

УДК 616.379-008.64:616.13/16-08

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИПРИМАРА В ЛЕЧЕНИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И АТЕРОГЕННОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

© 2004 г. С.С. Саркисян

In patients with type 2 diabetes the treatment with atorvastatin (Liprimar, Pfizer) 10 mg/d for 12 weeks results in marked lowering of serum cholesterol and triglyceride levels and restoration of endothelial function.

Многочисленными исследованиями установлен факт наличия атерогенной дислипидемии при сахарном диабете 2-го типа (СД 2), а также развитие эндотелиальной дисфункции, затрагивающей не только микрососудистое русло, но и системные артерии [1–4]. В связи с этим одной из главных задач современной диабетологии является разработка стратегии лечения СД 2, позволяющей реально снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

Среди препаратов, позволяющих нормализовать функцию эндотелия и обладающих выраженным гиполипидемическим эффектом, в последние годы наибольшую популярность завоевывают лекарственные средства, относящиеся к группе статинов. Особенно важным является их способность влиять на нарушенную функцию артериального эндотелия как опосредованно через нормализацию липидного состава крови, так и с помощью прямого воздействия на эндотелий. Стабилизация и регресс атеросклероза под влиянием статинов – результат коррекции дисфункции эндотелия, которая обычно наступает после 2–6 месяцев комплексного лечения [5–8].

К числу наиболее эффективных статинов относится аторвастатин (липримар, Pfizer), который позволяет достигнуть целевого уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) у большинства пациентов [9, 10].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности липримара в лечении эндотелиальной дисфункции и атерогенной дислипидемии у больных сахарным СД 2.

### Материалы и методы

В исследование были включены 20 человек больных СД 2 в возрасте  $57,0 \pm 2,3$  лет с длительностью заболевания  $8,7 \pm 1,3$  года. Содержание гликозилированного гемоглобина в крови у больных составило в среднем  $7,9 \pm 0,2$  %. В контрольную группу вошли 20 человек (средний возраст  $54,1 \pm 1,9$  лет) без нарушений углеводного обмена.

Исследование эндотелий-зависимой – ЭЗВД (ответ на увеличивающийся поток крови) и эндотелий-независимой – ЭНВД (ответ на действие нитроглицери-

на) реакций проводили на аппарате Acuson (США), оснащенном линейным датчиком 7,5 МГц. Плечевую артерию сканировали на 5 см выше локтевого сгиба. Диаметр артерии измеряли в покое в фазу диастолы по общепринятой методике. Стимулом, вызывающим дилатацию артерий, была реактивная гиперемия, создаваемая манжетой, наложенной на верхнюю треть плеча под давлением на 50 мм рт. ст. превышающим систолическое АД. Компрессию сохраняли в течение 5 мин, затем вызывали быструю декомпрессию. Диаметр артерии и скорость кровотока оценивали через 15 и 60 с после выпуска воздуха из манжеты, через 15 мин отдыха и через 5 мин после сублингвального приема пациентом 0,5 мг нитроглицерина. Измерение проводили линейным методом, предложенным D.S.Celermajer с соавт. [11]. ЭЗВД рассчитывали, как отношение диаметра плечевой артерии во время реактивной гиперемии к ее диаметру в покое, представленном в процентном отношении. Аналогично вычисляли ЭНВД. Реактивность плечевой артерии считали нормальной, если опосредованная потоком дилатация составляла около 10 %, а дилатация, вызванная нитроглицерином, – около 19 % [11]. Для измерения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сканировали дистальную часть (10–20 мм) правой сонной артерии в продольном сечении. Детекцию проводили трижды в различных сердечных циклах, значения усредняли.

Измерение скорости пульсовой волны (СПВ) осуществляли ультразвуковым методом. С учетом влияния дыхательного цикла на СПВ, исследование проводили за 10 сердечных циклов, с последующим расчетом среднего значения времени задержки. Расстояние D, пройденное пульсовой волной, измеряли по поверхности тела между точками регистрации: для каротидно-фemorальной (КФ) СПВ – от яремной вырезки грудины до пульсации бедренной артерии в паховой области; для каротидно-радиальной (КР) СПВ – от яремной вырезки до пульсации лучевой артерии в области шиловидного отростка. Определяли время t, за которое пульсовая волна проходит эти расстояния. СПВ определяли как отношение D/t.

Кровь для исследования липидов брали из локтевой вены натощак. В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) по Климову А.Н. и Никульчевой Н.Г. [12].

Всем пациентам с СД 2, независимо от исходного уровня липидов, назначалась фиксированная доза липримара – 10 мг/сут. Курс лечения составил 12 недель, после чего все исследования повторяли.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Excel 8,0. Значимость различий между изучаемыми величинами определяли по критерию t Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Сравнительная характеристика показателей липидного обмена до начала и через 12 недель непрерывной терапии статином представлена в табл. 1. У больных до начала терапии установлено нарушение липидного обмена в виде статистически достоверного повышения содержания ОХ, ЛПНП и ТГ. После прохождения курса лечения липримаром наблюдалось существенное снижение содержания атерогенных фракций липопротеидов. Концентрация ОХ уменьшилась на 29,0 % ( $p < 0,001$ ), ЛПНП – на 34,9 % ( $p < 0,001$ ), ТГ – на 30 % ( $p < 0,001$ ). Уровень ЛПОНП достоверно не изменился. Содержание ЛПВП возросло на 28 % ( $p < 0,001$ ).

Таблица 1

### Динамика показателей липидного обмена у обследованных больных на фоне лечения липримаром

Показатель	Контрольная группа n = 20	Больные СД 2	
		до лечения n = 20	после лечения n = 20
ОХ, ммоль/л	5,58 ± 0,22	6,71 ± 0,28 $p < 0,01$	4,76 ± 0,24 $p_1 < 0,001$
ЛПНП, ммоль/л	2,78 ± 9,25	3,95 ± 0,33 $p < 0,01$	2,57 ± 0,15 $p_1 < 0,001$
ЛПОНП, моль/л	0,75 ± 0,06	0,89 ± 0,13 $p > 0,05$	0,68 ± 0,06 $p_1 > 0,05$
ЛПВП, ммоль/л	1,24 ± 0,07	1,28 ± 0,02 $p > 0,05$	1,64 ± 0,1 $p_1 < 0,001$
ТГ, ммоль/л	1,62 ± 0,11	2,73 ± 0,21 $p < 0,001$	1,91 ± 0,04 $p_1 < 0,001$

**Примечание.** Здесь и в табл. 2, 3: p – достоверность различий показателя в группе больных СД 2 по сравнению с контролем;  $p_1$  – достоверность различий показателя до и после лечения.

Сравнительный анализ показателей, позволяющих оценить состояние эндотелия показал, что достоверных изменений среднего диаметра плечевой артерии у больных СД 2 в сравнении с контрольной группой не отмечено (табл. 2). Так же этот показатель не менялся после проведенного лечения липримаром.

Линейная скорость кровотока у пациентов с СД 2 превышала значение, полученное в контрольной группе на 10,3 % ( $p < 0,01$ ). Скорость кровотока в плечевой артерии, вызванная реактивной гиперемией, у пациентов с СД 2 была на 16,4 % ниже, чем у лиц без нарушений углеводного обмена ( $p < 0,01$ ). Курс лечения аторвастатином оказывал выраженное действие на показатели линейной скорости кровотока и реактивной гиперемии. После 12-недельного приема липримара линейная скорость кровотока у больных СД 2 уменьшилась на 10,8 % ( $p < 0,001$ ), а показатель реактивной гиперемии возрос на 39,3% ( $p < 0,001$ ).

Таблица 2

### Изменение диаметра плечевой артерии и скорости кровотока у обследованных больных на фоне лечения липримаром

Показатель	Контрольная группа n = 20	Больные СД 2	
		до лечения n = 20	после лечения n = 20
Исходный диаметр артерии, мм	3,8 ± 0,09	4,1 ± 0,1 $p > 0,05$	4,2 ± 0,5 $p_1 > 0,05$
Линейная скорость кровотока, см/с	36,0 ± 1,2	39,7 ± 1,0 $p < 0,01$	35,4 ± 0,3 $p_1 < 0,001$
Реактивная гиперемия, %	134,2 ± 7,0	112,1 ± 5,2 $p < 0,01$	156,5 ± 4,4 $p_1 < 0,001$
ПЗВД, %	9,6 ± 0,5	6,8 ± 0,37 $p < 0,001$	9,3 ± 0,45 $p_1 < 0,001$
НГВД, %	18,3 ± 1,0	17,7 ± 0,9 $p > 0,05$	18,7 ± 0,9 $p_1 > 0,05$

ЭЗВД у больных СД 2 была выше, чем у лиц без нарушения углеводного обмена на 29,0 % ( $p < 0,01$ ). После лечения этот показатель превышал значение, зарегистрированное до начала терапии, на 36,8 % ( $p < 0,001$ ). ЭНВД достоверно не изменялась.

При исследовании скорости распространения пульсовой волны (табл. 3) нами обнаружено, что КФ СПВ у больных с СД 2 на 35,5 % превышает значение, полученное в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). После лечения данный показатель снизился на 14,4 % ( $p < 0,001$ ). КР СПВ менялась не столь значительно. У больных с СД 2 этот параметр был на 16,5 % выше, чем в контроле ( $p < 0,001$ ). После лечения КР СПВ снизилась на 6,6 % ( $p < 0,01$ ).

ТИМ у пациентов с СД 2 статистически не отличалась от таковой у лиц контрольной группы и не изменялась на фоне лечения (табл. 3).

Таблица 3

### Динамика каротидно-фemorальной и каротидно-радиальной СПВ у больных СД 2 на фоне лечения липримаром

Показатель	Контрольная группа n = 20	Больные СД 2	
		до лечения n = 20	после лечения n = 20
КФ СПВ, м/с	9,4 ± 0,2	12,74 ± 0,1 $p < 0,001$	10,9 ± 0,1 $p_1 < 0,001$
КР СПВ, м/с	9,1 ± 0,15	10,6 ± 0,21 $p < 0,001$	9,9 ± 0,27 $p_1 < 0,05$
ТИМ, мм	0,9 ± 0,02	1,1 ± 0,04 $p > 0,05$	1,06 ± 0,05 $p_1 > 0,05$

У пациентов, получавших липримар в дозе 10 мг/сут, изменений активности АСТ, АЛТ и КФК, а также содержания креатинина не выявлено. Побочных эффектов, связанных с приемом препарата, не зафиксировано. Отмена препарата не потребовалась ни в одном случае.

В центре запуска патологических реакций, приводящих к развитию диабетических ангиопатий, находится поврежденная клетка эндотелия сосудов [1], поэтому выявление дисфункции эндотелия у данной категории больных является важной клинической проблемой. В настоящей работе нами отмечено снижение эндотелий-зависимой дилатации у пациентов с этим заболеванием. В основе нарушения эндотелий-зависимого дилататорного ответа у больных сахарным диабетом может лежать накопление конечных продуктов гликозилирования белков в субэндотелиальном пространстве и активация свободнорадикальных процессов с увеличением продукции супероксид-анионов. Результатом этого является дефицит оксида азота и нарушение вазодилататорных реакций, что, возможно, является одним из звеньев патогенеза диабетических осложнений, связанных с поражением сосудов.

Работы последних лет показали возможность модификации эндотелиальной дисфункции под действием терапевтических средств, в том числе гиполлипидемической терапии. При использовании аторвастатина в дозировке 10 мг/сут в течение 12 недель мы получили достоверное снижение уровня общего ХС, ЛПНП, ТГ и значительное увеличение ЛПВП. Эти данные сопоставимы с результатами других исследователей [9, 10, 13]. Доказано, что при гиперхолестеринемии происходит ускорение апоптоза эндотелиоцитов [14] и уменьшается синтез оксида азота в эндотелии [15], что ведет к дисфункции последнего. Согласно литературным данным, гиполлипидемическая терапия оказывает положительное влияние на функциональное состояние эндотелия. В наших исследованиях нормализация липидного спектра сопровождалась улучшением функции эндотелия. Однако полученный положительный результат может быть связан и с плеотропными эффектами статинов, в том числе их антиоксидантным действием.

В ряде работ у больных СД 2 типа обнаружено изменение эндотелий-независимой вазодилатации [2, 3]. Однако в наших исследованиях достоверных отличий по данному показателю между контрольной группой и больными с СД 2 не установлено. Также не выявлено изменений эндотелий-независимой вазодилатации после курса терапии аторвастатином. Возможно, это связано с небольшим числом пациентов, включенных в исследование.

Жесткость и растяжимость артерий играют ключевую роль в формировании как функциональных, так и органических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. По данным наших исследований у больных с СД 2 наблюдается повышенная СПВ по сравнению со здоровыми лицами, причем в большей степени на каротидно-фemorальном сегменте. Этот факт, по-

видимому, объясняется тем, что функциональные и структурные изменения в артериальной стенке преобладают в центральных артериях эластического типа, в сравнении с более дистальными.

### Выводы

Применение липримара в дозе 10 мг/сут в течение 12 недель у больных с СД 2 приводит к выраженному снижению уровня холестерина и триглицеридов, а также способствует улучшению функционального состояния эндотелия.

### Литература

1. Дедов И.И. и др. // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2001. Т. 87. № 8. С. 1073–1084
2. Clarkson P. et al. // JACC. 1996. 28 (3). P. 573–579.
3. Tan K.C. et al. // J. Clin. Endocrinol Metab. 1999. 84 (9). P. 3212–3216.
4. Balletshofer B.M. et al. // Circulation. 2000. 18. 101 (15). P. 1780–1784.
5. Шестакова М.В. // Терапевт. архив. 1999. № 1. С. 67–69.
6. Доборджгинидзе Л.М., Грацианский Н.А. // Проблемы эндокринологии. 2001. Т. 47. № 5. С. 35–40.
7. Коломоец Н.М. // Воен.-мед. журн. 2001. № 5. С. 29–34.
8. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. // Рос. мед. журн. 2001. Т. 9. № 9. С. 352–353.
9. Оганов Р.Г., Ахмеджанов Н.М. // Кардиология. 2000. Т. 40. № 7. С. 62–67.
10. Белоусов Ю.Б. // Фарматека. 2001. № 11. С. 27–30.
11. Celermajer D.S et al. // Lancet. 1992. Vol. 340. P. 1111–1115.
12. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб., 1999.
13. Аронов Д.М. и др. // Сердце. 2002. Т. 1. № 4. С. 208–210.
14. Sata M., Walsh K. // J. Clin. Invest. 1998. Vol. 102. P. 1682–1689.
15. Feron O. et al. // J. Clin Invest 1999. Vol. 103. P. 897–905.