

уровень ТГ, ХС ЛНП в 19,3% и 9,5% случаев соответственно при изолированной ГХС с МС и в 16,4% и 13,7% – при сочетанной ГХС, чем подтвердила возможность использования сиюфора при мягких ГЛП с МС.

Фармакоэкономический анализ показал, что использование сиюфора при сочетанной ГХС и изолированной ГТГ у больных ИБС с МС фармакоэкономически более выгодно, чем вазилипа, при соответствующих типах ГЛП.

Поступила 08.11.2006

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардаматский Н. А. Атеросклероз: настоящее и будущее / Н. А. Ардаматский, Ю. В. Абакумова. М.: Медицина. 2000. 34 с.
2. Аронов Д. М. Лечение и профилактика атеросклероза. М.: Триада Х. 2000. 412 с.
3. Арутюнов Г. П. Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? // Сердце. 2004. Т. 3. № 1. С. 36–38.
4. Боровиков В. П. STATISTICA – статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М.: Медицина. 1997. 583 с.
5. Демидова И. Н. Метформин (сиофор): механизм действия и клиническое применение // Игнатова Н. М., Рейдис И. Е. Клиническая эндокринология. 2000. № 1. С. 3–8.
6. Котовская Ю. В. Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии // Сердце. 2005. № 5. С. 236–242.
7. Танковский В. Э. Методы экономических оценок в практике здравоохранения // Шамшурина Н. Г., Кобяцкая Е. Е. Экономика здравоохранения. 2001. № 9. С. 23–25.

N. G. FILIPPENKO,

G. S. MAL, M. A. ALYMENKO

PHARMACOECONOMIC STATUS OF CONDITION OF LIPIDE STRUCTURE DURING COR-

RECTION OF THE HYPERLIPIDEMIA BY VAZILIPE AND SIOFOR AT PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND METABOLIC SYNDROME

The purpose of the present research was studying pharmacological and pharmacological opportunities of alternative use of siofor in correction isolated and combined hyperlipidemia at patients of ischemic heart disease with the account of a metabolic syndrome.

Research has been lead in group of men (n =168) in the age from 41 till 59 years (52,2±6,8) with ischemic heart disease, initial hyperlipidemia and metabolic syndrome.

Pharmacological correction of siofor with in 8 weeks provided a target level of triglycerides, a cholesterol of lipoproteins of low density in 19,3% and 9,5% of cases, accordingly, at an isolated hypercholesterinemia with a metabolic syndrome, and in 16,4% and 13,7% – at a combined hypercholesterinemia, than has confirmed an opportunity of use of siofor at soft hyperlipidemias with a metabolic syndromes.

The carried out analysis has shown, that use of siofor at a combined hypercholesterinemia and isolated hypertyglyceridimia at patients with ischemic heart disease with metabolic syndrome is more favourable, than monotherapy of vazilipe at corresponding types of hyperlipidemias.

Н. Г. ФИЛИППЕНКО, Г. С. МАЛЬ, О. В. ПОЛЯКОВА

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВАЗИЛИПА И СИОФОРА В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С НАРУШЕННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТЬЮ К ГЛЮКОЗЕ

**Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии государственного образовательного учреждения
высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»**

В настоящее время в здравоохранении происходит парадоксальное явление: с одной стороны, эпидемия инфекционных заболеваний не стихает, а с другой – число больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), связанными с атеросклерозом и нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), неуклонно растет [1, 7]. Согласно данным британского исследования высокий уровень холестерина (ХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) является предиктором развития ишемической болезни сердца (ИБС) у больных с нарушениями в углеводном обмене, так как увеличение его уровня на 1 ммоль/л способствует повышению коронарного риска на 57% [9]. За последние

годы получено множество данных о взаимосвязи нарушений липидного и цитокинового обменов, сочетание которых также повышает относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений [10, 11]. Воспалительный процесс, происходящий в сосуде, значительно дестабилизирует атеросклеротическую бляшку, что является необходимым условием для поиска оптимальной медикаментозной коррекции не только липидного статуса, но и нарушений цитокинового профиля, а также углеводного обмена у больных ИБС.

Поэтому целью исследования явилось изучение противовоспалительных и гиполипидемических эффектов вазилипа и сиюфора у больных ИБС с НТГ.

Таблица 1

Показатели липидного профиля у больных ИБС с НТГ при изолированной ГХС в процессе 8-недельной фармакотерапии вазилипом

Показатели (ммоль/л)	Сроки наблюдения				p			
	Визит 1	Визит 3	Визит 5	Визит 7	1–3	3–5	3–7	5–7
ХС	6,64±1,86	6,21±1,63	4,81±0,97	5,78±0,99	нд	***	*	***
ТГ	1,72±0,61	1,70±0,44	1,58±0,45	1,69±0,49	нд	***	***	***
ХС ЛНП	4,64±2,06	4,16±1,78	3,18±1,06	3,61±1,16	нд	***	*	***
ХС ЛОНП	0,86±0,29	0,80±0,20	0,54±0,16	0,68±0,15	нд	***	**	***
ХС ЛВП	1,14±0,33	1,25±0,39	1,41±0,46	1,29±0,40	нд	***	**	***
ИА	5,71±4,36	4,56±3,13	1,82±0,85	3,19±1,99	нд	***	**	***

Для достижения поставленной цели предстояло решить актуальные задачи: изучить динамику цитокинового и липопротеидного спектра крови при 8-недельной коррекции вазилипом или сиофором и исследовать взаимосвязь между показателями липид-транспортной и цитокиновой систем при 8-недельной фармакотерапии вазилипом или сиофором у больных ИБС с НТГ. Определить альтернативные возможности применения бигуанидов в коррекции липидтранспортных нарушений у больных ИБС с НТГ.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 90 пациентов в возрасте от 40 до 59 лет с диагнозом ИБС, стабильная стенокардия напряжения I и II функционального классов (ФК). Исследование проводилось простым перекрестным рандомизированным способом, контролируемым плацебо-тестом. В исследование включались пациенты с первичной изолированной или сочетанной гиперхолестеринемией (ГХС), уровнем ХС выше 5 ммоль/л, уровнем триглицеридов (ТГ) выше 1,7 ммоль/л, уровнем ХСЛНП выше 3,0 ммоль/л, глюкозой в плазме венозной крови натощак не более 7,8 ммоль/л, а через 2 часа не более 11,1 ммоль/л.

Программа обследования включала: опрос по опроснику ROSE, измерение артериального давления, исследование антропометрических данных, регистрацию электрокардиограммы. Для изучения эффективности фармакотерапии гиперлипидемии (ГЛП) были сформированы 3 группы лиц: одна с диетическим вмешательством и две с фармакологическим. Формирование групп осуществлялось по стратификационным признакам: тип ГЛП, ФК стенокардии, возраст. Рандомизация проводилась методом случайной выборки. Порядок назначения препаратов определялся с помо-

щью греко-латинских квадратов. В группах с фармакологической коррекцией пациенты получали моно-терапию вазилипом (KRKA, Словения, 10 мг/сут.) и сиофором («Берлин-Хеми», Германия, 500 мг/сут.).

Дизайн исследования предусматривал первичный скрининг больных согласно критериям включения с последующей рандомизацией по стратификационным признакам. В течение 6 недель назначалась изолированная гиполипидемическая диета с фиксированными точками I и II. Далее в течение 2 недель проводился плацебо-тест с окончанием в точке III, и осуществлялась фармакокоррекция согласно плану назначения препаратов. Терапия вазилипом или сиофором в указанных дозах проводилась в течение 4 или 8 недель до достижения критериев прекращения лечения (IV и V точки соответственно). После прекращения лечения в течение 4 и 8 недель проводился контроль клинического и биохимического статуса пациентов (VI и VII точки соответственно).

Применялись следующие методы исследования: биохимические, иммунохимические и статистические. Содержание в сыворотке крови ХС и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) определялось энзиматическим методом с помощью стандартных наборов «Олвекс-диагностикум», г. Санкт-Петербург, Россия, после марганцево-гепариновой преципитации. Содержание ТГ сыворотки крови определяли энзиматическим колориметрическим методом с использованием стандартных наборов фирмы «Vital Diagnostics», г. Санкт-Петербург, Россия.

В качестве границ нормы были использованы уровни, рекомендованные Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов 2005 г. [6]. Нормальными уровнями липидов считали: ХС<5 ммоль/л, ТГ<1,77 ммоль/л, ХС ЛВП>1 ммоль/л. Определение

Таблица 2

Показатели липидного спектра у больных ИБС с НТГ при изолированной ГТГ в процессе 8-недельной фармакотерапии сиофором

Показатели (ммоль/л)	Сроки наблюдения				p			
	Визит 1	Визит 3	Визит 5	Визит 7	1–3	3–5	3–7	5–7
ХС	5,14±0,84	5,09±1,82	4,85±0,72	5,08±0,81	нд	нд	нд	**
ТГ	2,09±0,80	2,05±0,77	1,55±0,69	1,66±0,56	нд	***	***	***
ХС ЛНП	3,06±1,76	3,0±1,73	2,81±1,54	3,29±1,02	нд	нд	нд	**
ХС ЛОНП	0,95±0,37	0,93±0,34	0,70±0,24	0,75±0,25	нд	*	***	**
ХС ЛВП	1,13±0,36	1,16±0,37	1,34±0,35	1,04±0,31	нд	нд	нд	*
ИА	4,14±2,35	4,09±2,26	3,85±1,89	4,08±2,25	нд	**	нд	**

глюкозы в крови проводили глюкозооксидазным методом (ООО «Фармацевтика и клиническая диагностика», Россия). Критериями НТГ считали: наличие глюкозы натощак в цельной венозной крови $< 6,7$ ммоль/л; в цельной капиллярной крови $< 6,7$ ммоль/л; в плазме венозной крови $< 7,8$ ммоль/л; через 2 часа после нагрузки – в цельной венозной крови $6,7$ – $9,9$ ммоль/л; в цельной капиллярной крови – $7,8$ – $11,0$ ммоль/л; в плазме венозной крови – $7,8$ – $11,0$ ммоль/л по данным Всемирной Организации Здравоохранения от 1985 года в модификации Международного диабетического фонда 2005 г. [4]. Концентрацию цитокинов в сыворотке периферической крови определяли иммуноферментным методом на наборах фирмы «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия) – для фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), интерлейкина-1-бета (ИЛ-1 β), интерлейкина-4 (ИЛ-4) с последующей спектрофотометрической оценкой и расчетом концентрации с помощью программы «Statgraphics». Количественные параметры, имеющие нормальное или близкое к нему распределение, оценивали с помощью t-критерия (критерий Стьюдента) для независимых и зависимых переменных [2]. При множественном сравнении использовали поправку Бонферрони. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$ [3].

Результаты исследования и их обсуждение

Применение вазилипа в суточной дозе 10 мг/сут. при изолированной ГХС приводило к развитию выраженного антиатерогенного эффекта, достигшего наибольшей степени к концу 8-й недели фармакотерапии (табл. 1).

Степень положительной динамики параметров липидного спектра под влиянием монотерапии вазилипом при изолированной ГХС достоверно превосходила аналогичные показатели в период диетической коррекции ГЛП. Последующая отмена вазилипа сопровождалась повышением уровня атерогенных показателей (точка VII) липидного обмена и снижением величины ХС ЛВП по сравнению со значениями, достигнутыми в результате 8-недельной фармакокоррекции. Однако параметры липидтранспортной системы, оцененные в конце срока исследования (24-я неделя), свидетельствовали о частичном сохранении гиполипидемического эффекта, достигнутого посредством медикамен-

тозного вмешательства. Гиполипидемическая активность вазилипа связана с ингибированием внутриклеточного синтеза ХС. В результате этого повышается активность рецепторов к ХС ЛНП, концентрация которых в крови активно снижается.

Сравнительная оценка применения сиюфора в дозе 500 мг/сут. при изолированной ГХС продемонстрировала умеренное гиполипидемическое действие, которое реализовывалось за счет снижения ХС ЛНП и повышения ХС ЛВП. Анализ изменений липидного спектра у пациентов с изолированной ГТГ показал, что указанным вмешательством удалось достичь выраженного гипотриглицеридемического эффекта в период с III по V визиты (табл. 2).

Многочисленные исследования, в том числе и проспективное исследование UKPDS, выявляли гипогликемические свойства бигуанидов, способность уменьшать абдоминальное ожирение и снижать аппетит [12]. В данном клиническом исследовании помимо перечисленных свойств сиюфора выявлено и гиполипидемическое действие. Выраженный именно гипотриглицеридемический эффект сиюфора, вероятно, связан с возможностью влияния на процесс липолиза в адипоцитах. В результате угнетения липолиза происходит снижение концентрации свободных жирных кислот, а также снижение их поступления в печень, а следовательно, и синтеза ХС ЛОНП и ТГ [5].

Последующая отмена сиюфора в течение 8 недель сопровождалась повышением уровня ТГ, ХС ЛОНП, ХС ЛНП и незначительным изменением ХС ЛВП (точка VII) по сравнению со значениями, достигнутыми на V визите.

8-недельная терапия вазилипом больных ИБС с НТГ сопровождалась достоверным изменением показателей не только липопротеидного статуса, но и цитокинового профиля. Так, в результате 8-недельного фармакологического вмешательства вазилипом у больных с изолированной ГХС произошло снижение уровня ИЛ-1 β на 49,4% ($p_{III-V} < 0,01$), уровня ФНО α – на 30,5% ($p_{III-V} < 0,05$), уровня ИЛ-4 – на 32,5% ($p_{III-V} < 0,05$) (рис. 1).

Особую актуальность приобрело изучение плейотропных свойств статинов, с учетом популярности воспалительной теории атеросклероза. Так, в крупных клинических исследованиях с применением статинов (4S, CARE, WOSCOPS) обнаружено воздействие статинов

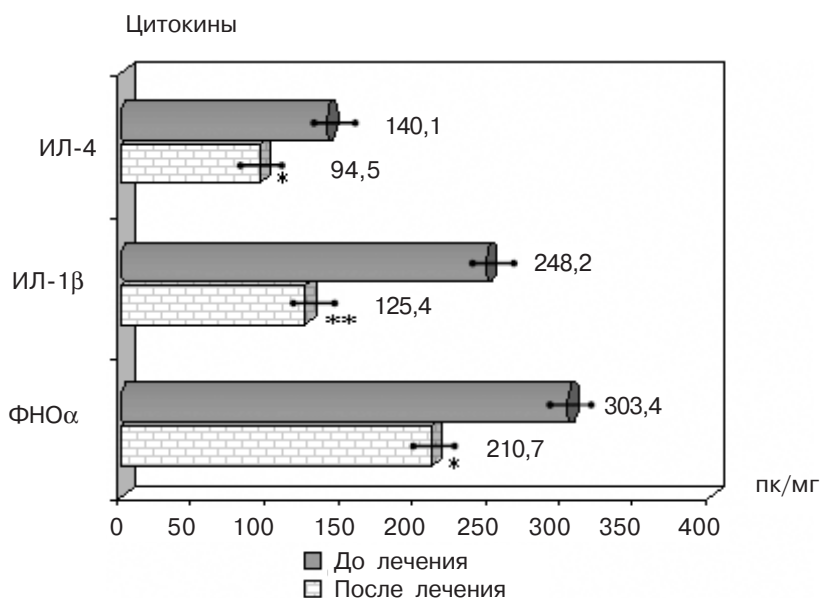


Рис. 1. Динамика цитокинового статуса при изолированной ГХС у больных ИБС с НТГ при 8-недельной фармакотерапии вазилипом

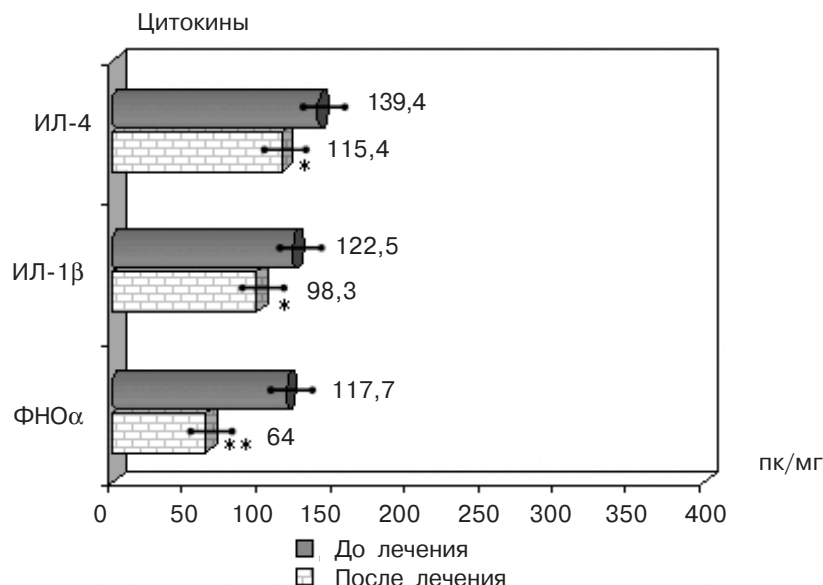


Рис. 2. Динамика цитокинового статуса при изолированной ГТГ у больных ИБС с НТГ при 8-недельной фармакотерапии сиюфором

на воспалительные клетки. Влияние вазилипа на цитокины реализуется за счет нарушения адгезии лейкоцитов на эндотелии и уменьшения продукции самих цитокинов воспалительными клетками [13].

С целью дальнейшего изучения альтернативной дифференцированной терапии различных форм ГЛП представил интерес анализ изменений цитокинов у больных с изолированной ГТГ, который показал снижение концентраций анализируемых медиаторов воспаления: ФНОα – на 30,2% ($p_{III-V} < 0,01$), ИЛ-1β – на 19,8% ($p_{III-V} < 0,05$), ИЛ-4 – на 17,3% ($p_{III-V} < 0,05$), что продемонстрировано на рисунке 2.

Анализ корреляционных отношений между исходными значениями всех изучаемых параметров выявил следующие связи: уровень ХС и ХС ЛНП связан с величиной глюкозы крови ($r=0,41$, $p < 0,01$ и $r=0,36$, $p < 0,05$ соответственно) и ИЛ-1β ($r=0,36$, $p < 0,05$ и

$r=0,46$, $p < 0,01$ соответственно); ХС ЛВП и ИА коррелировали с уровнем ИЛ-1β ($r=-0,42$, $p < 0,01$ и $r=0,60$, $p < 0,001$ соответственно).

Использование дисперсионного анализа на совокупности всех больных, включенных в исследование, позволило оценить статистически значимые связи между указанными параметрами, определяемыми до и после лечения (III и V точки соответственно). Наиболее выраженные взаимосвязи были получены между значениями в III точке и степенью изменения четырех показателей липидного профиля – ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ИА (V точка). Корреляция значений цитокинов в те же сроки наблюдения была следующей: для ИЛ-1β – $r=0,59$, $p < 0,001$; для ФНОα – $r=0,42$, $p < 0,01$ и для ИЛ-4 – $r=0,32$, $p < 0,05$ (табл. 3).

Таким образом, результатами нашего исследования подтверждена гипотеза эффективности вазилипа и сиюфора у больных ИБС с НТГ как при изолированной

Таблица 3

Взаимосвязь между исходным уровнем и степенью изменения показателей липидного обмена

Показатели		Δ%ХС	Δ%ЛНП	Δ% ЛВП	Δ%ИА
ХС	Все больные	0,44***		0,30**	
	Контрольная группа			0,57**	
	Вазилип	0,60***		0,37**	
	Сиюфор				
ХС ЛНП	Все больные	0,38***		0,39***	
	Контрольная группа			0,58**	
	Вазилип	0,55**		0,51**	
	Сиюфор				
ХС ЛВП	Все больные		0,21*	-0,349***	
	Контрольная группа		0,47*		
	Вазилип			-0,63***	
	Сиюфор			-0,55**	
ИА	Все больные	0,32**		0,65***	0,30**
	Контрольная группа			0,76***	
	Вазилип			0,70***	0,43*
	Сиюфор			0,37*	

ГХС, так и при сочетанной ГХС, и обнаружено воздействие сиюфора на исследуемые показатели липидного и цитокинового статуса, что согласовывалось с результатами исследований, имеющих в отечественной и зарубежной литературе. Дифференцированный подход к изучению влияния показал способность воздействия вазилипа на уровни общего ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ИЛ-1 β , в то время как при применении сиюфора аналогично регистрировалось улучшение акцепции ТГ и снижение уровня ФНО α . Отмечалась умеренная корреляционная связь между некоторыми значениями показателей липидного и цитокинового профилей у больных ИБС с НТГ. Выявленное влияние сиюфора на липопротеидный и цитокиновый статус показало, что сиюфор может создать альтернативу статинам в лечении мягких гиперлипидемий у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с нарушенной толерантностью к глюкозе.

Поступила 09.11.2006

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д. М. Профилактика и лечение атеросклероза. М.: Триада-Х. 2000. 345 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 429 с.
3. Зайцев В. М. Прикладная медицинская статистика. СПб.: Фолиант. 2003. 255 с.
4. Котовская Ю. В. Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии // Сердце. 2005. № 5. С. 236–242.
5. Старостина Е. Бигуаниды: второе рождение // Новый мед. журн. 2001. № 1. С. 3–6.
6. Чиркин А. А. Липидный обмен. М.: Медицинская литература. 2003. 68 с.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes // Diabet Care. 2004. Vol. 27. P. 15–35.
8. Arking D. E. Effect of statins on risk of coronary disease: a metaanalysis of randomized controlled trials // Circulation Research. 2004. Vol. 94. P. 712–801.
9. Barnik M. et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe.

The Euro Heart Survey on diabetes and the heart // Eur. Heart J. 2004. Vol. 25, № 21. P. 1880–1890.

10. Bickel C. Relation of markers of inflammation (C-reactive protein, fibrinogen, von Willebrand factor, and leukocytes count) and statin therapy to long-term mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease // Am. J. Cardiol. 2002. Vol. 89, № 8. P. 908–914.

11. Ridker P. M. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women // N. Eng. J. Med. 2000. Vol. 342. P. 843–859.

12. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. 1998. 352. P. 837–853.

13. Jialal I. Effects of hydroxymethyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high-sensitivity C-reactive protein levels // Circ. 2001. Vol. 103. P. 1935–1953.

N. G. FILIPPENKO, G. S. MAL', O. V. POLJAKOVA

ANTI-INFLAMMATORY AND HYPOLIPI- DEMIC EFFECTS OF VASILIP AND SIOFOR IN THERAPY OF PATIENTS BY ISCEMIC HEART DISEASE WITH THE BROKEN TOLERANCE TO GLUCOSE

The purpose of research was studying anti-inflammatory and hypolipidemic effects of vasilip and siofor at patients with ischemic heart disease in a combination to the broken tolerance to glucose. Studying of efficiency of vasilip and siofor is lead at 90 men (age 41-59) with ischemic heart disease, stable stenocardia I or II functional class. Results of treatment of patient with ischemic heart disease in a combination to the broken tolerance to glucose have shown an opportunity of alternative application of siofor at patients at presence of soft lipidemia, reducing, thus a level of a factor of a necrosis of a tumor an alfa on 53%, interleukin 1-beta on 20,8%, interleukin-4 on 17,3%.

Key words: vasilip, siofor, a lipidemia.

Н. Г. ФИЛИППЕНКО, П. В. ШАНИН, Г. С. МАЛЬ

ОСОБЕННОСТИ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ЦИЛАЗАПРИЛОМ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ОСТРОЙ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

*Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии
Курского государственного медицинского университета*

В отечественной классификации сосудистых заболеваний головного и спинного мозга выделяют дисциркуляторную энцефалопатию (ДЭ) как прогрессирующую недостаточность кровоснабжения головного мозга, приводящую к структурным церебральным изменениям и возникновению очаговых неврологических расстройств (5). Известно, что артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее частых этиологических факторов нарушения кровообращения головного мозга и развития острой ДЭ.

По-прежнему среди гипотензивных препаратов большую роль играют ингибиторы ангиотензинотензин-превращающего фермента (4). К препаратам данной группы относится цилазаприл (инхибейс), обладающий длительным и сильным ингибирующим АПФ действием. **Целью настоящего исследования** было изучение особенностей гипотензивного эффекта цилазаприла в комплексной терапии острой ДЭ.

Материалы и методы

В исследование были включены 62 больных в возрасте от 40 до 59 лет с синдромом острой ДЭ. Диагноз определялся на основании критериев сосудистой деменции NINDS-AIREN, дополненных оценкой характера течения заболевания [8]. АГ определяли по критериям ВНОК (2005).

Основную группу составили 32 больных, получавших цилазаприл (инхибейс, F. Hoffmann-La Roche Ltd, 2,5 мг), контрольную – 30, получавших монотерапию другими гипотензивными средствами: 16 – эналаприл, 14 – гипотиазид. В основной группе было 18 мужчин и 14 женщин, средний возраст составлял 54,4 $\pm$ 6,4 (у мужчин 60,6 $\pm$ 5,6; у женщин – 51,4 $\pm$ 4,7). У 22 больных острое нарушение мозгового кровообращения представлено ишемическим или геморрагическим инсультом (9 и 13 больных соответственно), у 10 – транзиторными