

КРАВЧУН Н.А., д.м.н., ЧЕРНЯВСКАЯ И.В., к.м.н.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ МИКРОСОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

В связи с широкой распространенностью сахарного диабета (СД) в развитых странах (4–5 % общей популяции) очевиден рост заболеваемости и количества больных с диабетическими микроангиопатиями, частота которых в настоящее время достигает 50–70 % [1]. Эпидемиологические и проспективные исследования свидетельствуют о наличии прямой зависимости между уровнем гликемии и степенью развития и прогрессирования микрососудистых осложнений (рис. 1). Свидетельством того, что в основе различных проявлений микроангиопатий лежит фактор гипергликемии, являются данные о сочетанном поражении глазного дна и почек, а также периферической нервной системы [2, 5, 6]. У пациентов с СД 2-го типа с учетом пожилого возраста (когда, как правило, развивается диабет) имеет место ряд дополнительных факторов, определяющих скорость прогрессирования диабетических микроангиопатий. Например, артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия часто могут предшествовать нарушению толерантности к углеводам, что значительно повышает риск ранних микроциркуляторных изменений [4]. Механизм ангиопатий при СД носит многофакторный характер. Отсутствие четких представлений об их патогенезе породило множество теорий: гормональных, метаболических, гемореологических, иммунологических, генетических [5, 8].

Изменения в системе мелких сосудов, объединяемые термином «микроангиопатии», носят функциональный и структурный характер. Характерная особенность структурных изменений — утолщение базальной мембраны капилляров [9, 10]. Наиболее значительными функциональными нарушениями являются повышение проницаемости сосудистой стенки, гемодинамические нарушения, изменение вязкости крови, нарушение функции тромбоцитов. Повышение проницаемости капилляров и гемодинамические нарушения предшествуют структурным изменениям стенки

капилляров [4]. Наиболее показательными являются повышение внутриклубочкового давления и экскреция альбумина с мочой в ответ на гипергликемию при плохом метаболическом контроле заболевания. Тщательный контроль гликемии в течение 12 месяцев может нормализовать клубочковую фильтрацию [4]. Повышение кровотока отмечается также и в сетчатке. Подтверждением того, что гемодинамические нарушения, приводящие к повышению внутрикапиллярного давления, могут способствовать развитию и прогрессированию диабетической ретинопатии, является тот факт, что диабетическая ретинопатия у лиц с повышенным систолическим давлением встречается в 2 и более раза чаще, чем у нормотоников [5]. Поэтому необходимо применение у пациентов с диабетическими микроангиопатиями всего арсенала патогенетически оправданной терапии, направленной на устранение негативного влияния гипергликемии и других факторов, способствующих прогрессированию сосудистых осложнений. Особое место в прогрессировании диабетических ангиопатий занимают гемореологические нарушения. На сегодня у врачей имеется широчайший выбор препаратов, позволяющий эффективно вести пациентов с диабетической ангиопатией, у которых уже развились тромботические осложнения.

При выборе антитромботического препарата для конкретного пациента необходимо рассматривать весь спектр лекарственных средств, назначение которых показано в данной клинической ситуации, с учетом всех индивидуальных особенностей пациента и его состояния. Известно, что основой действия всех прямых антикоагулянтов является анти-тромбин III (АТ III) и снижение его уровня в плазме приводит к уменьшению эффективности действия низкомолекулярного и нефракционированного гепаринов, а также не позволяет использовать эти препараты длительный промежуток времени. АТ

Пентосан Полисульфат

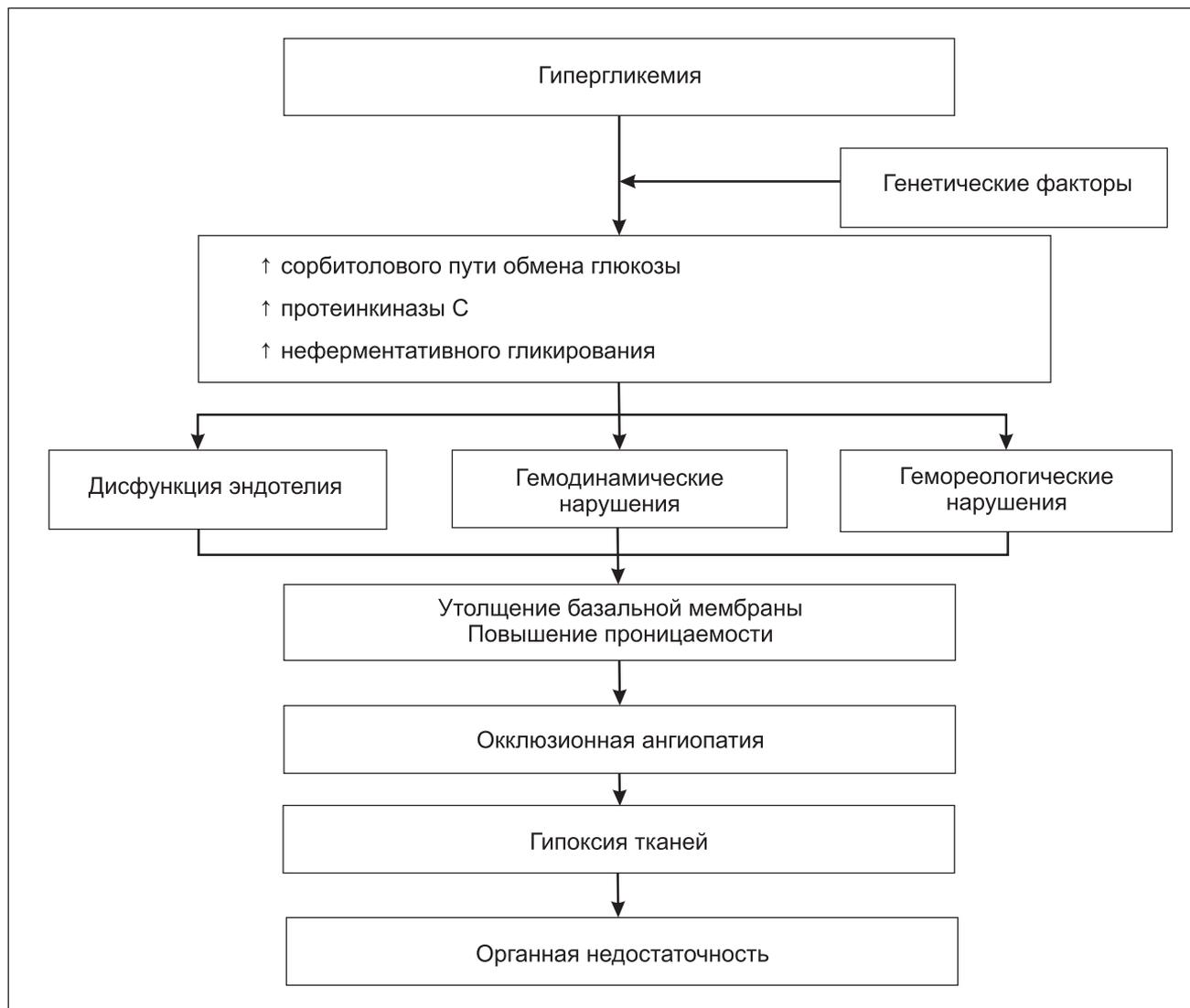


Рисунок 1

III — это основной кофактор гепарина, содержащийся в плазме крови [11]. Известно, что при СД происходит нарушение синтетической функции печени, что, в свою очередь, влияет на выработку различных биологически активных субстратов, жизненно необходимых для поддержания стабильности физиологических процессов. Дисфункция печени приводит к нарушению коагуляционных процессов, связанных с изменением выработки АТ III, физиологического антикоагулянта, непосредственно находящегося в плазме крови. Уменьшение объема физиологического антикоагулянта в плазме отмечают также при применении прямых антикоагулянтов более 10 суток или назначении их в больших дозах,

при применении кортикостероидов, L-аспарагиназы, а также при заболеваниях печени, нефротическом синдроме, ДВС-синдроме, гнойно-некротических осложнениях [8].

Пациентам с СД 2-го типа и с диабетической микроангиопатией чаще назначают следующие антитромботические препараты: варфарин, гепарин, пентосан полисульфат, сулодексид, клопидогрель, ацетилсалициловая кислота, дипиридамол.

Более тщательное изучение различных аспектов применения препаратов ацетилсалициловой кислоты, в частности аспирина, показало, что эти препараты усиливают вазоконстрикцию, нарушают выделение натрия. Также известно, что аспирин ослабляет благоприятные

Пентосан Полисульфат

эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), которые составляют основу современной терапии хронической сердечной недостаточности, диабетической нефропатии, а также часто используются при лечении различных форм АГ. По данным разных авторов, у 30–40 % лиц появляется резистентность к препаратам ацетилсалициловой кислоты [14].

Достаточно существенными оказались сложности, связанные с приемом варфарина, а именно с контролем дозы, т.к. риск кровотечений при длительном приеме варфарина высок. Согласно требованиям к лабораторной диагностике при приеме варфарина необходимо контролировать уровень международного нормализованного отношения до 1 раза в месяц.

В практике терапии сосудистых осложнений, возникающих вследствие СД, ведущее место заняли гепариноиды.

Представляется перспективным применение такого гепариноида, как Пентосан полисульфат натрия SP 54 (ППС), в терапии диабетических микроангиопатий. Его способность снижать адгезию и агрегацию тромбоцитов и благодаря этому улучшать реологические свойства крови дает возможность проводить профилактику и лечение таких серьезных осложнений СД, как непролиферативная диабетическая ретинопатия, синдром диабетической стопы [15].

ППС оказывает свое действие на фактор Ха независимо от АТ III. Действие его является многовекторным: антикоагулянтное, фибринолитическое и гиполипидемическое. Препарат ППС применяют в мире уже более 30 лет. Данная группа препаратов определяется как сульфатированные мукополисахариды, родственные гепаринам по структуре, но различные по многим особенностям действия, которые преимущественно относятся к гликозаминогликанам и пентасахаридам. Пентосан полисульфат — это полусинтетический гепариноид, который производится компанией Bene Arzneimittel GmbH стандартизованным способом. Благодаря этому фармакологическое действие препарата является полностью предсказуемым. Гепарины, напротив, не синтезируются, а получены из тканей животных. Это объясняет неоднородность полученных гепаринов по молекулярной массе, что сказывается на их фармакодинамике и фармакокинетики [11].

Биодоступность ППС при его внутримышечном введении составляет почти 100 %. Через 1–2 часа после подкожной инъекции наблюдаются наивысшие уровни в плазме. Период полувыведения из плазмы составляет 25 часов. Биотрансформация, распределение и элиминация ППС аналогичны таковым у гепарина, но в отличие от гепарина PPS всасывается также

в желудочно-кишечном тракте. Механизм профилактического и терапевтического действия препарата ППС заключается в повышении эндогенного фибринолитического потенциала независимо от АТ III. При этом ППС не усиливает ингибирующего действия АТ III на активность тромбина и фактор Стюарта — Прауэра, а подавляет их переход в активную форму даже при отсутствии АТ III [9, 11, 12].

Также одним из ключевых преимуществ препарата Пентосан полисульфат SP 54 перед нефракционированными и низкомолекулярными гепаринами, бесспорно, является возможность на практике реализовать схему ступенчатой терапии, перейдя с парентерального введения на пероральный прием, а у стабильных амбулаторных пациентов — сразу назначать препарат внутрь. Очень интересен и еще один фармакологический эффект препарата: пентосана полисульфат натрия освобождает липопротеинлипазу, снижая таким образом уровень общих липидов, триглицеридов (ТГ) и холестерина (ХС) в плазме крови. За счет сдвига липопротеиновых фракций в сторону липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на фоне применения препарата ППС снижается риск развития осложнений атеросклероза, особенно он эффективен у пациентов с диабетическими ангиопатиями [11, 13].

Цель исследования: обосновать методы коррекции гемокоагуляционных и метаболических нарушений при терапии диабетической микроангиопатии.

Материалы и методы

Обследовано 42 пациента с СД 2-го типа (20 женщин и 22 мужчины), средний возраст которых составил $52,4 \pm 2,4$ года. Длительность заболевания СД — $12,2 \pm 2,8$ года. Все пациенты имели сопутствующую сердечно-сосудистую патологию, из осложнений — диабетическую микроангиопатию: диабетическую ангиопатию нижних конечностей с хронической ишемией I ст. — 29 (69 %) и II ст. — 13 (31 %). У всей группы пациентов была диабетическая ретинопатия, у 13 (30,9 %) на глазном дне определялись микрогеморрагии, у 31 человека (73,8 %) имела место диабетическая нефропатия, стадии микроальбуминурии (МАУ), протеинурии и гиперфилтрации. Всем пациентам проводилось комплексное клиническое обследование с учетом жалоб, данных анамнеза, объективных и дополнительных методов обследования, а также осмотр глазного дна и реовазографическое исследование сосудов нижних конечностей. У обследованных пациентов определяли клинические анализы крови и мочи, био-химические показатели, концентрацию общего холестерина (ОХС), β -липопротеидов (β -ЛП), ТГ, уровней ХС ЛПВП, ХС липопротеидов низкой

Пентосан Полисульфат

плотности (ЛПНП), фибриногена и фибрина. Расчеты проводили по формулам: коэффициент атерогенности (КА) = (ОХС – ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП, уровень ХС ЛПНП (ммоль/л) = ОХС – (ХС ЛПНП + ХС ЛПВП). Также определялись уровни креатинина и мочевины крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и показатели МАУ. Пациенты получали сле-

дующий курс лечения: ППС — по 1 мл (100 мг) в/м в течение 10 дней, затем по 2 табл. (50 мг) 1 раз в день в течение 2 мес.

Критерий исключения пациентов из исследования — прием в ближайшие 30 дней лекарственных препаратов, оказывающих влияние на тромбоцитарно-сосудистый и ферментативный гомеостаз. Статистический анализ включал проверку характера распределения данных, подсчет величины средней и ошибки средней. Достоверность различий изученных в динамике показателей определяли по критерию Стьюдента.

Результаты

Показатели коагулограммы до и после лечения были следующими: концентрация фибриногена — $18,20 \pm 0,22$ и $12,00 \pm 0,19$ г/л; фибрина — $3,8 \pm 0,2$ и $2,4 \pm 0,3$ г/л соответственно (рис. 2).

Как видно на рис. 2, в результате курсового приема препарата ППС имело место значимое снижение уровня фибрина и фибриногена.

Как видно из табл. 1, через 2,5 месяца терапии у пациентов, принимающих ППС, достоверно снизились уровни холестерина, ТГ, β -ЛП, ХС ЛПНП, а также зна-

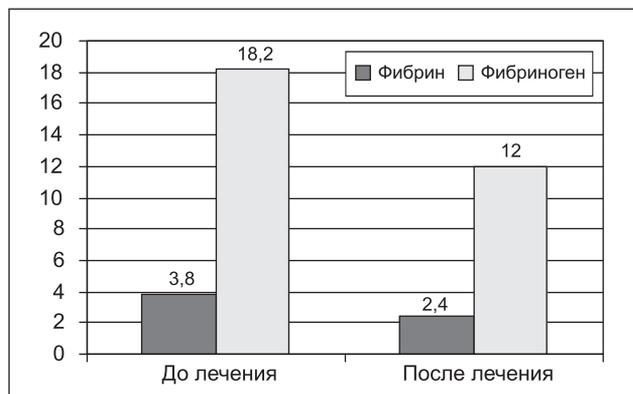


Рисунок 2. Показатели коагулограммы на фоне лечения препаратом ППС

Таблица 1. Динамика показателей липидного спектра у больных с СД 2-го типа на фоне терапии ППС (M ± m)

Показатели	До лечения	Через 2,5 мес. лечения	P
	N = 42		
ОХС, ммоль/л	$6,99 \pm 0,80$	$4,9 \pm 0,7$	< 0,001
ТГ, ммоль/л	$2,8 \pm 0,4$	$1,9 \pm 0,2$	< 0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	$0,95 \pm 0,12$	$1,1 \pm 0,2$	
ХС ЛПНП, ммоль/л	$4,74 \pm 0,70$	$2,94 \pm 0,60$	< 0,05
β -ЛП, ед.	$98,0 \pm 2,2$	$64,0 \pm 1,9$	< 0,001
КА	$6,30 \pm 0,41$	$3,42 \pm 0,36$	< 0,001

Таблица 2. Динамика СКФ и МАУ у больных СД 2-го типа на фоне лечения пентосаном полисульфатом (M ± m)

Показатели	N*	До лечения	Через 2,5 мес. лечения	P
СКФ, мл/мин	n = 12	$74,0 \pm 1,1$	$92,4 \pm 2,4$	< 0,001
	n = 10	$68,2 \pm 2,2$	$77,6 \pm 2,8$	< 0,01
Микроальбуминурия, мг/сут	n = 12	$112,6 \pm 4,4$	$42,4 \pm 1,14$	< 0,001
Протеинурия, г/л	n = 10	$1,02 \pm 0,04$	$0,34 \pm 0,01$	< 0,001
Креатинин крови, мкмоль/л	n = 12	$110,0 \pm 2,8$	$92,7 \pm 4,4$	< 0,001
	n = 10	$114,80 \pm 5,64$	$96,42 \pm 5,23$	< 0,05
Мочевина крови, ммоль/л	n = 12	$6,8 \pm 1,1$	$5,60 \pm 0,44$	
	n = 10	$7,40 \pm 0,64$	$6,20 \pm 0,98$	

Примечание: * — пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с диабетической нефропатией, стадия МАУ (n = 12), и пациенты с диабетической нефропатией, протеинурическая стадия (n = 10).

Пентосан Полисульфат

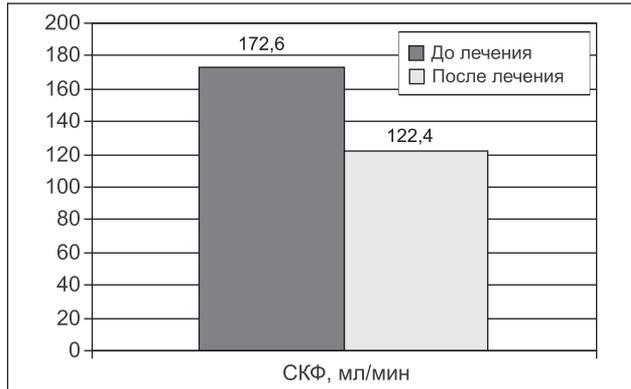


Рисунок 3. Динамика изменения СКФ на фоне лечения препаратом ППС

чение коэффициента атерогенности, что можно объяснить положительным действием ППС на липопротеинлипазу.

У всех больных с микроальбуминурией и протеинурией в результате лечения ППС снизился уровень экскреции белка с мочой (табл. 2).

У 9 пациентов с СД 2-го типа, которые имели диабетическую нефропатию в стадии гиперфильтрации, после 2,5 месяца лечения препаратом ППС отмечалось достоверное снижение СКФ (рис. 3).

У 12 пациентов с диабетической ретинопатией, васкулярно-геморрагической стадией, было осмотрено глазное дно исходно, через 2,5 месяца. Через 2,5 месяца отмечено отсутствие геморрагий и уменьшение количества микроаневризм и твердых экссудатов.

Выводы

1. Многовекторный механизм действия Пентосана полисульфата, антикоагулянта, фибринолитика и препарата, обладающего гиполипидемическим действием, позволяет его использовать в комплексном лечении диабетических микроангиопатий.

2. Патогенетически обоснованным является назначение Пентосана полисульфата больным с простой диабетической ретинопатией, нефропатией, ангиопатией сосудов нижних конечностей.

3. Ступенчатая схема применения ППС (100 мг в/м в течение 10 дней с дальнейшим переходом на таблетированную форму по 50 мг в течение 2 месяцев) позволяет проводить эффективную терапию микроангиопатий у пациентов с сахарным диабетом.

Список литературы

1. Бондарь И.А. Оксид азота и диабетические ангиопатии [Текст] / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов, И.А. Поршеников // Сахарный диабет. — 1999. — № 4. — С. 11-14.

2. Дедов И.И. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия [Текст] / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Т.М. Миленская. — М.: Медицина, 2001. — 176 с.

3. Kollar L. Comparison of pentosan polysulfate sodium with a low molecular weight heparin in the prevention of venous thrombosis after abdominal surgery [Text] / L. Kollar, M.E. Scholz, I. Rozsos // Хирургія України. — 2006. — Vol. 3(19). — С. 38-46.

4. Северина А.С. Нарушение системы гемостаза у больных сахарным диабетом [Текст] / А.С. Северина, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. — 2004. — № 1. — С. 62-67.

5. Сосудистые осложнения у больных сахарным диабетом [Текст] / Р.М. Заславская [и др.]. — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2006. — 220 с.

6. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: эволюция представлений о механизмах развития, профилактике и лечении [Текст] / М.В. Шестакова // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 3, № 11. — С. 541-543.

7. Шестакова М.В. Пути профилактики сахарного диабета [Текст] / М.В. Шестакова, И.И. Дедов // Сахарный диабет. — 2002. — № 4. — С. 34-38.

8. Юшков П.В. Морфогенез микроангиопатий при сахарном диабете [Текст] / П.В. Юшков, К.В. Опаленов // Сахарный диабет. — 2001. — № 1. — С. 53-56.

9. The appearance of retinopathy and progression to proliferative retinopathy: the WHO multinational study of vascular disease in diabetes [Text] / H. Keen [et al.] // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44, № 14. — P. 22-30.

10. Baumgartl H.J. The atherosclerotic process and its exacerbation by diabetes [Text] / H.J. Baumgartl, E. Standl // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 2001. — Vol. 109, № 2. — P. 487-492.

11. Кінах М.В. Вплив прямих антикоагулянтів (стандартного і низькомолекулярного гепарину та пентосану полісульфату) на активність антитромбіну [Текст] / М.В. Юнах, Р.В. Козут, О.В. Зубенко // Кровообіг та гемостаз. — 2007. — № 2. — С. 11-14.

12. Кінах М.В. Вплив пентосану полісульфату SP54 на фібринолітичну активність крові у порівнянні зі стандартним і низькомолекулярним гепарином [Текст] / М.В. Юнах, Р.В. Козут, Ю.Ю. Огородник, Ю.Г. Орел // Галиц. лік. вісн. — 2006. — № 2. — С. 14-18.

13. Ханюкова И.Я. Влияние пентосана полисульфата на показатели гемостаза и липидного обмена у больных ИБС [Текст] / И.Я. Ханюкова, А.В. Таницура // Укр. терапевт. журн. — 2008. — № 1. — С. 80-83.

14. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks [Text] / K. Grundmann, K. Jaschonek, B. Kleine [et al.] // J. Neurol. — 2003. — Vol. 250. — P. 63-67.

15. Effects of pentoxifylline and pentosan polysulphate combination therapy on diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus [Text] / B. Laczky [et al.] // Acta Diabetol. — 2009. — Vol. 46, № 2. — P. 105-111.

Получено 04.06.12 □

Пентосан Полисульфат