

УДК 616.379-008.64-085.31

Апухтин А.Ф., Инина Л.И.

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

Волгоградский государственный медицинский университет. Кафедра факультетской терапии. Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов

В ходе проведенных исследований была показана более высокая эффективность и безопасность сочетанного применения препаратов "Атероблок" и "Акталипид" против терапии "Атероблоком" в коррекции липидного спектра и реологических показателей крови у больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей гипертонической болезнью и ИБС.

Ключевые слова: Сахарный диабет, ИБС и АГ, Дислипидемия, Вязкость крови, Атероблок, Акталипид.

Apukhtin A.F., Inina L.I.

INFLUENCE OF COMBINED THERAPY BY "ATEROBLOCK" AND "AKTALIPID" ON BLOOD'S LIPIDEMIA AND REOLOGY INDICES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES.

The results of the tests indicated, that combined hypolipidemic therapy with "Ateroblock" and "Aktalipid" was proved efficiency and safety versus therapy with "Ateroblock" in normalization indices of lipid metabolism and blood viscosity of macro- microcirculation area in patients with diabetes type 2 associated with ischemic heart disease and hypertension disease.

Key words: Insular diabetes, Dyslipidemia, Ateroblock, Aktalipi, blood viscosity of macro-microcirculation area.

В настоящее время основной причиной смерти больных сахарным диабетом (СД) являются прогрессирующие сердечно-сосудистые осложнения [2]. Сравнительная оценка характера сердечно-сосудистых осложнений показывает достоверно более высокую частоту встречаемости ишемических нарушений органного кровообращения у больных сахарным диабетом 2-го типа [11]. Также при сахарном диабете 2 типа с сопутствующей ИБС установлены значительные нарушения реологических свойств крови, которые достоверно коррелируют с изменениями антитромботической активности сосудистой стенки [8] и тяжестью течения ИБС [9]. Всё вышесказанное свидетельствует о преимущественно внутрисосудистом генезе сердечно-сосудистых осложнений у больных СД и подчёркивает необходимость введения в

комплексную терапию сахарного диабета 2 типа препаратов, нормализующих не только липидный статус сосудистой стенки, но и улучшающих реологические свойства крови.

Акталипид - препарат группы статинов, который имеет обширную доказательную базу эффективности коррекции липидного обмена на основании крупных клинических исследований [14]. Опыт применения статинов показывает, что назначение их в минимальных и средних дозах не всегда приводит к достижению целевого уровня показателей липидного спектра крови, а назначение высоких доз часто сопровождается развитием неблагоприятных эффектов в виде повышения активности аланиновой (АЛТ), аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз, креатинфосфокиназы (КФК), а также отсутствием увеличения ХС ЛПВП, достижение нормаль-

ного уровня которого улучшает реологические свойства крови [4].

Традиционное использование антиагрегантных средств для предупреждения атеротромбоза и улучшения реологических свойств крови повышает риск геморрагических, желудочно-кишечных осложнений [16]. Использование, по данным литературы, в схемах лечения атеросклероза и ИБС длинноцепочечных Омега-3 ПНЖК эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот - сопровождается повышением уровня ХС ЛПВП и понижением ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ), воспалительных иммунных процессов, факторов тромбогенеза, вязкости крови и тонуса сосудов [1,3,6,7]. Данные, свидетельствующие о роли Омега-3 ПНЖК в развитии и прогнозе ССЗ-сердечно-сосудистых заболеваний [12,13,15], были патогенетическим основанием для развития нового направления терапии, а именно внедрения в схему лечения больных атеросклерозом и ИБС препаратов Омега-3 ПНЖК.

Результаты ранее выполненных исследований показали более высокую гиполлипидемическую эффективность и одновременно лучшую переносимость сочетанного применения с акталипидом БАДа омега -3 ПНЖК атероблока [10].

Однако влияние данной схемы гиполлипидемической терапии на реологические показатели крови у больных СД тип 2 с АГ и ИБС ранее не исследовалось.

Цель исследования - оценить влияние комбинированной терапии акталипидом и биологически активной добавкой к пище атероблоком на показатели липидного обмена во взаимосвязи с реологическими показателями крови у больных сахарным диабетом 2 типа с ИБС и АГ.

Материалы и методы

Исследование носило рандомизированный проспективный, сравнительный характер. Протокол исследования был одобрен региональным этическим комитетом. Обследовано 40 пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа в стадии компенсации и субкомпенсации углеводного обмена. Все пациенты, включенные в исследование, страдали АГ; пациентов с АГ и стенокардией напряжения I - II ФК. Методом случайных чисел были сформированы две одинаковые по численности группы больных. Средний возраст пациентов составил $63,2 \pm 10,6$ лет.

Характеристика больных по возрасту и полу представлена в таблице № 1.

Больные получали базисную терапию АГ и стенокардии напряжения, вклю-

Таблица 1

Характеристика групп больных, участвующих в исследовании (M+SD).

Параметр	Основная группа	Контрольная группа
Количество больных	20	20
Возраст (годы)	$64,9 \pm 6,98$	$61,5 \pm 10,77$
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, HbA1c	$5,79 \pm 1,13$	$5,26 \pm 0,89$
САД, мм рт.ст.	$141,3 \pm 11,03$	$142,5 \pm 15,9$
ДАД, мм рт.ст.	$84,25 \pm 5,39$	$87,7 \pm 9,57$
ЧСС, уд. в мин	$78,25 \pm 8,39$	$80,21 \pm 6,41$
Ишемическая болезнь сердца, больных	20	20
Гипертрофия левого желудочка, больных	13	13
Диабетические микроангиопатии, больных	16	16
Диабетическая периферическая нейропатия, больных	20	20

чающую препараты: эналаприл 15,5+4,5 мг/сут., амлодипин 7,5+2,5 мг/сут., индапамид 2,5 мг/сут., метопролол 37,5+12,5 мг/сут., аспирин 100 мг/сут., при необходимости нитраты. В качестве сахароснижающей терапии больные получали перорально гипогликемические препараты из группы производных сульфонилмочевины (глибенкламид) или бигуанидов (метформин), дозировка и кратность которых подбирались индивидуально под контролем суточной гликемии до достижения субкомпенсации или компенсации СД.

Пациенты первой (основной) группы кроме базисной гиполипидемической терапии симвастатином (акталипид) в суточной дозе 20 мг дополнительно получали атероблок в суточной дозе 2 капсулы (1 г.) в 2 приема во время еды утром и вечером. Пациенты 2-й (контрольной) группы получали только базисную гиполипидемическую терапию без БАД-атероблока. Продолжительность исследования составила 12 недель. Группы больных были сопоставимы по возрасту, тяжести заболевания, характеру проводимой базисной терапии СД, АГ, клинической выраженности стабильной стенокардии напряжения.

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). Оценивалась активность аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз, которые определялись унифицированным методом Райтмана-Френкеля, с использованием набора "LACHEMA".

Вязкость крови определяли на оригинальном устройстве вискозиметрии (Патент №2390758 принадлежит ВолГМУ от 27.05.2010) при скоростях сдвига: 6,3 с-1; 18с-1; 36с-1; 60с-1; 78с-1, моделирующих движения крови в сосудах микро- и макроциркуляторного русла. Кровь для исследования забирали утром натощак из кубитальной вены в количестве 6,0 мл (25 ед. гепарина /на 1мл крови). Во время исследования образец крови термостатировали при t 37⁰С.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи пакета программ Excel 2007 и Statistica 6.0, оценка статистической значимости различий проводилась по t критерию Стьюдента при $p < 0,05$ и χ^2 -критерию Фишера. Данные представлены в виде средне арифметические (M) + стандартные отклонения (SD). Корреляционный анализ проведен с использованием коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты и их обсуждения.

У больных ИБС и ее эквивалентами (периферический атеросклероз, атеросклероз сонных артерий, аневризма брюшного отдела аорты, сахарный диабет) уровень ОХ более 4,5 ммоль/л и/или ХС ЛПНП более 3 ммоль/л определяют более тяжелое течение макро- микрососудистых осложнений и служит показанием для проведения гиполипидемической фармакотерапии [1].

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, индекс атерогенности (ИА).

Результаты, в частности, исследования липидного спектра на фоне проведенной комбинированной терапии у больных СД тип 2 с сопутствующими ИБС и АГ публиковались ранее, что позволяет не останавливаться на них подробно [10] и представить их в таблице 2.

Исходно средние значения показателей вязкости крови в исследуемых группах

Таблица 2.

Влияние гиполипидемической терапии на показатели липидного спектра крови основной и контрольной групп больных СД

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	Исходно	Через 12 недель	□, %	Исходно	Через 12 недель	□, %
ОХ, ммоль/л.	6,52 ±0,54	4,93 ** ±0,45	-24,4	5,52 ±0,22	4,93 * ±0,17	-12,5
ХсЛПВП, ммоль/л.	1,35 ±0,26	1,42 ±0,42	+6,5	1,34 ±0,17	1,33 ±0,19	+3,0
ХсЛПНП, ммоль/л	4,15 ±0,36	3,10 * ±0,35	-25,3	3,54 ±0,21	2,73 * ±0,19	-22,8
ХсЛПОНП, ммоль/л.	1,04 ±0,39	0,85 ±0,42	-16,3	0,77 ±0,31	0,63 ±0,23	-11,6
ИА*, У.е.	4,06 ±0,20	2,6 ±0,18	-35,9	3,1 ±0,13	2,71 ** ±0,12	-12,5
ТГ, ммоль/л/	2,26 ±1,27	1,85 ±1,13	-16,3	1,68 ±0,68	1,38 ±0,50	-20,5

Примечание: *- статистическая значимость различий между исходными и конечными параметрами при $p < 0,005$.

** - статистическая значимость различий между исходными и конечными параметрами при $p < 0,001$.

больных СД тип 2 с ИБС и АГ достоверных различий не имели (Рис.1,2).

В основной группе комбинированной терапии больных СД тип 2 с сопутствующей ИБС и АГ отмечена статистически значимая разница за счет снижения показателей вязкости крови во всем диапазоне скоростей сдвига (Рис.1).

В контрольной группе больных СД, получавших терапию акталипидом, в конце

курса лечения показатели вязкости крови (Рис.2) статистически значимо снизились только при наиболее низкой скорости сдвига (3,1с-1), характеризующей улучшение кровотока области микроциркуляторного русла.

При проведении парного корреляционного анализа в сравниваемых группах

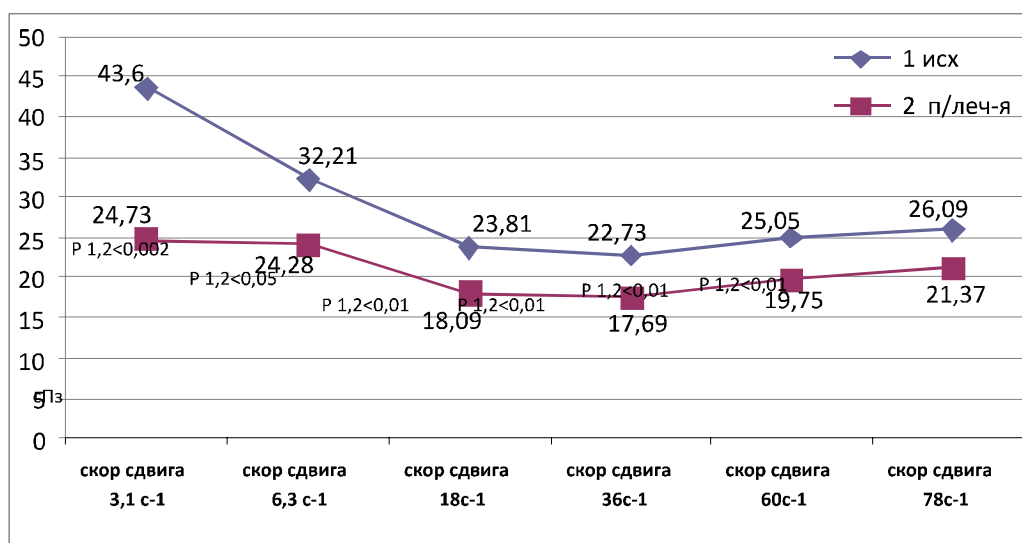


Рис.1 Изменение средних показателей вязкости крови (сПз) у больных СД тип 2 при лечении Акталипидом и Атероблоком

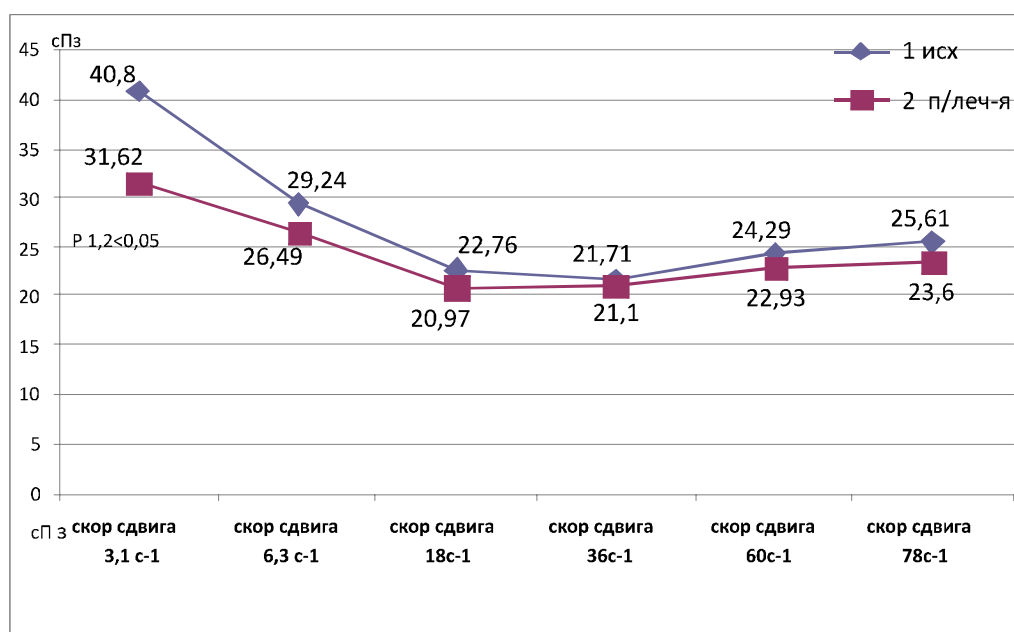


Рис.2 Изменение средних показателей вязкости крови (сПз) у больных СД тип 2 при лечении Акталипидом

больных СД показатели вязкости всех диапазонов сдвига положительно коррелировали с уровнем гликемии ($r=0,389-0,527$; $p<0,05-0,005$). Принимая во внимание данные литературы о том, что препараты Омега-3 ПНЖК оказывают наиболее выраженное влияние на уровень холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицериды (ТГ) [4,7] нами проведено исследование взаимосвязей между показателями липидного обмена и показателями вязкости крови.

До лечения в группе больных СД, пролеченных акталипидом, обнаружены взаимосвязи: между показателем вязкости $r_{3,14с-1}=0,364$; $p<0,05$ и уровнем ЛПОНП; обратная связь между ЛПВП и показателями вязкости на скорости сдвига $r_{18с-1}=-0,46$, $p<0,025$ и $r_{36с-1}=-0,52$, $p<0,01$. В этой же группе больных в конце лечения обнаружены прямые связи: между уровнем бета-липопротеидов и показателями вязкости на скорости сдвига $r_{36с-1}=0,387$, $p<0,05$; $r_{78с-1}=0,362$ $p<0,05$; между индексом атерогенности и вязкостью скорости сдвига $r_{18с-1}=0,402$ $p<0,05$. Полученные корреляции свидетельствуют о прямых связях вязкости крови диапазона скорости сдвига $36с-1$ и $78с-1$ с уровнем бета-липопротеидов, и

вязкости крови диапазона скорости сдвига $18с-1$ с индексом атерогенности в конце курса лечения. Повышенная вязкость крови данных диапазонов соответствует снижению регионарному кровотоку и увеличенному макрососудистому риску, который у больных СД тип 2 непосредственно связан с высокими показателями индекса атерогенности и бета-липопротеидов крови.

В группе больных СД, получавших комбинированную терапию, до начала лечения обнаружены прямые взаимосвязи между содержанием бета-липопротеидов и показателями вязкости во всем диапазоне сдвиговых напряжений $3,1, 6,3, 18, 36, 60, 78 с-1$: $r=0,704$ $p<0,0025$; $r=0,695$ $p<0,0025$; $r=0,422$ $p<0,025$; $r=0,416$ $p<0,05$; $r=0,421$ $p<0,025$; $r=0,473$ $p<0,025$; Также коррелировали между собой показатели триглицеридов и вязкости крови во всем диапазоне сдвиговых напряжений $3,1, 6,3, 18, 36, 60, 78 с-1$: $r=0,544$ $p<0,005$; $r=0,584$ $p<0,0025$; $r=0,373$ $p<0,05$; $r=0,42$ $p<0,025$; $r=0,365$ $p<0,05$; $r=0,481$ $p<0,025$. Обнаружена прямая взаимосвязь между содержанием ЛПОНП и вязкостью крови в диапазоне напряжений сдвига $3,1; 6,3; 36, 78 с-1$: $r=0,527$ $p<0,01$; $r=0,576$ $p<0,01$; $r=0,402$ $p<0,05$; $r=0,461$ $p<0,025$.

Статистически значимый характер корреляций между уровнем триглицеридов 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 группе больных комбинированного лечения количество связей между показателями липидного обмена и вязкости крови значительно уменьшилось, характер их изменился. Отмечено появление прямой взаимосвязи между ЛПВП и вязкостью крови минимальной скорости сдвига $r_{3,1c-1}=0,56$ $p<0,0025$; 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 индексом атерогенности и вязкостью диапазона сдвиговых напряжений 3,1 и 6,3 c^{-1} : $r=-0,647$ $p<0,0025$; $r=-0,465$ $p<0,025$;

Обнаружение прямой взаимосвязи между ЛПВП и вязкостью крови скорости сдвига $r_{3,1c-1}=0,559$, $p<0,0025$ свидетельствует об увеличении позитивного влияния данной фракции холестерина на микроциркуляторный кровоток. Улучшение показателей вязкости крови в области средних и высоких скоростей сдвига $36c^{-1}$ и $78c^{-1}$ отмечено на фоне отрицательной связи с уровнем бета-липопротеидов, за счет снижения уровня последних под влиянием проведенного лечения.

В группе комбинированного лечения улучшение вязкости диапазона $3,1c^{-1}$ отмечено на фоне прямой связи с ЛПВП с одной стороны, и обратной связи с индексом атерогенности с другой стороны. Улучшение вязкости диапазона $6,3c^{-1}$ отмечено на фоне сильной обратной связи с индексом атерогенности.

При изучении влияния Омега-3 ПНЖК на липидный обмен в сердце и других органах по данным литературы выявлены

две закономерности. 1-я закономерность включает встраивание эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) кислот в мембранные структуры органов и тканей независимо от уровня липидов плазмы [13]; 2-я закономерность отмечает преимущественный характер встраивания Омега-3 ПНЖК в мембраны кардиомиоцитов [7].

В нашем исследовании в течение всего 12 недельного периода наблюдения за лечением акталипидом и атероблоком больных СД типа 2 с сопутствующими ИБС и АГ получены новые данные о возможности включения Омега-3 ПНЖК в мембрану не только кардиомиоцитов, но, очевидно, и эритроцитов. Данный вывод подтверждает улучшение показателей липидного обмена и показателей вязкости крови диапазона всех напряжений сдвига в группе больных СД леченных статином и БАД. В то время как в группе больных СД получавших только статинов, отмечено улучшение вязкости только одного показателя низкого напряжения сдвига.

Выявленные в проведенном исследовании фактические данные свидетельствуют о некотором различии механизма изменения показателей вязкости крови при лечении акталипидом и акталипидом вместе с БАД- атероблоком больных СД 2 типа с сопутствующими ИБС и АГ.

Улучшение вязкости диапазона микроциркуляторного кровотока при лечении акталипидом оказалось взаимосвязанным со снижением ОХС, а при лечении акталипидом и атероблоком было связано с повышением холестерина ЛПВП. Полученные в данном исследовании результаты применения Омега-3 ПНЖК у больных СД 2 типа не противоречат результатам других исследователей, применивших Омега-3 ПНЖК в лечении пожилых больных с ИБС. По данным отдельных авторов [4] 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.

Обнаруженные нами и отмеченные в литературе позитивные эффекты применения Омега-3 ПНЖК являются, очевидно, результатом стабилизирующего влияния препаратов Омега-3 ПНЖК на систему гемостаза [4].

Выводы.

1. Применение в течение 12 недель комбинированной терапии препаратами "Акталипид" и "Атероблок" больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующими ИБС и АГ сопровождается более выраженным снижением индекса атерогенности.
2. Применение акталипида в течение 12 недель у больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующими ИБС и АГ сопровождается улучшением показателей вязкости крови низкого сдвигового напряжения 3,1с-1 на фоне обратной связи с индексом атерогенности и обратной взаимосвязи с уровнем бета-липопротеидов.
3. Применение комбинации акталипида и атероблока в течение 12 недель у больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующими ИБС и АГ более эффективно, в сравнении с терапией одним актолипидом, уменьшает 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. Васильева А.Д. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике и лечении атеросклероза. / Васильева А.Д. // Русский медицинский журнал. 2007; 9; 15:1-4.
2. Дедов И.И. Диабетология / Дедов И.И., Шестакова М.В. // М: Универсум Паблшинг. 2003.-418с.
3. Карпов Ю.А. Профилактика осложнений после перенесенного инфаркта миокарда: роль Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. / Карпов Ю.А. // Сердце. 2005;5:264-266.
4. Коркушко О.В., Лишневецкая В.Ю., Дужак Г.В., Чижова В.П. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в терапии больных с ишемической болезнью сердца пожилого возраста. Украинский кардиологический журнал. 2002; 6;34-40.
5. Минушкина Л.О. Возможности применения симвастатина в клинической практике. /МинушкинаЛ.О.//Фарматека. 2008; 20: 17 - 20.
6. Национальные клинические рекомендации. Раздел VI. Диагностика и коррекция липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (третий пересмотр)/ Р.Г. Оганов, М.Н. Мамедов, ВНОК, секция атеросклероза/ "МЕДИ "Экспо" - 2009 г. - 392 с.
7. Перова Н.В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике и лечении ишемической болезни сердца / Перова Н.В. // М. 2006.- 102с.
8. Петина М.М., Гороховская Г.Н., Давыдов А.Л./Особенности реологических свойств крови у больных сахарным диабетом 2 типа с клиническими проявлениями ишемической болезни сердца//VII Российский национальный конгресс "Человек и лекарство".Сборник материалов конгресса. Москва, 12-16 апреля 2010. с 215.
9. Петина М.М., Гороховская Г.Н., Давыдов А.Л./Изменения реологических свойств крови у больных сахарным диабетом 2 типа с клиническими проявлениями ишемической болезни сердца в зависимости от тяжести заболевания//VII Российский национальный конгресс "Человек и лекарство".Сборник материалов конгресса.,Москва, 12-16 апреля 2010. с 215-216.
10. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Инина Л.И., Романюк С.С. Влияние сочетанного применения "Атероблока" и "Акталипида" на выраженность дислипидемии у больных сахарным диабетом 2 типа. // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН 2010., №2,с37-39.
11. Тулякова Э.В., Какорин С.В., Воронкова К.В. и др. /Сравнительная оценка причин

- летальности и осложнений у больных, умерших от острого нарушения мозгового кровообращения на фоне сахарного диабета типа 2 и без нарушений углеводного обмена//VII Российский национальный конгресс "Человек и лекарство". Сборник материалов конгресса, Москва, 12-16 апреля 2010. с 274.
12. Clemens von Schacky, Польза Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для сердечнососудистой системы / Clemens von Schacky, William S. Harris // Обзоры клинической кардиологии. 2009;20:19-27.
 13. GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-control-
led trial. *Lancet*. 2008; 372:1223-1230.
 14. Smith SC. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease; / Smith SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. // 2006 update. *Circulation* 2006; 113:2363-2372.
 15. Kris-Etherton R., et al. "Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease. New Recommendations From the American Heart Association" *Atheroscler Nhromb Vasc Biol*. 2003; 23:150-152.
 16. Weil J., Colin-Jones D., Langman M., et al. / Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding//*BMJ*.1995, Apr 1;310(6983):827-830.