
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Л. И. Инина, А. Ф. Апухтин, М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, С. С. Романюк

Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ВолгГМУ, кафедра факультетской терапии.

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АТЕРОБЛОКА И АКТАЛИПИДА НА ДИСЛИПИДЕМИЮ И РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

УДК 616.379-008.64-085.31

В ходе проведенных исследований была показана эффективность препаратов «Атероблок» и «Акталипид» в коррекции липидного спектра и влияние на вязкость крови и микроциркуляцию у больных сахарным диабетом типа 2 с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: сахарный диабет, дислипидемия, атероблок, акталипид, вязкость крови.

L. I. Inina, A. F. Apukhtin, M. E. Statsenko, S. V. Turkina, S. S. Romanyuk

INFLUENCE OF COMBINED THERAPY WITH ATEROBLOCK AND AKTALIPID ON DYSLIPIDEMIA AND BLOOD RHEOLOGY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

The results of tests indicated that combined hypolipidemic therapy with ateroblock and aktalipid proved effective in normalizing indexes of lipid metabolism, blood viscosity and area microcirculation in patients with diabetes type 2 with ischemic heart disease and hypertension disease.

Key words: insular diabetes, dyslipidemia, ateroblock, aktalipid, blood viscosity.

В настоящее время основной причиной смерти больных сахарным диабетом типа 2 (СД 2) являются прогрессирующие сердечно-сосудистые осложнения [1]. Сравнительная оценка характера этих осложнений показывает достоверно более высокую частоту встречаемости ишемических нарушений органического кровообращения у больных СД 2 [6]. Также при СД 2 с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС) установлены значительные нарушения реологических свойств крови, которые достоверно коррелируют с изменениями антитромботической активности сосудистой стенки [3] и тяжестью течения ИБС [4]. Все вышеизложенное свидетельствует о важной роли сосудистых факторов в генезе сердечно-сосудистых осложнений у больных СД и подчеркивает необходимость введения в комплексную терапию СД 2 препаратов, нормализующих не только липидный обмен, но и реологические свойства крови.

«Золотым стандартом» липидснижающей терапии у больных СД являются статины. Симвастатин — препарат из группы статинов, который имеет

обширную доказательную базу эффективности коррекции липидного обмена на основании крупных клинических исследований [8, 12]. Однако опыт применения монотерапии статинами у больных СД показал, что назначение их в минимальных и средних дозах не всегда приводит к достижению целевого уровня показателей липидного спектра, а назначение высоких доз часто сопровождается развитием неблагоприятных эффектов в виде повышения активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, креатинфосфокиназы (КФК) [9], а также отсутствием увеличения липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [2].

Поэтому возникает необходимость комбинации средненизких доз статинов с препаратами, оказывающими дополнительное липидснижающее действие. Атероблок (препарат «Омега 3 ПНЖК»), относится к одной из наиболее перспективных групп препаратов, эффективных как для профилактики, так и для лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [10, 11].

Эффект этого класса препаратов обусловлен их действием на структуру клеточной мембраны, а изменение эйкозаноидной системы клетки сопровождается эффектами вазодилатации, снижением маркеров воспаления, снижением уровня триглицеридов в крови, противоаритмическим эффектом, уменьшением уровня проатерогенных цитокинов и факторов роста. На животных моделях отмечено влияние на вазоокклюзию и атеросклероз [7].

Результаты ранее выполненных нами исследований показали более высокую гиполипидемическую эффективность и одновременно лучшую переносимость сочетанного приема акталипида с атероблоком [5]. Однако влияние данной сочетанной терапии на реологические показатели крови у больных СД 2 ранее не обсуждалось.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить влияние комбинированной терапии акталипидом и препаратом «Омега-3 ПНЖК» — атероблоком — на показатели липидного обмена во взаимосвязи с реологическими показателями крови у больных СД 2, ассоциированным с артериальной гипертензией (АГ) и ИБС.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование носило рандомизированный проспективный, сравнительный характер. Протокол исследования был одобрен Региональным этическим комитетом. Обследовано 40 пациентов, страдающих СД 2 в стадии компенсации и субкомпенсации углеводного обмена. Все пациенты, включенные в исследование, страдали АГ, а кроме того ИБС (в основной группе — 45 %, а в контрольной группе — 40 %). Средний возраст пациентов составил ($63,2 \pm 10,6$) лет.

Клинико-демографическая характеристика больных представлена в табл. 1.

Все больные получали базисную терапию АГ и ИБС, включающую препараты: эналаприл ($15,5 \pm 4,5$) мг/сут., амлодипин ($7,5 \pm 2,5$) мг/сут., индапамид 2,5 мг/сут., метопролол ($37,5 \pm 12,5$) мг/сут., аспирин 100 мг/сут., при необходимости нитраты. В качестве сахароснижающей терапии использовались пероральные гипогликемические препараты из группы производных сульфонилмочевины (глибенкламид) и/или бигуанидов (метформин), дозировка и кратность которых индивидуально подбиралась под контролем суточной гликемии до достижения субкомпенсации или компенсации СД.

После проведенной рандомизации на две группы, пациентам первой (основной) группы (20 человек) в дополнение к базисной терапии назначались препараты «Акталипид» в суточной дозе 20 мг и «Атероблок» в дозе 2 капсулы (1 г) в сутки во время еды утром и вечером. Пациентам 2-й (контрольной) группы назначался только акталипид в той же суточной дозировке. Продолжительность исследования составила 12 недель. Группы больных были сопоставимы по воз-

расту, полу, тяжести заболевания, характеру проводимой базисной терапии.

ТАБЛИЦА 1

Характеристика групп больных, участвующих в исследовании

| Параметр | Основная группа | Контрольная группа |
|--|-------------------|--------------------|
| Количество больных | 20 | 20 |
| Возраст, лет | $64,9 \pm 6,98$ | $61,5 \pm 10,77$ |
| Мужчины/женщины | 6/14 | 2/18 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | $30,28 \pm 4,06$ | $31,76 \pm 4,42$ |
| Глюкоза капиллярной крови, ммоль/л | $7,03 \pm 1,03$ | $6,25 \pm 0,89$ |
| Гликированный гемоглобин, HbA _{1c} | $5,79 \pm 1,13$ | $5,26 \pm 0,89$ |
| САД, мм рт.ст. | $141,3 \pm 11,03$ | $142,5 \pm 15,9$ |
| ДАД, мм рт.ст. | $84,25 \pm 5,39$ | $87,70 \pm 9,57$ |
| ЧСС, уд. в мин | $72,30 \pm 6,34$ | $75,90 \pm 3,54$ |
| Гипертрофия левого желудочка, больных | 13 | 13 |
| Ишемическая болезнь сердца, больных | 20 | 20 |
| – в том числе инфаркт миокарда, больных | 3 | 2 |
| Острая недостаточность митрального клапана в анамнезе, больных | 1 | 1 |
| Поражение сосудов нижних конечностей, больных | 2 | 0 |
| Диабетические микроангиопатии, больных | 16 | 16 |
| – в том числе: ретинопатия, больных | 14 | 15 |
| нефропатия, больных | 2 | 1 |
| Диабетическая периферическая нейропатия, больных | 20 | 20 |

В исследовании проводилось определение биохимических показателей крови, таких как: холестерин общий (ОХ) (определялся с использованием набора «ВИТАЛ» унифицированным ферментативным методом); холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) (определялся с помощью набора «ВИТАЛ» унифицированным энзиматическим методом); с последующим расчетом показателей холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), индекса атерогенности (ИА); триглицериды (ТГ) (определялись с помощью набора «LACHEMA» унифицированным энзиматическим методом).

Вязкость крови определяли на оригинальном устройстве вискозиметрии (патент № 2390758 принадлежит ВолгГМУ от 27.05.2010) при скоростях сдвига: 3,1; 6,3; 18; 36; 60; 78 с⁻¹, моделирующих движения крови в сосудах микро- и макроциркуляторного русла. Кровь для исследования забиралась утром натощак из кубитальной вены в коли-

честве 6,0 мл (25 ед. гепарина на 1мл крови). Во время исследования образец крови термостатировали при $t = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на основе пакета программ Excel 2007 и Statistica 6.0, оценка достоверности проводилась по t-критерию Стьюдента и φ -критерию Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного 12-недельного лечения в исследованных группах пациентов с СД отмечено положительное влияние обеих схем применения препаратов на показатели липидного спектра крови: ОХ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ, ИА (табл. 2).

Обсуждение преимуществ липидснижающего действия комбинированной терапии публиковалось нами в предыдущей статье [5].

Исходно средние значения показателей вязкости крови в исследуемых группах больных СД 2 с сопутствующими ИБС и АГ достоверных различий не имели.

Исходно показатели вязкости крови в исследуемых группах на малых и больших скоростях сдвига достоверных различий не имели. В основной группе вязкость крови на малых скоростях составила

($31,62 \pm 2,76$) сПз, а в контрольной — ($30,24 \pm 3,59$) сПз. Вязкость крови на больших скоростях сдвига составила ($11,97 \pm 1,59$) и ($11,61 \pm 1,16$) сПз в основной и контрольной группе соответственно.

В обеих группах больных в конце лечения показатели вязкости крови на малых скоростях сдвига ($3,9\text{ с}^{-1}$) достоверно улучшились. В основной группе отмечено снижение вязкости крови до ($16,73 \pm 2,43$) сПз ($p < 0,001$), а в контрольной до ($17,92 \pm 3,52$) сПз ($p < 0,05$) (рис. 1 и 2).

На больших скоростях сдвига (78 с^{-1}) в основной группе больных выявлено выраженное 33%-е снижение вязкости крови [до ($8,02 \pm 1,38$) сПз] ($p < 0,1$) имевшее характер тенденции, в сравнении в контрольной группой, где снижение показателя вязкости не было столь заметно и составило 7 %.

При проведении парного корреляционного анализа в сравниваемых группах больных СД показатели вязкости всех диапазонов сдвига достоверно ($p < 0,05$ — $0,005$) коррелировали с уровнем гликемии ($r = 0,389$ — $0,527$). Принимая во внимание литературные данные о том, что препараты «Омега-3 ПНЖК» оказывают наиболее выраженное влияние на уровень ХС ЛПВП и ТГ, мы провели исследование взаимосвязей между показателями липидного обмена и показателями вязкости крови.

ТАБЛИЦА 2

Влияние терапии на показатели липидного спектра крови

| Показатель | Основная группа | | | Контрольная группа | | |
|------------------|-----------------|----------------------|--------------|--------------------|----------------------|--------------|
| | исходно | через 12 недель | Δ , % | исходно | через 12 недель | Δ , % |
| ОХ, ммоль/л | $6,52 \pm 0,54$ | $4,93^{**} \pm 0,45$ | -24,4 | $5,52 \pm 0,22$ | $4,93^{*} \pm 0,17$ | -12,5 |
| ХСЛПВП, ммоль/л | $1,35 \pm 0,26$ | $1,42 \pm 0,42$ | +6,5 | $1,34 \pm 0,17$ | $1,33 \pm 0,19$ | +3,0 |
| ХСЛПНП, ммоль/л | $4,15 \pm 0,36$ | $3,10^{*} \pm 0,35$ | -25,3* | $3,540,21$ | $2,73^{*} \pm 0,19$ | -22,8 |
| ХСЛПОНП, ммоль/л | $1,04 \pm 0,39$ | $0,85 \pm 0,42$ | -16,3 | $0,77 \pm 0,31$ | $0,63 \pm 0,23$ | -11,6 |
| ИА*, у.е. | $4,06 \pm 0,20$ | $2,6 \pm 0,18$ | -35,9 | $3,1 \pm 0,13$ | $2,71^{**} \pm 0,12$ | -12,5 |
| ТГ, ммоль/л | $2,26 \pm 1,27$ | $1,85 \pm 1,13$ | -16,3 | $1,68 \pm 0,68$ | $1,38 \pm 0,50$ | -20,5 |

* Достоверность различий между исходными и конечными параметрами при $p < 0,005$;
 ** различия значений между основной и контрольной группой достоверны при $p < 0,001$.

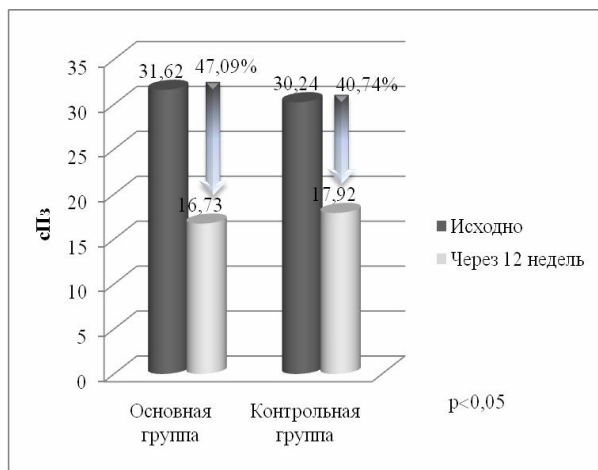


Рис. 1. Влияние терапии с включением акталипида и атероблока на вязкость крови ($3,14\text{ с}^{-1}$)

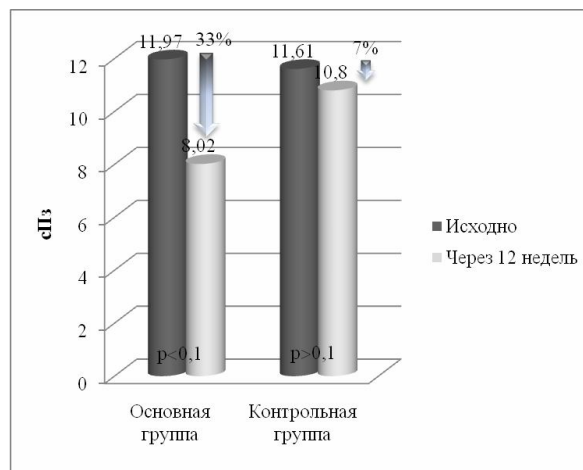


Рис. 2. Влияние терапии с включением акталипида и атероблока на вязкость крови (78 с^{-1})

До лечения в контрольной группе больных обнаружены достоверные взаимосвязи: между показателем вязкости $r_{3,14} \text{ c}^{-1} = 0,364$; $p < 0,05$ и уровнем ХС ЛПОНП; обратная связь между ХС ЛПВП и показателями вязкости на скорости сдвига $r_{18} \text{ c}^{-1} = -0,46$, $p < 0,025$ и $r_{36} \text{ c}^{-1} = -0,52$, $p < 0,01$. В этой же группе больных в конце лечения обнаружены прямые связи: между уровнем бета-липопротеидов и показателями вязкости на скорости сдвига $r_{36} \text{ c}^{-1} = 0,387$, $p < 0,05$; $r_{78} \text{ c}^{-1} = 0,362$, $p < 0,05$; между ИА и вязкостью крови на скорости сдвига $r_{18} \text{ c}^{-1} = 0,402$, $p < 0,05$. Полученные достоверные корреляции свидетельствуют о прямых связях вязкости крови на скоростях сдвига 36 c^{-1} и 78 c^{-1} с уровнем бета-липопротеидов и вязкости крови диапазона скорости сдвига 18 c^{-1} с ИА в конце курса лечения. Повышенная вязкость крови данных диапазонов соответствует сниженному регионарному кровотоку и увеличенному макрососудистому риску, который у больных СД 2 непосредственно связан с высокими показателями ИА и бета-липопротеидов крови.

В основной группе до начала лечения обнаружены прямые взаимосвязи между содержанием бета-липопротеидов и показателями вязкости во всем диапазоне сдвиговых напряжений $3,1$; $6,3$; 18 ; 36 ; 60 ; 78 c^{-1} : $r = 0,704$, $p < 0,0025$; $r = 0,695$, $p < 0,0025$; $r = 0,422$, $p < 0,025$; $r = 0,416$, $p < 0,05$; $r = 0,421$, $p < 0,025$; $r = 0,473$, $p < 0,025$. Также достоверно коррелировали между собой показатели ТГ и вязкости крови во всем диапазоне сдвиговых напряжений $3,1$; $6,3$; 18 ; 36 ; 60 ; 78 c^{-1} : $r = 0,544$, $p < 0,005$; $r = 0,584$, $p < 0,0025$; $r = 0,373$, $p < 0,05$; $r = 0,42$, $p < 0,025$; $r = 0,365$, $p < 0,05$; $r = 0,481$, $p < 0,025$. Обнаружен достоверный характер прямых взаимосвязей между содержанием ХС ЛПОНП и вязкостью крови в диапазоне напряжений сдвига $3,1$; $6,3$; 36 ; 78 c^{-1} : $r = 0,527$, $p < 0,01$; $r = 0,576$, $p < 0,01$; $r = 0,402$, $p < 0,05$; $r = 0,461$, $p < 0,025$. Достоверный характер корреляций между уровнем ТГ и показателями вязкости всех сдвиговых напряжений свидетельствует о возможности негативного изменения макрососудистого риска в данной группе больных из-за высокой атерогенности триглицеридов.

После лечения в основной группе количество достоверных связей между показателями липидного обмена и вязкости крови значительно уменьшилось, характер их изменился. Отмечено появление достоверной прямой взаимосвязи между ХС ЛПВП и вязкостью крови минимальной скорости сдвига $r_{3,1} \text{ c}^{-1} = 0,559$, $p < 0,0025$; а также отрицательной взаимосвязи между общим холестерином и вязкостью крови диапазона сдвиговых напряжений $6,3$ и 18 c^{-1} : $r = -0,427$, $p < 0,025$; $r = -0,361$, $p < 0,05$; отрицательной взаимосвязи между ИА и вязкостью диапазона сдвиговых напряжений $3,1$ и $6,3 \text{ c}^{-1}$: $r = -0,647$, $p < 0,0025$; $r = -0,465$, $p < 0,025$.

Обнаружение достоверной прямой взаимосвязи между ХС ЛПВП и вязкостью крови скорости сдвига $r_{3,1} \text{ c}^{-1} = 0,559$, $p < 0,0025$ свидетельствует об уве-

личении позитивного влияния данной фракции холестерина на микроциркуляторный кровоток. Улучшение показателей вязкости крови в области средних и высоких скоростей сдвига 36 c^{-1} и 78 c^{-1} отмечено на фоне достоверной отрицательной связи с уровнем бета-липопротеидов, за счет снижения уровня последних под влиянием проведенного лечения.

В основной группе улучшение вязкости диапазона $3,1 \text{ c}^{-1}$ отмечено на фоне прямой достоверной связи с уровнем ХС ЛПВП, с одной стороны, и обратной достоверной связи с ИА, с другой стороны. Улучшение вязкости диапазона $6,3 \text{ c}^{-1}$ отмечено на фоне сильной достоверной обратной связи с ИА.

Полученные результаты свидетельствуют о некотором различии показателей вязкости крови при монотерапии акталипидом и комбинированной терапии акталипидом и атероблоком у больных СД 2 с сопутствующими ИБС и АГ. Улучшение вязкости диапазона микроциркуляторного кровотока при лечении акталипидом оказалось взаимосвязанным со снижением ОХ, а при лечении акталипидом и атероблоком было связано с повышением ХС ЛПВП. Полученные в данном исследовании результаты применения «Омега-3 ПНЖК» у больных СД 2 согласуются с результатами другого исследования, об опыте использования Омега-3 ПНЖК в лечении больных с ИБС. В частности применение препарата Омега-3 ПНЖК у пожилых больных с ИБС сопровождалось улучшением реологических показателей крови на фоне изменений показателей липидного обмена: увеличения уровня ХС ЛПВП, уменьшения ТГ и уровня фибриногена [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Применение в течение 12 недель комбинированной терапии препаратами «Акталипид» и «Атероблок» больных СД 2 с сопутствующими ИБС и АГ сопровождается достоверно более выраженным снижением содержания общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, индекса атерогенности.

2. Применение акталипида в течение 12 недель у больных СД 2 с сопутствующими ИБС и АГ сопровождается улучшением показателей вязкости крови низкого сдвигового напряжения $3,1 \text{ c}^{-1}$ на фоне достоверной обратной связи с индексом атерогенности и обратной взаимосвязи с уровнем бета-липопротеидов.

3. Применение комбинации акталипида и атероблока в течение 12 недель у больных СД 2 с сопутствующими ИБС и АГ более эффективно, в сравнении с терапией одним акталипидом, улучшает вязкость крови диапазона малых, средних и высоких сдвиговых напряжений за счет дополнительного снижения содержания триглицеридов, увеличения уровня ХС ЛПВП и их стабилизирующего влияния на систему липидно-реологического гомеостаза крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетология. — М: Универсум Паблишинг, 2003. — 418 с.