოწვეულ ენდოთელიუმის ფუნქციის გაუმჯობესებასთან, რაზეც მეტყველებს აღნიშნულ პაციენტებში პერფუზიული სცინტიგრაფიის მაჩვენებლების ცვლილებებსა და NO-ს მომატებას შორის დადებითი კორელაციის არსებობა ($r = 0,457$). გვარდა ამისა, ყველა იმ ფაქტორის ზეგავლენა, რომელთაც ქვინაპრილისაგან 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. 4). K

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

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.

ცხრილი 4. ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლები ქვინაპრილით მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ

	შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2E			
	N = 62			
	ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლები			
	სქ მგ/დლ	მსლქ მგ/დლ	დსლქ მგ/დლ	ტგ მგ/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	0,53	0,34	0,78	0,91

სავარაუდოდ ჩვენს კვლევაში ქვინაპრილის ზეგავლენით ენდოთელიუმის ფუნქციის გაუმჯობესების შედეგად იზრდება მოფუნქციე წვრილი სისხლძარღვების რაოდენობა, რაც უზრუნველყოფს მიოკარდიუმის პერფუზიის გაუმჯობესებას. აქ უნდა აღინიშნოს, რომ შაქრიანი დიაბეტი აუცილებლად კომპენსირებული უნდა იყოს, წინააღმდეგ შემთხვევაში სუპეროქსიდური რადიკალების ზემოქმედებით ადგილი ექნება აზოტის ჟანგის 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.

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. მათ შორის 19 იყო ქალი, 13 – მამაკაცი, 60 წელზე მეტის 20 პაციენტი და 60 წელზე ნაკლების 12 პაციენტი. არტერიული წნევა ექვსი თვის მანძილზე მცირდებოდა (იხ. დიაგრამა 3.) და მკურნალობის ბოლოს სარწმუნოდ დაქვეითდა. ქვინაპრილით მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ არტერიული წნევის მაჩვენებლები სტატისტიკურად სარწმუნოდ შემცირდა როგორც ძირითად ჯგუფში, ისე ორივე სქესის, 60 წელზე მეტი ასაკისა და 60 – ზე ნაკლები ასაკის პაციენტების ჯგუფში(იხ. ცხრილი 5).

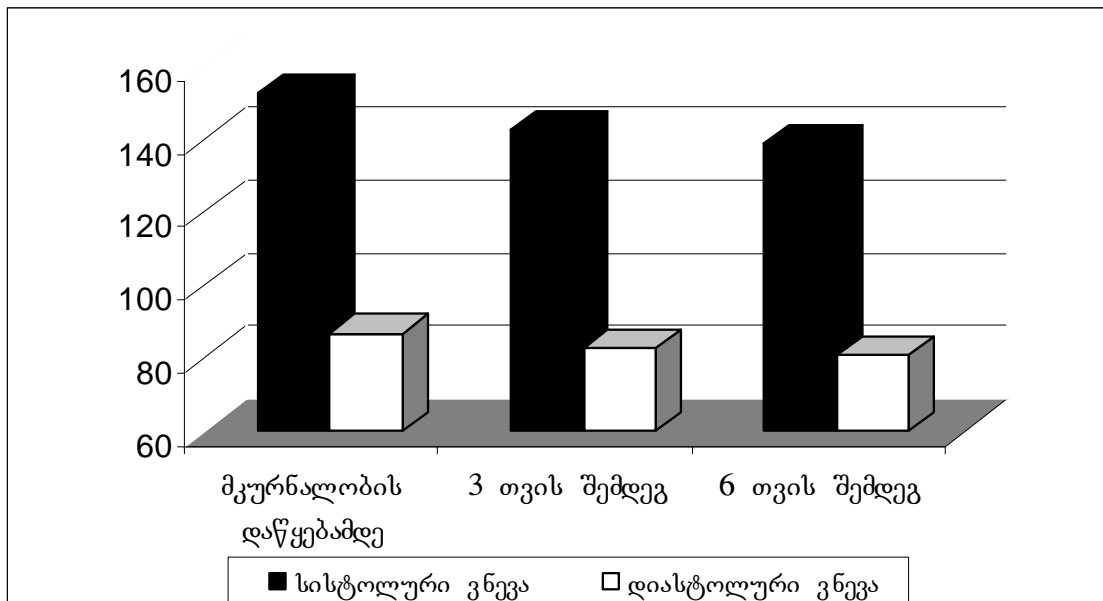
ქვინაპრილით მკურნალობის ფონზე ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტების ჯგუფში არტერიული წნევის მაჩვენებლების სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაქვეითება განპირობებულია რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის ბლოკირებით, რის შედეგადაც მცირდება ანგიოტენზინ II – ის დონე პლაზმაში კატექოლამინების გამოთავისუფლება, ითრგუნება ვაზომოტორული რეფლექსები, იზრდება კალიუმის დონე სისხლში ნორმის ფარგლებში

ცხრილი 5. არტერიული წნევის მაჩვენებლები ჰიპერტენზიის მქონე პირებში ქვინაპრილით მკურნალობამდე და მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ

ჯგუფი	პაციენტების რაოდენობა	სისტოლური წნევა (მმ.ვწყ.სვ.)			დიასტოლური წნევა (მმ.ვწყ.სვ.)		
		მკურნალო ბამდე	მკურნალობის შემდეგ	P	მკურნალო ბამდე	მკურნალობის შემდეგ	P
სულ	32	152,6 ± 4,9	138,2 ± 5,3	0,0000	86,8 ± 5,0	81,1 ± 5,5	0,0000
ქალი	19	153,16 ± 4,68	139,16 ± 5,16	0,0000	86,68 ± 5,43	80,95 ± 5,73	0,0032
კაცი	13	151,69 ± 5,27	136,85 ± 5,49	0,0000	87,08 ± 4,63	81,38 ± 5,35	0,0080
< 60	12	152,00 ± 5,83	138,33 ± 6,27	0,0000	87,92 ± 5,3	82,08 ± 5,09	0,012
≥ 60	20	152,90 ± 4,38	138,15 ± 4,86	0,0000	86,20 ± 4,91	80,55 ± 5,77	0,0019

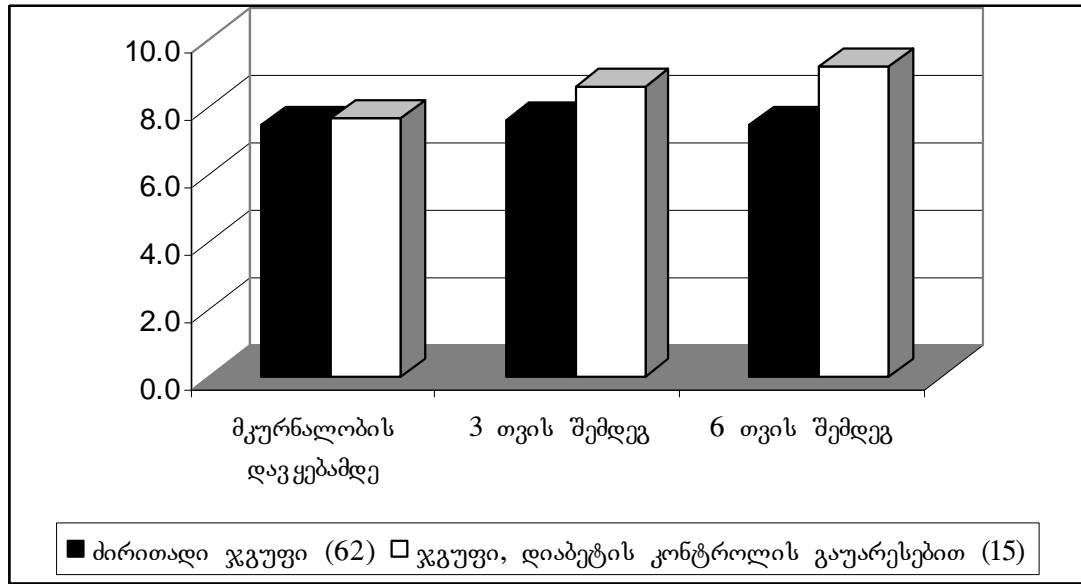
აღწერილი ყველა მექანიზმი ხელს უწყობს არტერიული წნევის დაქვეითებას. ამრიგად, ქვინაპრილის გავლენა არტერიული წნევის მაჩვენებლებზე მრავალმხრივია. სისტოლური და დიასტოლური არტერიული წნევებისა და აზოტის ჟანგის მაჩვენებლების ცვლილებებს შორის დადებითი კორელაცია გამოვლინდა შესაბამისად $r = 0,215$ და $r = 0,242$

დიაგრამა 3. არტერიული წნევის მაჩვენებლების ცვლილება ჰიპერტენზიული პაციენტების ჯგუფში



ქვინაპრილით მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის დაწყებიდან სამი და ექვსი თვის შემდეგ გლიკოზირებული ჰემოგლობინის მაჩვენებლები ძირითად ჯგუფში (62 პაციენტი) სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა: მკურნალობის დაწყებამდე $HbA1c_{საშ} = 7,5 \pm 0,6\%$; სამი თვის შემდეგ $HbA1c_{საშ} = 7,6 \pm 0,8\%$; კვლევის დამთავრებისას კი $HbA1c_{საშ} = 7,5 \pm 0,4\%$. 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-

დიაგრამა 4. გლიკოჰემოგლობინის მაჩვენებლების ცვლილება სხვადასხვა ჯგუფებში



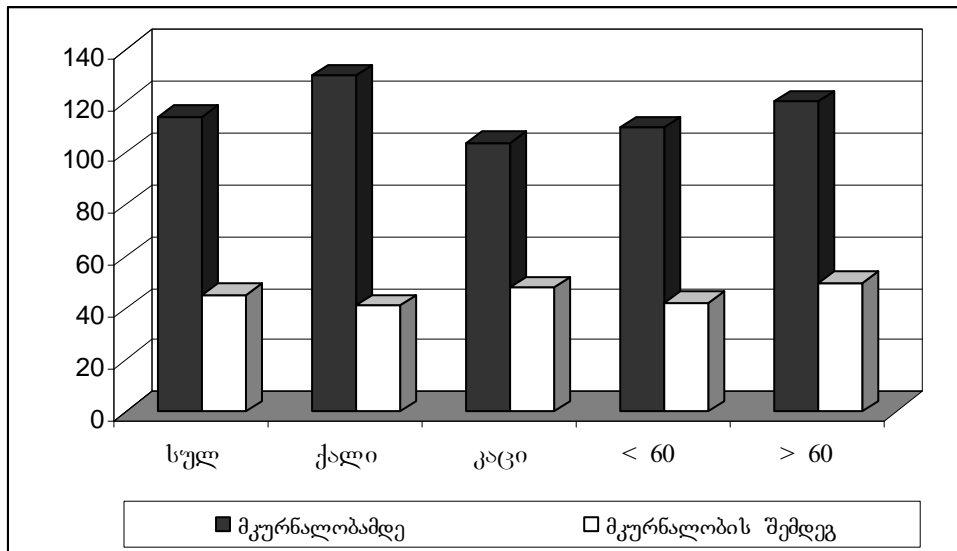
კვლევის დასაწყისში მიკროალბუმინურია გამოვლინდა 32 ავადმყოფში, მათ შორის 20 პაციენტი იყო კაცი, 12 – ქალი, 19 პაციენტი იყო 60წ-ზე ნაკლები ასაკის, 13 პაციენტის ასაკი კი 60წ-ზე მეტი იყო. პაციენტების ყველა ჯგუფში ალბუმინის კონცენტრაციის შემცირება დღე-ღამის შარდში სტატისტიკურად სარწმუნო იყო (ცხრილი 6).

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 5). H

დიაგრამა 5. მიკროალბუმინურიის მაჩვენებლები ქვინაპრილით მკურნალობამდე და მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ



პაციენტების ჯგუფში, სადაც კვლევის დაწყებამდე გამოვლინდა მიკროალბუმინურია, 15 პაციენტს ჰქონდა არტერიული ჰიპერტენზია, 17 პაციენტი კი ნორმოტენზიური იყო. ყველა ჯგუფში ქვინაპრილით მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ მიკროალბუმინურია სტატისტიკურად სარწმუნოდ გაუმჯობესდა (ცხრილი 6). ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტების ჯგუფში ალბუმინის საშუალო 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) (ცხრილი 7).

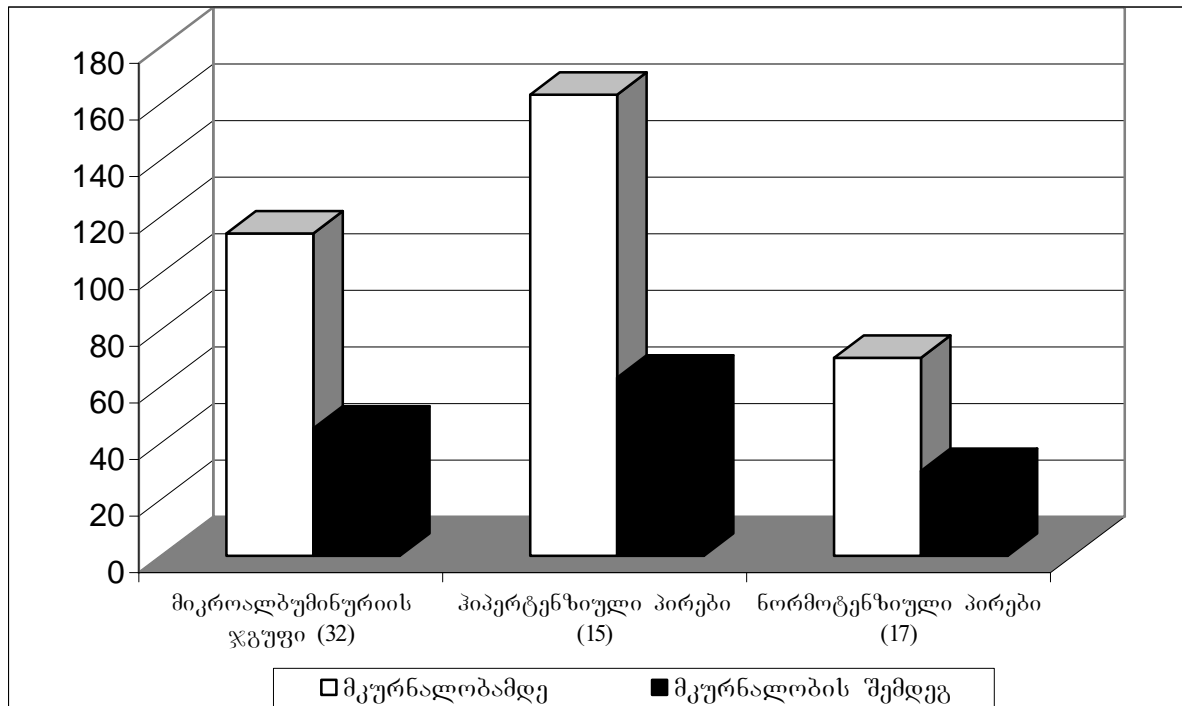
ცხრილი 7. მიკროალბუმინურიის მაჩვენებლები ქვინაპრილით მკურნალობამდე და მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ.

კატეგორია	N	ალბუმინია მგ/24სთBALB		PP
		მკურნალობამდე	მკურნალობის შემდეგ	
მიკროალბუმინურიის ჯგუფი	32	$114,0 \pm 83,6$	$45,5 \pm 39,1$	0,0001
პირები ჰიპერტენზიით	15	$163,0 \pm 94,7$	$63,0 \pm 46,9$	0,0015
პირები ნორმოტენზიით	17	$70,4 \pm 37,3$	$30,2 \pm 22,6$	0,0008

მიკროალბუმინურიის გაუმჯობესება როგორც ჰიპერტენზიის მქონე ისე ნორმოტენზიურ პაციენტებში იმის მაჩვენებელია უნდა იყოს, რომ დღე-ღამის შარდში ალბუმინის კონცენტრაციის შემცირება მართო 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 ნეფროპროტექტორული 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.

დიაგრამა 6. მიკროალბუმინურიის მაჩვენებლები ქვინაპრილით მკურნალობამდე და მკურნალობის დაწყებიდან 6 თვის შემდეგ.



თვალის ფსკერის ოფთალმოსკოპიური შესწავლით ქვინაპრილით მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ ადგილი არ ჰქონდა არც გაუმჯობესებას და არც გაუარესებას. უნდა აღვნიშნოს, რომ მხოლოდ 6-თვიანი დაკვირვების ფონზე და კვლევის ამ მეთოდის არასაკმარისი სპეციფიურობისა და მგრძობიარეობის გათვალისწინებით, ამ მხრივ ჩვენს მიერ მიღებული შედეგები რაიმე დასკვნის გამოტანის საშუალებას არ იძლევა.

ამრიგად, ჩვენს კვლევაში მიღებულმა შედეგებმა გვიჩვენეს, რომ ქვინაპრილით მკურნალობის დროს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში წვრილი სისხლძარღვების ფუნქციური მდგომარეობა გაუმჯობესდა. ქვინაპრილის დადებით

ზემოქმედებას წვრილი სისხლძარღვების ფუნქციურ მდგომარეობაზე განაპირობებს ენდოთელიუმის ვაზოდილატაციური მარკერის აზოტის ჟანგის კონცენტრაციის მნიშვნელოვანი მომატება. მაგრამ ამავე დროს უნდა აღინიშნოს, რომ წვრილი სისხლძარღვების ფუნქციურ მდგომარეობის გაუმჯობესებას ქვინაპრილის ზემოქმედებით პაციენტების ამ კონტიგენტში ადგილი აქვს კომპენსირებული შაქრიანი დიაბეტის შემთხვევაში. ჩვენს კვლევაში ამის მაგალითია მიოკარდიუმის პერფუზიის გაუარესება გლიკოზირებული ჰემოგლობინის მატებასთან ერთად. 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. როგორც ცნობილია, ანგიოგენეზს განაპირობებს ერთი მხრივ ზრდის ფაქტორების, მაგ. სისხლძარღვის ენდოთელიალური 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 ფაქტობრივად შემცირებულია სუპეროქსიდური რადიკალების ზემოქმედებით. 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 იშემიური 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.

მიღებული შედეგების საფუძველზე გაკეთდა შემდეგი დასკვნები და შემუშავებული იქნა შემდეგი პრაქტიკული რეკომენდაციები.

დასკვნები

1. ქვინაპრილის ზემოქმედების შედეგად აზოტის ჟანგის (NO) კონცენტრაცია სისხლის პლაზმაში მნიშვნელოვნად იზრდება, რაც განაპირობებს ენდოთელიუმის დარღვეული ფუნქციის აღდგენას;
2. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს ქვინაპრილით მკურნალობის შემდეგ მცირდება მიკროალბუმინურია, როგორც ნორმოტენზიულ, ასევე ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში;
3. 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.

4. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე ავადმყოფებში მიოკარდიუმის პერფუზია დარღვეულია არა მარტო ფიზიკური დატვირთვისას, არამედ მოსვენების მდგომარეობაშიც;

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.

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებული სამეცნიერო შრომების სია:

1. **Effect of quinapril on indices of miokardial perfusion scintigraphy at type II diabetes.** Todua, T. Davarashvili, T. Vakhtangadze. The journal "ANNALS OF BIOMEDICAL RESEARCH AND EDUCATION" 16(1) January/March 2006 86-89.
2. მიოკარდიუმის პერფუზიის გაუმჯობესების შეფასება ენდოთელიუმის ფუნქციის ზოგიერთი მარკერის მიხედვით II ტიპის შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებისათვის. თ. დავარაშვილი. ჟურნალი "კარდიოლოგია და შინაგანი მედიცინა XXI". №2 (XIV) 2006 წ. გვ 30-34
3. მიოკარდიუმის პერფუზიული სცინტიგრაფია II ტიპის შაქრიანი დიაბეტის მქონე შუახნის მამაკაცებში. ნნ. ყიფშიძე, ფ. თოდუა, თ. დავარაშვილი, თ. ვახტანგაძე, მ. რაზმაძე. ჟურნალი "რენტგენოლოგიის და რადიოლოგიის მაცნე". №2-3 (25) 2006 წ. გვ 33-36