

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АТОРВАСТАТИНА В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЯ ВАЗОРЕГУЛЯТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Г. А. Батрак^{1*}, кандидат медицинских наук,
С. Е. Мясоедова¹, доктор медицинских наук,
О. И. Келеш²

¹ ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8.

² МУЗ «Городская клиническая больница № 4», 153005, Россия, г. Иваново, ул. Шошина, д. 8.

РЕЗЮМЕ Изучена динамика вазорегуляторной функции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от его длительности через 6 месяцев после терапии с применением аторвастатина в дозе 20 мг в сутки. Нарушение вазорегуляторной функции эндотелия у этих пациентов наблюдается уже на этапе выявления заболевания, а в дальнейшем приводит к ее значительной потере. Назначение аторвастатина в дополнение к антидиабетическим и антигипертензивным препаратам восстанавливает вазорегуляторную функцию эндотелия у 56% больных с впервые выявленным сахарным диабетом, но с увеличением его длительности эффективность аторвастатина значительно снижается.

Ключевые слова: сахарный диабет, вазорегуляторная функция эндотелия, длительность заболевания, аторвастатин.

* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: gbatrak@mail.ru

Высокая социальная значимость сахарного диабета (СД) 2 типа обусловлена его значительной распространенностью и прогрессирующим ростом числа пациентов с множественными сосудистыми осложнениями [4], наиболее грозными из которых являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). При стенокардии и инфаркте миокарда смертность больных СД 2 типа в 2–4 раза превышает соответствующий показатель в общей популяции, агрессивное течение клинически манифестированной ИБС у пациентов с СД заставляет с особым вниманием относиться к возможностям ее первичной профилактики [2]. Чрезвычайно высокая распространенность ССЗ на фоне СД 2 типа определяет необходимость

ранней диагностики и эффективной терапии атеросклероза уже на начальных стадиях развития болезни.

Атеросклеротические поражения сосудов на фоне СД 2 типа характеризуются высокой частотой, ранним развитием и быстрым прогрессированием. Значительно ускоряют формирование атеросклеротических изменений хроническая гипергликемия, атерогенная дислипидемия и гиперинсулинемия [3].

Ранним маркером развития атеросклеротического процесса и сердечно-сосудистого риска является дисфункция эндотелия (ДЭ). В основе формирования макрососудистых осложнений СД

CORRECTION OF ENDOTHELIUM VASOREGULATORY FUNCTION DISORDER IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH VARIOUS DURATION OF THE DISEASE COURSE: EVALUATION OF ATORVASTATIN EFFICACY

Batrak G. A., Myasoedova S. E., Kelesh O. I.

ABSTRACT Dynamics of endothelium vasoregulatory function in patients with type 2 diabetes mellitus after 6 months of atorvastatin therapy (20 mg per day) in dependence on the disease duration was studied. Endothelium vasoregulatory function disorder in these patients was already observed at the stage of the disease diagnosis. The increase of its duration resulted in the significant loss of endothelial function. Administration of atorvastatin supplementary to antidiabetic and antihypertensive preparations restored endothelium vasoregulatory function in 6 months in 56% patients with type 2 diabetes mellitus (disease which was revealed for the first time). Along with the increase of its duration atorvastatin efficacy in the correction of endothelium vasoregulatory function was significantly decreased.

Key words: diabetes mellitus, endothelium vasoregulatory function, duration of disease, atorvastatin.

лежит потеря регуляторной способности эндотелия. Нарушения вазорегуляторной функции эндотелия являются наиболее ранней фазой атеросклеротического повреждения сосудистой стенки, возникают уже на начальной стадии развития СД и неуклонно нарастают по мере прогрессирования сосудистых осложнений. Участие эндотелия в их развитии побуждает постоянно пересматривать возможности раннего и эффективного терапевтического воздействия.

Известно, что одними из важнейших средств лечения атеросклероза и его осложнений являются гиполипидемические препараты, в частности ингибиторы синтеза холестерина (статины). В ходе российского рандомизированного исследования «ФАРВАТЕР» выявлено положительное влияние терапии аторвастатином на функциональное состояние сосудистой стенки: через 3 месяца лечения зарегистрировано увеличение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) на 40–51% вне зависимости от дозы препарата [7]. Другое отечественное исследование клинической эффективности гиполипидемической терапии симвастатином у больных СД, получавших комбинированную антигипертензивную терапию, показало, что симвастатин положительно воздействует на метаболизм оксида азота. При дополнительном назначении симвастатина в дозе 10–20 мг/сут среднее содержание стабильных метаболитов оксида азота возросло на 58,4% [6].

Исследование «DALI» не выявило положительного влияния аторвастатина в дозах 10 и 80 мг на функцию эндотелия у больных СД 2 типа с дислипидемией [8]. Данные научной литературы, подтверждающие эффективность воздействия статинов на ЭЗВД, остаются достаточно противоречивыми, в них не определено, влияет ли длительность СД на результаты проводимой терапии аторвастатином и возможность восстановления вазорегуляторной функции эндотелия на ранних этапах развития заболевания.

Цель работы – изучить динамику вазорегуляторной функции эндотелия на фоне комплексной терапии с применением аторвастатина у больных СД 2 типа в зависимости от длительности заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В течение 6 месяцев под наблюдением находились 149 пациентов СД 2 типа с дислипидемией.

Критерии включения в исследование: наличие СД 2 типа средней степени в стадии субкомпенсации и компенсации, АГ 1–2 степени, дислипидемии II Б типа. Критерии исключения: наличие вторичных АГ, СД 1 типа, тяжелое течение и декомпен-

сация СД, обострения хронических заболеваний печени и почек, острые инфекционные и онкологические заболевания.

Среди больных было 15,3% мужчин и 84,7% женщин, средний возраст – $60,8 \pm 6,9$ года, средняя продолжительность заболевания составила $5,8 \pm 4,9$ года. Средний индекс массы тела (ИМТ) – $32,6 \pm 4,7$ кг/м², окружность талии (ОТ) – $107,2 \pm 2,5$ см, отношение ОТ к окружности бедер (ОТ/ОБ) – 0,95. Средние значения систолического артериального давления (АД) соответствовали $136,7 \pm 15,8$ мм рт. ст., диастолического – $81,7 \pm 6,9$ мм рт. ст. Клиническая характеристика макро- и микрососудистых осложнений и основных факторов риска развития атеросклероза представлена в таблице 1.

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определяли биохимическим методом на анализаторе «НусоCard», за норму принимали значения менее 6% [1]. Уровень общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) исследовали стандартным биохимическим методом, содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – ферментативным методом после преципитации из сыворотки крови холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) смесью фосфовольфрамовой кислоты с хлоридом магния. Уровень ХС ЛПНП вычисляли по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/2,2)$, тип дислипидемии определяли по классификации Фредриксона. При оценке липидных показателей исходили из нормативов Российских рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена [5]. Функция эндотелия исследована ультразвуковым неинвазивным методом: ЭЗВД оценивалась по результатам проведения пробы с реактивной гиперемией [9] на аппарате «Gems Vivid pro 3» (США) сосудистым датчиком 10 МГц. В норме величина прироста диаметра плечевой артерии составляет $10,0 \pm 3,3\%$ [9].

Для изучения влияния длительности СД на вазорегуляторную функцию эндотелия (по результатам ЭЗВД исходно и через 6 месяцев терапии) все пациенты разделены на 4 группы в зависимости от продолжительности СД: с впервые выявленным СД, СД длительностью 1–5 лет, СД длительностью 6–10 лет и СД длительностью более 10 лет (табл. 2). Всем пациентам к моменту включения в исследование проводилась комбинированная антигипертензивная терапия ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина (АРА), антагонистами кальция, кардиоселективными β -блокаторами, тиазидоподобными диуретиками с достижением у большинства

Таблица 1. Макро- и микрососудистые осложнения и основные факторы риска развития атеросклероза у больных СД 2 типа (n = 149)

Параметры		Частота, %
Макрососудистые осложнения	ИБС, стенокардия напряжения II–III ф. к.	15,3
	ИМ в анамнезе	9,5
	МИ в анамнезе	12,4
	Макроангиопатия нижних конечностей	33,3
Микрососудистые осложнения	Ретинопатия	29,3
	Нефропатия	53,3
Полинейропатия		77,3
АГ 1 степени		5,4
АГ 2 степени		94,6
Дислипидемия II Б типа		100
Курение		2,7
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ		60

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; МИ – мозговой инсульт.

из них целевого уровня АД. К моменту включения в исследование пациенты получали препараты сульфонилмочевины 2-й генерации и метформин, по показаниям применялась инсулинотерапия с достижением уровня HbA1c $6,6 \pm 0,8\%$. После включения в исследование к проводимой сахароснижающей и антигипертензивной терапии дополнительно назначали аторвастатин в течение 6 месяцев, ввиду умеренного повышения уровня липидов доза аторвастатина составила 20 мг/сут. Безопасность лечения контролировали мониторингом активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы ежемесячно в первые 3 месяца, затем 1 раз в 3 месяца лечения. Все пациенты обучены в школе СД 2 типа, информированы о клинических проявлениях побочных эффектов статинов, самостоятельно контролировали уровень глюкозы крови и АД.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы «Microsoft Excel Windows XP». Количественные признаки при нормальном распределении значений представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднестатистическое значение, σ – стандартное отклонение. При распределении, отличающемся от нормального (значения ЭЗВД), количественные признаки представлены в виде медианы Me и интервалов (25; 75-й процентиля). Межгрупповое сравнение значений количественных признаков проводилось с применением t-критерия Стьюдента и критерия Манна – Уитни. Качественные показатели сравнивались с помощью критерия χ^2 . Различия при $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через 6 месяцев комплексной терапии с применением аторвастатина выявлено значительное

улучшение гликемического контроля и липидных показателей: снижение уровня HbA1c с $7,0 \pm 1,0$ до $6,6 \pm 0,8\%$ ($p < 0,0001$), ОХС – с $6,6 \pm 1,1$ до $4,65 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,0001$), ТГ – с $2,94 \pm 1,3$ до $1,68 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,0001$). В целом в группе наблюдения через 6 месяцев отмечается прирост ЭЗВД с $5,5 \pm 5,4$ до $8,1 \pm 5,0\%$ ($p < 0,0001$) (табл. 2).

Комплексная терапия с целью коррекции ДЭ с применением аторвастатина в течение 6 месяцев является максимально эффективной у больных с впервые выявленным СД 2 типа ($p = 0,0001$), так как у большинства из них (56%) позволяет добиться нормализации показателей ЭЗВД. Лечение аторвастатином в той же дозе у пациентов с длительностью СД 1–5 и 6–10 лет улучшает ЭЗВД ($p = 0,0001$), но позволяет добиться нормализации в меньшей степени (у 41 и 35% больных соответственно). Лечение аторвастатином в той же дозе пациентов с длительностью СД более 10 лет улучшает ЭЗВД ($p = 0,003$), но имеет наименьшую эффективность и нормализует функцию эндотелия только у 15% больных (табл. 2). Исходные значения ЭЗВД у пациентов с впервые выявленным СД и с СД длительностью более 10 лет статистически значимо различались ($p = 0,001$). Показатели ЭЗВД, достигнутые на фоне терапии аторвастатином, также имели статистически значимые различия ($p = 0,005$) у больных с впервые выявленным СД и у пациентов с длительностью СД более 10 лет (табл. 2). Число больных, достигших нормализации ЭЗВД, в группе с впервые выявленным СД достоверно выше, чем в группе с длительностью заболевания более 10 лет ($\chi^2 = 4,03$, $p = 0,045$) (табл. 2).

Динамическое исследование ЭЗВД плечевой артерии через 6 месяцев фармакотерапии атор-

Таблица 2. Динамика эндотелийзависимой вазодилатации у больных сахарным диабетом 2 типа с различной длительностью заболевания через 6 месяцев комплексной терапии с применением аторвастатина

Длительность СД 2 типа	Число больных (n = 149)	ЭЗВД, Ме (25; 75), %			Число больных, достигших нормализации ЭЗВД, абс. (%)
		Исходно	Через 6 месяцев терапии аторвастатином	p	
Впервые выявленный	18	8,0 (6,0; 11,0)	11,0 (7,0; 13,8)*	0,0001	10 (56)**
1–5 лет	60	5,0 (2,75; 7,0)	7,5 (5,0; 12,0)	0,0001	25 (41)
6–10 лет	31	6,0 (4,5; 8,0)	8,0 (6,5; 11,5)	0,0001	11 (35)
> 10 лет	40	5,5 (2,75; 8,0)	7,0 (4,0; 9,0)*	0,003	6 (15)**

Примечание. Статистическая значимость различий: * – между показателями больных с впервые выявленным СД и больных с длительностью СД более 10 лет ($p = 0,005$), ** – между числом больных, достигших нормализации ЭЗВД, в группе с впервые выявленным СД и в группе с длительностью заболевания более 10 лет ($\chi^2 = 4,03$, $p = 0,045$).

вастатином позволило оценить ее влияние на вазорегуляторную функцию эндотелия у больных СД 2 типа с различной продолжительностью заболевания и прогнозировать восстановление функции эндотелия на его начальном этапе. ДЭ при СД играет важную роль и на поздних стадиях развития атеросклероза: нарушение ЭЗВД способствует спазму сосуда, развитию атеросклеротической бляшки, а в дальнейшем – ее разрыву. При многофакторном подходе к терапии (коррекция гипергликемии, дислипидемии, артериальной гипертензии, медикаментозная терапия ДЭ) даже на последней стадии истощения и гибели эндотелиальных клеток возможно положительное влияние на состояние эндотелия.

Таким образом, эндотелиальная дисфункция при СД 2 типа, являясь ключевым звеном атерогенеза и развития макрососудистых осложнений,

требует ранней диагностики и новых подходов к терапии.

ВЫВОДЫ

Нарушение вазорегуляторной функции эндотелия у пациентов с СД 2 типа наблюдается уже на этапе выявления заболевания; увеличение продолжительности СД приводит к значительной потере функции эндотелия.

Назначение аторвастатина в дозе 20 мг/сут дополнительно к антидиабетической и антигипертензивной терапии восстанавливает вазорегуляторную функцию эндотелия через 6 месяцев у большинства больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа; с увеличением его длительности эффективность коррекции вазорегуляторной функции эндотелия снижается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: 5-й вып. / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М., 2011. – 116 с.
2. Александров, А. А. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: неразгаданная тайна сульфаниламидов / А. А. Александров // *Consilium Medicum*. – 2001. – Т. 3, № 10. – С. 500–502.
3. Балаболкин, М. И. Патогенез и механизмы развития ангиопатий при сахарном диабете / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская // *Кардиология*. – 2000. – Т. 40, №10. – С. 74–87.
4. Дедов, И. И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (плерная лекция) / И. И. Дедов // *Сахарный диабет*. – 2010. – № 3 (48). – С. 6–13.
5. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза : российские рекомендации, IV пересмотр, Москва, 2009 // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2009. – № 8 (6), прил. 3. – С. 52.
6. Исследование клинической эффективности гиполипидемической терапии симвастатином у больных сахарным диабетом, получавших комбинированную антигипертензивную терапию / Р. С. Карпов [и др.] // *РМЖ*. – 2005. – № 25. – С. 1727–1730.
7. Рандомизированное исследование «ФАРВАТЕР»: Часть II. Эффект аторвастатина на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки / А. В. Сусеков [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2007. – № 6 (3). – С. 68–75.
8. Banga, J. D. Aggressive Lipid Lowering Does Not Improve Endothelial Function in Type 2 Diabetes: The Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention (DALI) Study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / J. D. Banga // *Diabetes Care*. – 2002. – № 25. – P. 1211–1216.
9. Non-invasive detection in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermayer [et al.] // *Lancet*. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.