

6. Талаева Т. В., Тараненко В. М., Исаечкина И. М. и др. Динамика изменений функциональных характеристик эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов в условиях длительной гиперхолестеринемии // Физиол. журн. СССР.— 1990.— 76, № 8.— С. 1055—1060.
7. Тараненко В. М., Талаева Т. В., Тишкин С. М., Братусь В. В. Влияние гиперхолестеринемии на электрические и сократительные свойства сосудистой стенки // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1989.— № 10.— С. 400—402.
8. Исаечкина И. М., Тараненко В. М. Вивчення функціональних властивостей эндотелію різних відділів кров'яного русла // Тез. докл. 13-го з'їзду Україн. фізіологіч. т-ва.— Харків, 1990.— Т. 1.— С. 130.
9. Furchgott R. F., Zawadzki J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature.— 1980.— 288.— P. 373—376.
10. Romanin Chr., Kukovetz W. R. Tolerance to nitroglycerine is caused by reduced guanylate activation // J. Mol. and Cell. Cardiol.— 1989.— 21.— P. 41—48.
11. Rosen E. M., Vinter D. W., Goldberg I. D. Hypertrophy of cultured bovine aortic endothelium following irradiation // Radiat. Res.— 1989.— 117, N 3.— P. 395—408.
12. Talaeva T. V., Taranenko V. M., Tishkin S. M., Bratus V. V. Adrenoceptors distribution in vascular wall // Abstr. of papers. 5-th Int. Symp. «Physiology and Pharmacology of smooth muscle».— Varna, 1988.— P. 128.

Укр. наук.-дослід. ін-т
кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска
М-ва охорони здоров'я України, Київ

Матеріал надійшов
до редакції 25.11.92

УДК 616.379—008.64:612.015.31:/612.13+612.340.8/

С. Т. Зубкова, Е. П. Костюк, О. В. Булат

Влияние антагонистов кальция на показатели гемодинамики и секреторную активность поджелудочной железы при сахарном диабете

В статті викладені результати вивчення вихідної концентрації паратгормону та кальцитоніну, а також впливу кальцієвих антагоністів на секреторну активність підшлункової залози у хворих на цукровий діабет. Встановлено, що у хворих на цукровий діабет в сполученні з гіпертонічною хворобою при одноразовому прийомі блокаторів кальцієвих каналів спостерігається судинно-розширююча дія препаратів, що спричинює зниження систолічного та діастолічного тиску. У хворих на цукровий діабет у сполученні з гіпертонічною хворобою, ішемічною хворобою серця та вираженими периферичними ангіопатіями (умови спроби такі ж самі) периферичного судинорозширювання не відмічалося. Показано, що негативної дії ці препарати не чинять на компенсацію інсулінозалежного і інсулінонезалежного діабету (тобто, імовірно, і на секреторну функцію підшлункової залози). Зроблено висновок, що у випадку призначення блокаторів кальцієвих каналів хворим на цукровий діабет слід урахувувати стан периферичних судин.

Введение

Больные сахарным диабетом с его сердечно-сосудистыми проявлениями (ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью) представляют в настоящее время одну из ведущих медицинских проблем. Изучение патогенеза сердечно-сосудистых изменений и подбор соответствующей фармакотерапии для их адекватной коррекции являются наиболее важными вопросами в решении этой проблемы.

Среди многочисленных метаболических нарушений, возникающих при сахарном диабете, большую роль играет изменение ионного обмена, в частности обмена ионов кальция, в волокнах гладких мышц сосудистой стенки и секреторных клеток. Избыток внутриклеточного каль-

© С. Т. ЗУБКОВА, Е. П. КОСТЮК, О. В. БУЛАТ, 1993

ция приводит к увеличению сопротивления кровеносных сосудов, дефициту АТФ, нарушению способности эритроцитов к деформации при прохождении через капилляры (что увеличивает вязкость крови), способствует гиперагрегации тромбоцитов [15]. Выявлены зависимость транспорта глюкозы от обмена ионов кальция, а также стимуляция ее транспорта под влиянием инсулина [9].

Известно, что наиболее распространенной причиной облитерации сосудов является кальцификация артерий, которая наблюдается на фоне гиперфункции паращитовидных желез [7]. Ряд исследователей [1—3, 6] установили при нарушении обмена кальция у больных сахарным диабетом изменение соотношения активности околощитовидных желез и С-клеток щитовидной железы, полагая, что повышенная концентрация паращитовидного гормона может быть маркером начала потенцированного повреждения гладкой мускулатуры сосудов.

В последние 10 лет среди огромного арсенала фармакологических препаратов все большее применение находят блокаторы кальциевых каналов, которые уменьшают ток внеклеточного кальция через клеточные мембраны внутрь кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток, а также стенок венечных и периферических артерий, вызывая системную вазодилатацию и оказывая кардиопротекторное действие. Однако в ряде работ отмечается неоднозначная реакция сосудов на воздействие кальциевыми антагонистами. Сосудистые реакции на блокаторы кальциевых каналов у больных сахарным диабетом и гипертензией не изучались. Кроме того, существуют противоречивые данные о влиянии этих препаратов на секреторную функцию В-клеток поджелудочной железы у больных сахарным диабетом [10, 11].

В плане сказанного представляло интерес изучить у больных сахарным диабетом с ишемической болезнью сердца (ИБС) и гипертонической болезнью (ГБ) концентрацию гормонов, регулирующих обмен кальция, а также сосудистые и гормональные эффекты под влиянием кальциевых антагонистов с целью определения возможности использования их в лечении гипертензии при сахарном диабете.

Методика

Исходная концентрация паратгормона (ПТГ), кальцитонина (КТ) и показатели сердечно-сосудистой системы были исследованы у 136 больных сахарным диабетом в возрасте от 18 до 64 лет. Инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) страдало 70 человек, инсулиннезависимым (ИНСД) — 66. У 20 больных сахарным диабетом была изучена динамика сердечно-сосудистых показателей в стандартных условиях после одноразового приема нифедипина (10 мг сублингвально). Из них у 12 человек диабет протекал в сочетании с эссенциальной гипертензией I и II стадий и у 8 — в сочетании с ГБ и ИБС. Исследовали также динамику содержания в сыворотке крови С-пептида и глюкагона при продолжительном применении Са-блокаторов. Среди обследованных больных 9 страдало ИЗСД и 6 — ИНСД.

Сердечно-сосудистые показатели изучали методами тетраполярной реографии с расчетом ударного объема (УО), общего периферического сопротивления (ОПС), среднего давления ($\bar{p}$), пульсового кровотока (ПК), времени кровенаполнения (t_n) и окклюзионной венозной плетизмографии с расчетом минутной объемной скорости кровотока (МОСК), венозной емкости (ВЕ), скорости опорожнения вен (СОВ), периода максимального тока крови (t_{m-t}). Регистрацию показателей осуществляли с помощью реоанализатора РПГ2-02 и четырехканального венозного плетизмографа типа «Fluoscrypt forte». Концентрацию гормонов определяли радиоиммунологическим методом с помощью радиоиммунологических наборов. Для контроля обследовано 10 практически здоровых людей примерно одинакового возраста.

Следует отметить, что больные в основном хорошо переносили препарат. Побочные явления (увеличение частоты сердечных сокращений,

головокружение, покраснение лица и шеи) наблюдались у 1/3 больных, быстро проходили и исчезали по мере адаптации больных к препарату.

Результаты и их обсуждение

Анализируя исходную концентрацию ПТГ и КТ, мы установили ее увеличение у больных людей независимо от возраста: для ПТГ ее значения составляют $53,0 \text{ нмоль/л} \pm 4,0 \text{ нмоль/л}$, для КТ — $10,04 \text{ нмоль/л} \pm 0,52 \text{ нмоль/л}$ (сравните $38,0 \pm 3,0$ и $0,83 \pm 1,15$ соответственно у здоровых людей). При этом ПТГ $P < 0,01$, для КТ $P < 0,01$. Обнаружена линейная корреляция значений исходной концентрации указанных гормонов со значениями показателей системной и периферической гемодинамики. Установлена положительная корреляция концентрации парат-

Значение показателей центральной и периферической гемодинамики под влиянием нифидипина ($M \pm m$)

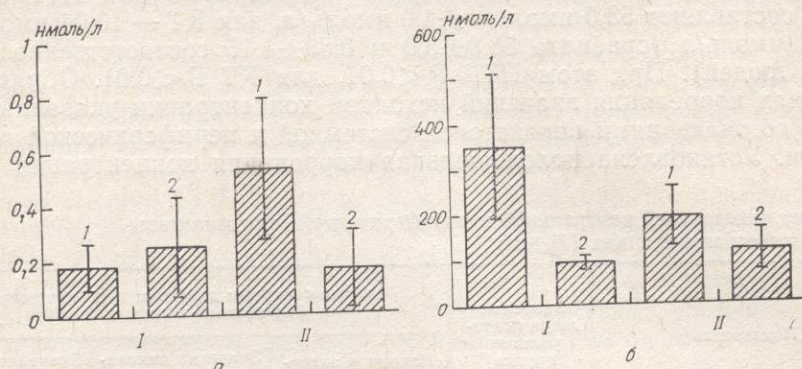
Показатель	Здоровые люди (контрольная группа)	Больные сахарным диабетом и гипертонической болезнью (1-я группа, $n=12$)		
		Исходное значение показателя	Значение показателя во время пробы	Значение показателя во время курса лечения
Частота сердечных сокращений, мин^{-1}	70	$74,4 \pm 7,8$	$75,0 \pm 6,1$	$73,5 \pm 9,1$
Артериальное давление, мм рт. ст.				
систолическое	130	$153,3 \pm 7,0$	$132,5 \pm 5,0$	$125,5 \pm 7,0^*$
диастолическое	80	$87,5 \pm 2,8$	$82,5 \pm 3,7$	$72,5 \pm 3,5^*$
Ударный объем, мл	$82,0 \pm 3,2$	$65,9 \pm 12,9$	$82,1 \pm 15,0$	$91,8 \pm 14,5^*$
Общее периферическое сопротивление, $\text{дин} \cdot \text{см}^{-5} \cdot \text{с}^{-1}$	1139,80	$2153 \pm 461,3$	$1639 \pm 446,5$	$1139 \pm 85,5^*$
Пульсовой кровотока голени, мл	$6,8 \pm 0,5$	$7,1 \pm 1,7$	$11,3 \pm 3,4^*$	$12,9 \pm 2,4$
Объемная скорость кровотока (ОСК), мл/мин	$2,68 \pm 0,2$	$5,7 \pm 2,1$	$8,6 \pm 3,7^*$	$7,1 \pm 4,6$
Скорость опорожнения вен (СОВ), мл/мин	$24,5 \pm 3,1$	$59,4 \pm 14,2$	$103,1 \pm 27,3^*$	$93,3 \pm 3,0^*$
Венозная емкость, мл	$1,6 \pm 0,1$	$3,5 \pm 0,4$	$5,2 \pm 1,4$	$5,4 \pm 2,0$

Показатель	Здоровые люди (контрольная группа)	Больные сахарным диабетом, гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца (2-я группа, $n=8$)		
		Исходное значение показателя	Значение показателя во время пробы	Значение показателя во время курса лечения
Частота сердечных сокращений, мин^{-1}	70	$73,8 \pm 5,7$	$77,5 \pm 4,3$	$836,2 \pm 12,0$
Артериальное давление, мм рт. ст.				
систолическое	130	$154,1 \pm 6,3$	$139,1 \pm 6,6$	$145,0 \pm 7,0$
диастолическое	80	$89,1 \pm 2,6$	$79,1 \pm 3,2$	$85,0 \pm 14,4$
Ударный объем, мл	$82,0 \pm 3,2$	$64,6 \pm 10,1$	$60,4 \pm 7,4$	$45,2 \pm 5,3$
Общее периферическое сопротивление, $\text{дин} \cdot \text{см}^{-5} \cdot \text{с}^{-1}$	1139,80	$1615 \pm 203,8$	1797 ± 231	$1895,5 \pm 529,6$
Пульсовой кровотока голени, мл	$6,8 \pm 0,5$	$10,3 \pm 1,9$	$14,6 \pm 2,4$	$12,3 \pm 1,8$
Объемная скорость кровотока (ОСК), мл/мин	$2,68 \pm 0,2$	$8,3 \pm 0,9$	$6,2 \pm 1,2$	$3,7 \pm 0,7^*$
Скорость опорожнения вен (СОВ), мл/мин	$24,5 \pm 3,1$	$32,2 \pm 6,8$	$49,4 \pm 8,0$	$49,8 \pm 2,1$
Венозная емкость, мл	$1,6 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,8$	$3,3 \pm 0,2$

Примечания: значения показателей ОСК и СОВ определяли в 100 мк крови;
* $P < 0,001$.

гормона и показателей, характеризующих состояние эластичности сосудистой стенки ($t_{м-т}$, ОПС, МОСК/ $t_{м-т}$, $\bar{p}$, t_n ; $P_1 < 0,01$; $P_2 < 0,02$; $P_3 < 0,05$; $P_4 < 0,05$; $P_5 < 0,05$), что позволяет предполагать участие нарушений кальциевого обмена в формировании диабетических ангиопатий.

Предварительное изучение влияния нифидипина (коринфара) и его аналогов на гемодинамику позволяет установить целесообразность при-



Концентрация С-пептида (а) и глюкагона (б) в сыворотке крови больных инсулинзависимым и инсулиннезависимым сахарным диабетом (I и II соответственно) до (1) и после (2) лечения блокаторами кальциевых каналов.

менения этого препарата при сахарном диабете, сочетающемся с сердечно-сосудистой патологией.

В таблице представлены изменения гемодинамических показателей у больных сахарным диабетом в сочетании с ГБ и ИБС. Во всех группах отмечен гипотензивный эффект нифидипина, заключающийся в снижении и систолического, и диастолического давления (САД и ДАД соответственно). У больных 1-й группы (больные сахарным диабетом в сочетании с ГБ) проявилось вазодилатирующее действие препарата, что выражалось достоверным увеличением УО, МОСК, ВЕ крови и снижением ОПС (см. таблицу). Эти изменения могут свидетельствовать о снижении посленагрузки вследствие дилатации сосудов. Повидимому, препараты этой группы предупреждают аккумуляцию внутриклеточного кальция за счет блокирования медленных потенциалзависимых кальциевых каналов в клетках гладких мышц и их натрийуретического действия с дальнейшим снижением периферического сопротивления сосудов [12]. Может иметь значение и тот факт, что нифидипин устраняет спастические реакции коронарных артерий, возникающие при сахарном диабете [5].

У больных 2-й группы (больные сахарным диабетом, ГБ средней тяжести и ИБС) отмечалось достоверное снижение МОСК и УО крови (см. таблицу). ОПС и ПК достоверно не изменялись, т. е. периферической вазодилатации не было. Сократительная функция миокарда в исходном состоянии была значительно снижена, и можно предположить, что в этих условиях нифидипин проявлял отрицательный инотропный эффект [5, 8]. Снижение регионального кровотока может быть связано с выраженным атеросклерозом сосудов нижних конечностей (почти у всех больных регистрировалась макроангиопатия II степени). Другие исследователи указывают, что сосудистые реакции изменяются при наличии явных метаболических нарушений и снижении резистентности капилляров. Это выражается снижением расширительной способности сосудов [14].

Известно, что в кардиомиоцитах и В-клетках действие кальция осуществляется через кальциевые каналы, участвующие также в запуске секреции инсулина. Поэтому возникает вопрос: не будут ли эти препараты угнетать секрецию инсулина?

Как видно из рисунка, *а*, концентрация С-пептида при ИЗСД практически не изменялась на фоне приема нифидипина, в то время как при ИНСД — резко снижалась. Очевидно, при ИНСД кальциевые блокаторы следует применять с большой осторожностью (учитывая, что концентрация С-пептида в крови в какой-то мере отражает функцию В-клеток).

Изменения концентрации глюкагона во время приема нифидипина у больных ИЗСД и ИНСД представлены на рисунке, *б*. Значения показателей не отличаются от таковых, характерных для достижения компенсации заболевания без применения блокатора [4]. Эти результаты подтверждают заключение о том, что нифидипин не оказывает отрицательного воздействия на В-клетки. По-видимому, подобное явление можно объяснить экспериментальными данными, согласно которым в В-клетках существует несколько типов кальциевых каналов, различных по фармакологической чувствительности к дигидропиридинам, поэтому их секреторная деятельность может сохраняться при концентрациях кальциевых блокаторов, угнетающих функцию других клеточных структур [13].

На основании проведенных исследований можно предположить, что у больных сахарным диабетом в сочетании с гипертонической болезнью I—II степени и наличии у них периферических микро-и макроангиопатий ног I—II стадий антагонисты кальция (в частности, группы дигидропиридинов) в основном оказывают благоприятное влияние на гемодинамику.

У больных сахарным диабетом в сочетании с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца и выраженными периферическими ангиопатиями (II—III стадии) нифидипин может вызывать ухудшение кровообращения. Следовательно, при назначении нифидипина таким больным следует учитывать состояние периферических сосудов. На секреторную активность поджелудочной железы эти препараты отрицательного влияния не оказывают. Поэтому мы заключаем, что нифидипин (или коринфар) может быть использован при лечении больных сахарным диабетом с поражением сосудов средней тяжести для коррекции гемодинамических показателей.

S. T. Zubkova, E. P. Kostyuk, O. V. Bulat

INFLUENCE OF CALCIUM ANTAGONISTS ON THE HAEMODYNAMICS AND PANCREATIC SECRETORY ACTIVITY INDICES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Data are presented concerning the basal levels of parathormone and calcitonin and the effect of dihydropyridine derivatives on the characteristics of haemodynamics as well as pancreatic secretory activity in patients with diabetes mellitus. It is shown that in diabetic patients with hypertension a single administration of the drugs induces vasodilatation which causes lowering of systolic and diastolic blood pressure. In patients with diabetes mellitus in combination with hypertension, heart coronary disease and obvious peripheral angiopathiae (similar procedure) no peripheral vasodilatation was observed. No negative effects were observed on the compensatory processes (and obviously on pancreatic secretory activity in patients with both insulin-dependent and insulin-independent diabetes mellitus even during long-lasting administration of drugs. A conclusion is made that calcium channel antagonists should be recommended to patients with diabetes mellitus taking into account the state of their peripheral vessels.

Research Institute of Endocrinology
and Metabolism, Ministry of Public
Health of Ukraine, Kiev