

Фармакотерапевтическая коррекция метаболической устойчивости эндотелиоцитов у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом

М.К.Лукьянчиков, В.П.Терентьев, А.Д.Багмет, Э.В.Курбатова

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, сосудистый эндотелий, антиоксидант.

Активация свободнорадикальных процессов при артериальной гипертензии (АГ) и сахарном диабете (СД) ведет к уменьшению синтеза эндогенного оксида азота (NO), связывает NO при реакции липидными радикалами, тем самым снижает эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД), уменьшает эффективность многих классов гипотензивных препаратов, так как они реализуют свою фармакологическую активность через систему эндогенного NO [1]. В связи с вышесказанным, целью работы явилось изучить эффективность мексикора на фоне комплексной традиционной терапии АГ и СД в отношении коррекции нарушений вазодилатации сосудов и метаболической устойчивости эндотелиоцитов.

Результаты работы получены при исследовании 45 больных с АГ и СД, из них 16 мужчин и 29 женщин. Средний возраст составил $54,7 \pm 0,15$ года. Метаболическую устойчивость эндотелия у пациентов оценивали при исследовании фармакологически потенцируемой эндотелийзависимой вазодилатации. На первом этапе больным подкожно вводили 0,5 мл 0,01% раствора метахолина и с помощью доплерографического ультразвукового метода определяли изменение диаметра плечевой артерии и скорости кровотока в ней. По изменению диаметра артерии и проценту прироста его величины после пробы по сравнению с исходным значением оценивали эндотелийопосредованные вазодилатационные способности артерии. Для этого использовали эхографическую систему ACUSON 128 XP/10 (США). На следующий день больному вводили в прежнем объеме метахолин и внутривенно 5 мл 10% раствора аскорбиновой кислоты. Вновь определяли изменение диаметра и скорости кровотока в артерии. Если при введении аскорбиновой кислоты имело место дополнительное расширение артерии и повышение амплитуды ЭЗВД, то у эндотелиоцитов была сохранена метаболическая устойчивость к окислительному стрессу [4,5].

Продукцию оксида азота определяли по суммарному содержанию нитритов/нитратов в плазме крови с помощью реактива Грисса [3]. Плазменное содержание нитритов/нитратов определяли до и после окклюзионной пробы.

Больные, получавшие в комплексе с сахароснижающей (диабетон МВ) и антигипертензивной терапией (эналаприл и норваск) препарат метаболического плана мексикор (метилэтилпиридинола

сукцинат, ЭкоФармИнвест, Россия) в дозе 6 мг/кг/сут в течение двух недель с последующим переходом на капсулированную форму до одного месяца, составили основную группу ($n=25$). Пациенты, не получавшие дополнительно мексикор, были объединены в контрольную группу ($n=20$). Мексикор инактивирует свободные радикалы и препятствует их образованию, участвует в восстановлении антиоксидантов, усиливает компенсаторную активацию аэробного гликолиза, ингибирует перекисное окисление липидов, модулирует активность мембраносвязанных ферментов (фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы) [2]. В связи с этим, мексикор можно назвать препаратом метаболического плана.

Все статистические процедуры проводили с использованием пакета прикладных программ "STATISTICA 6.0".

У больных клинических групп через 12 недель терапии установлено улучшение функционального состояния эндотелия сосудов. У больных контрольной группы ЭЗВД плечевой артерии при пробе с метахолином увеличивалась с $2,53 \pm 0,54\%$ до $5,91 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$). При этом, величина прироста скорости кровотока изменялась с $34,3 \pm 73,27\%$ до $74,83 \pm 3,25\%$ ($p < 0,05$). У больных основной группы через 12 недель лечения ЭЗВД возрастала в большей степени: с $2,74 \pm 0,1\%$ до $9,23 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$). То есть, была крайне близка к нормальной величине вазодилатации при активации мускариновых рецепторов. Амплитуда прироста ЛСК возрастала практически в 3 раза: с $33,1 \pm 22,39\%$ до $95,9 \pm 13,76\%$ ($p < 0,05$).

Различие в изменении вазодилатационных способностей сосудов у больных двух групп можно объяснить активным изменением метаболической устойчивости эндотелия у пациентов основной группы. Так, сочетание стандартной терапии с антиоксидантом мексикором сопровождалось повышением метаболической устойчивости эндотелия. Это проявлялось в более выраженном приросте диаметра плечевой артерии и линейной скорости кровотока после введения аскорбиновой кислоты у пациентов в основной группе.

У больных двух групп после лечения наблюдалось повышение амплитуды вазодилатационного ответа и при выполнении окклюзионной пробы. У больных контрольной группы ЭЗВД возрастала с $5,87 \pm 0,62\%$ до $8,43 \pm 0,48\%$ ($p < 0,05$), а у пациентов основной группы амплитуды ЭЗВД увеличивалась

в большей мере (с $6,49 \pm 0,39\%$ до $11,24 \pm 0,36\%$). Так, если у пациентов контрольной группы ЭЗВД при окклюзионной пробе возросла, но, по-прежнему, оставалась сниженной, то у больных основной группы после лечения с включением антиоксиданта мексикора произошла нормализация вазодилатационного ответа.

В большей степени выраженная вазодилатационная реакция в ответ на окклюзию у больных основной группы объяснялась более благоприятными изменениями обмена оксида азота. Так, в контрольной группе у больных АГ и СД после лечения исходный уровень нитратов/нитритов в плазме практически достоверно не изменился ($27,21 \pm 0,29$ мкмоль/л до и $25,41 \pm 0,79$ мкмоль/л после лечения), хотя прирост метаболитов азота после лечения происходил с большей амплитудой ($48,82 \pm 2,17\%$ после лечения и $20,64 \pm 1,87\%$ исходно). У больных основной группы исходный уровень нитратов/нитритов после лечения снижался с $28,96 \pm 1,14$ мкмоль/л до $23,73 \pm 1,64$ мкмоль/л, а после пробы амплитуда прироста плазменных нитратов/нитритов была большей после курса лечения.

Итак, у больных АГ и СД назначение корригирующей терапии с включением антиоксиданта метилэтилпиридинола сукцината обеспечивает дополнительный терапевтический эффект, заключающийся в более выраженном увеличении прироста нитратов/нитритов в плазме крови, нормализации вазодилатационных сосудистых реакций при хемо-и механостимуляции эндотелия, повышении метаболической устойчивости эндотелия к

окислительному стрессу. Таким образом, восстановление адекватного дилатационного ответа сосудов в пробе с метахолином и реактивной гиперемией как необходимое звено в цепи эффективного терапевтического воздействия, направленного на снижение сердечно-сосудистого риска, было достигнуто при комбинации стандартной антигипертензивной и сахароснижающей терапии с антиоксидантом мексикором.

Литература

1. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Смагина Л.В. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2 // *Consilium medicum*. – 2004. – Т.10. – No.2. P.89-96.
2. Воронина Т.А. Отечественный препарат нового поколения мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. – М., 2003. 27 с.
3. Guevara I., Iwanejko J., Dembinska-Kiec A. et al. Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction // *Clin. Chim. Acta*. – 1998. – Vol.274. – No.2. P.177-188.
4. Ting H.H., Timimi F.K., Boles K.S. et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol.97. P.22-28.
5. Ting H.H., Timimi F.K., Haley E.A., Roddy M.A. et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in forearm vessels of humans with hypercholesterolemia // *Circulation*. – 1997. – Vol.95. P.2617-2622.

Pharmacotherapeutic correction of metabolic stability of endotheliocytes with patients suffering from arterial hypertension and diabetes

M.K.Lukiantchikov, V.P.Terentiev, A.D.Bugmet, E.V.Kurbatova

Rostov State Medical University, Rostov -on-Don

Key words: arterial hypertension, diabetes, vascular endothelium, antioxidant.

As a result of examination 45 patients suffering from arterial hypertension and diabetes was proved that addition to standart therapy of antioxidant of methylethylpyrinol succinate is accompanied by endothelium function improvement, lowering of oxidizing stress and rising of metabolic stability of endothelium.