

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ДИАБЕТИЧЕСКИХ МИКРОАНГИОПАТИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ДОКСИХЕМ

Н.В. Соболевская, А.А. Спасов, А.В. Петраевский, А.В. Степанов, М.Е. Стаценко
Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов,
кафедра фармакологии, кафедра офтальмологии ВолГМУ

Диабетические ангиопатии являются наиболее частой причиной инвалидности и смертности больных сахарным диабетом. Базовым принципом лечения микроангиопатий является достижение компенсации сахарного диабета (СД), но в реальной практике близких к нормальным показателей гликемии удается достичь лишь у небольшого процента больных [1]. На сегодняшний день остается спорным достижение компенсации диабета как единственный путь предупреждения сосудистых поражений, учитывая многофакторность механизма развития ангиопатий [2]. Важную роль в патогенезе диабетических ангиопатий играет состояние микроциркуляции и эндотелия сосудов [3, 4]. Таким образом, в консервативной терапии диабетических микроангиопатий необходимым является включение в схемы лечения эффективных корректоров микроциркуляции: ангиопротекторов и антиагрегантов [5].

Однако пока нет доказательств приоритета одного лекарственного средства перед другим, поэтому нерешенной остается проблема выбора конкретного реологически активного препарата в схемах лечения диабетических микроангиопатий.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнительная оценка эффективности комплексной терапии диабетических микроангиопатий с применением препарата доксихем в сравнении со стандартной терапией.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах. В исследование включено 65 пациентов обоего пола от 40 до 65 лет, с диагнозом сахарный диабет 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией и наличием микроангиопатий (диабетической ретинопатией без пролиферативного компонента, нефропатией I-III ст. (по Mogensen), периферической полинейропатией). На момент включения допускаясь субкомпенсация углеводного обмена. Продолжительность исследования составила 24 недели. Пациенты основной группы в дополнение к базисной терапии получали доксихем по 500 мг 3 раза в сутки, контрольная группа – только базисную терапию, состоящую из комбинации сахароснижающих пероральных препаратов (диабетон МВ + сиофор) в сочетании с ингибитором АПФ эналаприлом. При необходимости допускалось использование индапамида 2,5 мг в качестве дополнительной гипотензивной терапии. Для оценки эффективности терапии изучали:

1. Параметры реологии крови (вязкость цельной крови и плазмы при скоростях сдвига 3-300 с⁻¹, агрегационную активность тромбоцитов по методу Born G. (1962) в модификации З.А. Габасова (1989). Оценивалась спонтанная и индуцированная (АДФ, адреналин, коллаген) агрегация тромбоцитов.

2. Для изучения состояния почек исследованы функциональный почечный резерв (ФПР), микроальбуминурия (МАУ), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уровень сывороточного креатинина. Прирост скорости клубочковой фильтрации менее 10 % или ее снижение после белковой нагрузки расценивали как истощение ФПР.

3. Изучали состояние глазного дна методом офтальмоскопии при медикаментозном мириаза. Изменения в динамике оценивались с помощью оригинальной шкалы, учитывающей количество микроаневризм, геморрагий, очагов экссудации на глазном дне исходно и после завершения курса терапии.

4. Симптомы периферической нейропатии оценивали по шкале НСС (нейропатический симптоматический счет) и НДС (нейропатический дисфункциональный счет).

5. Качество жизни изучали с помощью опросника MOS-SF 36, учитывая динамику физического и психологического компонентов здоровья.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ изменений офтальмоскопической картины глазного дна на 24-й неделе наблюдения показал статистически значимые изменения в группе больных получавших доксихем. У 55 % больных отмечено улучшение картины глазного дна, у 35 % – сохранялась стабилизация процесса, у 10 % больных – признаки ухудшения. Положительный эффект выражался в уменьшении числа микроаневризм, уменьшении количества и частичной резорбции геморрагических очагов, уменьшении отека сетчатки, а также количества и величины очагов экссудации. В контрольной группе отмечен лишь 1 случай улучшения картины глазного дна (5 %), а стабилизация и ухудшение составили 50 и 45 % соответственно. Корреляционный анализ показал наличие умеренной, но достоверной связи между уменьшением проявлений ретинопатии и улучшением реологических свойств крови на фоне приема доксихема ($r=0,41, p < 0,05$).

Через 24 недели в обеих группах произошло достоверное улучшение функционального со-

(15)

стояния почек по сравнению с исходными показателями; что проявилось в уменьшении степени МАУ у 42,5 % и восстановлении ФПР у 28 % больных. Последнее связано с нефропротективным действием препарата из группы иАПФ (эналаприла) в составе базисной терапии. Однако более выраженным было улучшение функционального состояния почек в основной группе больных, дополнительно получавшей доксихем: уменьшение степени микроальбуминурии отмечено у 65 % основной группы, при этом у 45 % МАУ не зарегистрирована вообще (при повторных исследованиях), ФПР к концу исследования остался сниженным у 20 % больных, $p < 0,01$ в обоих случаях. В контрольной группе результаты были менее благоприятными: количество больных с уменьшением степени МАУ составило около 20 %, а полное исчезновение МАУ достигнуто лишь у 15 % пациентов, при этом ФПР остался сниженным у 55 %. Таким образом, приведенные данные отражают наличие нефропротективного действия доксихема, которое выражалось в достоверном снижении экскреции альбумина с мочой и восстановлении истощенного ФПР, что возможно связано с его способностью восстанавливать нарушенную проницаемость базальной мембраны клубочков и улучшать почечную микроциркуляцию (табл. 1).

При изучении проявлений диабетической периферической нейропатии отмечено, что в обеих группах больных среди характерных жалоб наиболее часто встречались парестезии в стопах у 57,5 % и боли в икроножных мышцах и стопах – 77,5 %. У большинства пациентов (45 %) жалобы носили постоянный характер, отмечено нарастание болевого синдрома в ночное время, что существенно влияло на качество жизни. На фоне 24-недельного приема комбинированной терапии с включением доксихема выявлена положительная динамика субъективных симптомов нейропа-

тии, оцененная по шкале НСС: уменьшение симптомов отмечено у 60 %, отсутствие изменений у 25 % и ухудшение – у 15 %. В контрольной группе улучшение наблюдалось лишь у 10 %, а отсутствие динамики и ухудшение – у 55 и 35 % соответственно. Улучшение объективных признаков нейропатии (шкала НДС) также было более выраженным в основной группе ($p < 0,01$) (табл. 2).

Оценка реологических свойств крови в обеих группах показала, что у больных сахарным диабетом имеет место синдром "повышенной вязкости крови" и увеличение максимального уровня всех типов индуцируемой агрегации тромбоцитов и скорости агрегации в сравнении со здоровыми. После 24-недельного приема доксихема было отмечено значительное улучшение реологических свойств крови, которое выражалось в статистически значимом ($p < 0,01$) снижении вязкости цельной крови при всех скоростях сдвига, снижении вязкости плазмы, индекса агрегации эритроцитов (ИАЭ), повышении индекса деформабельности эритроцитов (ИДЭ) по сравнению с контрольной группой больных, где достоверных изменений данных показателей не зафиксировано (табл. 3). Также отмечено значимое ингибирование степени и скорости агрегации тромбоцитов (как спонтанной, так и индуцированной) в основной группе пациентов.

Согласно опроснику SF-36 выявлены исходно низкие показатели качества жизни, связанные с ухудшением физического и эмоционального состояния пациентов с сахарным диабетом. На фоне приема доксихема к 24-й неделе отмечена положительная динамика физического и психологического компонентов данной шкалы (табл. 4). Применение регрессионного анализа позволило выявить зависимость между улучшением физического и психологического компонентов качества жизни и уменьшением симптомов периферической нейропатии ($r = -0,5$; $p < 0,05$).

Таблица 1

Динамика функционального почечного резерва

Показатели	Основная группа (n=35)			Контрольная группа (n=30)		
	исходно (M±m)	через 24 недели (M±m)	Δ, %	исходно (M±m)	через 24 недели (M±m)	Δ, %
ФПР, %	7,1±1,3	18,3±1,27	158	6,7±1,02	10,9±1,01	63
% больных с истощенным / сниженным ФПР	65	20	-69,2	65	55	-15,4
% больных с сохранным ФПР	35	80	129	35	45	29

* – $p < 0,01$ – достоверность различий между исходными и конечными параметрами в основной и контрольной группах.

Таблица 2

Динамика диабетической периферической нейропатии по шкале НДС

Показатели	Основная группа (n=35)			Контрольная группа (n=30)		
	исходно (M±m)	через 24 недели (M±m)	Δ, %	исходно (M±m)	через 24 недели (M±m)	Δ, %
Средний балл по шкале НДС	11,9±0,7	8,7±0,7	-27*	12,3±0,68	12,7±0,7	-3,2**
% больных с умеренной нейропатией (5–13 баллов)	70	85	21,4*	65	60	-7,7
% больных с выраженной нейропатией (14 и более баллов)	30	15	-50*	35	40	14,3

* – $p < 0,01$ – достоверность различий между исходными и конечными параметрами в основной группе; ** – $p > 0,05$.

Таблица 3

Динамика вязкости крови и плазмы

Показатели	Вязкость цельной крови, сПз ($M\pm m$)			Вязкость плазмы, сПз ($M\pm m$)	ИАЭ, у. е. ($M\pm m$)	ИДЭ, у. е. ($M\pm m$)
	300 с ⁻¹	100 с ⁻¹	3 с ⁻¹			
Здоровые ($n=10$)	3,97±0,07	4,63±0,12	8,94±0,19	1,37±0,03	1,93±0,03	1,17±0,02
Основная группа (исходно) $n=35$	5,06±0,09	5,41±0,08	13,4±0,42	1,62±0,03	2,48±0,07	1,07±0,01
Основная группа (через 24 нед.)	4,10±0,06	4,73±0,08	9,78±0,15	1,42±0,02	2,07±0,03	1,15±0,02
Δ , % (в основной группе)	-19*	-12,6*	-25,4*	-12,3*	-15*	7,5*
Контрольная группа (исходно) $n=30$	5,0±0,13	5,38±0,14	13,4±0,43	1,61±0,02	2,5±0,07	1,08±0,01
Контрольная группа (через 24 нед.)**	4,89±0,13	5,4±0,16	12,8±0,37	1,58±0,02	2,39±0,06	1,1±0,01

* $p < 0,01$ – достоверность различий в сравнении с исходными параметрами; ** в контрольной группе нет достоверных различий исходных и конечных параметров.

Таблица 4

Динамика качества жизни по опроснику SF-36

Показатели	Основная группа ($n=35$)			Контрольная группа ($n=30$)		
	исходно ($M\pm m$)	через 24 недели ($M\pm m$)	Δ , %	исходно ($M\pm m$)	через 24 недели ($M\pm m$)	Δ , %
Физический компонент здоровья РН (баллы)	44,1±0,89	50,3±1,54	14*	44,7±0,78	43,5±0,77	-2,7***
Психологический компонент здоровья МН (баллы)	39,5±1,5	45,8±1,5	16*	39,1,1±1,4	33,8±1,4	-13,6**

* $p < 0,01$ – достоверность различий исходных и конечных параметров в основной группе; ** $p < 0,02$ – достоверность различий между исходными и конечными параметрами в контрольной группе; *** – различия в контрольной группе недостоверны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют об эффективности включения доксиема в комплексную терапию диабетических микроангиопатий, что проявляется: улучшением состояния глазного дна; нормализацией показателей почечной функции и торможением прогрессирования диабетической нефропатии; улучшением течения периферической нейропатии; улучшением реологических свойств крови и нормализацией микроциркуляции; повышением качества жизни

больных; высоким профилем безопасности и хорошей сочетаемостью с базисными препаратами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. // Cons. Med. – 2002. – Т. 2, № 5. – С. 18–22.
2. Галстян Г.Р. // РМЖ-2002. – Т. 10, № 27. – С. 23–26.
3. Rota R., Chiavaroli C., Garay R.P., et al. // Eur J. Pharmacol. – 2004. – Vol. 495(2-3). – P. 217–24.
4. Stitt A.W. // Brit. J. Ophthalmol. – 1998. – Vol. 79 – P. 362–367
5. Williamson J.R., Tilton R.G., Chang K. // Diabetes Metabolism reviews. – 1998. – Vol. 4. – P. 339–370.

Sobolevskaya N.V., Spasov A.A., Petraevsky A.V., Stepanov A.V., Statzenko M.E. Complex therapy diabetic microangiopathy with using of a preparation doxihem // Vestnik of Volgograd State Medical University. – 2005. – № 3(15). – P. 62–64.

The aim of research was to compare efficacy of complex therapy diabetic microangiopathy to using doxihem with standard therapy. 40 patients, 40-65 years, with diabetes mellitus type II with an arterial hypertension and presence of microangiopathy were enrolled in the study. All patients received basic therapy with oral antidiabetes drugs in a combination to an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor. In experienced group to main therapy was added doxihem on 500 mg 3 times a day. For an evaluation of efficacy of therapy researched rheological parameters of a blood, changes on an eye-ground, function of kidney, signs of peripheral neuropathy. The obtained data testify, that the using doxihem in complex therapy diabetes mellitus type II such as at initial exhibitings microangiopathy allows to slow down development of microvascular complications.