

УДК 612.12-008.318. К70

М.Р. АББАСОВА

/Азербайджанский медицинский университет, Баку/

Влияние различных вариантов фармакотерапии на сосудодвигательную и продуктивную функции эндотелия сосудов, обмен липидов, гомоцистеина и клинические проявления ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа

Резюме

В настоящей статье представлены результаты исследования сосудодвигательной и продуктивной функций эндотелия (на примере правой плечевой артерии) в сопоставлении с плазменной концентрацией липидов, гомоцистеина и проявлениями ишемической болезни сердца (ИБС) (по смещению сегмента ST при холтеровском мониторировании ЭКГ) у пациентов с наличием и отсутствием сахарного диабета 2 типа. Показано, что у больных сахарным диабетом, и, в еще большей степени, у больных с сочетанием диабета с артериальной гипертензией, существенно нарушены сосудодвигательная и продуктивная функции эндотелия, сочетающиеся с нарушениями обмена липидов и гомоцистеина. У больных сахарным диабетом 2 типа с отрицательными и парадоксальными сосудистыми ответами включение в состав терапии квинаприла, даже в случае отсутствия достаточного антигипертензивного эффекта, приводит к нормализации сосудистого ответа, свидетельствуя об улучшении эндотелиальной функции и предотвращении дальнейших сосудистых осложнений. Наивысшая терапевтическая эффективность лекарственной терапии (нормализация эндотелиальной дисфункции, снижение гипергомоцистеинемии, снижение количества эпизодов ишемии миокарда при холтеровском мониторировании) у больных с сочетанием сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии отмечалась в группе больных, принимающих комбинацию квинаприла и фенофибрата (торговое название Трайкор), что позволяет рекомендовать сочетание этих препаратов для лечения вышеуказанного контингента больных.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, гомоцистеин, квинаприл, трайкор

В связи со значительным распространением СД 2 типа (СД 2) огромное социальное значение придается проблеме корректной терапии как самого заболевания, так и его осложнений, ведущие позиции среди которых занимает атеросклеротическое поражение сосудистого русла [25].

В последние годы все большее внимание уделяется изучению функции сосудистого эндотелия, рассматриваемого в качестве метаболически активного органа, оказывающего влияние на регуляцию тонуса сосудов и состояние сосудистого русла [3, 16].

Доказано, что нарушение функционального состояния сосудистого эндотелия является важным самостоятельным фактором риска развития ИБС [6, 21], в связи с чем как немедикаментозные, так и фармакологические воздействия на сосудистый эндотелий стали одними из перспективных, патогенетически обоснованных современных направлений терапии [8, 10].

Дополнительным фактором, способным в значительной степени воздействовать на состояние эндотелия сосудов, повреждая его, является гомоцистеин (ГЦ) – продукт метаболизма превращения метионина. Показана роль гипергомоцистеинемии в повышении риска раннего развития атеросклероза и тромбоза коронарных, церебральных и периферических арте-

рий [12, 20]. При этом устранение причин, вызывающих нарушение функциональной активности эндотелиоцитов (отказ от курения, нормализация артериального давления и др.) приводит к нормализации показателей эндотелийзависимой вазомоторной функции [5].

Действие различных фармакологических агентов (статинов, эстрогенов, ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов эндотелина-1 (Эт-1), донаторов оксида азота, бета-блокаторов, антагонистов кальция, блокаторов рецепторов к ангиотензину II, антиоксидантов и других) объясняется как прямым воздействием на рецепторы сосудистого эндотелия, так и влиянием на активность эндотелиальной синтетазы оксида азота (eNOS), восполнением дефицита эндотелиальных факторов и предотвращением действия медиаторов, вызывающих дисфункцию эндотелия [2, 19].

Однако на повестке дня остается необходимость продолжения исследований в данном направлении, поскольку существующих данных недостаточно.

Выявление новых возможностей фармакологических препаратов позволит расширить показания к их применению с учетом патогенетических механизмов действия, а применение в широкой клинической практике ультразвукового метода определения дис-

функции эндотелия на плечевой артерии даст дополнительную возможность оценить адекватность проводимой терапии.

Применение вышеописанных методов у больных СД 2 типа (СД 2) для исследования состояния сосудистых стенок, нарушений углеводного, липидного, гомоцистеинового обмена, а также сосудодвигательной и продуктивной функций эндотелия может способствовать более глубокому пониманию патогенетических взаимосвязей, лежащих в основе подобных патологических состояний, что и определило **цель представленной работы** – изучение функциональной активности эндотелия в сопоставлении с обменом углеводов, липидов, ГЦ и клиническими проявлениями сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 с коррекцией патологических изменений препаратами групп ингибиторов АПФ (квинаприл) и фибратов (фенофибрат – торговое название Трайкор).

Материалы и методы исследования

В ходе общеклинического обследования у всех пациентов собирали информацию о возрасте и половой принадлежности, давности заболевания СД 2, предварительной терапии (до момента включения в программу).

Объективно обследование пациентов учитывало антропометрические данные, частоту сердечных сокращений (ЧСС), уровень АД, проводилось определение индекса Кетле (индекса массы тела (ИМТ) по общепринятой формуле [4] с целью исключения сопутствующего метаболического синдрома (МС).

В состав исследования было включено 159 больных: 101 (63,52%) мужчина и 58 (36,48%) женщин, в возрасте от 27 до 81 года, средний возраст составил $59,72 \pm 8,4$ года. Всем было проведено комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование. Все пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от наличия СД 2: 1 группа – 73 больных (49 мужчин и 24 женщины) с СД 2; 2 группа (в качестве группы сравнения (ГС)) – 86 больных (52 мужчины и 34 женщины) без СД 2; сравниваемые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Распределение сопутствующих заболеваний, диагностированных у больных с СД 2 и группы сравнения (ИБС, стенокардия I-II ФК, артериальная гипертензия (АГ) I-II ФК, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН)), представлены в таблице 1.

Диагноз СД 2 был установлен на основании рекомендаций Американской диабетической ассоциации (АДА) и Всемирной

Таблица 1. Распределение исследуемых в зависимости от пола, возраста и сопутствующих заболеваний

Параметры	Всего 159 (100%)	
	Мужчины: n = 101 (63,52%)	Женщины: n = 58 (36,48%)
	Основная группа (n = 73)	ГС (n = 86)
Мужчины	49 (30,81%)	52 (32,7%)
Женщины	24 (15,09%)	34 (21,38%)
Ср. возраст	$59,52 \pm 9,13$ (27 – 75)	$58,99 \pm 7,23$ (44 – 81)
АГ	39 (24,53%)	44 (27,67%)
ИБС	38 (23,89%)	34 (21,38%)
Стенокардия	28 (17,61%)	21 (13,2%)
ХСН	3 (1,89%)	1 (0,63%)
ПИКС	1 (0,63%)	0 (0,0%)

организации здравоохранения как минимум за 2 года до начала исследования [23]. В группе больных сахарным диабетом у 32 (20,12%) пациентов наблюдалось легкое течение СД 2, у 41 (25,79%) больного – СД 2 средней тяжести. У 49 (30,82%) больных СД 2 находился в фазе компенсации, у 24 (15,09%) – в фазе субкомпенсации.

Степень артериальной гипертензии (АГ) устанавливали в зависимости от уровня систолического и диастолического АД, в соответствии с рекомендациями Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологии [17], при этом процентное соотношение больных с разной степенью артериальной гипертензии в группах, независимо от наличия СД 2, достоверно не отличалось. Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по возрасту ($p=0,3$) и полу (по критерию Фишера $p=0,2$).

Поскольку СД 2 часто осложняется сердечно-сосудистыми проявлениями (инсульт, инфаркт миокарда и т.д.), в исследование была включена оценка некоторых показателей, отражающих состояние сердечно-сосудистой системы. С учетом того, что у большей части больных с СД 2 ИБС протекает бессимптомно (отсутствие ангинозных приступов) [22], для объективной оценки ишемии миокарда больным проводили постоянное (в течение 7 дней) холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ на системе Medata Holter ECGtracser (SN MEBA 734744 (USA) с регистрацией в стандартных отведениях (V_3 , V_5 и AVF) и фокусированием на выявление изменений сегмента ST (документирование ишемических изменений в миокарде) в момент приступа стенокардии по описанным ранее методикам, используемым в клинической практике [14, 15].

Всем больным с СД 2 была проведена оценка функциональной сосудодвигательной активности эндотелия с использованием стандартной методики, предложенной D. Celermajer [13], в небольшой модификации [9].

Дополнительно определяли уровень глюкозы и инсулина крови натощак, липидный спектр крови, уровень гомоцистеинемии и эндотелина-1 (Эт-1) в плазме крови.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием статистической компьютерной программы Statistica 6.0 компании StatSof [6]. Для оценки значимости различий средних величин для признаков с нормальным распределением использовали t-критерий Стьюдента. Для определения корреляции использовали тест для нормальных выборок и непараметрический тест ранговой корреляции Спирмена. При значениях r от 0,25–0,35 корреляцию считали слабой, при r от 0,36–0,70 – умеренной, и при r от 0,71 до 0,99 – тесной. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При оценке изменений исходного диаметра правой плечевой артерии (ДППА), достоверно не различающегося в исходном состоянии между сравниваемыми группами, оказалось, что степень ее прироста через 15 и 60 секунд после прекращения компрессии была достоверно более высокой в группе сравнения (ГС), чем в группе с СД 2. При этом достоверных различий в зависимости от пола среди пациентов обследуемых групп отмечено не было.

Изменения исходного ДППА в группах больных с СД 2 происходили разнонаправленно (в ряде случаев отмечался парадоксальный сосудистый ответ в виде уменьшения ДППА от исходной

величины с параллельным снижением скоростных показателей кровотока), тогда как в ГС (без СД 2) во всех случаях отмечался только прирост исходного ДППА после прекращения пробы (хотя у некоторых больных он был относительно низким).

Все случаи парадоксальной реакции, в соответствии с указаниями, имеющимися в литературе, расценивались как патологический ответ, свидетельствующий о дисфункции эндотелия. Низкий прирост диаметра плечевой артерии (ниже 9%) также расценивался как эндотелиальная дисфункция [5, 9].

Как видно из таблицы 2, при распределении сравниваемых групп в соответствии с вариантами нормального и патологического сосудистого ответа на компрессионную пробу, отражающих наличие эндотелиальной дисфункции, было установлено, что эндотелиальная функция была существенным образом нарушена у большинства пациентов группы с СД 2, тогда как в группе сравнения (без СД 2) частота выявления дисфункции эндотелия была достоверно более низкой.

Учитывая, что парадоксальный сосудистый ответ наблюдался только у больных с СД 2, мы пришли к заключению, что у этой категории больных данный факт отражает снижение способности микрососудов к вазодилатации в ответ на экзогенное воздействие временной компрессией, что свидетельствует о выраженном снижении функциональной активности эндотелия, подвергаемого наиболее значимому комплексному патогенному воздействию.

Таблица 2. Распределение исследуемых пациентов по типу ответной реакции на компрессию

Показатели	СД 2 (n = 73)		ГС (n = 86)	
	Мужчины (n=49)	Женщины (n = 24)	Мужчины (n = 52)	Женщины (n = 34)
Положительная реакция				
15 секунд	18 (7,72%) ^{1/2}	8 (3,43%) ^{1/2}	35 (15,02%) ^{1/2}	24 (10,3%) ^{1/2}
Всего	26 (11,16%) ^{1/3}		59 (25,32%) ^{1/3}	
Отрицательная реакция				
15 секунд	29 (12,44%)	15 (6,43%)	17 (7,29%)	10 (4,29%)
Всего	44 (18,88%)		27 (11,59%)	
Парадоксальная реакция				
15 секунд	2 (0,86%)	1 (0,43%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Всего	3 (1,29%) ^{1/3}		0 (0,0%) ^{1/3}	

Примечание. ^{1/2} – достоверность различий между мужчинами и женщинами внутри группы (p<0,05); ^{1/3} – достоверность различий между СД 2 и ГС (p<0,05).

Результаты анализа данных липидного спектра крови, плазменного уровня ГЦ и Эт-1 продемонстрировали отсутствие достоверных различий средних значений всех изучаемых показателей между сравниваемыми группами пациентов. Плазменная концентрация Эт-1 была более высокой в группе больных с СД 2 (8,77±1,62) и ниже в ГС (7,5±0,92), однако различия не достигали статистической значимости; несколько выше она была у женщин, по сравнению с мужчинами.

При разделении общего числа обследованных больных на подгруппы с вариантами нормального (положительная реакция) и патологического (отрицательная и парадоксальная реакции) сосудистого ответа оказалось, что концентрация как ГЦ (16,86±2,35 против 9,07±2,74, p<0,05), так и Эт-1 (12,74±1,92 против 7,46±1,78, p<0,05) была достоверно более высокой в группах с патологическим сосудистым ответом.

Обнаруженные изменения подтверждались достоверной отрицательной корреляционной взаимосвязью между степенью прироста диаметра плечевой артерии после проведения компрессионной пробы с реактивной гиперемией, отраженной в процентах от исходных значений, с одной стороны, а также содержанием уровня Эт-1 и ГЦ в плазме крови – с другой (r=-0,7843, p<0,01; r=-0,7214, p<0,05 соответственно).

Полученные с помощью специальных инструментальных и лабораторных методов данные подтверждались соответствием с клинико-анамнестическими проявлениями ИБС и характерными смещениями сегмента ST при холтеровском мониторинге ЭКГ (табл. 3).

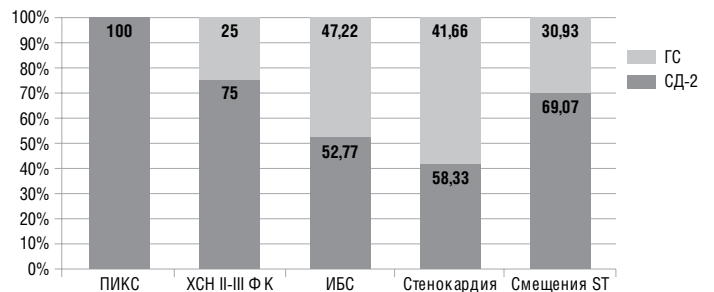


Рис. 1. Количество больных с ПИКС, ХСН, ИБС, число приступов стенокардии и ишемических смещений сегмента ST при ХМ среди пациентов с СД 2 и ГС (без СД 2)

Согласно полученным нами данным, у больных с СД 2 в сравнительно большей степени обнаруживались объективные признаки ИБС, по сравнению с лицами, у которых не было выявлено СД 2, хотя различия не достигали статистической значимости.

При распределении общего числа больных (с и без СД 2) на подгруппы с нормальными и патологическими вариантами сосудистого ответа при проведении пробы с реактивной гиперемией в зависимости от клинических и инструментальных проявлений ИБС было выявлено, что достоверно чаще эпизоды сердечно-

Таблица 3. Число больных с проявлениями ИБС в сравниваемых группах с патологической и нормальной реакцией

Показатели	Нормальная реакция (n = 85)		Патологическая реакция (n = 74)	
	Мужчины (n=53)	Женщины (n = 32)	Мужчины (n = 48)	Женщины (n = 26)
ПИКС	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)
Всего	0 (0,0%)		1 (100,0%)	
ХСН II-III ФК	1 (25,0%)	0 (0,0%)	2 (50,0%)	1 (25,0%)
Всего	1 (25,0%)		3 (75,0%)	
ИБС, стенокардия	5 (10,2%)	2 (4,08%)	27 (55,1%)	15 (30,61%)
Всего	7 (14,28%) ^{1/3}		42 (85,71%) ^{1/3}	
Число смещений ST	25 (6,44%) ^{1/2}	6 (1,55%) ^{1/2}	226 (58,25%) ^{1/2}	131 (33,76%) ^{1/2}
Всего	31 (7,99%) ^{1/3}		357 (92,01%) ^{1/3}	
Всего	388 (100%)			

Примечание. ^{1/2} – достоверность различий между мужчинами и женщинами внутри группы (p<0,05); ^{1/3} – достоверность различий между СД 2 и ГС (p<0,05).

сосудистых проявлений отмечались у пациентов с патологическими вариантами сосудистого ответа вне зависимости от наличия СД 2 (табл. 3).

В аспекте поиска оптимальных средств, терапевтически действующих на функцию эндотелия, у части больных с патологически низкими и парадоксальными сосудистыми ответами к традиционной сахароснижающей терапии был добавлен ингибитор АПФ квинаприл (аккупро) – первая подгруппа (ТТ+Квн, n =16) в дозе 20 мг 2 раза в сутки с 12-часовым интервалом, в качестве, во-первых, гипотензивного средства (у всех больных данной группы уровень АД был повышен), во-вторых, средства, способного улучшать функциональную активность сосудистого эндотелия, о чем имелись сообщения в литературе [1].

Во вторую подгруппу больных (ТТ+Квн+Тр) с повышенным АГ и СД 2 (n=15) с патологически низкими и парадоксальными сосудистыми ответами к традиционной сахароснижающей терапии были добавлены ингибитор АПФ квинаприл (аккупро) в вышеуказанной дозе и фенотибрат (трайкор), обладающий положительным комплексным терапевтическим действием, в том числе на сосудистый эндотелий, в суточной дозе 120 мг.

В третьей подгруппе, также составленной из больных с СД 2, сходной с первой по возрастному и половому составу (уровень АД находился в пределах нормы), к традиционной сахароснижающей терапии был добавлен только фенотибрат (трайкор) (ТТ+Тр, n=15).

Четвертая подгруппа больных, также с нормальным уровнем АД, получала только традиционную сахароснижающую терапию (ТТ, n=15).

Динамика показателей сосудистого ответа и плазменной концентрации Эт-1 через 3 и 6 месяцев терапии указанными препаратами представлена в таблице 4.

Таблица 4. Распределение случаев положительной, отрицательной и парадоксальной реакции, определенной на ППА, у больных с СД 2 до и после 3- и 6-месячной терапии в различных вариантах

Варианты терапии	Больные с СД 2 с отрицательной и парадоксальной реакцией после компрессионной пробы с реактивной гиперемией (n = 61)		
	исходно	3 месяца	6 месяцев
Положительная реакция (через 15 секунд)			
ТТ+Квн (n=16)	0 (0,0%) ^{1/2;1/3}	13 (21,31%) ^{1/2}	12 (19,67%) ^{1/3}
ТТ+Квн+Тр (n = 15)	0 (0,0%) ^{1/2;1/3}	14 (22,95%) ^{1/2}	13 (21,31%) ^{1/3}
ТТ + Тр (n = 15)	0 (0,0%) ^{1/2;1/3}	12 (19,67%) ^{1/2}	11 (18,03%) ^{1/3}
ТТ (n = 15)	0 (0,0%)	3 (4,92%)	2 (3,27%)
Отрицательная и парадоксальная реакция (через 15 секунд)			
ТТ+Квн (n=16)	16 (26,23%) ^{1/2;1/3}	2 (3,27%) ^{1/2}	3 (4,92%) ^{1/3}
ТТ+Квн+Тр (n = 15)	15 (24,59%) ^{1/2;1/3}	0 (0,0%) ^{1/2}	1 (1,64%) ^{1/3}
ТТ + Тр (n = 15)	14 (22,95%) ^{1/2;1/3}	1 (1,64%) ^{1/2}	2 (3,27%) ^{1/3}
ТТ (n=15)	13 (21,31%)	12 (19,67%)	11 (18,03%)

Примечание. ^{1/2} – достоверность различий между исходными показателями и после трехмесячной терапии (p<0,05); ^{1/3} – достоверность различий между исходными показателями и после шестимесячной терапии (p<0,05); ^{2/3} – достоверность различий между показателями после трехмесячной и шестимесячной терапии (p<0,05).

Как видно из таблицы 4, терапия с добавлением трайкора, кваниприла и их сочетания практически нормализовала степень прироста диаметра ППА после компрессионной пробы (прирост диаметра в пределах 9–13%), что сопровождалось параллельной нормализацией исходно повышенного уровня Эт-1 и концентрации ГЦв плазме, косвенным образом подтверждая существенное улучшение эндотелиальной функции.

При распределении больных, получавших различные варианты терапии, по четырем подгруппам, было обнаружено, что варианты сосудистого ответа при проведении пробы с реактивной гиперемией изменялись на фоне подключения к лечению квинаприла, трайкора и их сочетания: исходно патологический ответ (отрицательный и парадоксальный) в подавляющем большинстве случаев изменялся на нормальный (с приростом более 9%) во всех группах больных с СД 2, тогда как при получении такими же больными только традиционной сахароснижающей терапии сосудистые ответы практически не изменялись (табл. 5).

Все варианты зарегистрированных среди пациентов кардиологических проявлений достоверно уменьшались в подгруппах с добавлением кваниприла (ТТ+Квн), трайкора (ТТ+Тр) и их сочетания (ТТ+Квн+Тр) к традиционной сахароснижающей терапии, тогда как у пациентов, получавших только ТТ, частота указанных проявлений практически мало изменялась.

Таблица 5. Количество приступов стенокардии и эпизодов смещения сегмента ST у больных с СД 2 до и после 3- и 6-месячной терапии различными препаратами

Варианты терапии	Больные с СД 2 с отрицательной и парадоксальной реакцией после компрессионной пробы с реактивной гиперемией (n = 61)	
	Количество приступов стенокардии	Количество смещения сегмента ST
Исходно		
ТТ + Кв (n=16)	7 (25,0%) ^{1/2;1/3}	98 (25,25%) ^{1/2;1/3*}
ТТ + Кв + Тр (n = 15)	8 (28,57%) ^{1/2;1/3}	96 (24,74%) ^{1/2;1/3*}
ТТ + Тр (n=15)	6 (21,43%) ^{1/2;1/3}	99 (25,51%) ^{1/2;1/3*}
ТТ (n = 15)	7 (25,0%)	95 (24,48%)
Всего (n=61)	28 (100,0%)	388 (100,0%) ^{1/2;1/3}
Через 3 месяца		
ТТ + Кв (n=16)	2 (7,14%) ^{1/2;1/3}	8 (2,06%) ^{1/2;1/3*}
ТТ + Кв + Тр (n = 15)	0 (0,0%) ^{1/2;1/3}	3 (0,77%) ^{1/2;1/3*}
ТТ + Тр (n = 15)	2 (7,14%) ^{1/2;1/3}	7 (1,8%) ^{1/2;1/3*}
ТТ (n = 15)	7 (25,0%)	64 (16,49%)
Всего (n=61)	11 (39,28%)	82 (21,13%) ^{1/2;1/3}
Через 6 месяцев		
ТТ + Кв (n=16)	3 (10,71%) ^{1/2;1/3}	3 (0,77%) ^{1/2;1/3*}
ТТ + Кв + Тр (n = 15)	1 (3,57%) ^{1/2;1/3}	1 (0,26%) ^{1/2;1/3*}
ТТ + Тр (n = 15)	3 (10,71%) ^{1/2;1/3}	4 (1,03%) ^{1/2;1/3*}
ТТ (n = 15)	11 (39,28%)	70 (18,04%)
Всего (n=61)	18 (64,28%)	78 (20,1%) ^{1/2;1/3}

Примечание. ^{1/2} – достоверность различий между исходными показателями и после трехмесячной терапии (p<0,05); ^{1/2*} – p<0,001; ^{1/3} – достоверность различий между исходными показателями и после шестимесячной терапии (p<0,05); ^{2/3} – достоверность различий между показателями после трехмесячной и шестимесячной терапии (p<0,05).

Указанные положительные изменения совпадали с аналогичной положительной динамикой показателей плазменной концентрации ГЦ и Эт-1: оба показателя нормализовались после терапии в подгруппах ТТ+Тр и ТТ+Квн, в отличие от группы пациентов, получавших ТТ.

Высокий кардиоваскулярный риск, ассоциированный с СД 2, позволяет рассматривать СД 2 как один из вариантов сердечно-сосудистой патологии [11, 18, 24].

Сообщения о способности антигипертензивной и гиполипидемической терапии улучшать клинический прогноз пациентов с СД 2 диктуют необходимость продолжения клинической апробации различных фармакологических средств с целью адекватной и своевременной медикаментозной коррекции подобных больных.

Выводы

1. У больных с СД 2, в сравнении с пациентами без СД 2, достоверно чаще выявляются выраженные патологические изменения сосудодвигательной (на примере плечевой артерии) функции эндотелия.

2. Только у больных с СД 2 наблюдался вариант парадоксального сосудистого ответа на компрессионную пробу с реактивной гиперемией, выражающийся в сужении исходного диаметра ПА после пробы с параллельным снижением скоростных характеристик кровотока и повышением индекса резистентности потока крови.

3. Плазменные концентрации ГЦ и Эт-1 достоверно более высокие у больных с патологическим (отрицательная и парадоксальная реакция), в сравнении с больными с нормальным (положительная реакция) сосудистым ответом на компрессионную пробу: $16,86 \pm 2,35$ против $9,07 \pm 2,74$, $p < 0,05$ и $12,74 \pm 1,92$ против $7,46 \pm 1,78$, $p < 0,05$ соответственно; указывая на роль ГЦ в дополнительном повреждении эндотелия и патологически повышенной продуктивной активности эндотелия.

4. Выявлена достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь между степенью прироста диаметра ПА после проведения компрессионной пробы с реактивной гиперемией, отраженной в процентах от исходных значений, как с плазменной концентрацией ГЦ ($r = -0,7843$, $p < 0,01$), так и Эт-1 ($r = -0,7214$, $p < 0,05$).

5. Вне зависимости от наличия СД 2 достоверно чаще эпизоды сердечно-сосудистых проявлений: приступы стенокардии ($85,71$ против $14,28\%$, $p < 0,001$), смещения сегмента ST при ХМ ($92,01\%$ против $7,99\%$, $p < 0,001$) отмечались среди пациентов с патологическими вариантами сосудистого ответа.

6. Все варианты зарегистрированных среди пациентов кардиологических проявлений уменьшались достоверно в подгруппах с добавлением кваниприла, трайкора или же их сочетания к традиционной сахароснижающей терапии, тогда как у пациентов, получавших только ТТ, частота указанных проявлений практически мало изменялась.

7. При отрицательном и парадоксальном сосудистом ответе подключение квинаприла даже в случае отсутствия достаточного антигипертензивного эффекта приводит к нормализации сосудистого ответа, свидетельствуя об улучшении эндотелиальной функции и предотвращении дальнейших сосудистых осложнений (0% – исходно; $21,31\%$ – через 3 мес.; $19,67\%$ – через 6 мес.).

8. Проведение комплексной терапии значительно улучшает клиническое состояние больных, что подтверждается существенным достоверным снижением как субъективных жалоб, связанных

с ангинозными проявлениями, так и уменьшением числа смещений сегмента ST при ХМ ЭКГ.

9. Наиболее высокая клиническая эффективность (снижение числа ангинозных приступов одновременно с достоверным уменьшением количества эпизодов ишемических смещений сегмента ST при ХМ ЭКГ: ($28,57\%$ – исходно; $0,0\%$ – через 3 мес. ($p < 0,01$); $3,57\%$ – через 6 мес., ($p < 0,01$)) лекарственной терапии отмечалась в группе больных, принимающих препараты квинаприл и трайкор в комбинации, что позволяет рекомендовать оба эти препарата для лечения подобного контингента больных.

Список использованной литературы

1. Адашева Т. В. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности / Т. В. Адашева, В. С. Задюнченко, А. П. Сандомирская [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.medicina-online.ru/articles/43309.html>
2. Влияние терапии фенофибратом на эндотелиальную дисфункцию у больных, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте / О. А. Беркович, Е. А. Баженова, Е. В. Волкова [и др.] // Тер. арх. – 2002. – Т. 74, № 1. – С. 43–47.
3. Воробьев С. В. Клинико-функциональные особенности формирования эндотелиальной дисфункции у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом: дисс. на соискание ученой степени докт. мед. наук / С. В. Воробьев. – Ростов-на-Дону, 2006. – 346 с.
4. Гусарова М. Н. Лишний вес: индекс Кетле (часть 2) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://the-filthlivejournal.com/175391.html>
5. Значение пробы с реактивной гиперемией в качестве дополнительного критерия диагностики артериальной гипертензии / В. В. Долгих, О. В. Бугун, А. Е. Гольденберг [и др.] // Бюлл. Восточно-Сибирского научного центра РАМН. – 2006. – Выпуск № 3 (49).
6. Долженков В. Самоучитель Excel 2007 / В. Долженков, А. Стученков. – СПб.: Изд-во «БХВ-Петербург», 2008. – 520 с.
7. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ИБС / Д. А. Затеищikov, Л. О. Минущина, О. Ю. Кудряшова [и др.] // Кардиология. – 2000. – № 6. – С. 14–17.
8. Влияние терапии метопрололом-CR/XL на состояние эндотелия, некоторые показатели атеросклероза и системы гемостаза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / М. Ю. Ситникова, К. А. Хмельницкая, С. Г. Иванов [и др.] // Сердеч. недостаточность. – 2002. – Т. 3, № 4. – С. 169–171.
9. Особенности сосудодвигательной функции эндотелия у мужчин молодого возраста / Е. Л. Трисветова, Н. М. Ворницкая, О. А. Патурская [и др.] // Дисфункция эндотелия. – 2008. – С. 217–220.
10. Влияние терапии эналаприла малеатом на функцию сосудистого эндотелия и тромбоцитарно-эндотелиальные взаимосвязи у больных гипертонической болезнью // В. М. Яковлев, А. А. Семенкин, С. М. Юдин [и др.] // Тер. арх. – 2000. – Т. 72, № 1. – С. 40–44.
11. Correlations between vascular calcification and atherosclerosis: a comparative electron beam CT study of the coronary and carotid arteries / Y. Arad, L. A. Spadaro, M. Roth [et al.] // J. Comput. Assist. Tomogr. – 1998. – Vol. 22. – P. 207–211.
12. Homocysteine, atherosclerosis and prevalent cardiovascular disease in the elderly: the Rotterdam study / M. L. Bots, L. J. Launer, J. Lindemans [et al.] // J. Intern. Med. – 1997. – Vol. 242. – P. 339–347.
13. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, D. J. Spiegelhalter [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1994. – Vol. 24, № 2. – P. 471–476.
14. Cohn P. F. Recognition, pathogenesis, and management options in silent coronary artery disease / P. F. Cohn, W. B. Kannel // Circ. – 1987. – Vol. 75. – P. 11–15.
15. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography) / M. H. Crawford, S. J. Bernstein, P. C. Deedwania [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 34. – P. 912–948.
16. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: the RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial / J. Dupuis, J. C. Tardif, P. Cernacek [et al.] // Circ. – 1999. – Vol. 99, № 11. – P. 3227–3233.
17. European society of hypertension-European society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension / J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011–1053.
18. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus: Atherosclerosis Risk in Communities Study / T. W. Gress, F. J. Nieto, E. Shahar [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 905–912.

19. Luscher T. F. The endothelium as a regulator of vascular tone and growth. In: The endothelium in cardiovascular disease: pathophysiology, clinical presentation, and pharmacotherapy / T. F. Luscher, G. Noll // Berlin. – 1995. – P. 1–24.
20. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease / O. Nygard, J. E. Nordrehaug, H. Refsum [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 230–236.
21. Quyyumi A. A. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease / A. A. Quyyumi // Am. J. Med. – 1998. – Vol. 105. – P. 325–395.
22. The Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study: relationship between exercise induced and ambulatory ischemia in patients with stable coronary disease / P. H. Stone, B. R. Chaitman, R. P. McMahon [et al.] // Circ. – 1996. – Vol. 94. – P. 1537–1544.
23. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications / Report of a WHO Consultation. – 1999. – 59 p.
24. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease / Y. Yamasaki, M. Kodama, H. Nishizawa [et al.] // Diabetes. Care. – 2000. – Vol. 23 (1310). – P. 13–15.
25. Zimmet P. Global and societal implications of the diabetes epidemic / P. Zimmet, K. G. Alberti, J. Shaw // Nature. – 2001. – Vol. 13. – P. 782–787.

Резюме

Вплив різних варіантів фармакотерапії на судинорухову і продуктивну функції ендотелію судин, обмін ліпідів, гомоцистеїну та клінічні прояви ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2 типу

М.Р. Аббасова

Азербайджанський медичний університет, Баку

У цій статті представлені результати дослідження судинорухової і продуктивної функції ендотелію (на прикладі правої плечової артерії) в зіставленні з плазмовими концентраціями ліпідів, гомоцистеїну та проявами ішемічної хвороби серця (ІХС) (зі зміщенням сегмента ST при холтеровському моніторингу ЕКГ) у пацієнтів з наявністю та відсутністю цукрового діабету 2 типу. Показано, що у хворих на цукровий діабет, і, ще більшою мірою, у хворих з поєднанням діабету та артеріальної гіпертензії, істотно порушені судинорухова і продуктивна функції ендотелію, що поєднується з порушеннями обміну ліпідів і гомоцистеїну. У хворих на цукровий діабет 2 типу з негативними і парадоксальними судинними відповідями включення до складу терапії квінаприлу, навіть у разі відсутності достатнього антигіпертензивного ефекту, приводить до нормалізації судинного відповіді, бо свідчить про поліпшення ендотеліальної функції і запобігає подальшим судинним ускладненням. Найвища терапевтична ефективність лікарської терапії (нормалізація ендотеліальної дисфункції, зниження гіпергомоцистеїнемії, зниження кількості епізодів ішемії міокарда при холтеровському моніторингу) у хворих з поєднанням цукрового діабету 2 типу та артеріальної гіпертензії відзначалася в групі хворих, які приймали комбінацію квінаприлу і фенофібрату (торгова назва Трайкор), що дозволяє рекомендувати поєднання цих препаратів для лікування вищевказаного контингенту хворих.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, дисфункція ендотелію, гомоцистеїн, квінаприл, трайкор

Summary

The influence of different pharmacotherapy on vasomotor and productive activity of vascular endothelium, lipids, homocysteine exchange and ischemic heart disease manifestations in patients with diabetes mellitus type 2

M.R. Abbasova

Azerbaijan Medical University, Baku

In this article the results of the vasomotor and productive activity of endothelium (as an example on right brachial artery) in comparison with simultaneously determined plasma levels of lipids, homocysteine and manifestations of ischemic heart disease (estimated by shifts of ST segment during 24 Holter EKG monitoring) of the patients with and without type 2 diabetes mellitus are presented. It is shown, that in patients with diabetes mellitus type 2 and especially in combination of diabetes with arterial hypertension, vasomotor and productive activity of endothelium, lipids and homocysteine exchange are seriously damaged. Addition of quinapril in the complex therapy of the patients with diabetes mellitus, which have a negative and paradoxical vessel reaction after reactive hyperemia test lead to normalization of this reaction, that indicate the improvement of endothelium function and prevention of further vascular complications. In patients with diabetes mellitus type 2 in combination with arterial hypertension best therapeutic effectiveness (with normalization of endothelial dysfunction, lowering of plasma homocysteine level, decrease of the number of ischemia episodes during Holter EKG monitoring) after combined quinapril and traykor, therapy was observed, so these drugs combination can be recommended for treatment of this category of patients.

Key words: diabetes mellitus type 2, arterial hypertension, endothelium dysfunction, homocysteine, quinapril, traykor