

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ МИКРОАНГИОПАТИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА С ПРИМЕНЕНИЕМ ДИПИРИДАМОЛА

Н.В. Соболевская, А.А. Спасов, А.В. Петраевский, А.Ф. Апухтин, М.Е. Стаценко

Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, кафедра фармакологии, кафедра офтальмологии, кафедра факультетской терапии ВолГМУ, КБ №3 ФГУ "ЮОМЦ Росздрава"

OPTIMIZATION OF THERAPY OF MICROANGIOPATHY IN PATIENTS WITH A DIABETES MELLITUS TYPE II USING DIPYRIDAMOLE

N.V. Sobolevskaya, A.A. Spasov, A.V. Petraevsky, A.F. Apukhtin

Abstract. The aim of research was to compare efficacy of complex therapy of diabetic microangiopathy using dipyridamole with standard therapy. 65 patients, aged 40-65, with diabetes mellitus type II, arterial hypertension and microangiopathy were enrolled in the study. All patients received basic therapy with oral antidiabetic drugs in combination with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor. In the study group dipyridamole was added to the standard therapy in the dose 75 mg 3 times a day. For an evaluation of efficacy of therapy we evaluated rheological parameters of blood, changes in the eye-fundus, renal function, parameters of oxygen exchange in the skin. The obtained data testify that the use of dipyridamole in complex therapy of diabetes mellitus type II, upon initial manifestations of microangiopathy makes it possible to slow down the development of microvascular complications.

Key words: microangiopathy, diabetes mellitus.

Сахарный диабет (СД) характеризуется высокой распространенностью и является одной из частых причин инвалидизации и летальности, что обусловлено его сосудистыми осложнениями, к которым относятся микроангиопатии – поражение капилляров, артериол и венул, клиническим проявлением которых являются ретинопатия и нефропатия. В патогенезе нейропатии, также относящейся к поздним осложнениям сахарного диабета, значительное место отводится первичному поражению сосудов, участвующих в кровоснабжении периферических отделов нервной системы [1]. Актуальной остается задача поиска подходов, позволяющих остановить прогрессирование этих осложнений СД. Большую роль в патогенезе диабетических ангиопатий играют изменения системы гемостаза и реологические нарушения (нарушения функции эндотелия сосудов, тромбоцитов, эритроцитов, а также фибринолиза и гемокоагуляции) [6, 10]. Выраженные гемореологические дефекты отмечаются уже на ранних стадиях диабетической ангиопатии и характеризуются повышением вязкости крови, плазмы и агрегационной способности эритроцитов и тромбоцитов, а также фибринолитической активности плазмы [11, 13]. Снизить риск прогрессирования диабетических осложнений можно за счет компенсации углеводного обмена с помощью эффективных сахароснижающих средств, как это было подтверждено в исследовании UKPDS. Вместе с тем, вполне перспективной представляется возможность использования препаратов, обладающих положительным воздействием на

реологические свойства крови, сосудистую стенку (антиагреганты, ангиопротекторы), для снижения частоты и выраженности диабетических осложнений вне зависимости от степени компенсации углеводного обмена. Наиболее распространенным антиагрегантным средством являются малые дозы ацетилсалициловой кислоты. В последние годы в клиническую практику внедрены новые антиагреганты: клопидогрель и тиклопидин. Однако все перечисленные препараты противопоказаны при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенном колите, желудочно-кишечных кровотечениях. В этих случаях препаратом выбора для антиагрегантной терапии является дипиридамола. Основным механизмом действия дипиридамола – снижение агрегации тромбоцитов за счет повышения уровня цАМФ, повышение концентрации аденозина и стимуляция активности тромбоцитарной аденилатциклазы. Кроме того, дипиридамола увеличивает деформируемость эритроцитов, что приводит к улучшению микроциркуляции. Протективное влияние дипиридамола в отношении сосудистой системы также связано с наличием антиоксидантных свойств, которые сопряжены с потенцированием эффектов оксида азота, блокированием обратного захвата аденозина [3, 9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка эффективности применения дипиридамола в составе комплексной терапии диабетических микроангиопатий у больных СД 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находились 65 больных (42 женщины и 23 мужчины), страдающих СД 2-го типа с наличием микроангиопатий и в сочетании с артериальной гипертензией (средний возраст — $56,7 \pm 9,0$ лет). В исследование включались пациенты с идентичными изменениями на глазном дне (диабетической ретинопатией без пролиферативного компонента), выявляемыми методом прямой офтальмоскопии; нефропатией I–III ст. (по Mogensen); явлениями периферической полинейропатии. В зависимости от получаемой терапии больные были распределены на две группы, сопоставимые по индексу массы тела (ИМТ), возрасту, полу, длительности заболевания, уровню артериального давления, тяжести осложнений и степени компенсации сахарного диабета. В 1-ю (контрольную) группу (30 человек) вошли больные, получавшие на момент включения базисную терапию, состоящую из комбинации сахароснижающих пероральных препаратов (диабетон МВ + сиофор) в среднетерапевтических дозах в сочетании с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) эналаприлом. Во 2-ю (основную) группу (35 человек) были включены больные, получавшие в дополнение к базисной терапии дипиридамолом (курантил N) по 75 мг 3 раза в сутки. В качестве дополнительной гипотензивной терапии в обеих группах допускалось использование индапамида 2,5 мг/сут. Продолжительность исследования составила 24 недели.

Перед началом исследования и через 24 недели терапии изучали вязкость цельной крови и плазмы при скоростях сдвига $3\text{--}300\text{ с}^{-1}$, агрегационную активность тромбоцитов (по методу G. Born (1962) в модификации З.А. Габбасова (1989)). В качестве индукторов агрегации использовали АДФ в конечной концентрации 0,5 мкМ, коллаген — 20 мг/мл, адреналин — 10 мкМ. Для выявления нефропатии проводили количественное определение микроальбуминурии (МАУ) с красителем бромкрезоловым зеленым, определяли скорость клубочковой фильтрации по Ребергу, функциональный почечный резерв (ФПР) по J. Bosch. Прирост скорости клубочковой фильтрации менее 10 % или ее снижение после белковой нагрузки расценивали как истощение ФПР. Проводили офтальмоскопическую оценку состояния глазного дна с помощью оригинальной шкалы, учитывающей количество микроаневризм, геморрагий, очагов экссудации на глазном дне исходно и после завершения курса терапии.

Учитывая многократные доказательства того, что патологические изменения кожи больного СД являются универсальной моделью изменений в тканях всего организма [8, 12], была проведена оценка показателей тканевого обмена кислорода методом полярографии с веноокклюзионной пробой (полярографический анализатор "РА-02"

(Чехия), патент РФ на изобретение № 2054175 и № 2135075).

Кроме того, современные требования к терапевтическим вмешательствам диктуют необходимость включения в их оценку эффективности и безопасности показателей качества жизни, которые изучались с помощью опросника MOS-SF 36.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные значения вязкости цельной крови и плазмы, спонтанной агрегации тромбоцитов оказались повышенными у 93 % всех обследуемых, что подтвердило наличие описываемого в литературе синдрома "повышенной вязкости крови" при сахарном диабете. Также имело место и увеличение максимального уровня и скорости всех типов индуцируемой агрегации тромбоцитов в сравнении со здоровыми. После 24 недель терапии у пациентов в группе, получавшей дипиридамолом, отмечено статистически значимое ($p < 0,01$) снижение вязкости цельной крови, максимально выраженное при низких скоростях сдвига, уменьшение индекса агрегации эритроцитов (ИАЭ), повышение индекса деформабельности эритроцитов (ИДЭ). Функциональная активность тромбоцитов также менялась, что проявилось достоверным снижением амплитуды агрегации тромбоцитов на адреналин и коллаген ($p < 0,05$) и тенденцией к снижению агрегации на АДФ в основной группе по сравнению с контрольной группой, где не было зафиксировано достоверных изменений данных показателей. Повышенная агрегация тромбоцитов при сахарном диабете и возможность ее коррекции дипиридамолом продемонстрирована и в других исследованиях [2].

Изучение функционального состояния почек выявило, что исходно ФПР был истощен у 77 % и 73 % исследуемых основной и контрольной групп соответственно. В динамике на 24 неделе он остался истощенным у 19 % больных основной и 56 % больных контрольной групп ($p < 0,05$). Исходно МАУ в основной и контрольной группах обнаружена у 91 % и у 96 % пациентов соответственно. В конце исследования в обеих группах отмечен антипротеинурический эффект проводимой терапии, однако в группе больных, получавших дипиридамолом, он оказался более выраженным: к 24 неделе МАУ выявлялась у 23 % больных основной и 64 % больных контрольной групп ($p < 0,01$), что свидетельствует о способности дипиридамола усиливать антипротеинурический эффект эналаприла за счет улучшения почечной микроциркуляции.

Анализ изменений офтальмоскопической картины глазного дна на 24 неделе наблюдения показал статистически значимые изменения в группе больных получавших дипиридамолом ($p < 0,05$). Улуч-

шение картины глазного дна отмечено у 22,9 % больных, что проявилось уменьшением числа микроаневризм, отека сетчатки, количества и величины очагов экссудации, уменьшением количества и частичной резорбцией геморрагических очагов; стабилизация процесса сохранялась у 65,7, а признаки ухудшения – у 11,4 % больных. В контрольной группе показатели были менее позитивными: случаев улучшения картины глазного дна отмечено не было, стабилизацию и ухудшение выявили у 63,3 и 36,7 % соответственно. Полученные результаты согласуются с данными других авторов по эффективности дипиридамола при диабетической ретинопатии [4].

Согласно опроснику SF-36, исходно выявлены низкие показатели качества жизни, связанные с ухудшением физического и эмоционального состояния пациентов с сахарным диабетом. В конце исследования в группе дипиридамола отмечено улучшение данных показателей преимущественно по шкалам, отражающим восприятие боли и состояние психического здоровья. Подобная динамика может быть обусловлена уменьшением симптомов дистальной полинейропатии (присутствовали у 85 % больных) за счет вазодилатации и улучшения микроциркуляции в сосудах, участвующих в кровоснабжении периферических отделов нервной системы.

При сравнении показателей тканевого обмена кислорода до и после курса терапии выявлено влияние дипиридамола на кожную микроциркуляцию. В основной группе через 24 недели терапии отмечено статистически значимое уменьшение показателей интенсивности и скорости истощения запасов кислорода в коже на 30 %, а прирост скорости восстановления напряжения O_2 в ткани после декомпрессии конечности составил 23,8 % при отсутствии достоверных изменений в группе контроля. Это позволяет предполагать улучшение состояния микрососудистого русла в коже на фоне терапии дипиридамолом. А поскольку к нарушениям микроциркуляции в коже и других органах приводят сходные процессы [7, 14], это дает возможность использовать кожу как модель диабетической микроангиопатии.

При индивидуальном анализе типов вазодилатации в ответ на пробу с реактивной гиперемией исходно у 85,7 % больных основной и 89,5 % контрольной групп определялась аномальная вазодилатация, которая включала как недостаточную степень вазодилатации (от 0 до 10 %), так и вазоконстрикцию. В конце исследования данные показатели составили в основной и контрольной группах 14,3 и 84,2 % соответственно. Одно из объяснений аномальной вазодилатации – дисфункция эндотелия сосудов, который продуцирует ряд вазоактивных факторов; нарушение соотношения между этими факторами сопровождается дисрегуляцией тонуса сосудов [5]. Таким

образом, полученные результаты позволяют предположить возможное положительное влияние дипиридамола на функцию эндотелия.

Кроме того, следует отметить, что дополнительная гипотензивная терапия индапамидом для достижения целевого уровня АД потребовалась в основной группе лишь в 20 % случаев, тогда как в контрольной группе этот показатель составил 53 %, что наиболее вероятно, связано с вазодилатирующим и гипотензивным эффектами дипиридамола. Это является дополнительным преимуществом данного препарата среди прочих антиагрегантов у больных СД с сопутствующей артериальной гипертензией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение дипиридамола в комплексную схему лечения диабетических микроангиопатий вызывает достоверное улучшение гемореологических показателей, снижая риск прогрессирования диабетических сосудистых осложнений. На фоне приема препарата выявлены улучшения функции почек и картины глазного дна. Дополнительный гипотензивный эффект дипиридамола в сочетании с антиагрегационным позволяет патогенетически обоснованно использовать препарат для улучшения микроциркуляции при СД в сочетании с артериальной гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. // *Cons. Med.*, 2000. – Т. 2, № 5. – С. 15–18.
2. Величко А.Я. // Проблемы патологии в эксперименте и клинике. – Львов. – 1996. – Т. 12. – С. 45–47.
3. Лукьянов С.В., Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология дипиридамола. – М.: АО "Берлин-Хеми", 1998. – 48 с.
4. Миленькая Т.М., Бессмертная Е.Г. // *Сах. диабет.* – 1999. – Т. 3. – С. 23–24.
5. Петрищев Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия. Дисфункция эндотелия. – СПб, 2003.
6. Сороколетов С.М., Ясько А.А., Джанашия П.Х. // *Юж.-Рос. мед. журнал.* – 2001. – № 3-4. – С. 55–59.
7. Abdel-Wahab Y.H.A., O'Harte F.P.M., et al. // *J. Endocrinol.* – 1997. – Vol. 152, № 1. – P. 59–67.
8. Ciso M., Wsikowa R. et al. // *Kinderaztl. Prax.* – 1989. – Vol. 57, № 1. – P. 23–27.
9. Nakamura T., Uchiyama S., Yamazaki M., et al. // *Cerebrovasc. Dis.* – 2002. – Vol. 14, № 3,4. – P. 243.
10. Rassam S., Patel V. et al. // *Exp. Physiol.* – 1995. – Vol. 80. – P. 53–68.
11. Rota R., Chiavaroli C., Garay R.P., et al. // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 495, № 2, 3. – P. 217–24.
12. Schwigshandl J., Donaghue K.C. et al. // *J. Diabetes Complications* – 1996. – Vol. 10, № 1. – P. 18–22.
13. Williamson J.R., Tilton R.G., Chang K. // *Diabetes Metabolism reviews.* – 1998. – № 4. – P. 339–370.
14. Yosipovitch G., Schneiderman J. et al. // *Diabet. Med.* – 1997. – Vol. 14, № 3. – P. 235–241; *Clin. Sci.* – 1996. – Vol. 91, № 5. – P. 559–565.