Влияние гликвидона на структурно-функциональное состояние сердца у больных сахарным диабетом типа 2

С.Б. Шустов, О.А. Нагибович

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

В настоящее время число больных сахарным диабетом (СД) в мире превысило 100 млн. человек; в России – 8 млн., в С.-Петербурге 110 тыс. человек [3], ежегодно число больных увеличивается на 5-7% [8]. На долю СД типа 2 приходится 75-80% всех больных [2, 9]. Несмотря на большой арсенал средств лечения этих пациентов, больные СД в 2 раза чаще нуждаются в госпитализации, чем население тех же возрастных групп. СД сокращает ожидаемую продолжительность жизни пациентов на 2-12% [7]. Ведущей причиной смертности больных СД типа 2 в России и в мире является инфаркт миокарда и сердечная недостаточность, которые в структуре летальности составляют 56-58% [10]. В этой связи терапия больных СД должна быть направлена на различные звенья патологических процессов, что требует назначения большого количества препаратов. Это приводит, с одной стороны, к неудобству при их приеме, с другой – к большим материальным затратам на их приобретение. Решение этих проблем могло быть найдено при наличии препарата, который обладал бы не только сахароснижающим, но и кардиопротективным действием. Исследование UKPDS [17] показало, что отсутствуют различия между влиянием терапии пероральными сахароснижающими препаратами (хлорпропамидом и глибенкламидом) и частотой развития клинических исходов СД, кроме того, не было получено данных о взаимосвязи между терапией любым из препаратов сульфонилмочевины и развитием сердечно-сосудистых осложнений. Т.е. сахароснижающая терапия не оказывает отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему. Могут ли препараты сульфонилмочевины обладать кардиопротективным действием? Однозначного ответа на этот вопрос сегодня нет. Различные препараты сульфонилмочевины, помимо сахароснижающего, обладают дополнительными свойствами, следовательно, можно полагать, что они по-разному влияют на структуру и функцию миокарда. Перспективным в этом отношении мог бы быть препарат группы сульфонилмочевины – гликвидон. В частности, имеется сообщение о возможности улучшения диастолической функции левого желудочка у больных СД типа 2 на фоне снижения артериального давления при лечении гликвидоном [13].

Целью настоящего исследования явилось сравнение влияния гликвидона и глибенкламида на структурно-функциональное состояние сердца и эндотелия сосудов у больных СД типа 2 с нормоальбуминурией.

Объект исследования и методы

Обследовали 42 больных в возрасте от 40 до 71 года, проходивших лечение в клинике терапии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии. После рандомизации методом последовательных номеров пациенты были распределены на 2 группы. Первая включала 21 больного (12 мужчин и 9 женщин) в возрасте 57,7±1,8 лет с продолжительностью СД 8,7±1,7 лет. Ранее они получали глибенкламид и в целях исследования были переведены на монотерапию гликвидоном в дозе от 30 до 120 мг в сутки. Во второй группе был 21 пациент (15 мужчин и 6 женщин) в возрасте 57,6±1,7 лет с продолжительностью СД 10,6±1,6 лет, которые продолжили получать глибенкламид в дозе от 3,5 до 20 мг в сутки. Пациенты, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, состоянию углеводного и липидного обмена без наличия инфекций мочевыводящих путей. Краткая клинико-лабораторная характеристика обследованных групп представлена в табл. 1.

Всем больным проводили эхокардиографическое исследование. Ультразвуковое исследование почек выполняли на аппарате SONOLINE OMNIA (SIEMENS, Германия) с использованием датчика P 4-2 МГц в M, B и D режимах по общепринятой методике [12]. Состояние левого желудочка оценивали по толщине

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели больных сахарным диабетом типа 2, включенных в исследование и получавших гликвидон или глибенкламид (M±m)

Показатель	Гликвидон (n = 21)	Глибенкламид (n = 21)
Пол, м/ж	12/9	15/6
Возраст, лет	57,7±1,8	57,6±1,7
Длительность СД, лет	8,7+1,7	10,6±1,6
ИМТ, кг/м^2	29,3±0,9	30,4±1,0
АДс, мм рт.ст.	143±5	140±4
АДд, мм рт.ст.	84±3	86±2
HbA1, %	9,0±0,4	9,4±0,4
Гликемия, ммоль/л		
натощак	7,6±0,4	8,1±0,6
через 2 ч после еды	8,6±0,4	9,2±0,6
Холестерин, ммоль/л	5,7±0,3	5,7±0,2
Триглицериды, ммоль/л	2,4±0,7	1,9±0,2
Альбуминурия, мг/л	12,6±4,1	9,2±2,2

межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщине задней стенки (ТЗС) в диастолу, конечному диастолическому (КДР) и конечному систолическому (КСР) переднезадним размерам. Конечный диастолический и конечный систолический объемы вычисляли по методу Teihholz. Измеряли диаметр правого желудочка, переднезадний размер левого предсердия, медиально-латеральный размер правого предсердия. Диастолическую функцию левого желудочка оценивали по значению максимальной скорости быстрого наполнения (Ve), максимальной скорости активного наполнения (Va), соотношению пика быстрого наполнения к пику активного наполнения (Ve/Va) и времени замедления пика быстрого наполнения (T_2) [1]. Систолическую функцию левого желудочка оценивали по значению фракции укорочения (ФУ) и фракции выброса (ФВ).

Общеизвестно, что маркером дисфункции эндотелия (ДЭ) является нарушение синтеза NO. Образование NO происходит из L-аргинина. Известно, что 90% циркулирующего нитрита получается из L-аргинина [15], при низконитритной диете около половины нитрата и нитрита мочи происходит из L-аргинина плазмы [14]. Следовательно, определение в биологических средах относительно стабильных продуктов его окисления – нитритов позволяет судить о нарушении функции эндотелия. Для оценки уровня эндогенного NO мы определяли экскрецию нитритов в утренней порции мочи с помощью реакции Griess. Использовали раствор реактива Griess в 12% уксусной кислоте, дающий в присутствии нитритов пригодную для спектрофотометрического определения красную окраску. К образцам мочи раствор Griess добавляли в соотношении 3:1, инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре, далее проводили спектрофотометрирование при y=538 нм. Концентрацию нитритов в пробах рассчитывали по калибровочной кривой, в качестве которой использовали последовательные разведения 20 мкмоль раствора $NaNO_2$. Результат приводили к величине экскретируемого креатинина и выражали в мкмоль нитритов на 100 мкмоль креатинина.

Креатинин в моче определяли по цветной реакции Яффе методом Поппера. Измерение его концентрации проводили на биохимическом анализаторе SPECTRUM фирмы ABBOT (США). Альбуминурию выявляли методом конкурентного рецепторно-ферментного анализа с заменой антител на рекомбинантный альбуминсвязывающий рецепторный белок стрептококка группы G [4]. Уровень сахара в крови определяли глюкозооксидазным методом. Содержание гликированного гемоглобина (HbA1) определяли ионообменным методом с использованием диагностического набора Biocon (Германия). Нормальный уровень HbA1 при определении данным методом не превышает 8%.

Все больные были обследованы до начала и через 1 и 3 мес после лечения.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы STATGRAPHICS («Manugistic Inc.», США) с использованием методов вариационной статистики и корреляционного анализа. Результаты представлены в виде M±m, где M – средняя величина изучаемого параметра, m – ее средняя ошибка. Оценку достоверности различий средних величин для независимых переменных осуществляли по t-критерию Стьюдента. Различия считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты

Больные 1-й группы, получавшие гликвидон, до начала исследования находились в состоянии субкомпенсации углеводного обмена (уровень HbA1 в среднем составлял 9,0±0,4%). Через 3 мес лечения, несмотря на снижение данного показателя, эти пациенты по-прежнему находились в состоянии субкомпенсации углеводного обмена (HbA1 был равен 8,3±0,3%, $p>0,05$) . Аналогичная закономерность выявлялась при исследовании уровней гликемии этих пациентов. Так, среднее значение глюкозы крови натощак через 1 мес лечения составило 7,4±0,5 ммоль/л ($p>0,05$), а через 3 месяца – 6,8±0,3 ммоль/л ($p>0,05$). Постпрандиальная гликемия снизилась до 8,1±0,5 ммоль/л ($p>0,05$) и 7,8±0,4 ммоль/л ($p>0,05$) соответственно.

У больных 2-й группы, продолживших принимать глибенкламид, исходное состояние метаболического контроля расценивалось как удовлетворительное (уровень HbA1 в среднем по группе составил 9,4±0,4%). На фоне проводимой терапии состояние углеводного обмена у пациентов несколько улучшилось. Так, среднее значение HbA1 за период наблюдения снизилось до 8,7±0,3% ($p>0,05$). Гликемия натощак через 1 мес лечения составила 7,3±0,4 ммоль/л ($p>0,05$), а через 3 мес – 7,1±0,3 ммоль/л ($p>0,05$). Подобная динамика отмечена и для постпрандиальной гликемии – 8,3±0,4 ммоль/л ($p>0,05$) и 8,0±0,5 ммоль/л ($p>0,05$) соответственно.

При изучении динамики систолического артериального давления у пациентов 1-й группы было установлено, что через 1 (140±5 мм рт.ст.) и 3 мес (143±6 мм рт.ст.) лечения глюренормом оно практически не отличалось от исходного значения (143±5 мм рт.ст., $p>0,05$). Средние значения диастолического артериального давления в данной группе на фоне проводимой терапии составили 82±2 мм рт. ст. и 84±2 мм рт. ст. соответственно.

У больных, получавших глибенкламид, систолическое артериальное давление через 1 мес лечения составило 138±4 мм рт. ст., в конце периода наблюдения – 141±2 мм рт. ст., что статистически не отличалось от исходного значения. Уровень диастолического артериального давления составил 81±2 мм рт.ст. и 82±3 мм рт. ст. соответственно.

Установлено, что толщина стенок левого желудочка у больных, получавших гликвидон, исходно, через 1 и 3 мес лечения практически не изменилась (табл. 2). Подобная закономерность прослеживалась и у пациентов, получавших глибенкламид. Средние значения показателей в группах статистически не различались между собой при контрольных обследованиях. Аналогичная динамика была выявлена для конечного диастолического (КДР) и конечного систолического (КСР) размеров левого желудочка (см. табл.2).

Трехмесячная терапия пероральными сахароснижающими препаратами существенно не отразилась на геометрии и других камер сердца – левого и правого предсердий, правого желудочка (см. табл.2).

Преобладание максимальной скорости активного наполнения (Va) над максимальной скоростью быстрого наполнения (Ve) отмечалось в обеих группах исходно (табл. 3) и свидетельствовало о нарушении диастолической функции левого желудочка у большинства больных, включенных в исследование. При индивидуальном анализе исходное наличие диастолической дисфункции, диагностируемое по отношению Ve/Va <1, выявлялась у 66,7% (95% доверительный интервал от 46 до 88%) больных 1-й группы и у 61,9% (95% доверительный интервал от 40 до 80%) больных 2-й группы. Распространение этого нарушения в изучаемых группах достоверно не отличалось.

В 1-й группе Ve увеличилась через месяц (0,706±0,027 с, p>0,05) и была максимально выражена после 3 мес (0,733±0,039 с, p<0,05) терапии гликвидоном. Среднее значение Va в этой группе снизилось до 0,751±0,042 с (p>0,05) и 0,746±0,033 с (p<0,05) соответственно. Во 2-й группе средние значения Ve и Va за период наблюдения практически не менялись (см. табл. 3).

В 1-й группе улучшение диастолической функции, диагностируемое на основании увеличения отношения Ve/Va в конце лечения, наблюдалось у 61,9% (95% доверительный интервал от 40 до 80%), во 2-й группе лишь у 38,1% (95% доверительный интервал от 16 до 60%).

Время замедления пика быстрого наполнения (T_2) у больных изученных групп исходно не отличались (см. табл.3). Не было статистических отличий данного показателя и через 1 мес наблюдения.

Однако через 3 мес лечения T_2 у больных 1-й группы (0,129±0,006 с) стал статистически значимо ниже исходного значения (0,160±0,010 с) и аналогичного показателя во 2-й группе (0,146±0,007 с).

Показатели, отражающие систолическую функцию, исходно не отличались в изученных группах (см. табл. 3). Трехмесячная терапия сахароснижаю-

Таблица 2

Динамика показателей структурных особенностей сердца у больных сахарным диабетом типа 2, получавших гликвидон или глибенкламид (M±m)

Показатель	Гликвидон (n = 21)	Глибенкламид (n = 21)
ТМЖП, мм		
исходно	12,5±0,6	11,7±0,3
через 1 мес	12,9±0,4	12,1±0,2
через 3 мес	12,5±0,5	11,8±0,3
ТЗС, мм		
исходно	11,9±0,4	11,3±0,3
через 1 мес	12,2±0,3	11,9±0,3
через 3 мес	12,0±0,3	11,6±0,2
КДР, мм		
исходно	52,2±1,1	53,1±0,9
через 1 мес	51,3±1,2	52,4±1,0
через 3 мес	52,1±0,9	51,9±0,8
КСР, мм		
исходно	34,8±1,1	36,4±0,9
через 1 мес	34,7±0,8	35,0±0,8
через 3 мес	34,2±0,9	34,6±0,9
Левое предсердие, мм		
исходно	40,5±1,0	38,2±0,6
через 1 мес	40,3±0,8	39,2±0,7
через 3 мес	39,5±0,8	38,8±0,8
Правое предсердие, мм		
исходно	38,6±1,1	38,6±1,1
через 1 мес	37,0±1,3	37,0±1,3
через 3 мес	37,1±1,1	37,1±1,1
Правый желудочек, мм		
исходно	27,0±0,6	27,7±0,8
через 1 мес	27,4±0,4	27,9±0,5
через 3 мес	28,1±0,7	28,5±0,6

Таблица 3

Динамика показателей диастолической и систолической функции левого желудочка больных сахарным диабетом типа 2, получавших гликвидон или глибенкламид (M±m)

Показатель	Гликвидон (n = 21)	Глибенкламид (n = 21)
Ve, м/с		
исходно	0,660±0,029	0,694±0,033
через 1 мес	0,706±0,027	0,702±0,034
через 3 мес	0,733±0,039^	0,673±0,027
Va, м/с		
исходно	0,825±0,038	0,772±0,035
через 1 мес	0,751±0,042	0,755±0,034
через 3 мес	0,746±0,033^	0,770±0,036
Ve/Va		
исходно	0,84±0,06	0,92±0,05
через 1 мес	1,06±0,09	0,94±0,06
через 3 мес	1,03±0,06^	0,95±0,06
T_2, с		
исходно	0,160±0,010	0,163±0,012
через 1 мес	0,154±0,009	0,149±0,009
через 3 мес	0,129±0,006^*	0,146±0,007
ФУ, %		
исходно	33,6±0,9	32,1±0,8
через 1 мес	32,8±0,5	33,1±0,8
через 3 мес	34,1±0,7	33,8±0,7
ФВ, %		
исходно	61,8±1,4	59,9±1,1
через 1 мес	61,5±0,6	61,2±1,1
через 3 мес	63,1±1,0	62,2±1,3

^ – достоверность отличия с исходным значением (p<0,05);
* – достоверность отличия с группой сравнения (p<0,05).

щими препаратами существенно не отразилась на фракции укорочения и фракции выброса левого желудочка в обеих группах.

При проведении корреляционного анализа во всей выборке была установлена прямая зависимость между уровнем гликемии натощак и максимальной скоростью активного наполнения (Va) левого желудочка (r=0,43, p<0,05). В то же время была выявлена обратная зависимость между базальным уровнем глюкозы крови и максимальной скоростью быстрого наполнения (Ve) левого желудочка (r=-0,21, p<0,05) и отношением Ve/Va (r=-0,47, p<0,05). Значение Va находилось в прямой зависимости от уровня гликированного гемоглобина (r=0,39, p<0,05). Между уровнем систолического артериального давления и Va была установлена прямая зависимость (r=0,40, p<0,05) и обратная зависимость с Ve (r=-0,24, p<0,05) и отношением Ve/Va (r=-0,39, p<0,05). Уровень диастолического артериального давления коррелировал с Va (r=0,39, p<0,05) и отношением Ve/Va (r=-0,38, p<0,05).

В процессе лечения пероральными сахароснижающими препаратами оценивали динамику альбуминурии. Из представленных данных (табл. 4) видно, что за период наблюдения обеих групп альбуминурия находились в норме.

Экскреция нитритов с мочой у больных обеих групп исходно статистически значимо не отличались. В дальнейшем, в 1-й группе значение изучаемого показателя снижалось и к концу исследования стало значимо ниже исходного уровня и аналогичного показателя в группе сравнения (табл .4). В то же самое время во 2-й группе значения изучаемого показателя за период наблюдения практически не изменилось.

Таблица 4

Динамика экскреции нитритов и альбумина мочи у больных сахарным диабетом типа 2, получавших гликвидон или глибенкламид (M±m)

Показатель	гликвидон (n = 21)	глибенкламид (n = 21)
Альбуминурия, мг/л		
исходно	12,6±4,1	9,2±2,2
через 1 мес	8,3±2,1	13,3±3,7
через 3 мес	12,1±2,4	7,8±1,8
Нитриты, мкмоль на 100 мкмоль креатинина		
исходно	0,046±0,014	0,035±0,010
через 1 мес	0,044±0,018	0,032±0,011
через 3 мес	0,025±0,006^*	0,038±0,013

^ – достоверность отличия с исходным значением (p<0,05);
* – достоверность отличия с группой сравнения (p<0,05).

Обсуждение

В отсутствие диабетической нефропатии кардиальные нарушения у больных СД типа 2 представлены нарушением диастолической функции левого желудочка. Диастолическая дисфункция часто наблюдается у данной категории пациентов. Наши данные согласуются с мнением других авторов, которые выявляли это нарушение более чем у половины больных СД с нормальной систолической функцией левого желудочка [16]. Диастолическая дисфункция проявляется замедлением фазы пассивного наполнения левого желудочка и перераспределением трансмитрального кровотока в пользу фазы активного наполнения. Представленные данные указывают на повышение жесткости и ригидности миокарда у больных СД с нормоальбуминурией. Диастолическая функция ухудшается при декомпенсации сахарного диабета и наличии артериальной гипертензии. Терапия гликвидоном приводила к нормализации показателей, отражающих диастолическую функцию левого желудочка. Возможно, это связано с лучшей компенсацией углеводного обмена и нормализацией артериального давления у больных 1-й группы. Однако терапия и гликвидоном, и глибенкламидом в равной мере обеспечивала снижение гликемии натощак и после еды у наших пациентов. Уровень же артериального давления за период наблюдения практически не изменился в обеих группах. Это позволяет предположить, что благоприятное действие на функцию миокарда оказывал сам препарат. Известно, что гликвидон нормализует адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов и улучшает микроциркуляцию [5], положительно влияет на липидный обмен [6]. Полученные нами данные свидетельствуют, что одним из возможных механизмов кардиопротективного действия гликвидона может являться улучшение функции эндотелия сосудов, оцененное по снижению уровня стабильного метаболита NO в моче. Это согласуется с результатами М.В. Шестаковой и соавт. (1996), продемонстрировавшими снижение продукции антагониста NO сосудосуживающего фактора – тромбоксана A_2 на фоне терапии гликвидоном.

Таким образом, терапия пероральными сахароснижающими препаратами не влияет на структуру сердца и систолическую функцию левого желудочка. Состояние диастолической функции левого желудочка зависит от вида проводимого лечения. Трехмесячная терапия глибенкламидом не оказывает на нее какого-либо заметного влияния. Напротив, терапия гликвидоном за тот же период приводит к ее улучшению, вероятно, за счет нормализации функции эндотелия сосудов.

Выводы

1. У больных СД типа 2 с нормоальбуминурией более чем в 60% случаев выявлено нарушение диастолической функции левого желудочка, проявляющееся замедлением фазы пассивного наполнения левого желудочка и перераспределением трансмитрального кровотока в пользу фазы активного наполнения.

2. Пациентам с диастолической дисфункцией сердца целесообразно проведение сахароснижающей терапии гликвидоном в целях коррекции миокардиальных нарушений.

Литература

1. Алехин М.Н., Седов В.П. Допплерэхокардиография.- М.: Б.и.- 1996.- 80 с.
2. Балаболкин М.И. Сахарный диабет.- М.:Медицина, 1994.-384с.
3. Богданович В.Л. Сахарный диабет (лечение и профилактика).- Нижний Новгород: НГМА, 1997.- 196 с.
4. Гупалова Т.В., Орлова С.Н., Палагнюк В.Г., Волчек Н.А., Кузьмина М.С., Тотолян А.А. // Клин. лаб. диагностика.-1997.- N2.- С.14-16.
5. Кахновский И.В., Корлева Т.В., Захарченко В.Н., Ларионов С.Н. // Пробл. эндокринологии.- 1993.- Т.39, N2.- С.7-9.
6. Каширина Е.П., Брызгалина С.М., Балаболкин М.И., Клиценко О.А. // Сахарный диабет.- 1999.- N3.- С.36-39.
7. Мазовецкий А.Г., Великов В.К. // Сахарный диабет.- М.: Медицина, 1987.- 285 с.
8. Осложнения сахарного диабета (клиника, диагностика, лечение, профилактика) /Эндокринологический научный центр Российской Академии медицинских наук. Под ред. акад. РАМН Дедова И.И. М.: 1995.- 43с.
9. Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В., Болотская Л.Л. // Сахарный диабет.- 2002.- N.1 (14)- С.28-31.
10. Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Дедов И.И. // Сахарный диабет.- 2001.- N.3 (12)- С.2-6.
11. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Уханова Т.Ю. и др. // Пробл. эндокринологии.- 1996.- Т.42, N2.- С.8а-11.
12. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография.- М.: Мир.- 1993.- 347с.
13. Шустов С.Б., Ромашевский Б.В. // Пробл. эндокринологии.- 1998.- Т.44, N1.- С.15-19.
14. Castillo L., Beaumier L., Ajami A.M., Young V.R. // Proc Natl Acad Sci USA.- 1996.- Vol.93.- P.11460_11465.
15. Rhodes P., Leone A.M., Francis P.L., Struthers A.D., Moncada S., Rhodes P.M. // Biochem Biophys Res Commun.- 1995.- Vol.209.- P.590_596.
16. Salman S., Salman F., Davuto_lu M., Kantarci G, Saargin M., Sengul A.M., Erhan N. // Diabetologia.- 1997.- Vol.40, Suppl. 1.- P.A457.
17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet.- 1998.- Vol.352.- P.837-853.