

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИМВАСТАТИНА В КОРРЕКЦИИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА СОЧЕТАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ.

Е.Л. Елисеева, Н.В. Якутина.

Кубанский государственный медицинский университет.
кафедра факультетской терапии, г.Краснодар, Россия.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет 2 типа (СД) наиболее частые причины тяжелых сосудистых поражений, ограничивающих продолжительность жизни современного человека и определяющих приоритетность исследований, посвященных эффективным способам их коррекции. В последние годы особое внимание уделяется определению выраженности нарушений в системе микроциркуляции как при ИБС, так и СД детерминирующих тяжесть клинических проявлений и сложность подбора эффективной терапии [4]. Широкая распространенность обоих заболеваний с хроническим течением и прогрессирующим нарастанием числа больных, пределяют высокую частоту их сочетания в популяции с суммацией сосудистых нарушений и ранней инвалидизацией и смертностью данной когорты пациентов [7]. Несмотря на большой объем клинических и экспериментальных исследований, посвященных вопросам патогенеза, диагностики, лечению и профилактики поздних осложнений сахарного диабета, статистика частоты и исхода поражений нижних конечностей по-прежнему остается неутешительной [1]. Предшествующие исследования показали эффективность включения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), ангиопротекторов в комплексную терапию микрососудистых повреждений как у пациентов с ИБС, так и СД. В настоящее время большое внимание уделяется плеiotропным эффектам статинов, дополняющих их липидкорректирующее влияние [8]. Вместе с тем, влияние статинов на микроциркуляторные нарушения у пациентов, имеющих симптомное течения ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа изучено не достаточно. В указанном аспекте целью нашего исследования явилось сравнительное изучение влияния симвастатина на микроциркуляторное русло нижних конечностей у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без него.

Материалы и методы исследования.

В исследование включено 102 больных (56 мужчин и 46 женщин) с верифицированными диагнозами ИБС, не принимавших ранее гиполипидемические препараты, среди которых 60 человек страдал тяжелой формой сахарного диабета 2 типа длительностью более 10 лет, причем 18 больных перенесли ампутацию стопы или её части по поводу синдрома диабетической стопы. Диагноз ИБС верифицирован наличием доказанной стенокардии 1-2 (80 больных) и 3-4 (22 больных) функционального класса (холтер-ЭКГ и велоэргометрические нагрузки), кальциатов в основании створок аортального клапана (27 больных) или атеросклеротического поражения аорты (20 больных), установленных с помощью эхокардиоскопии. У всех пациентов определялось повышение артериального давления, которое у больных сахарным

диабетом на 4-7 лет предшествовало клиническим проявлениям диабета и расценивалось как гипертоническая болезнь.

Из исследования исключали больных с окклюзией магистральных сосудов верхних и нижних конечностей, недостаточностью кровообращения выше 2 функционального класса, острыми формами ИБС, нарушениями сердечного ритма, симптоматическими артериальными гипертензиями, декомпенсированным сахарным диабетом, почечной недостаточностью, тяжелыми хроническими заболеваниями, в стадии обострения.

Все больные в течение не менее 3 месяцев получали комплексную терапию, иАПФ (Периндоприл или Лизиноприл), антагонистами кальция (Амлодипин), при недостаточной антиангинальной эффективности добавляли мононитраты, сосудистые средства повторными курсами (Актовегин) и к моменту исследования достигли целевых уровней артериального давления. Компенсации СД достигали назначением ПСС и инсулина продленного действия или инсулинотерапией в базис-болюсном режиме

В качестве контрольной группы обследовано 20 практически здоровых лиц (11 мужчин и 9 женщин), средний возраст которых составил $54,1 \pm 5,2$ лет.

Наряду с общеклиническим обследованием всем больным контролировали уровень глюкозы, гликозилированного гемоглобина, общий холестерин и липидные фракции, протеинурию, скорость клубочковой фильтрации, и др. биохимические показатели.

Состояние системы микроциркуляции изучали с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-01 (НПП «ЛАЗМА», Россия). Исследование проводилось в состоянии полного физического и психического покоя после предварительной адаптации к температуре в помещении $20-22^{\circ}\text{C}$, при положении пациента лежа на спине. За два часа до исследования исключались прием больным пищи, кофе, табакокурение. Датчик располагался в области наружной поверхности средней трети голени, вплотную прилегал к кожным покровам, при этом исключались сдавление окружающих тканей и излишняя его подвижность. Исходная запись ЛДФ – граммы проводилась 8 минут с последующим выполнением функциональных проб (окклюзионной, дыхательной, постуральной) и компьютерной обработкой данных. Анализировали показатель микроциркуляции (ПМ), среднее квадратическое отклонение (СКО), коэффициент вариации (K_v), показатели вазомоторной (ВА), миогенной (МА) и нейрогенной активности (НА), амплитуду низкочастотных (LF), высокочастотных (HF) и пульсовых (CF) колебаний кровотока, внутрисосудистое сопротивление, индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ), резерв капиллярного кровотока в окклюзионной пробе, степень снижения кровотока в дыхательной пробе.

В соответствии с задачами исследования все больные разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены 42 больных ИБС, во 2-ю 60 больных страдающих ИБС в сочетании с СД 2 типа, составивших две подгруппы: подгруппа 2А включала 42 больных ИБС, сочетанной с СД 2 типа с сохраненными конечностями и подгруппа 2Б - 18 больных, у которых СД2 типа, протекающий на фоне ИБС, был осложнен ампутацией стопы или ее части по поводу синдрома диабетической стопы.

Симвастатин (Зокор фирмы MSD) назначали в дополнение к подобранной терапии всем больным по стандартной схеме в дозе 20 мг.

Весь период лечения составил 12 нед, по окончании которого повторялись в полном объеме все лабораторные и инструментальные исследования.

Учитывая правильный характер распределения полученных данных, подвергавшихся математической обработке, статистический анализ выполняли методом вариационной статистики по Стьюденту с поправкой Бонферони.

Результаты и их обсуждение.

При исследовании системы микроциркуляции методом ЛДФ традиционно анализируют 5 возможных гемодинамических типов микроциркуляторного русла (МЦР): нормоциркуляторный, спастический, стазический, застойный, гиперемический с преобладанием определенных типов при различных поражениях сердечно-сосудистой системы [5]. Однако для больных СД особенности поражения микроциркуляторной системы с учетом возможностей метода ЛДФ и преобладание определенных микрогемодинамических типов остаются недостаточно изученными. В нашем исследовании у больных ИБС удалось выявить преобладание застойно-стазического типа МЦР, а в группе больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа выделить известные типы микрогемодинамики не удалось. В связи с чем, мы обозначили микрогемодинамический тип у пациентов 2 группы как дизрегуляторный с ареактивным вариантом реагирования на возмущающие воздействия.

Анализ микроциркуляторных изменений в 1 группе (у пациентов с ИБС) позволил установить нормальные значения ПМ $5,77 \pm 0,39$ перф.ед (при 4,5-6,0 перф.ед в группе практически здоровых лиц), однако отмечалось уменьшение значений вазомоторных колебаний (LF) и пульсовых колебаний (CF). (таблица 1). Уменьшение показателя вазомоторной активности (ВА) до $7,5 \pm 2,61$ (у здоровых $15,2 \pm 1,2$) свидетельствует о значительном повышении активности симпатической нервной системы, что подтверждается повышением в 2 раза времени полувосстановления кровотока (T1/2) до $53,7 \pm 21,6$ сек и ареактивным типом реакции МЦР на прекращение артериального притока в окклюзионной пробе.

У пациентов, страдающих СД2 типа на фоне симптомных проявлений ИБС (таблица 1) отмечено прогрессирующее снижение ПМ, зависящее от тяжести СД и его давности. Так у больных 2А подгруппы ПМ был в 2 раза меньше значений 1 группы ($3,7 \pm 1,01$), а во 2Б подгруппе составил всего лишь $2,9 \pm 0,08$ перф.ед, что отражает значительные нарушения периферического кровотока и может быть причиной трофических нарушений у больных СД.

Некоторое уменьшение вазомоторного тонуса в подгруппе 2А, по сравнению с больными ИБС, отразившееся в повышении показателя ВА до $12,0 \pm 1,45$ свидетельствует о наличии открытых шунтов, что наиболее выражено у пациентов после ампутации стопы, у которых значения показателя ВА составили $20,3 \pm 4,5$. При этом T1/2 остается на уровне значений группы больных с изолированной ИБС.

Согласно литературным данным и нашим наблюдениям у здоровых степень снижения капиллярного кровотока в ходе постуральной и дыхательной проб составила 30-45% и 18-27% соответственно.[5].

У обследованных нами больных, как с изолированной ИБС, так и сочетанной с СД в ходе дыхательной пробы отмечено уменьшение степени снижения капиллярного кровотока, что может быть объяснено наличием микроангиопатий. В группе больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа с ампутацией стопы или её части в постуральной пробе отмечено снижение капиллярного кровотока на 22,9%, что можно расценить как нарушение ауторегуляции микроциркуляторного кровотока. При этом в окклюзионной пробе у больных ИБС сочетанной с СД регистрировался ареактивный тип реакции МЦР на прекращение артериального притока.

В результате 3-х месячного комплексного лечения, с включением в схему препарата Зокор фирмы MSD, установлены положительные изменения в МЦР во всех группах, степень которых была наиболее выражена у пациентов 2 группы.

При изучении базального кровотока в группе больных ИБС после лечения отмечено увеличение ПМ на 3,81%. Значительного изменения показателей вазомоторных колебаний A/LF и пульсовых колебаний Amax/CF и вазомоторной активности выявлено не было.

Оценивая изменения базального кровотока микроциркуляторного русла в 1А подгруппе (больных ИБС в сочетании с СД 2) типа отмечено увеличение ПМ на 13,05%, а в 2Б подгруппе (с ампутацией стопы или ее части) выявлено значительное увеличение данного показателя- на 15,8% от исходного. Показатель вазомоторных колебаний в обеих группах незначительно увеличился, а значительного изменения пульсовых колебаний выявлено не было. В 2Б подгруппе отмечено уменьшение показателя вазомоторной активности до $15, \pm 4,1$. В ходе проведения дыхательной и постуральной пробы в 2А подгруппе значительных изменений ответной реакции микроциркуляторного русла выявлено не было. Степень снижения кровотока составила 17,5% при исходном значении (18,6%). В ходе постуральной пробы, отмечено увеличение ответной реакции в виде снижения кровотока на 20,7%, что превышает исходное значение (18,6) на 2,1%. В ходе окклюзионной пробы отмечена тенденция к увеличению резерва капиллярного кровотока (РКК), средний показатель которого составил 140,4%, при исходном (138,8%). Время полувосстановления кровотока T1/2 уменьшилось до 56,7 сек.

В 2Б подгруппе показатель степени снижения кровотока в дыхательной пробе составил 17,5%, что ниже исходного (22,7) на 5,2%. В ходе постуральной пробы также отмечено уменьшение показателя ответной реакции кровотока, среднее значение которого составило 18,1%, что на 4,8% ниже исходного (22,9%). В свою очередь в группе больных с ампутацией стопы отмечено значительное увеличение показателя резерва капиллярного кровотока, среднее значение которого составило 180%, при исходном значении 132,54%. Время полувосстановления кровотока уменьшилось на 4,7 сек и составило 60,5 сек, при исходном значении 65,2 сек.

В 1 группе (больные ИБС) степень снижения кровотока в дыхательной пробе составила 15,5% при исходном значении 14,42%, а в дыхательной пробе-18,1%,

при исходном значении 15,8%. В совою очередь не было отмечено достоверного изменения показателей резерва капиллярного кровотока вркмени полувосстановления кровотока в окклюзионной пробе. Таблица 2.

Таблица 1.

Основные показатели микрогемодициркуляции у обследованных пациентов.

Показатели	Группы сравнения		ИБС + СД 2 типа (2 группа).	
	Здоровые	ИБС (1-я группа)	Без ампутации 2А группа	ампутация стопы 2Б группа
ПМ перф. ед.	4,8±0,8	5,77±0,06	3,7±1,01*#	2,9±0,88*#
Атах-LF перф.ед	1,1±0,27	0,45±0,16*	0,48±0,19*	0,4±0,25*
Атах-CF перф.ед	0,47±0,18	0,11±0,06*	0,11±0,06*	0,11±0,04*
ВА	15,2±1,2	7,5±2,61*	12,0±4,45	20,3±4,5*#
ИЭМ	1,9±0,1	1,6±0,49	1,5±0,46	1,8±0,6
Ст.↓кров.ДП%	18-27	14,42±2,5	18,6±4,31	22,7±8,8
Ст.↓кров.ПП%	30-45	15,84±3,53	18,6±5,06	22,9±9,1
РКК в ОП	253±28	146,1±36*	138,8±27*	132,5±37,8*
T1/2 сек.	32±2,4	53,7±11,6*	60,3±10,7*#	65,2±7,9*#

Примечание: знаком * отмечены достоверные изменения по сравнению со здоровыми; знаком # - достоверные изменения по сравнению с 1 группой (ИБС).

Таблица 2.

Влияние симвастатина на показатели микрогемодициркуляции у больных ИБС с сахарным диабетом и без него

Показатель.	ИБС		ИБС + СД 2 типа.			
			Без ампутации.		С ампутацией стопы.	
	До лечен	После леч	До лечен.	После леч	До лечен.	После леч
ПМ перф. ед.	5,77±0,06	5,99±0,26	3,7±1,01*	4,59±0,93*	2,9±0,88*	3,53±0,65*
Атах-LF перф.ед	0,45±0,16	0,64±0,17	0,48±0,19	0,64±0,51	0,4±0,25	0,51±0,29
Атах-CF перф.ед	0,11±0,06	0,12±0,04	0,11±0,06	0,12±0,067	0,11±0,04	0,13±0,04
ВА	7,5±2,61	7,67±2,79	12,0±4,45	12,9±9,98	20,3±4,5*	15,55±4,1*
ИЭМ	1,6±0,49	1,43±±0,34	1,5±0,46	1,65±0,44	1,8±0,6	1,88±0,77
Ст.↓кров.ДП%	14,42±2,5	15,5±1,76	18,6±4,31	17,5±3,51	22,7±8,8	17,4±1,92
Ст.↓кров.ПП%	15,84±3,53	17,7±1,55	18,6±5,06	20,7±4,08	22,9±9,1	18,1±4,98
РКК в ОП	146,1±36	149,8±30,8	138,8±27,1	140,4±21,86	132,5±37,8*	180,0±77,4*
T1/2 сек.	53,7±11,6	53,1±28,5	60,3±10,7	56,7±14,64	65,2±7,9	60,5±27,2

Примечание: знаком *отмечены достоверные изменения по сравнению с исходными показателями.

Примечание:

Таким образом, проведенные нами исследования микроциркуляторного русла нижних конечностей методом лазерной доплерофлуометрии позволили установить выраженные нарушения, которые значительно нарастают на фоне

присоединения СД и прогрессируют с увеличением тяжести и длительности последнего. Дополнительное включение симвастатина (Зокор) в комплексную терапию как больных ИБС, так и пациентов страдающих сахарным диабетом на фоне симптомной ИБС позволяет улучшить функционирование сосудов микроциркуляторного уровня.

Выводы.

1. Для больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом характерен дизрегуляторный тип микроциркуляторного кровотока с ареактивным вариантом реагирования на возмущающие воздействия.

2. Включение статинов в комплексную терапию больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа позволяет добиться улучшения как исходного базального кровотока в МЦР, так и ответных реакций системы.

Литература.

- 1.И.И. Дедов, О.В. Удовиченко, Г.Р. Галстян. Диабетическая стопа. – Москва. Практическая медицина, 2005-197 с.
2. М.И.Балаболкин, Г.Г.Мамаева, Е.А.Трошина Использование лазерного расходомера в целях ранней диагностики диабетических микроангиопатий.// Методология флоуметрия, 1997г. стр.29-34.
- 3.Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.Я. Патогенез и механизмы развития ангиопатий при сахарном диабете. //Кардиология- 2000-№ 10. - С.74-87.
- 4.И.И. Дедов, М.В. Шестакова руководство для врачей «Сахарный диабет» ЭНЦ РАМН Москва, 2003. 455с.
- 5.Маколкин В.И., Бранько В.В., Богданова Э.А. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии. М 1999; 48 с.
- 6.Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия - причина или следствие метаболического синдрома? // Сахарный диабет. - 2002. - Т.4. - №10. - С. 527-530.
7. А.С. Аметов кафедра эндокринологии и диабетологии РМАПО Минздрава РФ, центр ВОЗ по обучению и информатике в области диабета, Москва. Терапевтические задачи и возможности их реализации при сахарном диабете типа 2.2003г.
- 8.Д.М. Аронов Симвастатин. Москва 2002 г.