

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 ischemic stroke and diabetes mellitus patients

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 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),  $\beta$ -тромбоглобулина ( $\beta$ 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 коморбидных пациентов с ИИ и СД2.

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

**Objectives.** Evaluation of effectiveness of Mexidol in optimization of hypolipidemic therapy in ischemic stroke and diabetes mellitus patients. **Material and methods.** We analyzed the indicators of lipid status: total cholesterol, low-density lipoproteins, high density lipoproteins, triglycerides and concentration of platelet factor-4,  $\beta$ -tromboglobulin, von Willebrand factor in 68 patients with acute ischemic stroke and diabetes mellitus. We investigate the dynamics of these parameters (1<sup>st</sup>, 21<sup>st</sup>, 3-d and 6<sup>th</sup> 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:**

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 сценарию. 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 гликозилирование 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 — антигипоксанта и антиоксиданта. 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  $\beta$ -тромбоглобулина ( $\beta$ ТГ) ELISA-методом (наборы фирмы «Stago», Франция) ASSERACHROM PF4,  $\beta$ 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 зависимости от назначаемой дозы и длительности лечения (табл. 2).

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.

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 отмечены значимые 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 мес 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 изменениями эндотелия сосудистой стенки. Эти нарушения способствуют более выраженному повреждению вещества голов-

ного 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 ишемических ОНМК 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.