

Коррекция кардиоваскулярных расстройств у больных сахарным диабетом с сопутствующей депрессивной симптоматикой

М.И.Колядич, И.И.Шапошник

**Кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом введения в клиническую медицину
ГБОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Минздрава РФ**

Резюме. Проведено исследование влияния мексидола и α -липоевой кислоты (α -ЛК) на выраженность кардиоваскулярных расстройств и сопутствующие нарушения аффективного статуса у больных сахарным диабетом. Установлено, что 14-дневное применение мексидола (300 мг/сут) и α -ЛК (600 мг/сут) оказало позитивное влияние на динамику депрессивного чувства вины, связанное с равновыраженным уменьшением длительности интервала QT_n . Кроме того, мексидол снижал склонность пациентов к постуральной гипотензии, а α -ЛК корректировала проявления диастолической дисфункции миокарда, способствовала нормализации транспульмонального кровотока и уменьшала гликемию в одной из точек суточного профиля (на 13.00).

Ключевые слова: сахарный диабет, депрессия, диастолическая дисфункция миокарда, давление в легочной артерии, кардиоваскулярная автономная дисфункция, интервал QT , мексидол, α -ЛК.

Correction of cardiovascular disorders in diabetic patients with depressive symptoms

M.I.Kolyadich, I.I.Shaposhnik
Chelyabinsk state medical academy

Summary. We studied the influence of mexidol and α -lipoic acid on cardiovascular and affective disorders' severity in patients with diabetes. 14-day administration of mexidol (300 mg/day) and α -lipoic acid (600 mg/day) had a positive impact on depressive guilt dynamics in association with a decrease in QTn-interval duration. Moreover, mexidol decreased patients' propensity to postural hypotension, and α -lipoic acid corrected myocardial diastolic function, pulmonary blood flow and circadian glycemia.
Key words: diabetes mellitus, depression, diastolic myocardial dysfunction, pulmonary artery pressure, cardiovascular autonomic dysfunction, QT-interval, mexidol, α -lipoic acid.

Сведения об авторах

Колядич Мария Ильинична – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом введения в клиническую медицину ГБОУ ВПО ЧелГМА. E-mail: volchegorsky@gmail.com

Шапошник Игорь Иосифович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом введения в клиническую медицину ГБОУ ВПО ЧелГМА. E-mail: shaposhnik@yandex.ru

Сахарный диабет (СД) относится к наиболее распространенным хроническим неинфекционным заболеваниям и характеризуется угрожающей тенденцией к непрерывному увеличению числа больных [1]. Медико-социальная значимость проблемы СД обусловлена прогрессивным течением этого заболевания и неизбежным развитием его поздних осложнений [2]. К числу наиболее часто встречающихся поздних осложнений СД относятся диабетические нейро- и ангиопатии, которые тесно связаны с поражениями сердечно-сосудистой системы (ССС), особенно при СД типа 2 (СД 2) [3]. Известно, что формирование и дальнейшее прогрессирование поздних осложнений СД закономерно влечет за собой появление аффективных расстройств [4], которые, в свою очередь, усугубляют тяжесть и увеличивают темп развития сердечно-сосудистых поражений [5]. В то же время коррекция аффективного статуса пациентов с помощью антидепрессантов несет в себе потенциальную угрозу усугубления сердечно-сосудистых расстройств, а также метаболической декомпенсации СД у данной категории больных [5]. Более того, лекарственные средства (ЛС), широко применяемые для лечения сердечно-сосудистых осложнений СД (β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, статины), способствуют развитию депрессивных расстройств [5]. Приведенные факты свидетельствуют о необходимости изыскания новых подходов к эффективной коррекции сердечно-сосудистых осложнений у больных СД с сопутствующей депрессивной симптоматикой. Универсальным механизмом терапевтического действия данных ЛС является их угнетающее влияние на процессы свободнорадикального (перекисного) окисления липидов (ПОЛ) [6–8]. Помимо своей метаболической безопасности в условиях СД [6], препараты антиоксидантного действия позволяют осуществлять коррекцию поздних нейропатических осложнений этого заболевания [3] и уменьшать тяжесть сопутствующих ему аффективных расстройств [6].

Материалы и методы

Выполнено краткосрочное проспективное плацебо-контролируемое простое «слепое» рандомизированное исследование влияния мексидола (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината) и α -ЛК на выраженность сердечно-сосудистых расстройств и динамику депрессивной симптоматики у больных СД. Для исследования отобраны 88 больных СД 1 и СД 2, поступивших в эндокринологические отделения городских клинических больниц №1 и №9 г. Челябинска, а также центра «Диабетическая стопа» клиники ЧелГМА для планового профилактического лечения в соответствии с действующим федеральным стандартом [9]. Критериями исключения являлись беременность, острые осложнения СД, острые инфекционные заболевания, острый коронарный синдром, острые нарушения церебрального кровообращения, ишемическая форма синдрома диабетической стопы, диабетическая нефропатия III–IV стадии, лечение препаратами ацетилцистеина, аллилтиамина и токоферола. Организация работы основывалась на положениях Хельсинской декларации. От всех больных получено информированное согласие на участие в исследовании.

С помощью процедуры динамической (альтернативной) рандомизации [10] больные были разделены на 3 группы, сопоставимые по полу, возрасту, типу СД, длительности его течения и проводимой базисной терапии. Больным 1-й группы (n=26) дополнительно проводили ежедневное внутривенное капельное введение 200 мл поляризующей смеси (10 мл 4% раствора хлористого калия, 10 мл панангина и 4 единицы инсулина в 200 мл 5% раствора глюкозы). Данное воздействие рассматривалось как активная плацебо-терапия [11]. Больные 2-й группы (n=31) ежедневно получали внутривенные капельные инфузии 300 мг мексидола (ООО «НПК Фармасофт») в 200 мл 0,9% хлорида натрия. Больным 3-й группы (n=31) тем же путем ежедневно вводили 600 мг α -ЛК (Берлитион® 300 ЕД, Berlin-Chemie AG/Menarini Group, Германия), разведенной в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Длительность инфузионной терапии во всех группах составила 14 дней.

Оценку выраженности депрессии и ее отдельных симптомов, метаболических показателей компенсации СД, липидемии и состояния системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» (ПОЛ–АОЗ), вегетологического статуса и структурно-функциональных характеристик сердечной дея-

Анализ сопоставимости включенных в исследование групп больных СД

Показатель	Активная плацебо-терапия (n=26)	Мексидол (n=31)	α -ЛК (n=31)	p
Возраст, лет	59,4 $\pm$ 1,5	55,4 $\pm$ 2,3	56,4 $\pm$ 2,3	0,570
Пол (м/ж)	13/13	9/22	10/21	0,210
СД типа 1/СД типа 2	10/16	7/24	10/21	0,420
Длительность течения СД, лет	12,3 $\pm$ 1,5	12,5 $\pm$ 1,3	14,6 $\pm$ 1,7	0,640
ОДБ, баллы	15,7 $\pm$ 1,5	16,7 $\pm$ 1,3	18,4 $\pm$ 1,8	0,600

Примечание. Показатели ОДБ, возраста пациентов и длительности течения СД представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$), межгрупповые сопоставления проведены с использованием критерия Краскела–Уоллиса; все остальные показатели представлены количеством больных, у которых был выявлен признак, обозначенный в соответствующей строке таблицы; межгрупповые сопоставления проведены с использованием критерия χ^2 Пирсона.

тельности проводили за 1 день до начала лечения и по истечении 14 дней.

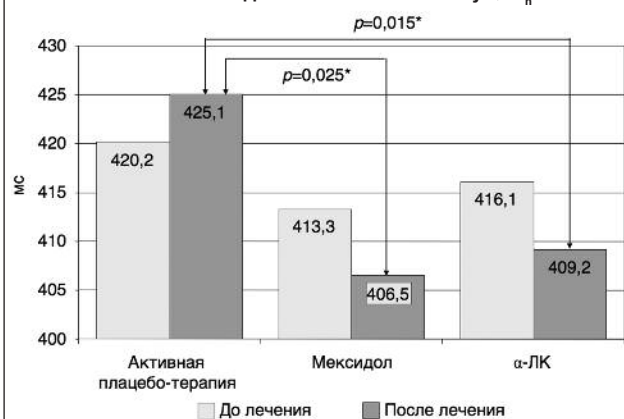
Динамический анализ депрессивного состояния основывался на применении опросника депрессии Бека (ОДБ) с отдельной регистрацией выраженности 21 категории симптомов и жалоб, наиболее значимых для клинической характеристики депрессии [12].

Анализ выраженности кардиоваскулярных расстройств включал в себя изучение структурно-функциональных характеристик сердца и вегетологического статуса пациентов. Структурно-функциональные показатели деятельности сердца регистрировались с помощью электрокардиографии (ЭКГ) – количественная оценка параметров ЭКГ производилась во II стандартном отведении – и эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования с измерениями в двумерном и М-режимах из левого парастерального и верхушечного доступов.

Состояние вегетативной регуляции CCC оценивали в соответствии с рекомендациями согласительного консенсуса конференции в г. Сан-Антонио (США, 1992) [13]. О выраженности парасимпатических (вагусных) влияний на сердце судили по вариабельности сердечного ритма при выполнении пробы с заданным ритмом дыхания (6 дыханий в минуту). Результат выражали в виде отношения наибольшего значения интервала R–R на выдохе к его наименьшей величине на вдохе (E/I). Кроме того, оценивали вариабельность сердечного ритма сразу после активного перехода из горизонтального в вертикальное положение тела. Результат выражали в виде соотношения длительности 30 и 15-го интервалов R–R (отношение 30/15). Для квантификации парасимпатического компонента кардиоваскулярной автономной дисфункции использовали порядковую шкалу G.Jermendy и соавт. (1991 г.), в соответствии с которой нормальные показатели E/I ($\geq 1,21$), 30/15 ($\geq 1,04$) оценивали 0 баллов, пограничные значения E/I (1,10–1,20), 30/15 (1,00–1,03) – 1 баллом, а патологические величины E/I ($< 1,10$) и 30/15 ($< 1,00$) – 2 баллами [14]. Аналогичный подход применялся для квантификации симпатического компонента кардиоваскулярной автономной дисфункции, о выраженности которого судили по снижению систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в течение 3 мин после перехода в вертикальное положение тела при проведении пробы Шеллонга. Постуральное падение САД и ДАД менее чем на 10 мм рт. ст. оценивали 0 баллов, пограничное снижение САД (10–29 мм рт. ст.) – 1 баллом, проявления ортостатической гипотензии по уменьшению САД ≥ 30 мм рт. ст. или ДАД ≥ 10 мм рт. ст. – 2 баллами [15]. Одновременное снижение САД и ДАД до уровня гипотензии оценивали 4 баллами.

Степень метаболической компенсации СД оценивали по содержанию гликозилированного гемогло-

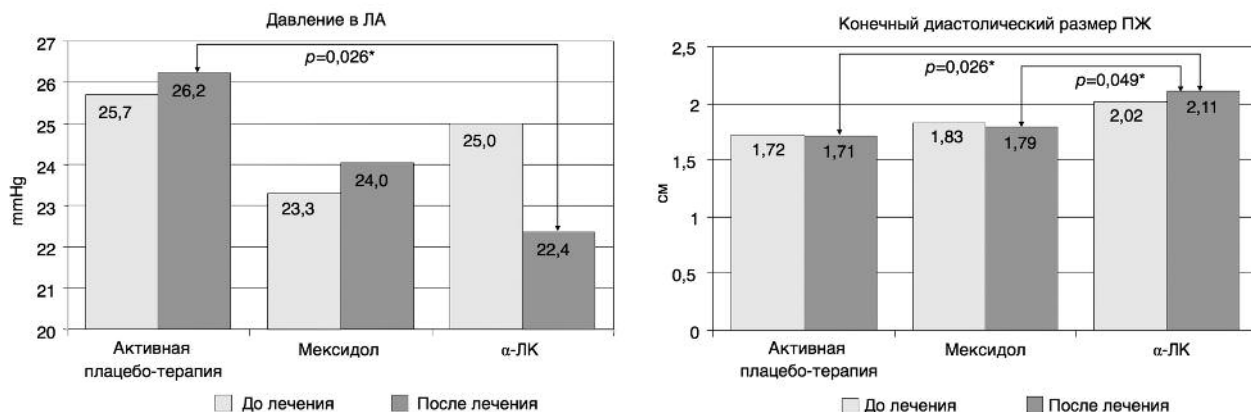
Рис. 1. Влияние мексидола и α -ЛК на величину Q–T_n.



Примечание. Группы не различались по исходным значениям показателей ($p=0,498$; критерий Краскела–Уоллиса); *характер межгрупповых различий на заключительном этапе исследования уточнялся с помощью U-критерия Манна–Уитни.

бина (HbA_{1c}) [16], а также по показателям суточного профиля гликемии с регистрацией сахара крови в 8.00, 11.00, 13.00, 15.00, 18.00, 20.00, 22.00 ч и в 7.00 ч утра следующего дня. О состоянии липидного обмена судили по общему содержанию холестерина (ХС) и триглицеридов в сыворотке крови, а также по показателям липопротеидного распределения ХС. Уровень продуктов ПОЛ в сыворотке крови определяли спектрофотометрически с отдельной регистрацией липопероксидов в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта [17]. О состоянии АОЗ судили по содержанию α -токоферола (α -ТК) [18] и церулоплазмина [19] в сыворотке крови.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS-13.0. Сопоставимость сформированных групп по качественным (номинальным) показателям оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для изучения межгрупповых различий на заключительном этапе исследования применяли точный критерий Фишера. Количественные (интервальные) и порядковые (ординальные) данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Для оценки исходной сопоставимости выделенных групп применяли критерий множественных сравнений Краскела–Уоллиса. Анализ динамики изучаемых показателей в каждой группе проводили с помощью парного критерия Вилкоксона. О достоверности межгрупповых различий судили по U-критерию Манна–Уитни. Изучение взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену (r_s). Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p=0,05$.

Рис. 2. Влияние мексидола и α -ЛК на давление в ЛА и КДР ПЖ.

Примечание. Группы не различались по исходным значениям показателей ($p=0,303-0,354$; критерий Краскела–Уоллиса); *характер межгрупповых различий на заключительном этапе исследования уточнялся с помощью U-критерия Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Анализ состояния больных, включенных в исследование, продемонстрировал исходную сопоставимость сформированных групп по основным клиничко-анамнестическим, лабораторным, инструментальным, вегетологическим и аффектологическим характеристикам, а также частоте назначения средств базисной терапии. Гендерные и возрастные характеристики пациентов, соотношение СД 1/СД 2, длительность течения основного заболевания, а также средние величины интегрального показателя выраженности депрессивных расстройств по ОДБ оказались сопоставимыми во всех группах (см. таблицу). То же касалось показателей углеводного обмена, липидемии, системы ПОЛ–АОЗ, параметров ЭКГ, ЭхоКГ и вегетологического статуса пациентов ($p=0,084-0,995$), за исключением показателей концентрации α -ТК ($p=0,047$), длительности зубца R ($p=0,03$) и комплекса QRS ($p=0,044$).

Наряду с препаратами инсулина и (в случае СД 2) пероральными сахароснижающими средствами всем больным проводили терапию поздних осложнений СД и сопутствующих заболеваний. С этой целью применяли статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, антагонисты кальция, β -адреноблокаторы, нитроглицерин, антиагреганты и антикоагулянты, антидепрессанты и транквилизаторы, антиконвульсанты, ноотропы, нестероидные противовоспалительные средства и препараты, регулирующие метаболические процессы (милдронат, актовегин, церебролизин и кортексин). При наличии показаний больным назначали антибиотики. В единичных случаях применяли гистаминомиметики, антихолинэстеразные средства, гепатопротекторы, панкреатические ферменты, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы, ингибиторы протеолиза, противорвотные средства, дофаминергические препараты, избирательные блокаторы α_1 -адренорецепторов и сулодексид.

Исходные значения средних величин интегрального показателя ОДБ соответствовали критериям клинически значимой депрессии (ОДБ ≥ 11 баллов) [12] во всех группах (см. таблицу).

Результаты лабораторного обследования продемонстрировали значимые отклонения метаболического статуса пациентов от нормального уровня. Средние значения HbA_{1c} превышали 8% во всех группах и свидетельствовали о декомпенсации СД у паци-

ентов, включенных в исследование. Во всех группах зафиксированы дислипидемические сдвиги с превышением рекомендованных действующим федеральным стандартом уровней общего ХС и ХС липопротеидов низкой плотности, свидетельствующие о риске сердечно-сосудистых осложнений СД [9]. Уровень α -ТК и концентрация церулоплазмينا в сыворотке крови не выходили за границы нормального диапазона. Содержание циркулирующих продуктов ПОЛ не превышало средние значения нормы.

Анализ влияния изучаемых ЛС на динамику проявлений депрессии в группе активной плацебо-терапии выявил снижение интегрального показателя ОДБ от исходного уровня ($p=0,012$). Полученные данные являются наглядной иллюстрацией клинической эффективности базисного лечения пациентов, проведенного в соответствии с действующим федеральным стандартом [9].

Для оценки влияния 14-дневного курса лечения мексидолом (суточная доза – 300 мг внутривенно) и α -ЛК (суточная доза – 600 мг внутривенно) на динамику проявлений депрессии использовался подход, рекомендованный A.Ametov (2003 г.) и D.Zeigler (2006 г.), который основывается на анализе величины сдвига квантифицированных показателей симптомов по сравнению с исходным уровнем [20, 21]. В результате удалось установить, что использование этих ЛС оказало отчетливое позитивное влияние на динамику депрессивного чувства вины. Так, величины снижения выраженности данного показателя в процессе лечения в группе мексидола и α -ЛК составили $0,4 \pm 0,15$ и $0,26 \pm 0,1$ балла соответственно, что достоверно отличалось от аналогичного показателя в группе активной плацебо-терапии ($-0,15 \pm 0,17$ балла; $p < 0,005$).

Известная роль аффективных расстройств в развитии структурно-функциональных нарушений ССС позволяет предположить, что позитивное влияние мексидола и α -ЛК на динамику симптомов депрессии может привести к снижению выраженности кардиоваскулярных расстройств у больных СД. Установлено, что уменьшение депрессивного чувства вины под действием мексидола и α -ЛК связано с равновыраженным уменьшением длительности интервала QTn (рис. 1). Помимо ранее упомянутых эффектов, мексидол дополнительно продемонстрировал способность уменьшать склонность пациентов к постуральной гипотензии. Это проявилось значимым умень-

пением порядкового показателя симпатической дисфункции ($0,68 \pm 0,24$ балла) как по сравнению с исходным показателем в соответствующей группе ($1,16 \pm 0,32$ балла; $p=0,047$), так и относительно конечного значения в группе активной плацебо-терапии ($1,48 \pm 0,294$ балла; $p=0,023$).

α -ЛК дополнительно корригировала проявления диастолической дисфункции миокарда и способствовала нормализации транспульмонального кровотока. Это проявилось снижением давления в легочной артерии (ЛА) и нарастанием конечного диастолического размера правого желудочка (ПЖ); рис. 2. Установленные факты свидетельствуют об увеличении диастолической релаксации ПЖ под действием α -ЛК, что способствует оптимизации транспульмонального кровотока, которая проявляется снижением давления в ЛА. Справедливость этого положения иллюстрирует отрицательная корреляция величин давления в ЛА с показателями конечного диастолического размера ПЖ в интегральной совокупности больных на заключительном этапе исследования ($r_s=-0,233$; $p=0,036$). Кроме того, двухнедельное применение α -ЛК способствовало снижению гликемии в одной из точек суточного профиля (на 13.00), значения которой ($6,65 \pm 0,62$ ммоль/л) оказались существенно ниже исходных величин ($8,74 \pm 0,59$ ммоль/л; $p=0,035$) и соответствующих значений в группе активной плацебо-терапии на заключительном этапе исследования ($7,87 \pm 0,36$ ммоль/л; $p=0,05$).

В целом полученные результаты свидетельствуют о том, что особенности влияния мексидола и α -ЛК на динамику отдельных проявлений депрессии связаны с избирательностью корригирующего влияния этих ЛС на состояние ССС, особенности вегетативной регуляции и метаболические расстройства при СД.

Выводы

1. Включение в схему комплексного лечения больных СД курсового 14-дневного применения мексидола (внутривенно капельно в дозе 300 мг/сут) и α -ЛК (внутривенно капельно в дозе 600 мг/сут) позволяет рассчитывать на снижение выраженности аффективных расстройств с параллельной коррекцией состояния ССС у больных СД.
2. Позитивное влияние мексидола и α -ЛК на динамику депрессивного чувства вины связано с равновыраженным уменьшением длительности интервала QTn. Мексидол дополнительно снижает склонность пациентов к постуральной гипотензии, а α -ЛК корригирует проявления диастолической дисфункции миокарда, способствует нормализации транспульмонального кровотока и уменьшает гликемию в одной из точек суточного профиля (на 13.00).
3. Курсовое применение мексидола и α -ЛК должно назначаться дифференцированно, в зависимости от характера поздних осложнений СД у конкретного пациента. Так, мексидол может назначаться пациентам со склонностью к ортостатической гипотензии, а α -ЛК – в качестве полезного дополнения в лечении пациентов с признаками диастоличе-

ской дисфункции миокарда и сопутствующими нарушениями транспульмонального кровотока.

Литература

1. Wild S, Roglic G, Green A et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–53.
2. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications – a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615–25.
3. Дедов ИИ, Балаболкин МИ. Патогенез сахарного диабета. *Мед. академ. журн.* 2006; 6 (3): 3–15.
4. Brown I, Majumdar S, Newman S, Johnson J. Type 2 diabetes does not increase risk of depression. *CMAJ* 2006; 175 (1): 41–6.
5. Смулевич АБ. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: МИА, 2003.
6. Волчегорский ИА, Алексеев МН, Волчегорская МИ, Рассохина ЛМ. Влияние α -липоевой кислоты и мексидола на нейро- и аффективный статус больных с начальными стадиями синдрома диабетической стопы. *Клин. мед.* 2008; 10: 52–9.
7. Воронина ТА, Смирнов ЛД, Дюмаев КМ. Актуальные направления применения антиоксиданта мексидола. Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека. Труды нац. научно-практ. конф. с межд. уч. Смоленск, 2001; с. 191–3.
8. Evans J, Goldfine I. Alpha-lipoic acid a multifunctional antioxidant that improves insulin sensitivity in patient with type 2 diabetes. *Diabet Technol Ther* 2000; 3 (2): 401–13.
9. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М., 2009.
10. Двойрин ВВ, Клименков АА. Методика контролируемых клинических испытаний. М.: Медицина, 1985.
11. Аведисова АС, Чахава В.О., Люпаева НВ. Плацебо-эффект в психиатрии: обзор литературы. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2004; 6 (2): 57.
12. Белова АН, Шенетова ОН. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: руководство для врачей и научных работников. М.: Антидор, 2002.
13. American Diabetes Association and American Academy of Neurology. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992; 15: 1080–107.
14. Jeremdy G, Davidovits Z, Kboor S. Silent coronary artery disease in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 1231–2.
15. Vinik A, Maser R, Mitchell B et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553–79.
16. Меньшиков ВВ, Делекторская ЛН, Золотницкая РП. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина, 1987.
17. Волчегорский ИА, Налимов АГ, Яровинский БГ, Лифишиц РИ. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопр. мед. химии.* 1989; 35 (1): 127–31.
18. Надиров НК. Токоферолы и их использование в медицине и сельском хозяйстве. М., 1991.
19. Колб ВГ, Камышников В.С. Клин. биохимия. Минск, 1976.
20. Ametov A, Barinov A, Dyck P et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 770–6.
21. Ziegler D, Ametov A, Barinov A et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29 (11): 2365–70.