

doi: 10.17116/jnevro201611621?-

Оптимизация липидснижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа

Л.А. ШЕПАНКЕВИЧ*, Ю.А. НИКОЛАЕВ, Н.А. ДОЛГОВА

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины», Новосибирск

Optimization of hypolipidemic therapy in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus

L.A. SHEPANKEVICH, YU.A. NIKOLAEV, N.A. DOLGOVA

Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk

Цель исследования — определение эффективности терапии мексидолом для оптимизации вторичной профилактики сосудистых событий посредством воздействия на показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и липидного спектра крови у пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ), на фоне сахарного диабета 2-го типа (СД2). **Материал и методы.** Проводили исследование содержания общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов в сыворотке крови; определяли концентрации 4-пластиночного фактора (4ПФ), β -тромбоглобулина (β ТГ) и фактора Виллебранда у 68 пациентов с ИИ и СД2. Проведен динамический контроль исследуемых показателей (1-е, 21-е сутки, 3-й и 6-й месяцы от начала ИИ) на фоне терапии мексидолом. **Результаты и заключение.** Продолжительная терапия мексидолом предоставляет дополнительные возможности для нормализации липидного спектра крови и оптимизации вторичной профилактики сосудистых событий у пациентов с ИИ и СД2.

Ключевые слова: ишемический инсульт, сахарный диабет 2-го типа, коморбидность, липиды, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, мексидол.

Objectives. Evaluation of effectiveness of Mexidol in optimization of hypolipidemic therapy in ischemic stroke and diabetes mellitus patients. **Material and methods.** Authors analyzed the indicators of lipid status: total cholesterol, low-density lipoproteins, high density lipoproteins, triglycerides and concentration of platelet factor-4, β -tomboglobulin, von Willebrand factor in 68 patients with acute ischemic stroke and diabetes mellitus. Authors investigate the dynamics of these parameters (1st, 21st, 3-d and 6th month after onset stroke) depending on timing and dose of Mexidol. **Results.** Long time therapy of Mexidol may optimize of hypolipidemic therapy in ischemic stroke and diabetes mellitus patients.

Keywords: ischemic stroke, diabetes mellitus, comorbidity, lipids, hemostasis, mexidol.

Инсульт представляет собой не отдельное обособленное заболевание, а является следствием состояний или заболеваний прогрессирующего общего или локального поражения сосудистой системы. Подавляющее большинство острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) развивается по ишемическому типу. Доля ишемического инсульта (ИИ) составляет до 70—85% [1].

У больных с ИИ обычно обнаруживают общее сосудистое заболевание, связанное с прогрессированием атеросклеротического процесса, артериальной гипертензией, заболеваниями сердца (ишемическая болезнь сердца, клапанные пороки, нарушения ритма), сахарным диабетом (СД) и другими формами патологии сосудов [2].

Данные российских и зарубежных исследователей показывают, что наличие СД 2-го типа (СД2) повышает вероятность повторных инсультов в ближайшие 10 лет, увеличивает проявления функциональных изменений у больных с уже развившимся ИИ. Гипергликемия, инсули-

норезистентность и сопутствующая ей гиперинсулинемия при СД2 служат основными механизмами, приводящими к ускорению процессов повреждения сосудистой стенки, атерогенеза, тромбофилическим состояниям, способствующим высокой летальности от сердечно-сосудистых осложнений [3].

В условиях состояния хронической гипергликемии происходит гликолизирование многих белков и биологически активных субстратов в организме, включая холестерин (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), которые проявляют повышенную чувствительность к влиянию продуктов, образующихся в результате окислительного стресса (свободных радикалов), развивающегося в условиях СД2, и приобретают более агрессивные атерогенные свойства [4].

Характерными проявлениями нарушения липидного обмена при СД2 являются увеличение концентрации триглицеридов (ТГ), увеличение доли «малых, плотных» или

атерогенных ЛПНП, уменьшение показателей антиатерогенной фракции — липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Эти нарушения при СД2 играют значимую роль в проявлении заболевания и особенностях его течения, развитии макрососудистых осложнений. Изучение обмена липидов играет важную роль в диагностике атеросклероза и его осложнений у коморбидных больных с ИИ и СД2 [5].

В настоящее время разработаны мероприятия по вторичной профилактике сосудистых событий у пациентов, перенесших инсульт, проведены широкомасштабные клинические исследования, показавшие целесообразность и эффективность антитромботической, гиполипидемической, антигипертензивной терапии. Однако, как показывают данные статистики, несмотря на проводимые профилактические мероприятия, уровень повторных ИИ остается высоким [6, 7].

В связи с вышеизложенным сохраняется актуальность поиска терапевтических мероприятий, способствующих оптимизации вторичной профилактики инсульта. Перспективным в этом отношении является применение препарата мексидол, противоишемическое действие которого обусловлено его антигипоксантичным, антиоксидантным и мембраностабилизирующими свойствами. Известно, что при применении мексидола улучшаются реологические свойства крови и антиагрегационная способность тромбоцитов [8]. Предполагается, что мексидол также оказывает влияние на показатели липидного спектра.

Цель исследования — изучение влияния мексидола на показатели тромбоцитарного гемостаза, эндотелиальной функции и липидного спектра у пациентов, в остром и раннем восстановительном периодах ИИ, развившегося на фоне СД2 в зависимости от продолжительности терапии.

Материал и методы

Было проведено проспективное наблюдательное исследование 68 пациентов с ИИ и СД2. Критериями включения пациентов в исследование служили впервые развившийся ИИ атеротромботического генеза в системе внутренней сонной артерии, наличие у пациента СД2, диагностированного до развития ОНМК. Верификация ИИ проводилась методами компьютерной томографии головного мозга с использованием мультиспирального компьютерного томографа Siemens Emotion 16. Обязательным условием было подписание пациентом или его доверенным лицом информированного согласия.

Больные с ИИ и СД2 (68 человек) методом случайной выборки были разделены на две группы. 1-ю группу составили 36 человек, 16 женщин (средний возраст — $60,3 \pm 2,4$ года) и 20 мужчин (средний возраст — $58,5 \pm 2,8$ года), у которых продолжительность терапии мексидолом составила в среднем 2 мес от развития ИИ. Мексидол назначали с 1-х суток ИИ — по 1000 мг/сут внутривенно капельно ежедневно в течение 15 дней, затем по 375 мг/сут перорально в течение 45 дней. 2-ю группу составили 32 человека, 17 женщин (средний возраст — $61,6 \pm 1,8$ года) и 15 мужчин (средний возраст — $60,2 \pm 3,1$ года), которым исследуемый препарат назначался непрерывно в течение 6 мес. Мексидол назначали с 1-х суток ИИ — по 1000 мг/сут внутривенно капельно ежедневно в течение 15 дней,

затем по 750 мг/сут перорально в среднем в течение 165 дней (5,5 мес).

Также была сформирована группа сравнения для контроля лабораторных показателей. Пациентов группы сравнения включали в исследование по принципу «подбирания пар», т.е. они были сопоставимы по диагнозу, возрасту, полу, степени нарушения неврологических функций, уровню выраженности нарушений бытовой адаптации, психоэмоциональному состоянию, а также по используемым видам и методам лечения.

Всем пациентам в острейшем периоде ИИ проводилась терапия согласно текущим медико-экономическим стандартам, а также лечение основных сосудистых заболеваний, вторичная профилактика инсульта (антитромботическая, антигипертензивная, гиполипидемическая и сахароснижающая терапия). Оценка неврологических нарушений, лабораторных показателей, включающих параметры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, реологии крови и липидного спектра, проводилась на 1-е, 21-е сутки, а также через 3 и 6 мес от развития ИИ.

Оценка молекулярных маркеров активации тромбоцитов проводилась путем определения пластиночного фактора-4 (4ПФ) и β -тромбоглобулина (β ТГ) ELISA-методом (наборы фирмы «Stago», Франция) ASSERACHROM PF4, β ТГ). Определение активности фактора Виллебранда (ФВ) осуществлялось иммуноферментным методом (наборы ASSERACHROM vWF — «Stago», Франция).

Биохимическое исследование проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе. Определение липидов в сыворотке крови осуществлялось ферментативным колориметрическим методом (реактивы «Boehringer Mannheim», Германия). Расчет коэффициента атерогенности (КА) проводили по формуле $КА = (ХС\text{ общ.} - ХС\text{ ЛПВП}) / ХС\text{ ЛПВП}$.

Статистическая обработка данных проводилась с применением компьютерной программы SPSS 11.5 for Windows.

Результаты и обсуждение

Статистически значимое снижение атерогенных фракций липидных показателей стало появляться в обеих группах к 3-му месяцу наблюдения. В 1-й группе за весь период наблюдения уровень ХС ЛПНП так и не достиг целевого значения, хотя и прослеживалась тенденция к снижению ХС, ЛПНП, ТГ. За весь период наблюдения (6 мес) в обеих группах больных, принимающих мексидол, произошло снижение ХС ЛПНП на 46,4 и 50,2% соответственно. Оставались на предельно допустимом уровне ТГ (табл. 1).

Результаты проведенного исследования выявили особенности влияния мексидола у пациентов с ИИ и СД2 на изменения липидных показателей. Было отмечено, что пациенты с СД2, перенесшие ИИ и принимающие препараты, входящие в схему стандартной вторичной профилактики инсульта, в том числе и статины, получают дополнительные преимущества от длительной непрерывной терапии мексидолом по влиянию на липидные показатели.

Был проведен анализ изменений реологических показателей у больных с ИИ и СД2. Оценивали эффективность влияния мексидола на показатели реологии в зави-

Таблица 1. Динамика показателей липидного спектра у больных 1-й и 2-й групп

Период наблюдения	Общий ХС, моль/л		ХС ЛПНП, ммоль/л		ТГ, ммоль/л		ХС ЛПВП, ммоль/л		КА	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
1-е сутки	6,09±0,17	6,61±0,11	3,69±0,12	3,57±0,12	2,42±0,13	2,72±0,16	0,92±0,13	1,01±0,04	5,62±0,34	5,44±0,34
21-е сутки	5,48±0,12	5,32±0,22	3,11±0,09	2,53±0,32	2,12±0,13	2,01±0,11	1,02±0,07	1,05±0,15	4,37±0,09	4,32±0,21
Через 3 мес	4,91±0,12*	4,51±0,18*	2,87±0,11*	2,31±0,10*	2,01±0,07	1,81±0,13*	0,96±0,06	1,42±0,21	3,16±0,16*	2,17±0,10*
Через 6 мес	4,68±0,13*	4,23±0,12*	1,98±0,13*	1,68±0,06*	1,97±0,04*	1,11±0,12*	1,01±0,11*	1,68±0,13*	3,63±0,11*	1,52±0,09*

Примечание. * — различия достоверны на уровне $p < 0,05$ по сравнению с 1-ми сутками.

Таблица 2. Динамика реологических показателей у больных ИИ и СД2 на фоне терапии мексидолом в зависимости от дозы и длительности курса

Период наблюдения	Тр ($\cdot 10^9$ /л)	АДФ-АТ, %	4ПФ, Ед/мл	βТГ, нг/мл	ФВ, %
1-е сутки					
1-я группа	221±3	83,4±1,1	9,3±0,2	58,8±2,9	138±6
2-я группа	223±6	79,9±2,1	9,1±0,6	61,3±1,8	141±4
21-е сутки					
1-я группа	236±6	58,3±3,2	8,1±0,4	48,7±2,1	142±4
2-я группа	229±6	60,1±1,9	7,9±0,4	46,9±2,4	142±3
3 мес					
1-я группа	279±4	42,3±1,2	7,9±0,3	42,7±3,0	118±8
2-я группа	286±3	25,3±1,1**	6,3±0,2*	31,9±2,1**	103±2**
6 мес					
1-я группа	299±3	49,6±2,1	8,1±0,4	43,3±2,2	121±3
2-я группа	309±3	22,3±1,9*	6,0±0,3**	31,4±2,3**	104±4*

Примечание. * — $p < 0,05$ — по сравнению с 1-й группой; ** — $p < 0,01$ — по сравнению с 1-й группой.

симости от назначаемой дозы и длительности лечения (табл. 2).

При анализе полученных данных выявлено, что на протяжении первых 3 нед наблюдения не отмечалось каких-либо различий в исследуемых показателях. Однако к 3-му месяцу наметились различия в показателе АДФ-АТ, который значимо снизился у больных 2-й группы, продолжающей принимать мексидол. Причем эта разница сохранялась до конца периода исследования. Через 3 мес отмечено значимое снижение во 2-й группе концентрации 4ПФ и βТГ, такая же ситуация прослеживалась и с активностью ФВ, которая к 3-му месяцу стала значимо ниже во 2-й группе. К 6-му месяцу во 2-й группе продолжала прослеживаться нормализация показателей реологии, тогда как в 1-й группе, принимающей препараты, входящие в схему стандартной вторичной профилактики инсульта, отмечалось некоторое их повышение по сравнению с предыдущим периодом наблюдения.

Таким образом, отмечено позитивное влияние мексидола на реологические показатели больных с ИИ и СД2, наиболее значимое к 3-му месяцу лечения. Более выраженное снижение признаков эндотелиальной дисфункции и активации тромбоцитов у больных, принимавших мексидол непрерывно в течение 6 мес и в большей дозе, позволяет рекомендовать препарат для оптимизации вторичной профилактики инсульта.

Известно, что ИИ у пациентов с СД2 характеризуется выраженным протромботическим состоянием, обусловленным нарушением функции тромбоцитов и изменения-

ми эндотелия сосудистой стенки. Эти нарушения способствуют более выраженному повреждению вещества головного мозга, ухудшая клиническую картину ИИ и препятствуя восстановлению нарушенных функций. По всей видимости, такая динамика является естественной для всего хода событий, которые реализуются при развитии ИИ на фоне сопутствующих нарушений углеводного обмена [9, 10]. Результаты нашего наблюдения показывают, что применение мексидола в течение 6 мес и в дозе 750 мг/сут при пероральном приеме способствовало более эффективному влиянию на показатели тромбоцитарного гемостаза, уменьшению признаков эндотелиальной дисфункции и коррекции параметров липидного спектра.

Результаты проведенного исследования убедительно демонстрируют целесообразность применения мексидола в остром и раннем восстановительном периодах ИИ у больных СД2. Показано позитивное влияние мексидола на показатели липидного обмена и гемангиокорректорное влияние терапии мексидолом на реологические показатели крови у больных с ИИ и СД2. Отмечена большая эффективность мексидола при длительной непрерывной терапии в течение 6 мес в дозе при пероральном приеме 750 мг/сут. Учитывая большое разнообразие лекарственных препаратов, применяемых в дополнение к общей схеме вторичной профилактики инсульта, и отсутствие единого мнения исследователей в отношении их эффективности и целесообразности применения, дальнейшие исследования эффектов мексидола представляются весьма интересными и чрезвычайно важными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goldstein L.B. Lipids in high-risk patients presenting with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2014;45(11):3180-3181. doi:10.1161/strokeaha.114.007436.
2. Tuttolomondo A. Relationship between diabetes and ischemic stroke: analysis of diabetes-related risk factors for stroke and of specific patterns of stroke associated with diabetes mellitus. *J Diabetes Metab*. 2015;06(05):544-551. doi:10.4172/2155-6156.1000544.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*. 2015;18(3):5-23. doi: 10.14341/DM201535-22.
4. Howangyin KY, Silvestre J-S. diabetes mellitus and ischemic diseases: molecular mechanisms of vascular repair dysfunction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014;34(6):1126-1135. doi:10.1161/atvbaha.114.303090.
5. Танашян М.М., Щепанкевич Л.А., Орлов С.В., Теленкова Н.Г., Шабалина А.А., Костырева М.В. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014;3:14-20.
6. Volonghi I. Secondary prevention of ischaemic stroke. *World Journal of Neurology*. 2013;3(4):97. doi:10.5316/wjcn.v3.i4.97.
7. Щепанкевич Л.А., Вострикова Е.В., Пилипенко П.И. Новая форма ацетилсалициловой кислоты во вторичной профилактике инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(4):92-94.
8. Воронина Т.А. *Отечественный препарат нового поколения мексидол, основные эффекты, механизм действия, применение*. М.: Медиа Сфера; 2003.
9. Ketete M, Cherqaoui R, Maqbool AR, Kwagyan J, Xu S, Randall OS. Endothelial dysfunction: The contribution of diabetes mellitus to the risk factor burden in a high risk population. *JBiSE*. 2013;06(06):593-597. doi:10.4236/jbise.2013.66075.
10. Щепанкевич Л.А., Вострикова Е.В., Пилипенко П.И., Ярмошук А.В., Ахундова Л.Э., Мясникова Н.Г., Федорова К.О., Кононова Е.А. Эндотелиальная дисфункция при ишемическом инсульте, развившемся на фоне сахарного диабета. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111:12(2):28-30.