

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ З МЕТОЮ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В СПОЛУЧЕННІ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава

В даному дослідженні показана ефективність застосування піоглітазону (ПГ) в комплексній терапії у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) в сполученні з метаболічним синдромом (МС) з метою корекції метаболічних порушень. Виявлено, що в групі спостереження з додавання ПГ до стандартної терапії, незважаючи на більші показники системного запалення (СЗ) та інсулінорезистентності (ІР) на початку терапії, в результаті 3-х місячного лікування достовірно зменшились рівні С-реактивного білку, фактору некрозу пухлин- α , церулоплазміну, С-пептиду, імунореактивного інсуліну, НОМА-ІР та глюкози у крові натщесерце, знизилась атерогенність крові. Навпроти, у групі зі стандартною терапією ІХС спостерігалось подальше погіршення за показниками СЗ, ІР та ліпідного обміну. Отже, отримані результати свідчать, що включення ПГ в комплексну терапію хворих на ІХС у сполученні з МС значно покращує ліпідний профіль, зменшує рівень СЗ, ефективно знижує ІР, що сприяє нормалізації метаболічних порушень у таких пацієнтів. Це дає підстави рекомендувати включення ПГ як патогенетично обґрунтованого засобу до комплексної терапії ІХС у поєднанні з МС.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, метаболічний синдром, піоглітазон, системне запалення, інсулінорезистентність, ліпідний обмін.

Дана робота є фрагментом планової НДР НДІ ГІОРПФ ВДНЗУ «УМСА»: “Розробка методів профілактики та лікування хвороб, які походять із метаболічного синдрому, препаратами, що стимулюють рецептори PPAR- γ , шляхом удосконалення критеріїв діагностики” (№ держреєстрації 0107U001555).

Вступ

Одним із можливих факторів ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) є метаболічний синдром (МС) [7, 9, 12]. Клінічна значущість МС визначається його важливим прогностичним значенням у розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), і зокрема ІХС, внаслідок порушення функції ендотеліальних та гладком'язових клітин судин, локального інтраваскулярного запалення, посилення функції тромбоцитів та тромбоутворення[11].

Надбанням останніх років є концепція важливої ролі хронічного системного запалення (СЗ) та інсулінорезистентності (ІР) в патогенезі атеросклерозу та ІХС, що особливо стосується осіб з МС [3, 8]. ІР, за умов порушень РІ-3-кіназного (метаболічного) шляху при збереженні MAP-кіназного, активує багато прозапальних внутрішньоклітинних шляхів, включно з NF- κ B/інгібітор κ B і c-Jun N-кінцеву кіназу. Результатом тривалої стимуляції MAP-кіназного шляху є проліферація клітин гладенької мускулатури судин, посилення продукції колагену, надлишкова продукція факторів росту та запальних цитокінів, що впливає на розвиток та прогресування атеросклерозу [4]. Порушення РІ-3-кіназного шляху при ІР призводить до зниження продукції оксиду азоту, активації багатьох патогенетичних механізмів атерогенезу і викликає розвиток ендотеліальної дисфункції [8]. Таким чином, порушення передачі інсулінового сигналу не тільки змінює утилізацію глюкози, але й ініціює розвиток гіпертензії та атеросклерозу. Тому перспективним напрямком терапії ІХС на фоні МС є вплив на ІР, СЗ та пов'язану з нею гіперліпідемію.

Новою групою препаратів, які підвищують чутливість до інсуліну, є тiazолідиндіони (ТЗД) [14]. Одним із найбільше обґрунтованих, ефективних та безпечних препаратів серед ТЗД є піоглітазон (ПГ), внаслідок його властивості стимулювати не лише рецептори, що активують проліферацію пероксисом-гамма (ППАР- γ), але і ППАР- α [15]. Сучасні дослідження свідчать, що ПГ має суттєві переваги перед препаратами інсуліну, сульфонілсечовини та метформіном при лікуванні хворих на ССЗ за широким спектром плейотропних позитивних метаболічних та серцево-судинних ефектів: запобігає розвитку та прогресії атеросклерозу, ендотеліальної дисфункції, ожиріння та дисліпідемії, покращує функціонування кровеносних судин, нормалізує артеріальний тиск, сприяє зменшенню гіпертрофії кардіоміоцитів, активно долає ІР, проявляє протизапальні ефекти і може розглядатися як складова патогенетичної терапії ІХС на фоні МС [13].

Мета дослідження

Вивчення впливу комплексної терапії із застосуванням ПГ на рівень СЗ, показники ІР та ліпідний обмін у хворих з ІХС у сполученні з МС.

Об'єкт і методи дослідження

Під наглядом знаходилось 110 хворих на ІХС (стабільна стенокардія напруги II функціонального класу) з МС обох статей. Середній вік хворих складав $59,09 \pm 6,93$ років. Дослідження проводилось за дозволом комісії з біоетики та етичних питань ВДНЗУ „УМСА”. До включення в дослідження всі хворі проходили скринінгове загально-клінічне обстеження з метою верифікації діагнозів ІХС та

МС. Діагноз ІХС встановлювали відповідно до критеріїв ВООЗ (1999) та рекомендацій Української Асоціації кардіологів (2008), МС – відповідно до модифікованих критеріїв ВООЗ (1998) та Міжнародної діабетичної федерації IDF [9]. Всім пацієнтам для досягнення стабілізації показників ІХС впродовж місяця призначали стандартну терапію відповідно до Наказу МОЗ України №436 (2006) „Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Кардіологія”: бісопролол 2,5-5 мг 1 раз на добу, ацетилсаліцилова кислота 75 мг 1 раз на добу на ніч, амлодіпін 10 мг 1 раз на добу, ізосорбїду динітрат 20 мг 2 рази на добу, аторвастатин 10 мг 1 раз на добу ввечері. Для реалізації мети дослідження всі пацієнти, включені у дослідження, були розподілені на дві групи (група порівняння (n=54) – пацієнти, які приймали стандартну терапію та група спостереження (n=56) – пацієнти, із включенням в стандартну терапію ПГ в дозі 30 мг 1 раз на добу (Піоглар, Ранбаксі)), рандомізовані за всіма критеріями, які могли вплинути на висновки щодо дії ПГ. Після включення у дослідження всі хворі знаходились під наглядом та отримували відповідний курс терапії протягом 3 місяців.

Вивчення запальної відповіді проводили шляхом визначення наступних біомаркерів: концентрацію церулоплазміну (ЦП) в сироватці крові методом колориметрії [1], вміст С-реактивного білку (СРБ) визначали імуноферментним методом за допомогою тест-системи CRP ELISA (DRG, США), а також концентрацію фактору некрозу пухлин-альфа (ФНП- α) визначали імуноферментним методом за допомогою тест-системи (ЗАО „Вектор-Бест”, Росія) у відповідності до інструкції виробника.

Для дослідження змін у вуглеводному обміні оцінювали концентрацію глюкози в крові натще, концентрацію С-пептиду та імунореактивного інсуліну (ІРІ) в сироватці крові. Для оцінки ступеню ІР використовували малу модель гомеостазу (Homeostasis Model Assessment – HOMA) з розрахунком показника HOMA-IR.

Для оцінки змін у ліпідному обміні вивчали наступні показники: концентрацію загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), загальних ліпідів (ЗЛ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері із використанням програм “Microsoft Excel 2007”, “Statistica for Windows. Version 6.0” (StatSoft, США) та “SPSS for Windows. Release 13.0” з розрахунком середніх вибірових значень (M) та середньквдратичного відхилення (σ). Дані призводяться у вигляді середніх значень (M \pm σ) і міжквартильного інтервалу (інтервал між 25-м та 75-м перцентилями).

Результати дослідження та їх обговорення

Нами була сформована група хворих з ІХС на фоні МС, який відповідає основним критеріям IDF та ВООЗ. Для вивчення стану С3 було досліджено вміст білків-реактивів та рівень прозапального цитокіну – ФНП- α .

Відомо, що первинні медіатори запалення активують синтез гепатоцитами вторинних медіаторів – функціональний комплекс білків гострої фази, одним із яких є ЦП [5]. Раніше І.П. Кайдашевим та співавторами [2] було обґрунтовано використання концентрації ЦП в якості маркера С3 при МС. Наші дослідження показали, що рівень ЦП в сироватці крові пацієнтів на ІХС з МС до лікування був значно вищим (на 18%) порівняно з нормою. Як відомо, у високій концентрації ФНП- α пошкоджує клітини ендотелія та збільшує мікроваскулярну проникливість, активує систему гемостазу та комплементу, що може призводити до акумуляції нейтрофілів та внутрішньосудинного мікротромбоутворення [6]. При обстеженні у всіх хворих було встановлено підвищений рівень ФНП- α – перевищував норму приблизно в 1,6 разів (4,19 \pm 5,19 пг/мл), що свідчить про підвищення рівня С3 у пацієнтів з ІХС в поєднанні з МС.

В результаті проведеного лікування встановлено позитивний вплив ПГ на динаміку показників хронічного запалення: незважаючи на більші показники всіх біомаркерів запалення на початку терапії у групі спостереження, під дією 3-х місячного лікування з включенням ПГ відбулося достовірне зниження рівня С3 за всіма показниками – в порівнянні з початковим рівнем зменшилися рівень СРБ на 63,6% (2,75 \pm 2,48 мг/л; $p < 0,05$), ФНП- α на 55,2% (1,89 \pm 1,33 пг/мл; $p < 0,01$) та ЦП на 19,6% (352,37 \pm 73,74 мг/л; $p < 0,01$). В той же час у групі порівняння достовірне зниження відбулося лише за показником СРБ ($p < 0,001$), що може бути пов'язано з плейотропними ефектами аторвастатину [10], зокрема системною протизапальною дією, а рівень ЦП мав тенденцію до зростання (415,46 \pm 96,11 мг/л).

Проведені дослідження показали, що до лікування у пацієнтів обох груп були збільшені значення показників ІР: рівень С-пептиду майже в 2,1 рази (6,96 \pm 4,31, нг/мл), індекс HOMA-IR в 1,5 рази (4,39 \pm 3,33), рівень глюкози крові натще складав 6,22 \pm 1,75, ммоль/л. Застосування ПГ протягом 3-х місяців в комплексній терапії ІХС в поєднанні з МС сприяло достовірному зниженню рівня ІР: встановлено зниження рівня С-пептиду (в 1,21 рази), достовірне зменшення глюкози крові (в 1,12 рази), зниження рівня ІРІ (на 42 %) та майже в два рази зниження індексу HOMA-IR (з 5,67 \pm 3,93 до 2,98 \pm 1,9), що свідчить про позитивний вплив ПГ на показники ІР. Навпаки, у групі зі стандартною терапією ІХС спостерігалось погіршення за всіма показниками інсулінорезистентності: збільшення рівня імунореактивного інсуліну (в 1,41 рази), С-пептиду (в 1,23 рази), зростання в 1,55 рази індексу HOMA-IR ($p < 0,05$).

Аналіз показників ліпідного обміну, отриманих в ході дослідження, свідчить про більшу

ефективність комбінованої терапії з використанням ПГ: зафіксовано достовірне зменшення рівня ТГ на 41% ($1,38 \pm 0,80$ ммоль/л; $p < 0,001$), ХС ЛПНЩ на 30% ($1,78 \pm 0,69$ г/л; $p < 0,001$), ЗХС на 21% ($5,14 \pm 1,14$ ммоль/л; $p < 0,001$), ЗЛ на 27,2% ($4,83 \pm 1,43$ г/л; $p < 0,001$) та збільшення на 1,3% ХС ЛПВЩ ($1,57 \pm 0,37$ ммоль/л; $p > 0,05$). У пацієнтів, які отримували традиційну терапію, впродовж 3-х місячного курсу терапії не відмічено достовірної динаміки показників ліпідного обміну, більш того, відбулося збільшення рівня ЗЛ в 1,22 рази ($6,94 \pm 2,58$ г/л; $p < 0,001$). Таким чином, одержані результати обґрунтовують доцільність використання ПГ з метою корекції метаболічних порушень у хворих на ІХС у поєднанні з МС.

Висновок

Отримані нами результати свідчать, що включення ПГ в комплексну терапію хворих на ІХС у сполученні з МС значно покращує ліпідний профіль, зменшує рівень системного запалення, ефективно знижує інсулінорезистентність, що сприяє нормалізації метаболічних порушень у таких пацієнтів. Це дає підстави рекомендувати включення ПГ як патогенетично обґрунтованого засобу до комплексної терапії ІХС у поєднанні з МС.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується дослідити вплив 12-ти місячної терапії із включенням ПГ на рівень СЗ, показники ІР та ліпідний обмін у хворих з ІХС у сполученні з МС.

Література

1. Беркало Л.В. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / [Л.В. Беркало, О.В. Бобович, Н.О. Боброва та ін.]. Під ред. Кайдашева І. П. – Полтава : Полімет, 2003. – 320 с.
2. Вивчення поширеності Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- γ_2 в українській популяції з симптомами метаболічного синдрому / І.П. Кайдашев, Л.О. Куценко, О.А. Шликова [та ін.] // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2008. – №1 (13). – С.23-26.
3. Кайдашев І.П. NF- κ B-сигналізація як основа розвитку системного запалення, інсулінорезистентності, ліпотоксичності, сахарного діабета 2-го типу і атеросклероза / І.П. Кайдашев // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – №3 (35). – С.35-44.
4. Кайдашев І. П. Активация NF- κ B при метаболічному синдромі / І. П. Кайдашев // Фізіологічний журнал. – 2012. – Т.58, №1 – С.93-101.
5. Ким Л.Б. Диагностическое и прогностическое значение сывороточного церулоплазмينا / Л.Б. Ким, Е.Ю. Калмыкова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – №5. – С.13-15.
6. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца / Ф.Н. Палеев, И.С. Абудеева, О.В. Москалец [и др.] // Кардиология. – 2009. – №9. – С.59-65.
7. A gluco-metabolic risk index with cardiovascular risk stratification potential in patients with coronary artery disease / M. Anselmino, K. Malmberg, L. Ryden, J. Ohrvik // Diab Vasc Dis Res. – 2009. – №6 (2). – P.62-70.
8. Behrendt D. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications / D. Behrendt, P. Ganz // Amer. J. Cardiol. – 2002. – V.21. – P.40-48.
9. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association. National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement / S. M. Grundy, J. I. Cleeman, S. R. Daniels [et al.] // Circulation. – 2005. – V.112. – P.2735-2752.
10. Effect of atorvastatin on hs-CRP in acute coronary syndrome / A. Gupta, D.K. Badyal, P.P. Khosla [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2008. – №66 (3). – P.411-413.
11. Farias D. R. Metabolic syndrome in coronary artery and occlusive vascular disease: a systematic review / D.R. Farias, A.F. Pereira, G. Rosa // Arg. Bras. Cardiol. – 2010. – V.94 (6). – P.150-178.
12. Grundy S. M. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute / American Heart Association conference on scientific issues related to definition / Grundy S. M., Brewer H. B. Jr., Cleeman J. // Circulation. – 2004. – V.109. – P.433-438.
13. Lincoff A.M. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomized trials / A.M. Lincoff, K. Wolski, S.J. Nicholls [et al.] // JAMA. – 2007. – V.298 (10). – P.1180-1188.
14. Wang J.-X. PPARs: diverse regulators in energy metabolism and metabolic diseases / J.-X. Wang // Cell Research. – 2010. – V.20. – P.124-137.
15. Yamamoto K. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activators inhibit cardiac hypertrophy in cardiac myocytes / K. Yamamoto, R. Ohki, R.T. Lee [et al.] // Circulation. – 2001. – V.104. – P.1670-1675.

Реферат

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Винник Н.И.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, метаболіческий синдром, пиоглитазон, системное воспаление, інсулінорезистентность, ліпідный обмен.

В данном исследовании показана эффективность применения пиоглитазона (ПГ) в комплексной терапии больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с метаболіческим синдромом (МС) с целью коррекции метаболіческих нарушений. Выявлено, что в группе наблюдения с добавлением ПГ к стандартной терапии, несмотря на большие показатели системного воспаления (СВ) и інсулінорезистентности (ІР) вначале терапии, в результате 3-х месячного лечения достоверно уменьшились уровни С-реактивного белка, фактора некроза опухоли- α , церулоплазмينا, С-пептида, иммунореактивного инсулина, НОМА-ІР и глюкозы крови натощак, снизилась атерогенность крови. Наоборот, в группе со стандартной терапией ИБС наблюдалось дальнейшее ухудшение показателей СВ, ІР и ліпідного обмена. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что включение ПГ в комплексную терапию больных ИБС в сочетании с МС значительно улучшает ліпідный профіль, уменьшает уровень СВ, эффективно снижает ІР, что способствует нормализации метаболіческих нарушений у таких пациентов. Это позволяет рекомендовать включение ПГ как патогенетически обоснованного препарата в комплексную терапию ИБС в сочетании с МС.

Summary

OPTIMIZATION OF THERAPY TO CORRECT METABOLIC ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND CONCOMITANT METABOLIC SYNDROME

Vinnik N.I.

Keywords: coronary heart disease, metabolic syndrome, pioglitazone, systemic inflammation, insulin resistance, lipid metabolism, complex.

This study shows the effectiveness of pioglitazone in the complex treatment of patients with coronary heart disease (CHD) and metabolic syndrome (MS) in order to correct metabolic disorders. It has been found out the test group which received GHG in addition to the standard therapy, despite high indices of systemic inflammation (SI) and insulin resistance (IR) at the beginning of therapy, after 3- month treatment showed a significant decrease in the levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor - α , ceruloplasmin, C-peptide, immunoreactive insulin, HOMA-IR and fasting blood glucose, decreased blood atherogenicity. On the contrary, the group which received the standard therapy of CHD was observed to have further deterioration in NI, IR, and lipid metabolism indices. Thus, the results obtained indicate the administration of pioglitazone in the complex therapy of patients with CHD and concomitant MS improves lipid profile, reduces the SI index, reduce IR effectively that promotes the normalization of the metabolic processes in these patients. This allows us to recommend GHG as scientifically grounded preparation for the complex therapy of coronary heart disease and comorbid MS.