

При проведении соматометрии и соматотипирования у пациенток с ПВИ выявлен ряд характерных отклонений физического развития. Анализ полученных данных свидетельствовал о том, что у пациенток с ПВИ в 38,8 раза чаще, чем в контрольной группе, встречался МиС тип телосложения (48,1%, 3,3% соответственно, $p < 0,05$). В контрольной группе отчетливо преобладал МеС соматотип ($p < 0,05$). Обращало на себя внимание отсутствие НаС соматотипа в обследуемых группах, что связано с адекватностью полового развития обследуемого контингента. В таблице 2 отражены варианты соматотипов, определенные методом Р. Н. Дорохова, В. Г. Петрухина (1989).

Хотелось бы отметить аналогичность определяемых показателей при использовании как морфотипирования по Л. Д. Заяц (1968), так и соматотипирования по Р. Н. Дорохову, В. Г. Петрухину (1989). Однако использование последней методики позволяет более детально рассмотреть антропометрические данные обследуемых групп. Оценка динамики роста и массы может проводиться по массо-возрастным диаграммам со стандартными отклонениями и перцентильным таблицам (В. И. Кулаков, Е. В. Уварова, 2004), однако данные рекомендации не распространяются на возраст старше 18 лет.

Анализируя массо-ростовые показатели, установили, что у пациенток с ПВИ по сравнению с группой контроля отмечалось достоверное снижение массы тела ($48,1 \pm 0,49$ кг, $57,3 \pm 2,0$ кг соответственно, $p < 0,05$) и ИМТ ($17,7 \pm 0,21$ кг/м²; $25,27 \pm 0,81$ кг/м² соответственно, $p < 0,05$).

В таблице 3 отражены морфометрические показатели в обследуемых группах.

По данным таблицы 3, в основной группе морфометрические показатели имели ряд отклонений. Так, у пациенток с ПВИ отмечались достоверное снижение передней жировой складки плеча, нижней жировой складки бедра, жировой складки запястья, жировой складки голени, верхнего обхвата плеча, нижнего обхвата бедра, обхвата запястья, обхвата голени, уменьшение длины нижней конечности. Проведение данного исследования свидетельствует о нарушении адекватного формирования жировой ткани у пациенток с ПВИ, что можно связать с приведенными выше расстройствами гормонального статуса.

Таким образом, при персистирующей папилломовирусной инфекции в раннем репродуктивном периоде наиболее частым соматотипом является

микросоматический, а морфотипом – инфантильный, отмечается достоверное снижение массы тела и ИМТ. Выявленные конституциональные особенности определяются на фоне выраженных расстройств гормонального статуса. Снижение эстрогенной функции яичников, низкий уровень кортизола у пациенток с ПВИ связаны не только с дисрегуляторными механизмами гормонопоза, но и с нарушением адаптации. Поэтому при ПВИ у пациенток с мезомикросомным и микросомным типами телосложения необходимо проводить комплексное оздоровление, направленное на коррекцию соматического и репродуктивного здоровья, с участием гинекологов-эндокринологов. Данные сведения о конституциональных особенностях при ПВИ необходимо использовать при формировании групп риска по развитию ВПЧ ассоциированных заболеваний шейки матки в раннем репродуктивном возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андосова Л. Д., Контрощикова К. Н., Качалина О. В. Современные представления о роли вируса папилломы человека в генезе цервикального рака (обзор) // Медицинский альманах. – 2011. – № 5. – С. 116–120.
2. Дорохов Р. Н. Методика соматотипирования детей и подростков / Р. Н. Дорохов, В. Г. Петрухин // Медико-педагогические аспекты подготовки юных спортсменов. – Смоленск, 1989. – С. 4–14.
3. Кондрашев А. В. Соматические типы жителей Юга России в последнем десятилетии XX века / А. В. Кондрашев, Е. В. Харламов, В. В. Хоронько // Межд. сб. научн. тр. «Морфобиомеханические и соматодиагностические особенности адаптивной физической культуры». – Смоленск, 2002. – С. 171–173.
4. Соколов В. В., Чеботарева Ю. Ю., Ермашова С. В. Особенности анатомических компонентов сомы у девушек 16–18 лет при синдроме формирования поликистозных яичников // Проблемы возрастной и спортивной антропологии. – Смоленск, 2005. – С. 132.
5. Соколов В. В., Ермашова С. В. Характеристика анатомических компонентов тела здоровых девушек в возрасте 16–18 лет // Вестник Волгоградского медицинского университета. – 2006. – № 3. – С. 45–50.
6. Щеплягина Л. А. Актуальные проблемы роста в детском возрасте // Педиатрия. – 2009. – № 1. – С. 56–58.

Поступила 04.04.2012

М. С. НИЧИТЕНКО, В. И. КУДИНОВ, А. И. ЧЕСНИКОВА, Н. В. ЗОЛОТАРЕВА

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕБИВОЛОЛА И РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Кафедра внутренних болезней № 1

*ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29,
тел. +7-988-952-58-66. E-mail: maryhome@mail.ru*

В статье приведены сведения о влиянии бета-адреноблокатора небиволола и различных схем инсулинотерапии на частоту развития гипогликемических состояний и течение ишемической болезни сердца (ИБС) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД-2). В обследовании приняли участие 72 больных СД-2 и ИБС. Анализировались частота и выраженность гипогликемии, показатели углеводного обмена, количество эпизодов ишемии, продолжительность и степень депрессии сегмента

ST в сутки, частота встречаемости нарушений ритма сердца (НРС). Включение в схему лечения СД-2 и ИБС бета-адреноблокатора бинеллола® не ухудшает состояние углеводного обмена и не увеличивает количество и степень выраженности эпизодов гипогликемии, позволяет уменьшить частоту и длительность эпизодов ишемии и НРС.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, гипогликемия, ишемическая болезнь сердца, небиволол, аналоги инсулина человека.

M. S. NICHITENKO, V. I. KUDINOV, A. I. CHESNIKOVA, N. V. ZOLOTAREVA

ASSESS THE EFFICACY OF NEBIVOLOL AND VARIOUS SCHEMES OF INSULIN THERAPY IN PATIENTS WITH HYPOGLYCEMIC STATES AND ISCHEMIC HEART DISEASE

*Department of Internal disease № 1 Rostov state medical university,
Russia, 344022, Rostov-on-Don, str. Nahichevansky, 29,
tel. +7-988-952-58-66. E-mail: maryhome@mail.ru*

The article provides information on the effect of beta-blocker nebivolol and various schemes of insulin therapy on the incidence of hypoglycemic states, and for coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus (DM-2). The survey was attended by 72 patients with DM-2 and coronary artery disease. Inclusion to the treatment regimen DM-2 and CHD betablocker binelol® does not worsen the status of carbohydrate metabolism; does not increase the number and severity of episodes of hypoglycemia; allows to reduce the frequency and duration of ischemic episodes and the LDCs.

Key words: type 2 diabetes, hypoglycemia, ischemic heart disease, nebivolol, the analogy of human insulin.

Введение

В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой серьезную медико-социальную проблему, особенно при сочетании с сахарным диабетом (СД), который является одним из основных факторов риска развития этого грозного заболевания и существенно усугубляет течение ИБС. Согласно данным Государственного регистра, 74,8% больных СД не достигают целевого уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) [9], а именно хроническая гипергликемия является причиной выраженного поражения сосудистого русла при СД [6]. Поэтому коррекция гипергликемии является первостепенной задачей в профилактике и эффективном лечении ИБС у больных СД.

Важно отметить, что сердечно-сосудистый риск при СД 2-го типа (СД-2) зависит не только от хронической гипергликемии, существенные проблемы для сердечно-сосудистой системы могут создавать и гипогликемические состояния [5]. К сожалению, большинство сахароснижающих препаратов, наиболее широко используемых в практическом здравоохранении, повышают уровень инсулина независимо от концентрации глюкозы крови, что создает условия для возникновения гипогликемических состояний, и это является важным риском развития сердечно-сосудистых событий [10]. Потенциальная опасность гипогликемических реакций и их неблагоприятных исходов у больных СД в сочетании с ИБС может возрастать при добавлении к терапии бета-адреноблокаторов (БАБ), которые являются одними из основных препаратов, применяемых в лечении ИБС, но при этом могут провоцировать возникновение гипогликемического синдрома и усугублять течение ИБС [1]. По данным исследования VADT [11], именно гипогликемические состояния являются самым значимым фактором риска смерти у больных ИБС. Известно, что ИБС развивается у больных СД в 2–6 раз чаще, инсульт – в 2–3 раза чаще, и не последнюю роль при этом играет гипогликемический синдром [3].

Цель исследования – изучить влияние бета-адреноблокатора небиволола и различных схем инсулино-

терапии на частоту развития гипогликемических состояний и течение ИБС у больных СД-2.

Методика исследования

В исследование вошли 72 больных СД-2 и ИБС, средний возраст $61,4 \pm 0,7$ года, длительность СД-2 – $13,2 \pm 3,2$ года, длительность ИБС – $9,3 \pm 0,46$ года. Течение заболевания характеризовалось частыми гипогликемическими состояниями (3 и более эпизодов в неделю) легкой и средней степени тяжести. До начала исследования пациенты получали традиционную инсулинотерапию с использованием растворимых и изофан-инсулинов человеческих генно-инженерных, средняя суточная доза составляла $72,50 \pm 1,63$ ЕД. Следует подчеркнуть, что фармакодинамика указанных инсулинов часто не соответствует физиологическим потребностям организма больных СД, их назначение часто приводит к хронической передозировке, что создает высокий риск гипогликемии. С учетом этого факта до начала исследования у всех пациентов общая суточная доза была уменьшена на 25% с последующей индивидуальной ее коррекцией для достижения компенсации. Все пациенты были разделены на 3 группы и рандомизированы методом случайной выборки: 1-я группа больных (21 человек), которые продолжали получать базис-болюсную инсулинотерапию с использованием растворимого человеческого генно-инженерного инсулина актрапида НМ («Novo Nordisk, A/S», Дания) в режиме трехкратных инъекций и человеческого изофан-инсулина протафана НМ («Novo Nordisk», Дания) в режиме однократной инъекции в 22 часа. Больные 2-й группы (33 пациента) после уменьшения общей суточной дозы инсулина на 25% были переведены на аналоги инсулина человека в соотношении 1:1: инсулин аспарт (новорапид®, «Novo Nordisk», Дания) в режиме трехкратных инъекций и инсулин детемир (левемир®, «Novo Nordisk», Дания) в режиме однократной инъекции в 22 часа. Больным 3-й группы (18 человек) помимо перевода на аналоги инсулина детемир и аспарт в соотношении 1:1 в схему лечения был включен небиволол (бинелол®, «BELUPO», Республика Хорватия). Начальная суточная доза неби-

волола составляла 5 мг 1 раз в сутки. Длительность наблюдения составила 6 месяцев.

Для больных трех групп разработан индивидуальный режим питания с подсчетом хлебных единиц, рекомендованы ежедневные дозированные пешие прогулки в течение 30 минут – 1 часа. В ходе дальнейшего наблюдения во всех группах 1 раз в месяц проводилась индивидуальная коррекция дозы инсулина на основании результатов самоконтроля. С целью воздействия на инсулинорезистентность в этих группах использовался метформин в индивидуально подобранной дозе 1500–2000 мг/сут.

С целью оценки клинической симптоматики гипогликемии применяли специально разработанную анкету, которая позволяла определять количество эпизодов и степень выраженности гипогликемического синдрома. Критерием развития гипогликемии являлось появление типичной симптоматики, или содержание глюкозы в крови менее 3,1 ммоль/л.

На момент начала исследования все больные находились в состоянии декомпенсации углеводного обмена (HbA1c $9,81 \pm 0,12\%$), испытывали гипогликемии и отмечали увеличение массы тела в течение последнего года. Все пациенты испытывали легкие гипогликемии (ГЛ) в количестве $18,69 \pm 0,54$ эпизода в месяц, гипогликемии средней степени тяжести (ГС) выявлены у 70,8% пациентов ($12,89 \pm 0,78$ эпизода в месяц). ИМТ больных, включенных в исследование, составлял $34,52 \pm 0,44$ кг/м², большинство пациентов (53,2%) имели I степень ожирения. Отражением выраженности инсулинорезистентности являлся значимо превышающий нормативные показатели индекс ИР НОМА $9,42 \pm 0,55$.

Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение с использованием статинов, аспирина, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или антагонистов рецепторов к ангиотензину II. Важно отметить, что все больные не получали БАБ в связи с их возможным негативным влиянием на уровень гликемии и риском усугубления частоты и выраженности гипогликемических состояний. Анализ клинического течения ИБС показал, что 41,7% имели стенокардию напряжения: II функциональный класс (ФК) выявлен у 60% пациентов, III ФК – в 40% случаев. Безболевого вариант ишемии установлен у 58,3% пациентов. Следует отметить, что у 81,9% больных в анамнезе были указания на перенесенный инфаркт миокарда. Кроме того, у всех больных выявлены нарушения в липидном спектре крови: индекс атерогенности (ИА) составлял $5,39 \pm 0,25$, преобладал IIб фенотип гиперлипидемии (66,4%).

В исследование не включались лица с иными гипогликемиями (органический гиперинсулинизм), с инфарктом миокарда или инсультом менее 3 месяцев назад, клапанными пороками сердца, атриовентрикулярной блокадой II или III степени, выраженной патологией печени и почек (уровень креатинина, АСТ, АЛТ, превышающий верхнюю границу нормы в 2 раза), а также с онкологическими заболеваниями. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Исходно и через 6 месяцев лечения у больных были исследованы показатели глюкозы плазмы натощак (ГПН) и через 2 часа после еды (ППГ). С помощью прибора «OLYMPUS AU 400» определяли HbA1c, исследование С-пептида проводили с помощью радиоиммунологических наборов на гамма-счетчике РИГ-12 «ПРОГРЕСС-РИА», иммунореактивный инсулин (ИРИ) определяли иммуноферментным методом. Индекс

инсулинорезистентности НОМА (Homeostasis Model Assessment) вычисляли по формуле: ИР НОМА = глюкоза натощак × ИРИ (мкЕД/мл)/22,5. Значения ИР НОМА > 2,27 расценивали как наличие ИР. Расчет индекса массы тела (ИМТ) проводили по формуле: ИМТ = вес (кг) / рост (м²). Кроме того, определяли показатели липидного спектра крови: общий холестерин (ОХ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ) (прибор «OLYMPUS AU 400»). Фенотип гиперлипидемии устанавливали согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (2009) [8]. С целью выявления различных нарушений ритма, ишемических изменений в условиях, максимально приближенных к повседневным, проводили холтеровское ЭКГ-мониторирование с использованием носимого трехканального кардиомонитора «Валента» (НПП «Нео», Санкт-Петербург). Анализировались среднее количество ишемических эпизодов, средняя продолжительность и степень депрессии и/или элевации сегмента ST в сутки, а также значение циркадного индекса (ЦИ), частота встречаемости различных нарушений ритма сердца (НРС) и проводимости [2]. Анализ желудочковых экстрасистол проводили по классификации В. Lown (по градации тяжести).

Обработку данных осуществляли с помощью пакета программ «STATISTICA 6.0» («StatSoft Inc», США). Описание количественных показателей выполнено с помощью среднего арифметического значения ± ошибки средней арифметической (M±m). Различия значений количественных признаков в независимых выборках оценивали с помощью соответствующего t-критерия Стьюдента, в зависимых выборках достоверность различий устанавливали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали, что через 6 месяцев лечения произошло статистически значимое снижение уровня ГПН и ППГ как во 2-й группе пациентов, получающих аналоги инсулина человека, так и в 3-й группе больных, в схему лечения которых кроме инсулиновых аналогов добавлен бинелол® (табл. 1). Подтверждением этого было снижение уровня HbA1c во 2-й группе с $9,65 \pm 0,18\%$ до $8,06 \pm 0,16\%$ ($p < 0,001$) и с $9,89 \pm 0,24\%$ до $8,44 \pm 0,14\%$ ($p < 0,001$) в 3-й группе. У больных 1-й группы, в схему лечения которых входили растворимый инсулин и изофан-инсулин человеческие, достоверно изменился только показатель ППГ (с $13,89 \pm 0,78$ до $10,95 \pm 0,40$, $p < 0,001$). Существенного снижения ГПН и показателя HbA1c у больных 1-й группы не наблюдалось ($p > 0,05$).

Следует отметить, что у больных 2-й и 3-й групп для достижения компенсации углеводного обмена не потребовалось существенного увеличения дозы инсулина, и общая суточная доза практически не отличалась от исходного уровня. Так, во 2-й группе эти показатели составляли соответственно $59,86 \pm 1,72$ и $59,39 \pm 1,61$ ЕД ($p > 0,05$), в 3-й группе – $61,33 \pm 1,62$ и $60,29 \pm 1,46$ ЕД ($p > 0,05$). В то же время в 1-й группе больных потребовалось более существенное увеличение суточной дозы инсулина, которая по сравнению с исходным уровнем ($58,42 \pm 1,41$) возросла до $70,19 \pm 1,39$ ($p < 0,001$).

В результате проведенного исследования через 6 месяцев лечения во всех трех группах наблюдалось

Таблица 1

Результаты исследования углеводного обмена и эпизодов гипогликемии

Исследуемые показатели	1-я группа, n = 21		Δ, %	2-я группа, n = 33		Δ, %	3-я группа, n = 18		Δ, %
	Исходно	Через 6 месяцев		Исходно	Через 6 месяцев		Исходно	Через 6 месяцев	
ГПН, ммоль/л	10,06±0,34	9,36±0,15	-7,0	10,47±0,57	7,37±0,17***	-29,6	9,79±0,27	7,53±0,15***	-23,1
ППГ, ммоль/л	13,89±0,78	10,95 ± 0,40***	-21,2	13,25±0,58	9,34±0,22***	-29,5	13,79±0,61	9,85±0,29***	-28,6
НbA1c, %	10,00±0,19	9,71 ± 0,14	-2,9	9,65±0,18	8,06 ± 0,16***	-16,5	9,89±0,24	8,44±0,14***	-14,7
C-пептид, пмоль/л	1109,5±76,7	1111,6±71,5	+0,2	1194,8±65,37	1192,9±71,79	-0,2	1182,6±30,68	1163,4±25,29	-1,62
ИРИ, мкМЕ/мл	21,64± 1,29	22,08±1,11	+2,0	22,62±1,20	22,38±1,09	-1,1	22,41±0,86	22,36±1,01	-0,2
ИРНОМА	9,50 ± 0,65	9,20 ± 0,51	-3,2	10,32±0,69	7,28±0,37***	-29,5	9,74± 0,43	7,21±0,37***	-25,9
ГЛ, количество эпизодов в месяц	16,38±0,81	9,75±0,99***	-40,5	17,48±0,63	2,71±0,35***	-84,5	17,38±0,63	3,31±0,52**	-81,0
ГС, количество эпизодов в месяц	12,90±1,12	4,0±0,66***	-68,9	12,43±0,69	0*	-100	12,33±1,02	0*	-100

Примечание: здесь и далее * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001;

Δ – динамика показателей до и через 6 месяцев лечения, выраженная в процентах.

Таблица 2

Результаты исследования показателей холтеровского ЭКГ-мониторирования

Исследуемые показатели	1-я группа, n = 21		Δ, %	2-я группа, n = 33		Δ, %	3-я группа, n = 18		Δ, %
	Исходно	Через 6 месяцев		Исходно	Через 6 месяцев		Исходно	Через 6 месяцев	
ЧСС сутки, уд/мин	69,70±2,42	71,61±2,23	+2,7	72,7±2,0	64,4±1,5**	-11,4	72,6±1,7	64,2±1,4**	-11,6
ЦИ	1,20 ± 0,02	1,19 ± 0,01	-0,8	1,21± 0,03	1,20 ± 0,02	-0,8	1,19± 0,01	1,20± 0,01	+0,8
Частота депрессии ST (%)	47,6%	52,4%	+10,1	48,5%	24,2%***	-50,1	55,6%	11,1%***	-80,0
Длительность депрессии ST (мин)	14,70 ± 2,79	10,70 ± 1,73	-27,2	13,47 ± 2,62	4,25 ± 1,51*	-68,4	13,60± 3,72	3,0 ± 1,00*	-77,9
НЖЭ, абс. (%)	61,9%	57,1%	-7,8	45,5%	36,4%	-20,0	66,7%	0*	-100
ЖЭ, абс. (%)	80,9%	85,7%	+5,9	60,6%	24,2%	-60,1	77,8%	27,8%	-64,3

достоверное уменьшение частоты гипогликемических состояний, однако более существенные положительные результаты достигнуты у больных 2-й и 3-й групп. В 1-й группе больных, получавших человеческие растворимый и изофан-инсулин, уменьшилась частота эпизодов легких гипогликемий (с $16,38 \pm 0,81$ до $9,75 \pm 0,99$, $p < 0,001$), но они продолжали сохраняться у 76,2% пациентов. Количество гипогликемий средней степени тяжести у больных 1-й группы также уменьшилось с $12,90 \pm 1,12$ до $4,0 \pm 0,66$ ($p < 0,001$), тем не менее и они имели место у 66,7% пациентов.

Необходимо отметить, что у больных 2-й и 3-й групп, которым были назначены инсулиновые аналоги, эпизоды гипогликемии носили только легкий характер и выявлялись значительно реже. Во 2-й группе только у 36,4% пациентов эпизоды легкой гипогликемии наблюдались с частотой $2,71 \pm 0,35$, $p < 0,001$. В 3-й группе, несмотря на дополнительное использование бинелолола®, частота и выраженность гипогликемических состояний также существенно снизились по сравнению с исходным уровнем и наблюдались только у 33,3% больных с частотой $3,31 \pm 0,52$, $p < 0,01$.

Анализ результатов исследования ИР НОМА через 6 месяцев лечения выявил положительную динамику у больных 2-й группы ($10,32 \pm 0,69$ и $7,28 \pm 0,37$, $p < 0,001$) и 3-й группы ($9,74 \pm 0,43$ и $7,21 \pm 0,37$ соответственно, $p < 0,001$), что, возможно, связано с достоверным улучшением показателя глюкозы крови натощак. Вместе с тем у больных 1-й группы ИР НОМА существенно не изменился. Какой-либо значимой динамики ИМТ, ИРИ, С-пептида во всех трех группах наблюдения получено не было.

Интересные данные были получены при изучении динамики показателей липидного спектра крови. Следует подчеркнуть, что существенных изменений у больных 1-й и 2-й групп не наблюдалось. Однако, в 3-й группе больных, находившихся на лечении аналогами инсулина человека в сочетании с бинелололом®, выявлена положительная динамика показателей липидного спектра: уровень ОХС снизился с $6,45 \pm 0,11$ до $6,19 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,05$), ХС ЛПНП – с $4,93 \pm 0,18$ до $4,28 \pm 0,12$ ммоль/л ($p < 0,01$), а ХС ЛПВП, напротив, увеличился с $0,98 \pm 0,03$ до $1,16 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,001$). Важно отметить уменьшение концентрации ТГ с $3,05 \pm 0,26$ до $2,31 \pm 0,12$ ммоль/л ($p < 0,05$). Отражением этого служила динамика ИА, уровень которого уменьшился с $5,86 \pm 0,29$ до $4,17 \pm 0,11$ ($p < 0,001$).

Особого внимания заслуживает анализ результатов холтеровского ЭКГ-мониторирования, позволяющий судить о влиянии проводимой терапии на течение ИБС (табл. 2). Следует подчеркнуть, что через 6 месяцев наблюдения наиболее значимые положительные изменения наблюдались у больных 2-й и 3-й групп. Отмечено достоверное снижение частоты сердечных сокращений в сутки (ЧСС/сут.) во 2-й группе больных на 11,4% ($p < 0,01$), а в 3-й группе – на 11,6% ($p < 0,01$). В то время как в 1-й группе существенной разницы получено не было ($p > 0,05$). Выявленное снижение ЧСС, наблюдавшееся во 2-й группе, в лечении которой использовали аналоги инсулина человека, вероятно, связано со снижением активации симпатической нервной системы вследствие уменьшения частоты гипогликемических состояний, поскольку любой эпизод гипогликемии, произошедший у больного СД, нарушает автономную сердечно-сосудистую функцию, приводит к снижению вагальной барорефлекторной чувствительности [7], в плазме крови увеличивается содержание катехола-

минов, глюкокортикоидов, гормона роста, глюкагона и др. [4], что способствует активации симпатической нервной системы, приводит к увеличению сердечного выброса, частоты сердечных сокращений. Следует отметить, что у больных 1-й группы, в схему лечения которых были включены растворимый и изофан-инсулины человеческие, количество больных с ЖЭ даже увеличилось на 4,8%, при этом у 57% из них возросло число ЖЭ высоких градаций по В. Lowp. Вместе с тем у больных 2-й и 3-й групп, получавших инсулиновые аналоги, наблюдалось достоверное уменьшение случаев возникновения ЖЭ ($p < 0,001$). При этом в 3-й группе, где пациенты дополнительно получали бинелол®, уменьшилось и число НЖЭ ($p < 0,001$).

Важно отметить, что к концу периода наблюдения на фоне проводимой терапии аналогами инсулина частота возникновения эпизодов ишемии достоверно уменьшилась во 2-й группе – на 50,1% ($p < 0,001$), а у больных 3-й группы, получавших бинелол®, динамика оказалась еще более значимой: уменьшение на 80% ($p < 0,001$). Следует подчеркнуть, что у больных 1-й группы частота возникновения эпизодов ишемии существенно не изменилась ($p > 0,05$). Кроме того, на фоне терапии во 2-й и 3-й группах больных наблюдалось уменьшение продолжительности депрессии сегмента ST: во 2-й группе – на 68,4% ($p < 0,05$), в 3-й группе – на 72,6% ($p < 0,05$). Средняя продолжительность эпизодов ишемии в 1-й группе пациентов, в схему лечения которых были включены растворимый и изофан-инсулины человеческие, снизилась недостоверно ($p > 0,05$).

Обсуждение

Использование аналогов инсулина человека детемира и аспарта позволяет значительно уменьшить количество эпизодов гипогликемии легкой степени – на 84,5%, исключить развитие гипогликемии средней степени тяжести, улучшить состояние углеводного обмена. Включение в схему лечения СД-2 наряду с инсулиновыми аналогами детемиром и аспартом бета-адреноблокатора бинелолола® не ухудшает состояния углеводного обмена и не увеличивает количество и степень выраженности эпизодов гипогликемии. Использование бета-адреноблокатора бинелолола® на фоне оптимальной инсулинотерапии позволило уменьшить частоту и длительность эпизодов ишемии и ИРС у больных с ИБС и СД-2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А. А. β-блокаторы и сахарный диабет: август 2004 // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12. № 15. – С. 953.
2. Бокерия Л. А., Голухова Е. З., Адамян М. Г., Бокерия О. Л., Клямин А. И. Клинико-функциональные особенности желудочковых аритмий у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 1998. – № 10. – С. 17–24.
3. Дедов И. И. Диабет как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4. № 1 (17). – С. 15–16.
4. Левина Л. И. Сердце при эндокринных заболеваниях. – Л.: Медицина, 1989. – С. 254.
5. Мохорт Т. В. Гипогликемии и сахарный диабет 2-го типа: влияние на прогноз // Медицинские новости. – 2011. – № 3.
6. Недосуева Л. В., Балаболкин М. И. Алгоритм лечения сахарного диабета 2-го типа: Учебное пособие для врачей. – М.: МедЭкспертПресс, 2008. – С. 62.
7. Петунина Н. А. Снижение риска гипогликемий на фоне терапии вилдаглиптином: клинический опыт, данные исследований

и преимущества при управлении сахарным диабетом 2-го типа // Лечащий врач. – 2011. – № 3. – С. 27–32.

8. Российские рекомендации (второй пересмотр). Диагностика и лечение метаболического синдрома // Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Приложение 2). – 2009. – № 6. – С. 1–28.

9. Сунцов Ю. И., Болотская Л. Л., Маслова О. В., Казаков И. В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации // Сахарный диабет. – 2011. – № 1. – С. 15–18.

10. Cryer P. E., Davis S. N., Shamon H. Hypoglycemia in diabetes // Diabetes care. – 2003. – № 26. – P. 1902–1912.

11. Radermecker R. P., Philips J. C., Jandrain B., Paquot N., Schelen A. J. Blood glucose control and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Results of ACCORD ADVANCE and VA-Diabetes trials // Rev. med. liege. – 2008. – Jul-Aug. – № 63 (7–8). – P. 511–518.

Поступила 22.02.2012

**Т. В. ОРЛОВА¹, Т. А. ПАНКРУШЕВА¹, М. В. ПОКРОВСКИЙ²,
Е. Б. АРТЮШКОВА³, М. П. ГЛАДЧЕНКО³**

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЖАРОПОНИЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ ПРИ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОМ И РЕКТАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

¹Кафедра фармацевтической технологии Курского государственного медицинского университета,
Россия, 305000, г. Курск, ул. К. Маркса, 3;

²кафедра фармакологии и фармацевтических дисциплин
Института последипломного медицинского образования НИУ «БелГУ»,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85;

³НИИ экологической медицины Курского государственного медицинского университета,
Россия, 305000, г. Курск, ул. К. Маркса, 3, тел. 89102101461. E-mail: tam-orlova@yandex.ru

Проведено сравнительное исследование жаропонижающего действия метамизола-натрия (50 мг/кг), парацетамола (50 мг/кг), диклофенака-натрия (8 мг/кг) и напроксена (25 мг/кг) при внутрижелудочном и ректальном введении белым беспородным половозрелым крысам на модели пирогеналовой лихорадки. Установлена жаропонижающая активность суппозиторий, изготовленных на основе витепсола Н-15: метамизола-натрия (45,71%), парацетамола (36,43%), диклофенака-натрия (99,28%) и напроксена (40,00%), которая сопоставима или более выражена по сравнению с эффективностью данных НПВС при внутрижелудочном введении. Показано статистически значимое преимущество суппозиторной основы витепсола Н-15 по сравнению с твердым кондитерским жиром (порядка 10–35%) в реализации жаропонижающего действия суппозиторий анальгина, парацетамола, ортофена.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, суппозитории, жаропонижающая активность.

**T. V. ORLOVA¹, T. A. PANKRUSHEVA¹, M. V. POKROVSKY²,
E. B. ARTYUSHKOVA³, M. P. GLADCHENKO³**

COMPARATIVE STUDY OF THE ANTIPYRETIC EFFECT OF NONSTEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS BY INTRASTOMACH AND RECTAL ADMINISTRATION

¹Department of pharmaceutical technology of Kursk state medical university,
Russia, 305000, Kursk, K. Marks str., 3;

²Department of pharmacology and pharmaceutical sciences of Institute
of postgraduate medical education (Belgorod state university),
Russia, 308015, Belgorod, Pobeda str., 85;

³ research Institute of ecological medicine of Kursk state medical university,
Russia, 305000, Kursk, K. Marks str., 3, tel. 89102101461. E-mail: tam-orlova@yandex.ru

On the model of fever induced by Pyrogenalum intramuscular injection in 0,1 mg/kg dose to white rats of genesial age the antipyretic effect of nonsteroid anti-inflammatory substances has been studied. Metamizole Sodium (50 mg/kg), Paracetamol (50 mg/kg), Diclofenac Sodium (8 mg/kg), Naproxen (25 mg/kg) have been introduced to stomach or rectum. The antipyretic activity of Paracetamol (36,43%), Metamizole Sodium (45,71%), Diclofenac Sodium (99,28%) and Naproxen (40,00%) suppositories is comparable to oral administration of these substances or higher. The advantage of Witepsol H-15 over Hard Fat in realization the antipyretic effect of Paracetamol, Metamizole Sodium and Diclofenac Sodium suppositories has been shown.

Key words: nonsteroid anti-inflammatory substances, suppositories, antipyretic activity.