

Опыт применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента спираприла у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

А.Ф. Тушова, Т.В. Моругова, Г.Х. Мирсаева, И.Р. Тимершина

Бакирский государственный медицинский университет
(ректор – член-корр. РАН, д.м.н., профессор В.М. Тимербулатов), Уфа

Распространенность гипертонической болезни (ГБ) среди больных сахарным диабетом (СД) вдвое выше, чем в общей популяции. Проблема СД и ГБ особенно актуальна для больных СД 2, так как уже в дебюте заболевания ГБ отмечается примерно у 80% больных. Сахарный диабет и гипертоническая болезнь являются взаимоотягочающими заболеваниями. По данным многоцентровых исследований, сочетание СД и ГБ повышает риск микро- и макрососудистых осложнений, оказывая мощное повреждающее действие, направленное сразу на несколько органов-мишеней: сердце, почки, сосуды мозга и сетчатки, – и несет в себе угрозу преждевременной инвалидизации и смерти больных [1, 2].

Известно, что как при СД, так и при ГБ наблюдаются гемокоагуляционные и реологические нарушения, с преобладанием гиперкоагуляции и повышением функции тромбоцитов, что повышает риск развития протромботических осложнений [3, 4, 5, 6]. Считается, что при СД нарушение баланса между системами коагуляции и фибринолиза связано с декомпенсацией углеводного обмена, инсулинорезистентностью, дислипидемией, усилением процессов свободнорадикального окисления [7, 8].

У больных с патологией сердечно-сосудистой системы в сочетании с СД наблюдаются характерные нарушения липидного спектра крови, которые проявляются повышением уровня общего холестерина (ОХС) сыворотки крови, ХС ЛПНП, ТГ, снижением ХС ЛПВП.

С точки зрения доказательной медицины препаратами первой линии при лечении ГБ при СД являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), так как они отвечают требованиям, предъявляемым к антигипертензивным средствам, являясь метаболически нейтральными, а также оказывающими органопротективный эффект в отношении органов-мишеней, страдающих при ГБ [9]. Препаратами выбора в лекарственной терапии ГБ у пациентов СД 2 являются пролонгированные ингибиторы АПФ. С этих позиций оптимальными среди ИАПФ являются препараты II и III поколений, к которым относится спираприл (квадроприл). В последние годы уделяется большое внимание исследованию метаболических эффектов антигипертензивных препаратов. Изучено их влияние на метаболизм углеводов, липидов, чувствительность к инсулину. Однако литературные данные о влиянии антигипертензивных препаратов на систему гемостаза весьма ограничены.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния ИАПФ спираприла на плазменно-тромбоцитарный гемостаз, углеводный обмен и липидный профиль у больных ГБ, ассоциированной с СД 2.

Материалы и методы исследования

Под динамическим наблюдением находилось 33 больных СД 2 и ГБ (1-я ст. – 2 (6,06%), 2-я ст. – 9 (27,27%), 3-я ст. – 22 (66,67%) больных) (табл. 1).

Контрольную группу составили 35 больных гипертонической болезнью (1-я ст. – 4 (11,43 %), 2-я ст. – 14 (40 %), 3-я ст. – 17 (48,57%)) без СД. Критериями исключения больных из

исследования являлись тяжелые острые и хронические заболевания, влияющие на гемостаз, прием нестероидных противовоспалительных средств, симптоматическая гипертензия. Пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты из группы сульфаниламидов или комбинации сульфаниламидов и бигуанидов (метформин). Большинство обследуемых больных нуждались в коррекции гипогликемизирующей терапии, которая производилась на старте и оставалась неизменной в течение всего периода наблюдения. 12 (36,36%) пациентов принимали препараты сульфонилмочевины (гликлазид МВ, глибенкламид, глимепирид), 1 (3,03%) – репаглинид, 6 человек (18,18%) – метформин, 13 больных (39,39%) получали комбинированную терапию препаратами сульфонилмочевины с метформином. На добровольной основе больные не принимали антигипертензивные препараты за 7–10 дней до включения в исследование («отмывочный период»). В качестве гипотензивной терапии был назначен ингибитор АПФ спираприл (квадроприл) в дозе 6 мг 1 раз в сутки. Все лабораторные и инструментальные исследования проводились на старте и через 4 недели от начала терапии.

Антропометрическое исследование включало измерение массы тела, объема талии (ОТ) и бедер (ОБ), расчет ОТ/ОБ, индекса массы тела (ИМТ). ИМТ пациентов составил в среднем $30,85 \pm 0,84$ кг/м². Нормальная масса тела (ИМТ 20,0–24,9 кг/м²) была у 5 (15,2%) больных, избыточная – у 7 (21,21%), ожирение I и II степени – у 20 пациентов (60,6 %), III степени – у 1 (3,03%).

Содержание глюкозы в крови определялось глюкозооксидазным методом в капиллярной крови натощак, через 1 и 2 часа в ходе стандартного перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы. Гликемия натощак до 6,0 ммоль/л на момент начала исследования зарегистрирована у 5 (15,2%), 6,1–6,5 ммоль/л – у 6 (18,2%), гликемия > 6,5 ммоль/л – у 22 (66,7%) пациентов.

Липидный спектр крови определяли с помощью наборов фирмы «Вектор бест» (Новосибирск) на спектрофотометре BioSpec mini фирмы Shimadzu (Япония). Исследовали содержание общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС

Таблица 1

Общая характеристика групп пациентов с сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезнью		
Показатель / Группа	Больные СД с ГБ	Больные ГБ
Число больных:	33	35
- мужчины	10	3
- женщины	23	32
Возраст, годы	57,67±1,18 (46–70)	50,66±1,10 (36–63)
Длительность течения СД, годы	4,91±0,81 (1–19)	
Длительность течения АГ, годы	13,91±1,53 (3–30)	5,89±0,86 (1–25)

Таблица 2

Уровень гликемии у больных СД 2 в сочетании с ГБ на фоне лечения спираприлом						
Степень компенсации (натошак)	Сроки терапии спираприлом					
	исходно			через 4 недели		
	Гликемия M±m, ммоль/л	n	%	Гликемия M±m, ммоль/л	n	%
Компенсация	5,58±0,16	5	15,2	5,51±0,13	13	39,4
Субкомпенсация	6,45±0,05	6	18,2	6,23±0,03	3	9,1
Декомпенсация	9,29±0,50	22	66,7	8,75±0,39	17	51,5

Таблица 3

Содержание липидов в крови у больных СД 2 и ГБ на фоне лечения спираприлом

Показатель	M±m		p
	исходно	через 4 недели	
ОХ, (ммоль/л)	5,81±0,19	5,03±0,15*	0,0001
ЛПОНП, (ммоль/л)	0,49±0,06	0,34±0,04*	0,0001
ЛПНП, (ммоль/л)	4,32±0,17	3,55±0,13*	0,0001
ЛПВП, (ммоль/л)	1,01±0,07	1,21±0,06*	0,0001
ТГ, (ммоль/л)	2,13±0,21	1,68±0,15*	0,0001
Коэффициент атерогенности	4,55±0,28	3,55±0,16*	0,0001

*Различия статистически достоверны в сравнении с исходными данными до лечения.

ЛПОНП) подсчитывали по формуле Фридвальда, рассчитывался коэффициент атерогенности по Климову.

Для определения экскреции альбумина использовались тест-полоски «М-альбучек» и «Микраль-тест II» (Roche). Исследовалась утренняя порция мочи. Нормоальбуминурией считалось содержание альбумина в моче ≤ 20 мг/л, микроальбуминурией – 20–199 мг/л, ≥ 200 мг/л – протеинурией.

Исследование коагуляционного звена гемостаза проводилось с помощью коагулометра «Астра» с использованием реактивов фирмы «Технология-стандарт» (Барнаул). Изучались показатели: протромбиновый индекс (ПТИ), протромбиновое отношение (ПО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), индекс АЧТВ, содержание фибриногена (хронометрическим методом по Clauss). Для изучения тромбоцитарного звена гемостаза определялись следующие показатели: ретракция кровяного сгустка (РКС) по методу М.А. Котовщиковой и Б.И. Кузника (1962) в модификации Е.П. Иванова (1983), фактор Виллебранда (FW) (с помощью набора фирмы Bering), спонтанная агрегация тромбоцитов (фотометрическим методом по Борну, основанным на анализе флюктуации светопускания (З.А. Габбасов и соавт., 1989) на агрегометре «Биола-230-21а» (Россия)). Определялись: растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) – ортофенантролиновым тестом, антитромбин III – методом хромогенных субстратов (АТ III – в процентах

от нормы – с помощью набора «ХромоТех-Антитромбин», НПО «Технология-стандарт»), фибринолитическая активность (ФА) (по методу М.А. Котовщиковой и Б.И. Кузника (1962) в модификации Е.П. Иванова (1983)).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета STATISTICA (версия 6.0). При создании базы данных использовали редактор электронных таблиц MS Excel 7.0. Данные приведены в виде средних арифметических значений и ошибки средней (M±m). Для оценки динамики показателей на фоне лечения использовался парный непараметрический метод анализа по Вилкоксоу. Достоверным считался уровень значимости p<0,05.

Результаты и обсуждение

Через 4 недели терапии спираприлом отмечалось снижение уровня гликемии натошак на 11,59%: исходно – 8,2±0,43, после лечения – 7,25±0,34 ммоль/л (p=0,0001) (табл. 2).

В ходе исследования выявлены нарушения липидного спектра (табл. 3): отмечено повышение уровней ОХ, ТГ, ЛПОНП, ЛПНП и снижение уровней ЛПВП.

Целевые значения показателей липидного профиля предложены NCEP III (США) (2001), приняты ВНОК (Россия) (2004) [10].

Исходно целевой уровень ОХ (< 4,5 ммоль/л) отмечался всего лишь у 1 человека (3,03%), через 4 недели терапии спираприлом его достигли 8 пациентов (24,24%). Наряду с этим отмечались благоприятные изменения и других показателей липидного спектра: статистически достоверное снижение уровней атерогенных липидов (ЛПОНП, ЛПНП), ТГ и повышение уровня ЛПВП.

МАУ (экскреция альбумина ≥ 20 мг/л) исходно диагностирована у 28 больных (84,85%). Через 4 недели лечения спираприлом у 93,94% больных отмечалось уменьшение уровня экскреции альбумина с мочой. Число пациентов с МАУ уменьшилось на 50% и составило 14 человек, у остальных больных с исходно повышенной МАУ тест на определение экскреции альбумина с мочой стал отрицательным. Уровень МАУ коррелировал с длительностью течения СД (r=0,46; p=0,0070).

Таблица 4

Показатели гемостазиограммы в группе больных сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезнью (M±m) на фоне лечения спираприлом					
Параметр	Контрольная группа	Результаты		p	
		до лечения	через 1 мес.	*	**
ПТИ, %	94,49±1,26	110,92±2,47*	108,00±1,77**	0,0001	0,0028
ПО	1,04±0,02	0,93±0,03*	0,95±0,03**	0,0017	0,0361
Индекс АЧТВ	0,98±0,02	0,90±0,04*	0,96±0,02**	0,0179	0,0030
Фибриноген, г/л	3,64±0,09	4,89±0,19*	4,14±0,14**	0,0001	0,0001
РФМК, мг%	4,5±0,20	5,88±0,19*	4,68±0,13**	0,0001	0,0001
РКС, %	45,77±1,72	41,30±1,57*	40,71±1,16	0,0185	0,0754
ФА, %	16,8±1,89	12,00±0,54*	15,67±0,36**	0,0001	0,0001
АТ III, %	91,71±0,88	94,80±1,75	96,66±2,15**	0,2950	0,0432
FW, %	89,11±3,07	102,47±4,61	90,29±4,94**	0,1587	0,0421
Агрегация Тр. спонтанная, %	3,86±3,18	2,62±0,40*	1,67±0,26**	0,0003	0,0006

*Достоверность различий по отношению больных СД 2 с ГБ исходно и контрольной группой.

**Статистически достоверные изменения по отношению больных СД 2 и ГБ до и после лечения.

У обследованных больных СД 2 с ГБ отмечены нарушения во всех звеньях гемостаза, но, в отличие от контрольной группы, были менее выражены нарушения спонтанной агрегации тромбоцитов (см. табл. 4), что, вероятно, связано с благоприятным влиянием сахароснижающих препаратов на гемостаз, что подтверждается ранее проведенными исследованиями А.К. Волковой, Л.В. Недосуговой и соавт. [11], данными литературы [12].

У больных СД с ГБ гиперкоагуляция наблюдалась преимущественно по внешнему пути свертывания крови: так, исходно повышенный ПТИ был у 23 больных, на фоне терапии спираприлом отмечалось достоверное снижение ПТИ в среднем на 2,6 % (табл. 4). На 6,7% увеличился индекс АЧТВ. Уровень фибриногена исходно был повышен у 72,73% больных. Через 4 недели терапии спираприлом отмечено снижение содержания фибриногена в плазме в среднем на 15,34 % ($p=0,0001$), причем у 12,12% больных на фоне лечения он снизился до нормы, что согласуется с данными литературы [13]. У лиц без СД уровень фибриногена и РФМК был ниже, что свидетельствует о том, что СД отягощает имеющиеся гемореологические нарушения при ГБ. Исходно содержание РФМК было повышено у 93,94% больных СД 2 с ГБ. На фоне лечения наблюдалось уменьшение содержания РФМК в среднем на 20,41 % ($p=0,0001$). У 36,36% больных сниженная фибринолитическая активность нормализовалась. У больных с нормальным уровнем ФА она изменялась, оставаясь в пределах нормальных значений. Содержание АТ III и FW исходно было в пределах нормы. На фоне лечения наблюдалось снижение FW на 11,89% ($p=0,0421$) и повышение уровня АТ III на 2% ($p=0,0432$). Вышеуказанные изменения не привели к отклонениям от нормальных значений. Корреляционный анализ выявил обратную взаимосвязь уровня АТ III с содержи-

ем FW ($r=-0,44$; $p=0,0161$) и РФМК ($r=-0,40$; $p=0,0201$). Отмечено благоприятное влияние спираприла на функциональную активность тромбоцитов: на фоне 4-недельной терапии отмечалось достоверное снижение спонтанной агрегации тромбоцитов в среднем на 36,26% ($p=0,0006$). Таким образом, результаты исследования показали, что у больных СД 2 с ГБ наблюдаются гемореологические нарушения. Отмечены отклонения во всех звеньях гемостаза: склонность к гиперкоагуляции, угнетение фибринолиза, активация тромбоцитарного звена. Наряду с этим наблюдалось повышение уровня маркеров внутрисосудистого свертывания крови – РФМК. На фоне лечения спираприлом была отмечена положительная динамика – активация фибринолитической системы, снижение спонтанной агрегации тромбоцитов и нормализация в коагуляционном звене гемостаза.

В результате лечения побочных эффектов препарата не отмечено.

Выводы

1. У больных СД и ГБ повышен тромбогенный потенциал крови. В результате лечения спираприлом отмечена положительная динамика – активация фибринолитической системы, снижение спонтанной агрегации тромбоцитов и нормализация в коагуляционном звене гемостаза.
2. На фоне терапии спираприлом наблюдается улучшение показателей углеводного и липидного обмена.
3. Спиреприл обладает нефропротективным эффектом, что проявилось снижением уровня МАУ.
4. Лечение спираприлом не влияло на динамику массы тела, ИМТ, отношения ОТ/ОБ.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия – М., 2006, С.343.
2. Балаболкин М.И. Патогенез и механизм развития ангиопатий при сахарном диабете // Кардиология – 2000 - №10, С. 74-87.
3. Балуда В.П., Деянов И.И., Балаболкин М.И. и соавт. Сосудисто-тромбоцитарное звено системы гемостаза у больных сахарным диабетом // Пробл. эндокринолог. – 1986 - №2, С. 32-35.
4. Лапотников В.А., Моисеев С.И. Роль системы гемостаза в развитии сосудистых поражений при сахарном диабете // Тер. Архив – 1988 - №9, С. 31-35.
5. Ostermann H., van de Loo J. Factors of the haemostatic system in diabetic patients. A survey of controlled studies. // Haemostasis 1986; 16 (6): 386-416.
6. Telejko B., Zonenberg A., Borejszo I., Kinalska I. Some parameters of haemostasis and fibrinolysis in diabetic patients. // Pol Arch Med Wewn 1998 Aug; 100 (2): 133-138.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. – М., Универсум публишинг, 2000.
8. Северина А.С., Шестакова М.В. // Сахарный диабет. – 2004 - №1. – С. 62-67.
9. Арабидзе Г.Г., Арабидзе Гр.Г. Гипотензивная терапия // Кардиология - 1997 - №3, С. 88-95.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В. с соавт. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Метод. рекомендации. - М., 2006.
11. Волкова А.К., Недосугова Л.В., Рудько И.А., Кубатиев А.А., Балаболкин М.И. Функциональная активность тромбоцитов при сахарном диабете 2 типа в процессе лечения препаратами сульфонилмочевины.
12. Громнацкий Н.И. Диабетология – Курск, 2005, С.353.
13. Якушев В.В. Новый ингибитор ангиотензин-превращающего фермента спираприл: клинические исследования // Практикующий врач – 2001 - №20, С.56-58.