

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ АДИПОКІНОВОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ПРИ ДОДАВАННІ МЕКСИКОРУ У КОМПЛЕКСНУ ТЕРАПІЮ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ ТА ОЖИРІННЯ

Харківський національний медичний університет (м. Харків)

Робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом», № державної реєстрації 0111U001395.

Вступ. На сьогоднішній день серцево-судинна патологія залишається провідною причиною захворюваності та смертності населення [4]. При цьому важливо підкреслити, що в більшості країн Європи з 60-х років минулого сторіччя смертність від серцево-судинних захворювань (ССЗ) знизилася більш ніж на 60%, а в нашій країні – підвищилася на 40% і має тенденцію до подальшого зростання [2]. У структурі смертності населення від ССЗ перше місце займає ішемічна хвороба серця (ІХС), а найбільш частим її проявом є стабільна стенокардія, яка визначається в 48% випадків [2].

Проблема кисневого голодування, атерогенної перебудови ліпідного спектру та запального процесу у судинах є основними ланками в патогенезі ІХС, і до цих пір продовжують залишатися актуальними [5].

Основними препаратами для лікування пацієнтів з ІХС є нітрати, блокатори β-адренорецепторів, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) і антагоністи кальцію, тобто препарати з гемодинамічним механізмом дії. Ці засоби успішно впливають на частоту серцевих скорочень, коронарний кровотік, перед- і постнавантаження серця, потреба міокарда в кисні, однак, вони не здатні впливати на утилізацію кисню клітинами міокарда. Крім того, їх застосування обмежене протипоказаннями і побічними ефектами, які вони викликають [6].

Лікування і вторинна профілактика ІХС, зокрема стабільної стенокардії у XXI столітті залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної кардіології у зв'язку з високою поширеністю, інвалідизацією та смертністю від цього захворювання.

У зв'язку з цим особливу цікавість представляє такий напрямок в лікуванні ІХС, як міокардіальна цитопротекція. Найбільш перспективним у цьому напрямку є порівняно новий вітчизняний препарат мексикор (2-етил-6-метил-3-оксіпірідина сукцинат),

призначений для лікування і профілактики ішемічної хвороби серця.

Принциповою відмінністю мексикору від інших міокардіальних цитопротекторів (триметазидину, мілдронату) є його здатність прямо підвищувати енергосинтезуючу функцію мітохондрій, шляхом збільшення доставки і споживання сукцинату ішемізованими клітинами, реалізацією феномену швидкого окислення янтарної кислоти сукцинатдегідрогеназою, а також активацією мітохондріального дихального ланцюга, ведучих, в підсумку, до швидкого ресинтезу АТФ.

Одним з важливих факторів ризику розвитку ІХС є ожиріння.

У наш час не викликає сумніву той факт, що жирова тканина є дуже динамічним ендокринним органом, який продукує безліч активних речовин зокрема адипонектин і вісфатін [1]. Актуальність, проблеми ожиріння полягає ще й у тому, що кількість осіб, які мають надлишкову вагу прогресивно збільшується. Тому питання про вплив мексикору на адипокіновий та ліпідний профіль досі залишаються дискусійними.

Виходячи з вище сказаного, нами була поставлена наступна **мета** – вивчити динаміку показників адипокінового та ліпідного обміну у хворих на стабільну стенокардію з супутнім ожирінням, при додаванні у комплексну терапію мексикору.

Об'єкт і методи дослідження. Нами було обстежено 50 хворих, які страждають на стабільну стенокардію II – III функціонального класу (ФК) із супутнім ожирінням. Середній вік хворих склав $63,45 \pm 1,09$ років. Було обстежено 30 чоловіків (60,72%) і 20 жінки (39,28%). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

У дослідження не включалися хворі зі стабільною стенокардією з гострими або хронічними запальними захворюваннями, нирковою недостатністю, онкологічними захворюваннями та інсулінозалежний цукровий діабет.

Всім пацієнтам було проведено комплексне обстеження згідно наказу № 436 МОЗ України «Протоколи надання медичної допомоги хворим з ІХС – на стабільну стенокардію».

Антропометричні виміри включали визначення зросту, маси тіла, об'єму талії (ОТ) і стегон (ОС).

Для характеристики ожиріння використовувалися індекс маси тіла (ІМТ), розрахунок якої проводився за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла в (кг)} / \text{зріст в (м}^2\text{)}$.

Визначення рівня загального холестерину (ЗХС) та ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) проводили пероксидазним методом з використанням набору реактивів «Cholesterol Liquicolor» (фірма «Human», Німеччина) у сироватці крові, стабілізованої гепарином і ЕДТА. Хіломікрони ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) осаджували додаванням фосфорно-молібденової кислоти і хлориду магнію. Після центрифугування в супернатанті залишалися ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), які визначалися за допомогою набору «Cholesterol Liquicolor». Рівень тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «Triglycerides GPO» («Human», Німеччина). Проводили розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА) за формулою: $КА = (ЗХС - ЛПВЩ) : ЛПНЩ$ (ммоль/л), рівень ЛПДНЩ = $ТГ : 2,2 \times 0,45$ (ммоль/л), рівень ЛПНЩ (ммоль/л) = $ЗХС - (ЛПДНЩ + ЛПВЩ)$.

Рівень адипонектину та вісфатину визначали імуноферментними методиками на імуноферментна аналізаторі «LabLine-90» (Австрія). Концентрацію адипонектину визначали з використанням набору фірми «AssayMax Human Adiponectin ELISA Kit» (США). Концентрацію вісфатину встановлювали з використанням набору фірми «RayBio Visfatin EIA KIT» (США).

Всім хворі отримували стандартну терапію в яку входили: нітрати, блокатори β -адренорецепторів, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, статини, аспірин. З них 25 чоловік додатково отримували мексикор (Мосхімфармзасоби ім. Н. А. Семашко (Росія), ЕкоФармІнвест, виготовлено державним заводом медичних заходів (Росія)) – добова доза 400 мг.

Статистична обробка результатів проведення за допомогою програмного пакету «Statistika» (StaSoftInc, США). Розраховувалися: середнє значення (М), дисперсія, стандартне відхилення, медіана (m), достовірність та рівень значущості (p). Використовували стандартну програму кореляційного аналізу з розрахунком середніх арифметичних величин: $M \pm m$, σ , та рівня достовірності (p). Для оцінки

ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції Пірсона (r).

Результати досліджень та їх обговорення.

При вивченні ліпідного спектра крові у хворих на стабільну стенокардію отримані наступні результати: у пацієнтів які отримували стандартну терапію відзначалося достовірне зниження ЛПНЩ рівень яких до лікування складав $3,61 \pm 0,07$ ммоль/л а після $3,33 \pm 0,06$ ммоль/л; за показниками ЗХС, ЛПДНЩ, ЛПВЩ і КА до лікування (відповідно $5,39 \pm 0,07$ ммоль/л; $0,59 \pm 0,03$ ммоль/л; $1,17 \pm 0,01$ ммоль/л; $3,63 \pm 0,09$) і після лікування ($5,38 \pm 0,04$ ммоль/л; $0,59 \pm 0,02$ ммоль/л; $1,18 \pm 0,02$ ммоль/л; $3,62 \pm 0,08$) достовірних результатів виявлено не було, показники залишалися практично незмінні. У той час як при вивченні рівня ТГ відзначалося навіть тенденція до зростання даного показника ($1,31 \pm 0,06$ ммоль/л до лікування та $1,33 \pm 0,05$ ммоль/л після лікування), що свідчить про те, що стандартна терапія стабільної стенокардії з включенням статинів надає позитивний, але недостатній ефект для нормалізації ліпідного спектру у даної категорії хворих. При включенні в комплексну терапію мексикору відзначалося достовірне зниження рівня ЛПНЩ і ХС на 14% і 3% відповідно. По відношенню до ТГ, ЛПДНЩ, ЛПВЩ і КА достовірних результатів виявлено не було, визначалося лише тенденція до зниження ТГ, ЛПДНЩ і КА і наростання ЛПВЩ (до лікування $1,44 \pm 0,06$ ммоль/л; $0,65 \pm 0,03$ ммоль/л; $3,68 \pm 0,07$; $1,21 \pm 0,05$ ммоль/л відповідно і після лікування $1,42 \pm 0,06$ ммоль/л; $0,65 \pm 0,03$ ммоль/л; $3,67 \pm 0,07$; $1,2 \pm 0,05$ ммоль/л відповідно). Наведені дані (табл. 1) демонструють значне і більш швидке поліпшення показників ліпідограми у хворих стабільною стенокардією і ожирінням при включенні в стандартну терапію мексикору. Отримані нами дані не суперечать даним інших дослідників [3].

Аналізуючи динаміку гормонів жирової тканини отримані наступні результати: у хворих на фоні стандартної терапії відзначалося достовірне зниження вісфатину та підвищення адипонектину (до лікування $30,1 \pm 1,2$ нг/л; $5,17 \pm 0,15$ нг/л відповідно і після лікування $29,8 \pm 1,2$ нг/л; $5,22 \pm 0,15$ нг/л відповідно). При вивченні динаміки вісфатину і адипонектину на тлі лікування мексикором достовірних відмінностей

Таблиця 1

Динаміка показників ліпідного профілю на тлі стандартною терапії з додаванням Мексикору і без нього у хворих на стабільну стенокардію і ожирінням ($M \pm m$)

Показники	Стандартна терапія (n=25)		Стандартна терапія + Мексикор (n=25)		Контрольна група
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
ЗХС, моль/л	$5,39 \pm 0,07^{**}$	$5,38 \pm 0,04^{**}$	$5,45 \pm 0,05^*$	$5,25 \pm 0,04^*$	$5,24 \pm 0,10$
ЛПВЩ, моль/л	$1,17 \pm 0,01^{**}$	$1,18 \pm 0,02^{**}$	$1,21 \pm 0,05^{**}$	$1,22 \pm 0,05^{**}$	$1,23 \pm 0,02$
ЛПНЩ, моль/л	$3,61 \pm 0,07^*$	$3,33 \pm 0,06^*$	$3,62 \pm 0,06^*$	$3,19 \pm 0,09^*$	$3,34 \pm 0,08$
ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,59 \pm 0,03^{**}$	$0,59 \pm 0,02^{**}$	$0,65 \pm 0,03^{**}$	$0,63 \pm 0,03^{**}$	$0,57 \pm 0,05$
ТГ, ммоль/л	$1,31 \pm 0,06^{**}$	$1,33 \pm 0,05^{**}$	$1,44 \pm 0,06^{**}$	$1,42 \pm 0,06^{**}$	$1,29 \pm 0,02$
КА	$3,63 \pm 0,09^{**}$	$3,62 \pm 0,08^{**}$	$3,68 \pm 0,07^{**}$	$3,67 \pm 0,07^{**}$	$2,79 \pm 0,12$

Примітка: * $p < 0,05$; ** $p > 0,05$.

Таблиця 2

Динаміка гормонів жирової тканини на тлі стандартної терапії з додаванням Мексикору і без нього у хворих стабільною стенокардією з супутнім ожирінням ($M \pm m$)

Показники	Хворі на стабільну стенокардію та ожиріння (n=50)	Стандартна терапія (n=25)	Стандартна терапія +Мексикор (n=25)	Контрольна група (n=20)
	До лікування	Після лікування	Після лікування	
Адипонектин, нг/л	5,17 $\pm$ 0,15	5,88 $\pm$ 0,20*	5,77 $\pm$ 0,18**	12,45 $\pm$ 0,15
Вісфатин, нг/л	30,1 $\pm$ 1,2	28,8 $\pm$ 1,2*	29,4 $\pm$ 1,1**	19,3 $\pm$ 1,3

Примітка: *p<0,05; **p> 0,05.

виявлено не було, однак відмічалась тенденція до зниження вісфатину (до лікування 28,6 $\pm$ 1,1 нг/л після лікування 27,4 $\pm$ 1,1 нг/л) і підвищення адипонектину (до лікування 5,27 $\pm$ 0,17 нг/л після лікування 6,08 $\pm$ 0,18 нг/л), що свідчить про позитивний вплив даного препарату на адіпокіновий обмін (табл. 2)

Висновки.

1. При включенні мексикору в комплексну терапію стабільної стенокардії відзначалося достовірне і більш виражене зниження рівня ЛПНЩ і ХС на 14% і 3% відповідно, і тенденція до поліпшення інших показників ліпідограми, що свідчить про можливість

більш ефективної корекції ліпідного профілю крові у хворих на стабільну стенокардію і ожирінням.

2. Використання мексикору в комплексній терапії стабільної стенокардії у хворих з надлишковою масою тіла, позитивно впливає на адіпокіновий обмін у вигляді тенденції до зниження рівня вісфатина і підвищення рівня адипонектину.

Перспективи подальших досліджень. Цікавим є дослідити динаміку інших гормонів жирової тканини при додаванні до стандартної терапії мексикору у кардіальних хворих.

Література

1. Колберг Б. Жировая ткань как эндокринный орган / Б. Колберг // Пробл. эндокринной патологии. – 2009. – Т. 55, № 1. – С. 38–44.
2. Корнацький В. М. Проблема серцево-судинної захворюваності в перспективі обов'язкового державного медичного страхування / В. М. Корнацький // Укр. кардіол. журн. – 2009. - № 3. – С. 71-73.
3. Медянка Ю. С. Влияние мексикора на липидный спектр у больных стабильной стенокардией напряжения. / Ю. С. Медянка // Клінічна та експериментальна патологія. – 2010. – №2. – С. 65-68.
4. Fox K. Guidelines of management of stable angina pectoris: executive summary / K. Fox, M. A. Garsia, D. Ardissin [et al.] // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1341-1381.
5. Hansson K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / K. Hansson // The New England journal of medicine. – 2005. – Doi : 10. 1056/NEJMra043430.
6. Macor I. E. Advances in the understanding and treatment of congestive heart failure / I. E. Macor, V. C. Kowada // Annual Reports in Medical Chemistry. – 2000. – Vol. 35. – P. 63–72.

УДК 616. 13-009. 72-056. 52-072. 5-085. 22

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ АДІПОКІНОВОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ПРИ ДОДАВАННІ МЕКСИКОРУ У КОМПЛЕКСНУ ТЕРАПІЮ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ ТА ОЖИРІННЯ

Габісонія Т. Н.

Резюме. У статті представлена динаміка показників ліпідного та адіпокінового профілю, при додаванні до стандартної терапії стабільної стенокардії мексикору, у хворих на стабільну стенокардію і ожиріння. Установлено, що використання мексикору в комплексній терапії стабільної стенокардії у хворих з надлишковою масою тіла, позитивно впливає на адіпокіновий обмін у вигляді тенденції до зниження рівня вісфатина і підвищенню рівня адипонектину.

Ключові слова: ліпідний профіль, адипонектину, вісфатин, мексикор.

УДК 616. 13-009. 72-056. 52-072. 5-085. 22

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АДІПОКІНОВОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНОВ ПРИ ДОБАВЛЕНИИ МЕКСИКОРА К КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

Габисония Т. Н.

Резюме. В статье представлена динамика показателей липидного и адипокинового профиля, при добавлении к стандартной терапии стабильной стенокардии мексикора, у больных стабильной стенокардией и ожирением. Установлено, что использование мексикора в комплексной терапии стабильной стенокардии у больных с избыточной массой тела, положительно влияет на адипокиновый обмен в виде тенденции к снижению уровня висфатина и повышению уровня адипонектина.

Ключевые слова: липидный профиль, адипонектину, висфатин, мексикор.

UDC 616. 13-009. 72-056. 52-072. 5-085. 22

Dynamic of Adypokinocytes and Lipid Metabolism after Adding Mexicor to Complex Therapy in Patients with Stable Angina and Obesity

Gabisoniia T. N.

Summary. Today cardiovascular pathology remains the leading cause of morbidity and mortality of population. However, it is necessary to emphasise that in majority of European countries starting from the sixties of the last century mortality due to cardiovascular diseases was reduced more than by 60%, but in our country – it increased by 40% and has a tendency for further growth. In the structure of mortality of population from CVD the first place is occupied by ischemic heart disease and its most frequent sign is stable angina, which is reported in 48% of cases.

Treatment and secondary prevention of IHD, stable angina, in particular, remains one of the current problems of modern cardiology due to its prevalence, incapacitation and mortality from this disease in the XXI century.

The basic medication for treating patients with IHD are nitrates, blockers of β -adrenoreceptors, inhibitors of angiotensin-converting enzyme (ACE) and calcium antagonist that is medication with hemodynamic mechanism of action. These means influence successfully the frequency of heart rate, coronary blood flow, pre- and post-load of heart, myocardial oxygen demand, yet, they are not capable of influencing oxygen utilisation by cells of myocardium. In addition to this, their administration is restricted by their contraindications and side-effects.

In this regard a particular interest was evolved by a new trend in treatment of IHD: myocardial cytoprotection. The most perspective in this trend is a relatively new domestic medication mexicor (2-ethyl-6-methyl-3-oxypridine succinate), destined for treatment and prevention of ischemic heart disease.

The article presented the dynamics of lipid and adipocytikine profile after adding to standard therapy mexicor in patients with stable angina and obesity. The problem of oxygen deficiency, atherogenic alteration of lipid profile and inflammatory process within the vessels are the main links in IHD pathogenesis which are still relevant. According to the abovementioned we have set the following goal: to learn the dynamics of adipokin and lipid metabolism indices in patients suffering from stable angina with concomitant obesity, while adding mexicor to the complex therapy.

We examined 50 patients suffering from stable angina of II – III functional classes (FC) with concomitant obesity. The average age of the patients was $63,45 \pm 1,09$ years. 30 males (60,72%) and 20 females (39,28%) were examined. The control group was composed of 20 practically healthy people.

Patients suffering from stable angina with concomitant acute or chronic inflammatory diseases, renal insufficiency, oncologic diseases and insulin-dependent diabetes mellitus were not involved in the investigation.

All patients underwent comprehensive examination in conformity with the decree №436 of MoH of Ukraine "Protocols on delivery of medical care to the patients with IHD – stable angina".

Adiponectin and visfatin levels were defined by immunoenzymometric methods on the immunoenzymometric analyzer "LabLine-90" (Austria). Adiponectin concentration was defined using the kit produced by «ElisaKit» company (USA). Visfatin concentration was defined using the kit produced by «VisfatinElIAKIT» company (USA).

All patients received a standard therapy, which included: nitrates, blockers of β -adrenoreceptors, inhibitors of angiotensin-converting enzyme (ACE), calcium antagonists, statins, aspirin. 25 people out of all patients received mexicor additionally (MosKhimPharmDrugs association named after N. A. Semashko (Russia), EcoPharmInvest, produced by domestic factory of medical products (Russia)) – daily dose 400 mg.

In case of including mexicor in complex treatment of stable angina a significant and more implicit reduction of LDL and TC levels by 14% and 3% accordingly, and tendency towards improvement of other indices of lipidogram were observed, which shows the possibility of more effective management of blood lipid profile in patients suffering from stable angina with concomitant obesity.

Using mexicor in complex therapy of stable angina in overweight patients positively affects adipokin exchange by means of a tendency towards reduction of visfatin level and increase of adiponectine level.

Key word: lipid profile, adiponectin, visfatin, mexicor.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.

Стаття надійшла 5. 06. 2013 р.