

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

ШАЄНКО ЗЛАТОСЛАВА ОЛЕКСІЇВНА

УДК [616.12-005.4-002+616.337-008.64]:615

**КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМ-
НОГО ЗАПАЛЕННЯ І ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА
ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ
ДІАБЕТ 2 ТИПУ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ЗАСТОСУВАННІ МЕТФОРМІ-
НУ І ШОГЛІТАЗОНУ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ - 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України.

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор **Расін Михайло Сахнович**, Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», кафедра внутрішньої медицини № 3

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Боднар Петро Миколайович**, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри ендокринології, м. Київ

доктор медичних наук, професор **Жебель Вадим Миколайович**, Вінницький Національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2, м. Вінниця

Захист дисертації відбудеться “_____” _____ 2015 р. о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.003.08 при Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця МОЗ України за адресою: 03049, м. Київ, проспект Повітрофлотський, 9.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України за адресою: 03680, м. Київ, вул. Зоологічна, 1.

Автореферат розісланий “_____” _____ 2015 р.

**Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук,
професор**

Мальчевська Т.Й.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. На початку третього тисячоліття для людства на перше місце серед усіх причин захворюваності та смертності вийшла проблема серцево-судинних захворювань (ССЗ), яка пов'язана з атеросклерозом (АС) та цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) (Коваленко В.М., 2012; Корнацький В.М., 2013; Нетяженко В. З., 2014; Zeller M., 2010; Jespersen L., 2012). Істотну роль у цьому відіграла модифікація способу життя, яка пов'язана з обмеженням фізичної активності, збільшенням калорійності харчових продуктів та неухильним зростанням емоційно - стресових навантажень (Манойленко Т.С., 2013; Боднар П.М., 2014; Дедов І.І., 2015; Reaven G.M., 2011; Sarah Y., 2012).

Згідно з офіційною статистикою, у понад 22 мільйонів громадян України, а це 2/3 дорослого населення, діагностовано ССЗ. Вони складають 67,3% в структурі смертності громадян нашої країни (приблизно 425 тис. осіб помирають щороку через захворювання серця та судин), цей показник продовжує залишатися одним із найвищих у Європі (Соколов М.Ю., 2015).

Значно погіршує клінічний перебіг та прогноз ІХС наявність цукрового діабету (ЦД), який може ще до появи клінічних проявів ІХС створювати плацдарм для формування атеросклеротичного ураження судин (Амосова К.М., 2001; Боднар П. М., 2011; Маньковский Б. М., 2015; Feskens E. J., 2005; Roulmie C.L., 2014).

Поєднання ІХС та ЦД досить часто зустрічається в повсякденній клінічній практиці, що ускладнює підходи до раціональної терапії, знижує ефективність сучасних методів лікування ІХС. Тому актуальною проблемою сучасної медицини є розробка терапії ІХС, що протікає на фоні ЦД, оскільки потрібен вплив, як на загальні ланки патогенезу цих захворювань, так і на специфічні процеси в серцево-судинній та імунонейроендокринній системах (Балаболкин М.И., 2007; Обрезан А.Г., 2013; Паньків В.І., 2015; Hemmingsen V., 2013; Zimmet P.Z., 2014).

АС та ЦД, котрі є морфофункціональною основою ІХС, мають загальне патогенетичне коріння (Арутюнов Г.Л., 2013; Шестакова М.В., 2014; Biegelsen E.S., 2007). В основі їх патогенезу, за сучасними даними, лежить хронічне системне запалення (ХСЗ) з млявим перебігом та інсулінорезистентність (ІР) (Паньків В.І., 2012; Кайдашев І.П., 2011; Расін М.С., 2015; DeFronzo R. A., 2010).

Оптимізацію лікування ІХС у хворих з ЦД2 пов'язують не стільки з прогресом гіпоглікемічної терапії, скільки з заходами, які спрямовані на зниження ХСЗ та ІР (Кайдашев І.П., 2011; Жебель В.М., 2014; Тронько М.Д., 2015; Расін М.С., 2015; Inzucchi S.E., 2012; Lee E.J., 2014).

Піоглітазон (ПГ) та метформін (МФ) маючи різні механізми дії і різну

спорідненість до тканин-мішеней впливають на ведучі ланки патогенезу ЦД. МФ діє переважно у печінці, де гальмує неоглікогенез та знижує активність головного прозапального ядерного транскрипційного фактора (NFκB), а ПГ діє у жировій тканині, м'язах та макрофагах та долає інсулінорезистентність шляхом активації ядерних транскрипційних чинників – рецепторів, які активують проліферацію пероксисом–гамма (PPARγ) (Кайдашев І.П., 2011; Жебель В.М., 2014; Расін М.С., 2014; Besterman W., 2010; Balakuma P., 2012). Серед сучасних літературних даних дослідженню впливу окремо тiazолідиндіонів та бігуанідів на зниження інсулінорезистентності та нормалізацію глікемічного контролю у хворих на цукровий діабет 2 типу присвячена значна кількість робіт (Амосова К.М. 2007; Винник Н.І. 2012; Лавренко А.В. 2013; Паньків В.І., 2012; Марсу Т.Р., 2014; Reaven G.M., 2011; DeFronzo R.A., 2015), але їх поєднане застосування у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД2 недостатньо досліджене. Отже, наша робота присвячена вивченню клінічної ефективності та динаміки показників хронічного системного запалення і інсулінорезистентності у пацієнтів на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу шляхом застосування метформіну та піоглітазону.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патологій та фармакогенетики вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія»: «Комплексне дослідження генетично обумовлених особливостей NF-κB опосередкованої сигнальної трансдукції, що визначає розвиток хронічного системного запалення у хворих на метаболічний синдром та цукровий діабет 2 типу», № держреєстрації 0111U 001774.

Мета дослідження. Оптимізація лікування хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу при поєднаному застосуванні метформіну та піоглітазону на підставі вивчення динаміки показників системного запалення та резистентності до інсуліну.

Відповідно до поставленої мети було визначено такі **завдання дослідження:**

1. Вивчити вихідні рівні показників інсулінорезистентності та системного запалення в рандомізованих групах дослідження та контролю.
2. Дослідити вплив поєднаного застосування метформіну та піоглітазону в комплексній терапії на клінічний перебіг ІХС та ЦД2.
3. Вивчити вплив поєднаного застосування метформіну та піоглітазону в комплексній терапії ІХС у поєднанні з ЦД2 на системне запалення та інсулінорезистентність.
4. Дослідити вплив поєднаного застосування метформіну та піоглітазону в комплексній терапії хворих на ІХС у поєднанні з ЦД2 на показники ліпідного та вуглеводного обмінів.
5. Вивчити динаміку вісцерального ожиріння у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД2 при комплексному лікуванні з використанням метформіну та піоглітазону.

Об'єкт дослідження - ішемічна хвороба серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Предмет дослідження - динаміка показників інсулінорезистентності та системного запалення, ліпідного та вуглеводного обмінів, клінічні та антропометричні показники.

Методи дослідження. Діагностику ІХС та ЦД2, а також оцінку ефективності проведеної терапії визначали основними клінічними методами обстеження пацієнтів, які включали збір скарг, анамнезу, визначення факторів ризику, об'єктивне обстеження, проведення клінічних функціональних проб, реєстрацію показників ожиріння (вага, окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС), показник співвідношення окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС), розрахунок індексу маси тіла (ІМТ), проведення електрокардіографії (ЕКГ), визначення показників ліпідного обміну.

Стан системного запалення визначали шляхом дослідження вмісту білків-реактантів запалення та рівня прозапальних цитокінів.

Оцінку ступеню інсулінорезистентності та стану вуглеводного обміну визначали за рівнем С-пептиду, індексу інсулінорезистентності, глікованого гемоглобіну (HbA1c), глюкози натще та постпрандіальної.

Для оцінки достовірності отриманих результатів та порівняння ефективності проведеного лікування використовували параметричні та непараметричні статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше науково обґрунтовано та доведено ефективність та доцільність патогенетичного комбінованого використання метформіну та піоглітазону в комплексній терапії хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, яке направлене на корекцію порушень системного запалення та інсулінорезистентності. Використання запропонованої комбінації значно покращує клінічний перебіг обох захворювань та суб'єктивний стан пацієнтів, при цьому відсутня негативна взаємодія з антиангіральними та антиагрегантними препаратами.

Доведена здатність комбінації метформіну та піоглітазону знижувати рівень хронічного системного запалення, зменшувати рівень інсулінорезистентності, покращувати показники ліпідного та вуглеводного обмінів.

Встановлено, що при зниженні важкості стенокардії та досягненні кращої компенсації в контролі цукрового діабету 2 типу реєструються статистично значимі зміни показників запалення та інсулінорезистентності. Після проведеного лікування запропонованою комбінацією препаратів зафіксовано статистично значиме зменшення рівня ФНП- α на 76,8%, ІЛ-6 – на 68,1%, рівня С-пептиду – на 28%, індексу інсулінорезистентності – на 42,7%, у порівнянні із результатами застосування комбінації метформіну та препаратів сульфонілсечовини, що свідчить про протизапальну дію поєданого застосування метформіну і піоглітазону та підвищення чутливості до інсуліну у пацієнтів.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано патогенетичний підхід до лікування хворих на ІХС у поєднанні з ЦД2 шляхом дода-

вання до комплексної терапії метформіну та піоглітазону (Патент України на корисну модель № 83145).

Розроблені критерії оцінки ефективності та безпечності лікування за показниками клініко-інструментального та лабораторного обстеження. Для оцінки стану системного запалення, рівня ІР, ступеня ожиріння та для контролю за станом хворих і ефективністю лікування у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД2 до плану обстеження необхідно включати визначення показників ХСЗ (С-реактивний білок (СРБ), фактор некрозу пухлин α (ФНП- α), інтерлейкін 6 (ІЛ-6)); ІР (рівень С-пептиду, індексу інсулінорезистентності) та ожиріння (вага, ОТ, ОС, показник ОТ/ОС, розрахунок ІМТ).

Впровадження результатів дослідження. Розроблена схема лікування хворих на ІХС у поєднанні з ЦД2 із додаванням до стандартної терапії ІХС метформіну та піоглітазону впроваджена у клінічну практику терапевтичного відділення першої міської клінічної лікарні (м. Полтава), терапевтичного та ендокринологічного відділень другої міської клінічної лікарні (м. Полтава), терапевтичного та ендокринологічного відділень першої міської лікарні (м. Кременчук), терапевтичного відділення центральної районної лікарні (м. Полтава).

Наукові результати, які отримано в дисертації, використовуються у навчальному процесі на кафедрах внутрішньої медицини №1, № 2 з професійними хворобами, №3, кафедрі ендокринології з курсом дитячих інфекційних хвороб, кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (УМСА).

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведений патентно-інформаційний пошук, визначені мета та завдання дослідження, сформульований дизайн дослідження, програма клінічних обстежень, розроблена карта клінічного обстеження хворого, аналіз джерел літератури, здійснено відбір, клінічні та частково біохімічні дослідження, вивчено ефективність та безпечність запропонованого способу лікування хворих на ІХС у поєднанні з ЦД2.

Представлені в роботі дані отримано в результаті самостійно виконаних автором клінічних досліджень. Автор брав активну участь у лікуванні хворих та особисто був лікуючим лікарем у більшості хворих, що брали участь у дослідженні.

Автором виконано статистичну обробку та науковий аналіз отриманих результатів, сформульовано основні положення, висновки та практичні рекомендації, проведено впровадження результатів досліджень у клінічну практику.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на: VI національному конгресі “Людина та ліки – Україна” (м. Київ, 21-22 березня 2013 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції “VII Скліфосовські читання” (м. Полтава, 25-26 квітня 2013 р.); X науково-практичній конференції “Стратегические вопросы мировой науки” (Пшемисль (Польща) 7-15 лютого 2014 р.); міжнародній науково-практичній конференції “Science and education - 2014” (м.Белгород, 5-6 вересня 2014 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Міждисциплінарні аспекти цукрового діабету” (м. Харків, 11 вересня 2014 р.). Апробація дисертації

відбулася на міжкафедральному засіданні ВДНЗУ «УМСА» МОЗ України (протокол №7 від 20 травня 2015 року) та на засіданні апробаційної вченої ради Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Загальні питання внутрішніх хвороб» (протокол №168 від 15 липня 2015 року).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, з них у науковометричних виданнях – 5 (3 статті без співавторів), у збірниках робіт науково-практичних конференцій - 5 (2 – у закордонних виданнях); отримано патент України на корисну модель № 83145.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 195 сторінках комп'ютерного тексту. Складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (100 - кирилицею та 152 - латиницею). Робота ілюстрована 37 таблицями та 38 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих та методи дослідження. В рандомізоване, контрольоване, відкрите дослідження включено 95 хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу обох статей (39 чоловіків та 56 жінок) віком від 45 до 65 років. Середній вік хворих складав $59,40 \pm 8,01$ років: серед жінок – $59,16 \pm 8,56$ років, серед чоловіків – $59,94 \pm 6,82$ років.

Дослідження проводилось на базі 1-ї міської лікарні м. Кременчука, науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ „УМСА”, клініко-діагностичної лабораторії ЛЦД ТОВ «Медлайф» м. Кременчука період з 2011 по 2014 рр.

Дослідження включало 4 етапи (рис.1):

1. Скринінг.
2. Рандомізація.
3. Контроль за перебігом хвороби до та через 3 та 6 місяців лікування.
4. Заключний контроль ефективності та безпечності лікування.

На першому етапі в умовах клініки проводилось загальноклінічне обстеження з метою верифікації діагнозів ІХС та ЦД 2.

Діагноз ІХС встановлювали відповідно до критеріїв ВООЗ та Наказу МОЗ України від 03.07.2006 № 436, а ЦД 2 – відповідно до «Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги “Цукровий діабет 2 типу” (Наказ МОЗ України №1118 від 21.12.2012р.).

Критерії включення пацієнтів у клінічне дослідження: чоловіки та жінки віком від 45 до 65 років, з підтвердженим діагнозом ІХС (стабільна стенокардія



Рис.1. Дизайн дослідження.

напруги I-III функціональних класів (ФК)), з серцевою недостатністю (СН) 1 та 2А стадією, з підтвердженим діагнозом ЦД2 в стані субкомпенсації вуглеводного обміну.

Середня тривалість ІХС – $3,6 \pm 0,7$ роки. Середня тривалість ЦД2 становила $4,2 \pm 0,7$ роки. До включення у дослідження хворі отримували метформін, вуглеводний обмін на тлі монотерапії був у стані субкомпенсації. Обстеження та лікування пацієнтів проводили після підписанням інформованої згоди за дозволом комісії з питань біомедичної етики ВДНЗУ „УМСА” (витяг з протоколу №103 від 08.05.2012р.).

Критеріями виключення були пацієнти, які зазнали у найближчі 6 місяців гострий коронарний синдром, інсульт, хірургічні втручання на судинах або порожнинних операцій, а також хворі з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, зі стенокардією ФК IV, з серцевою недостатністю 2Б та 3 стадією, з аритміями, які потребували спеціального антиаритмічного лікування, з нирковою (рівень креатиніну більше 200 мкмоль/л) і печінковою (підвищення вмісту трансаміназ більше ніж у 2 рази у порівнянні з верхньою межею норми) недостатністю, з гострими захворюваннями (інфекції, гострі захворювання або загострення хронічних захворювань, травми), з декомпенсованим цукровим діабетом і станами, які обмежують застосування до проведеної терапії (деменція, ал-

когольна залежність, наркоманія, онкологічні захворювання, психічні захворювання), з анемією, вагітністю та лактацією, непереносимістю до тiazолідиндіонів та бігуанідів.

Після скринінгу всім пацієнтам для досягнення стабілізації показників ІХС призначали стандартний комплекс медикаментозної терапії: ізосорбїду динітрат 20 мг 2 рази на добу, ацетилсаліцилова кислота 75 мг 1 раз на добу, амлодипін 10 мг 1 раз на добу, бісопролол 2,5-5 мг 1 раз на добу, аторвастатин 10 мг 1 раз на добу, еналаприл 10 мг на добу. Всі хворі отримували рекомендації з приводу дієти та зміни способу життя.

На другому етапі всі пацієнти, включені у дослідження були рандомізовані на 2 групи:

– група порівняння – 37 пацієнтів, які продовжували приймати стандартний комплекс терапії ІХС з метформіном (Сіофор, виробництва «Berlin-Chemie Menarini») в дозі 1700-2550 мг/добу до якого додавали препарат із групи сульфонілсечовини (ПСС) (гліклазид) в добовій дозі від 30 до 60 мг, в залежності від маси тіла та показників глікемії;

– група спостереження – 58 пацієнтів, яким до комплексної терапії ІХС, в додаток до метформіну, був включений препарат з групи інсулінових сенситайзерів (tiazолідиндіонів (ТЗД)) – піоглітазон в середньотерапевтичній дозі 30 мг 1 раз на добу (Піоглар, Ранбаксі).

Групи були сформовані за віком, статтю, факторами ризику розвитку ІХС та ЦД2, наявністю супутньої патології, за даними клініко-інструментального та лабораторного обстеження. Після рандомізації всі хворі знаходились під постійним наглядом дослідника протягом 6 місяців. Всі пацієнти пройшли курс навчання в школі для хворих на цукровий діабет, в ході якого отримали необхідні знання по режиму харчування та фізичних навантажень, навички по самоконтролю глюкози крові, дані про можливі гострі та віддалені ускладнення діабету. Через 3 та 6 місяців лікування всім пацієнтам проводили повне інструментальне та лабораторне обстеження з метою контролю клінічного перебігу ІХС та ЦД2, а також оцінки ефективності та безпечності лікування.

Клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження включало: збір скарг, анамнезу, визначення факторів ризику, об'єктивного обстеження, реєстрацію антропометричних показників, розрахунок індексу маси тіла, визначення рівня артеріального тиску, проведення електрокардіографії.

Враховували також характер змін перебігу ІХС на момент спостереження за наступними показниками: ФК стенокардії напруги, наявність екстрасистол, миготливої аритмії, тяжкість серцевої недостатності, наявність серцево-судинних ускладнень. Додатково, за необхідністю, пацієнтам призначались консультації суміжних фахівців: офтальмолога, невропатолога, кардіолога.

У всіх пацієнтів проводили загальноприйняте лабораторне обстеження стандартними методами, що включало: загальноклінічний та біохімічний аналізи крові, загальноклінічний аналіз сечі, аналіз крові на глюкозу, аналіз сечі на глюкозу. Також визначали показники вуглеводного, ліпідного обмінів, інсулінорезистентності та запальної відповіді у крові пацієнтів.

На заключному етапі проводили контроль та оцінку ефективності і безпеки проведеної терапії, які базувались на даних клініко-лабораторного обстеження, на врахуванні кількості виникнення небажаних явищ, числа випадків відміни препарату, вибування пацієнтів із дослідження.

Стан системного запалення визначали шляхом дослідження вмісту білків-реактантів запалення та рівня прозапальних цитокінів: ФНП- α , ІЛ-6 (за допомогою тест-систем ЗАО Вектор-Бест-Урал, Росія).

Для визначення стану ліпідного обміну проводили розгорнуту ліпидограма з визначенням рівня загального холестерину (ЗХ) (стандартною методикою - за Ільком), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької (ХС ЛПНЦ) і високої щільності (ХС ЛПВЦ) (за допомогою тест-систем BIO-LA-TEST, компанії Erba Lachema, Чехія) та розраховували коефіцієнт атерогенності (за Клімовим А.М., 1977р.).

Оцінку ступеню інсулінорезистентності та стану вуглеводного обміну визначали за рівнем С-пептиду (за допомогою тест-систем компанії DRG International, Inc., США), НВА_{1с}, глюкози натще та постпрандіальної (за допомогою тест-систем BIO-LA-TEST, компанії Erba Lachema, Чехія). Індекс інсулінорезистентності обраховували за І.П. Кайдашевим, 2010 р..

Для оцінки достовірності отриманих результатів та порівняння ефективності проведеного лікування використовували параметричні та непараметричні статистичні методи із використанням програм „Microsoft Excel 2007”, „Statistica for Windows. Version 6.0” (StatSoft, США) та „SPSS for Windows. Release 13.0”.

З метою прийняття обґрунтованого рішення щодо використання запропонованої схеми лікування у хворих на основі результатів первинного обстеження шляхом регресивного аналізу відібрані показники хронічного системного запалення та інсулінорезистентності, що мали найбільший вплив на цільовий показник динаміки співвідношення ОТ/ОС на фоні лікування. Визначені відповідні коефіцієнти регресії та побудоване рівняння регресії для прийняття рішення щодо доцільності використання комбінації МФ+ПГ у вигляді запропонованої схеми лікування хворих вже на етапі первинного обстеження.

Результати дослідження та їх обговорення. З метою вивчення характеру змін запальної відповіді та інсулінорезистентності, як основних ланок патогенезу ІХС та ЦД2 у досліджуваних хворих перед початком терапії проводилось визначення та аналіз показників, які характеризують ці процеси.

Всі пацієнти мали підвищений рівень ІЛ-6 ($5,11 \pm 2,38$ пг/мл) та ФНП- α ($6,3 \pm 1,91$ пг/мл), рівень СРБ в сироватці крові до початку лікування був позитивним у всіх групах пацієнтів, що свідчить про підвищення рівня системного запалення у пацієнтів на ІХС у поєднанні з ЦД2.

У загальній групі хворих виявлено підвищення індексу інсулінорезистентності, що складає - $7,71 \pm 1,71$ та рівня С-пептиду відповідно $8,48 \pm 1,88$ нг/мл. Отримані дані підтверджують наявність ІР у обстежуваних хворих.

Усі пацієнти до початку проведення дослідження мали підвищену вагу тіла, що відображалось в підвищенні ІМТ ($31,79 \pm 2,80$ кг/м²), збільшенні окружності талії ($103,82 \pm 9,80$ см), показника співвідношення ОТ/ОС ($0,94 \pm 0,10$), що вказує на абдомінальний тип ожиріння, характерний для ЦД2.

Середні показники ЗХ - $5,63 \pm 0,82$ ммоль/л, ХС ЛПВЩ - $1,36 \pm 0,25$ ммоль/л, ХС ЛПНЩ - $2,92 \pm 0,82$ ммоль/л, ТГ - $2,36 \pm 0,38$ ммоль/л та коефіцієнт атерогенності - $4,02 \pm 0,28$ були дещо вище норми. Але відповідно до уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної медичної допомоги хворим на ЦД2 (затверджений міністерством охорони здоров'я від 21.12.2012, № 1118) всебічні цілі терапії при ЦД2 у сполученні з серцево-судинними захворюваннями, які треба досягати нижчі, ніж для популяції. Звертає увагу підвищення рівня тригліцеридів. Підвищений рівень тригліцеридів у сироватці крові збільшує ризик основних серцево-судинних захворювань. Рівень тригліцеридів натще суттєво пов'язаний з ризиком інфаркту міокарда в майбутньому. Багаті на тригліцериди ліпопротеїди відіграють важливу роль у прогресуванні ІХС, особливо за наявності ангіографічних ознак стенозу коронарних артерій.

При дослідженні вуглеводного обміну до початку лікування всі хворі мали некомпенсований ЦД. У всіх пацієнтів рівень НbA1c становив $8,90 \pm 0,76$ %, глюкози крові натщесерце - $8,84 \pm 0,31$ ммоль/л, постпрандіальної глікемії - $10,08 \pm 0,35$ ммоль/л. Підвищення рівня НbA1c свідчить не тільки про довготривалий незадовільний глікемічний контроль, але і про негативний вплив на стан серцево-судинної системи, так як він має більш міцний зв'язок з киснем, не відщеплюючи його в тканинах і представляючи собою кінцевий продукт глікування, справляє негативний вплив на судинну стінку. А підвищення рівня постпрандіальної глікемії представляє собою додатковий фактор ризику прогресування серцево-судинних ускладнень ЦД2.

До початку лікування вихідні рівні показників, які характеризують ІР та ХСЗ у групах хворих з СН1 та СН2А статистично не відрізнялися, що дало можливість не виділяти відповідні підгрупи у досліджених групах пацієнтів.

Таким чином, пацієнти на ІХС у поєднанні з ЦД2, в умовах попередньої стандартної терапії, мали підвищену вагу тіла, збільшені ОТ і показник співвідношення ОТ/ОС. У пацієнтів спостерігалось підвищення концентрації біомаркерів запалення (ІЛ-6, ФНП- α , СРБ) та показників, які характеризують інсулінорезистентність (С-пептид, індекс ІР). Крім того, відзначалося порушення у вуглеводному та ліпідному обміні – підвищення рівня глікемії натщесерце, постпрандіальної, НbA1c, ЗХ, ХС ЛПНЩ, ТГ та коефіцієнту атерогенності.

Отримані нами дані характерні для ЦД2 і свідчать про виражену інсулінорезистентність, хронічне системне запалення та порушення ліпідного обміну у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД2.

Для контролю за ефективністю проведеного лікування ми враховували вплив метформіну та піоглітазону на клінічний стан хворих, який оцінювався нами за такими показниками: динаміка скарг, зміна ФК стенокардії та ступеня серцевої недостатності, наявність серцево-судинних ускладнень, динаміка ЕКГ.

Використання в комплексному лікуванні ІХС у поєднанні з ЦД2 комбінації метформіну та піоглітазону протягом 3 та 6 місяців призводить до послідовного статистично значимого покращення клінічного стану хворих. Аналізуючи клінічні зміни в процесі лікування нами встановлено, що через 6 місяців від початку лікування в обох групах статистично значимо зменшилися скарги на сухість в роті, спрагу ($p < 0,001$), поліурію ($p < 0,001$) та свербіж шкіри ($p < 0,001$), а у

пацієнтів, які отримували комбіновану терапію метформіну з піоглітазоном крім цього зменшились: біль в серці ($p=0,01$), частота ангінозних нападів ($p<0,001$), добова кількість вживання таблеток нітрогліцерину ($p=0,0044$), задишка ($p=0,049$), відчуття нестачі повітря ($p=0,001$), оніміння ніг ($p=0,039$), головокружіння ($p=0,004$), головний біль ($p<0,001$) та загальна слабкість ($p=0,002$). При порівнянні інших скарг хворих досліджуваних груп через 3 та 6 місяців лікування статистично значимої різниці між ними не зафіксовано.

Використання у комплексному лікуванні хворих на ІХС у поєднанні з ЦД2 метформіну та піоглітазону призводить до статистично значимого зменшення ФК стенокардії напруги ($p=0,04$), стадії серцевої недостатності ($p=0,027$) та статистично значимо покращує ці показники у порівнянні з хворими, які отримували препарати метформіну та сульфонілсечовини після 3-х місяців лікування. Статистично значимої різниці в цих показниках в обох групах хворих у порівнянні між 3-х та 6-ти місячними курсами лікування – не зафіксовано. Разом з тим при порівнянні ФК стенокардії та стадії серцевої недостатності через 6 місяців лікування у хворих, що отримували МФ та ПГ зафіксовано статистично значиме покращення цих показників у порівнянні з хворими, які отримували МФ та ПСС ($p=0,048$ та $p=0,002$ відповідно).

Використання у комплексному лікуванні хворих на ІХС у поєднанні з ЦД2 метформіну та піоглітазону призводить до зменшення ішемічних змін міокарда на 14,24% ($p=0,036$) через 3 місяці лікування та на 17,23% ($p=0,036$) через 6 місяців лікування, систолічного перенавантаження лівого шлуночку відповідно на 5,14% ($p=0,431$) та 8,62% ($p=0,166$), процесів реполяризації – на 28,77% ($p=0,005$) та на 39,69% ($p<0,001$), але у порівнянні з хворими, що отримували МФ та ПСС статистично значиме покращення зафіксоване лише через 6 місяців лікування в порушенні процесів реполяризації – на 26,24% ($p=0,007$). Випадків серцево-судинних ускладнень в обох групах за час лікування не було зафіксовано.

Зафіксований позитивний вплив запропонованого лікування на антропометричні показники хворих (ІМТ, ОТ, ОТ/ОС). Використання у комплексному лікуванні хворих на ІХС у поєднанні з ЦД2 МФ та ПГ призводить до зменшення ступеня ожиріння ($p=0,009$) – через 3 місяці лікування, але статистично значимого покращення цих показників у порівнянні з хворими, що отримували МФ та ПСС не зафіксовано. Після 6-ти місяців лікування у всіх хворих відбулось подальше зменшення ступеня ожиріння, але статистично значиме лише у пацієнтів, які отримували в комплексному лікуванні МФ та ПГ у порівнянні з хворими, що отримували МФ та ПСС ($p=0,04$).

Статистично значимо зменшився ОТ та показник ОТ/ОС (як у чоловіків, так і у жінок) після шести місяців лікування, як у порівнянні до та після лікування, так і у порівнянні між групами. Отримані дані підтверджують, що використана нами комбінація препаратів має сприятливу дію на масу тіла, в першу чергу за рахунок анорексигенної дії метформіну. Дія піоглітазону на жирову тканину проявляється в її перерозподілі зі зменшенням долі вісцеральної жирової тканини на користь підшкірного депо. Зменшення показника ОТ в групі спостереження свідчить про те, що зниження ІМТ у них відбувалося переважно за

рахунок вісцерального жиру. Тому подібний перерозподіл жирової тканини на тлі комбінованої терапії МФ та ПГ значно покращує прогноз даної патології.

Таким чином, в результаті лікування хворих на ІХС у поєднанні з ЦД2, які отримували МФ та ПГ, в порівнянні з групою хворих, які отримували МФ та ПСС, більш виразно зменшуються прояви ангінозного та астено-вегетативного синдромів, зменшуються функціональні класи стенокардії та виразність недостатності кровообігу, покращуються антропометричні та ЕКГ показники. Ці зміни свідчать про позитивний вплив комбінації метформіну та піоглітазону на клінічний перебіг ІХС у пацієнтів з ЦД2.

При дослідженні рівня системного запалення у порівнянні між досліджуваними групами нами встановлено, що через 3 місяці лікування рівень ФНП- α у хворих, що отримували у комплексному лікуванні МФ та ПСС зменшився на 29,6%, тоді, як у хворих, що вживали МФ та ПГ – на 56,34% ($p=0,027$). Через 6 місяців лікування цей показник зменшився в групі порівняння на 54,4%, а в групі спостереження – на 76,8% ($p<0,001$). Рівень ІЛ-6 у порівнянні між досліджуваними групами через 3 місяці лікування у хворих, що отримували у комплексному лікуванні МФ та ПСС зменшився на 44,1%, тоді, як у хворих, що вживали МФ та ПГ – на 56,4% ($p=0,035$). Через 6 місяців лікування цей показник зменшився в групі порівняння на 61%, а в групі спостереження – на 68,1% ($p=0,013$). С-реактивний білок у порівнянні між досліджуваними групами після 6 місяців лікування був негативний у 24% хворих, що отримували МФ та ПГ, а у пацієнтів, які отримували МФ та ПСС – у 13% відповідно ($p<0,001$).

Таким чином, використання в комплексному лікуванні хворих на ІХС у поєднанні з ЦД2 метформіну та піоглітазону призводить до статистично значимого зменшення рівня ФНП- α , ІЛ-6 та С-реактивного білку у порівнянні з терапією метформіном та препаратами сульфонілсечовини, що вказує на потужну протизапальну дію їх поєданого застосування та має позитивний вплив на перебіг ІХС у хворих з ЦД2.

Через 3 та 6 місяців лікування в обох групах пацієнтів рівень С-пептиду та індексу інсулінорезистентності статистично значимо зменшились. Разом з тим при порівнянні цих показників між досліджуваними групами зафіксовано, що у хворих, які отримували у комплексному лікуванні МФ та ПСС рівень С-пептиду зменшився на 3,5%, тоді, як у хворих, що приймали МФ та піоглітазон – на 16,9% ($p=0,05$). Через 6 місяців лікування цей показник зменшився в групі порівняння на 16,9%, а в групі спостереження – на 28% ($p<0,001$). Рівень індексу інсулінорезистентності наприкінці лікування в групі порівняння зменшився з $7,41\pm 1,76$ до $5,65\pm 1,43$, тоді, як в групі спостереження з $7,71\pm 1,71$ до $4,42\pm 1,17$ ($p<0,001$). Отримані нами дані підтверджують більш ефективне зниження під дією комбінованого лікування МФ та ПГ маркерів інсулінорезистентності, що має вплив на розвиток та перебіг ІХС та ЦД2, і може розглядатися як патогенетичний чинник в терапії даних нозологій.

Використання в комплексному лікуванні хворих на ІХС у поєднанні з ЦД2 метформіну та піоглітазону після 6-ти місяців лікування призводить до статистично значимого зменшення рівня ЗХ (на 21%), ТГ (на 20,3%), ХС ЛПНЩ (на 16,4%) та коефіцієнту атерогенності (на 16,7%) у порівнянні з тера-

пією метформіном та препаратами сульфонілсечовини. У процесі лікування у хворих, що отримували запропоновану нами комбінацію препаратів відмічена тенденція до підвищення рівня ЛПВЩ, яка не досягла рівня статистичної значимості. Подібні результати з одного боку свідчать про позитивний вплив комбінації МФ та ПГ на процеси атерогенезу і зниження ризику серцево-судинних захворювань, з іншого боку - про сприятливий вплив на перебіг ЦД2 за рахунок усунення ліпотоксичності.

При порівнянні показників вуглеводного обміну встановлено, що через 3 та 6 місяців лікування в обох групах пацієнтів рівень глікемії натщесерце, постпрандіальної глікемії та HbA1c статистично значимо зменшились, що свідчить про належний цукрознижувальний ефект усіх препаратів. Разом з тим при порівнянні цих показників між досліджуваними групами встановлено, що рівень постпрандіальної глікемії у пацієнтів, що отримували метформін та піоглітазон був меншим на 2,2% ($p=0,026$) – через 3 місяці лікування та на 2% ($p=0,037$) – через 6 місяців лікування ніж у хворих, що отримували у комплексному лікуванні метформін та препарати сульфонілсечовини. Необхідно відзначити важливість зниження постпрандіальної глікемії, яка, згідно останніх даних, відіграє провідну роль в розвитку серцево-судинних захворювань у хворих з ЦД 2. Рівень HbA1c - відповідно на 11,5% та 6,8%. Статистично значимої різниці в рівні глікемії натщесерце між досліджуваними групами хворих через 3 та 6 місяців лікування не зафіксовано.

Враховуючи економічний чинник, який пов'язаний з вартістю лікування, необхідно визначити доцільність призначення запропонованої комбінації МФ+ПГ. Для оцінки співвідношення «доцільність/вартість», з метою надання подальших рекомендацій хворому щодо вибору схеми лікування, нами була розроблена схема прийняття рішення, що базувалася на результатах первинного обстеження хворого.

Шляхом поетапного регресійного аналізу були відібрані значимі вихідні показники системного запалення та інсулінорезистентності, які найбільше впливали на динаміку коефіцієнту ОТ/ОС через 6 місяців після лікування з використанням МФ+ПГ. Отримані коефіцієнти враховані в рівнянні регресії, що використовується для прийняття рішення щодо вибору на користь схеми лікування з використанням МФ+ПГ з урахуванням результатів первинного обстеження:

$$0,88 * \text{ФНП-}\alpha + 0,72 * \text{ІЛ-6} + 0,60 * \text{С-пептид} + 0,81 * \text{індекс ІР-18,67} > 0$$

У випадку, якщо результат лівої частини нерівності позитивний, доцільно використовувати запропоновану схему лікування з використанням комбінації МФ+ПГ, передбачаючи її ефективний результат. Якщо результат виявиться негативним, то пацієнту є сенс призначити альтернативну терапію з використанням іншої комбінації.

На заключному етапі дослідження ми проводили контроль та оцінку безпечності проведеної терапії. За період проведеного дослідження (6 міс.) пацієнти відзначали добру переносимість препарату та не потребували відміни препарату. Не було зафіксовано жодного випадку явних, клінічно виражених набряків. Не відмічено негативної динаміки показників загальноклінічних аналізів

крові та сечі. Біохімічні показники функції печінки та нирок залишалися в межах норми. Випадків гіпоглікемічної реакції, відміни препарату, або вибування пацієнтів із дослідження через побічні чи алергічні реакції на терапію за час спостереження не було зафіксовано. У 4 пацієнтів (10,81%) з групи порівняння (які отримували комбінацію МФ та ПСС) відзначалися ознаки гіпоглікемії, без епізодів тяжкої гіпоглікемії. Всі ці дані свідчать про добру переносимість та безпечність піоглітазону у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД2.

Значний ріст розповсюдженості коморбідного стану, а саме ІХС та ЦД 2 типу спонукає до пошуку підвищення ефективності його лікування базуючись на виявленні особливостей патогенезу, зокрема, наявності хронічного системного запалення, виразності інсулінорезистентності, ліпідного та вуглеводного обмінів.

В результаті проведеного нами дослідження доведена ефективність, безпечність і доцільність корекції цих патологічних явищ за допомогою запропонованої комбінації препаратів, як додатку до традиційної терапії ІХС.

Отже, наше дослідження показало, що комбінація МФ і ПГ перевершує найбільш поширений в даний час спосіб лікування ЦД2 середньої тяжкості - МФ+ПСС по всім вивченим параметрам: ступеню компенсації вуглеводного обміну, нормалізації рівня ліпідів, зниження ІР та ХСЗ, при цьому поліпшення клінічного стану хворих, оцінене за зниження ФК стенокардії, перевершувало групу порівняння. Антропометричні показники не виявили збільшення маси тіла хворих, яке могло б свідчити про наявність прихованих набряків. Всі параметри безпеки не порушувалися, а явища гіпоглікемії, як найбільш часте ускладнення препаратів сульфонілсечовини, спостерігалось тільки у хворих, які отримували ПСС.

ВИСНОВКИ

Значний ріст розповсюдженості коморбідного стану, а саме ІХС та ЦД 2 типу спонукає до пошуку підвищення ефективності його лікування базуючись на виявленні особливостей патогенезу, зокрема наявності хронічного системного запалення, інсулінорезистентності, порушення ліпідного та вуглеводного обмінів. Одним з можливих напрямків оптимізації комплексної терапії таких хворих є одночасне застосування метформіну в комбінації з іншими препаратами, що можуть впливати на механізми хвороби та її перебіг. Досліджено доцільність та ефективність включення в комплексне лікування ІХС та ЦД 2 типу метформіну та піоглітазону.

1. Пацієнти на ІХС у поєднанні з ЦД2 при включенні в дослідження мали: підвищені концентрації біомаркерів запалення (ІЛ-6 - $5,11 \pm 2,38$ пг/мл, ФНП- α - $6,3 \pm 1,91$ пг/мл) та показники, які характеризують інсулінорезистентність (С-пептид - $8,48 \pm 1,88$ нг/мл, індекс інсулінорезистентності - $7,71 \pm 1,71$), що підтверджує наявність інсулінорезистентності та хронічного системного запалення у даної категорії хворих.
2. Використання в комплексному лікуванні ІХС та ЦД2 комбінації метформіну та піоглітазону протягом 3 та 6 місяців призводить до послідовного статис-

тично значимого покращення клінічного стану хворих, про що свідчить зменшення скарг хворих на сухість в роті, спрагу, поліурію, свербіж шкіри, біль в серці, частоти ангінозних нападів, добової кількості вживання таблеток нітрогліцерину, оніміння ніг та загальної слабкості; зменшення ФК стенокардії напруги, у порівнянні із результатами застосування комбінації метформіну та препаратів сульфонілсечовини.

3. Включення в комплексне лікування хворих на ІХС у поєднанні з ЦД2 комбінації метформіну та піоглітазону через 3 місяці терапії призвело до статистично значимого зменшення досліджуваних показників запалення та інсулінорезистентності. Через 6 місяців лікування зафіксовано подальше зменшення рівня ФНП- α на 76,8%, ІЛ-6 – на 68,1%, рівня С-пептиду – на 28%, індексу інсулінорезистентності – на 42,7%, що свідчить про протизапальну дію поєданого застосування метформіну і піоглітазону та підвищення чутливості до інсуліну у пацієнтів.
4. Використання в комплексному лікуванні хворих на ІХС у поєднанні з ЦД2 метформіну та піоглітазону призвело до статистично значимого зменшення рівня загального холестерину на 21%, тригліцеридів – на 20,3%, ЛПНЩ – на 16,4% та коефіцієнту атерогенності – на 16,7%, глікемії натщесерце – на 25,6%, глікованого гемоглобіну – на 18,9% та постпрандіальної глікемії – на 20,1%, це свідчить про їх позитивний вплив на ліпідний та вуглеводний обміни.
5. Використання в комплексному лікуванні хворих на ІХС у поєднанні з ЦД2 метформіну та піоглітазону призводить до статистично значимого зменшення рівня ОТ та індексу ОТ/ОС як у жінок, так і у чоловіків у порівнянні з терапією метформіном та препаратами сульфонілсечовини, що свідчить про зниження вісцерального жиру та дозволяє використати цей індекс для прогнозування ефективності лікування зазначеної комбінації ліків.
6. Встановлено, що на динаміку коефіцієнту ОТ/ОС в процесі лікування впливають активність системного запалення та виразність інсулінорезистентності, що дає можливість на основі дослідження рівня цитокінів (ФНП- α , ІЛ-6) та показників інсулінорезистентності (С-пептид, індекс ІР) до лікування вирахувати рівняння регресії та, таким чином, прогнозувати ефективність лікування комбінацією метформіном та піоглітазоном.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для досягнення оптимальних результатів лікування хворих на ІХС у поєднанні з ЦД2 до стандартної схеми лікування ІХС у сполученні зі зміною способу життя та дотриманням дієти рекомендується включати метформін в дозі 1700-2550 мг на добу та піоглітазон в дозі 30 мг 1 раз на добу.
2. Системне запалення та інсулінорезистентність є важливими ланками патогенезу як ІХС, так і ЦД2. Для контролю за станом хворих та ефективністю лікування необхідно контролювати ці процеси шляхом дослідження рівня С-реактивного білка, ФНП- α , ІЛ-6, С-пептиду, індексу інсулінорезистентності (індекс НОМА).

3. Контролювати ефективність та безпечність комбінованої терапії піоглітазоном та метформіном слід за показниками клініко-інструментального (ФК стенокардії напруги, реєстрації антропометричних показників, контроль ЕКГ) та лабораторного обстеження (глюкози крові, глікованого гемоглобіну, тригліцеридів, ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ).
4. Для прогнозування ефективності патогенетичного лікування хворих, направлено на корекцію порушень системного запалення та інсулінорезистентності, за результатами нашого дослідження рекомендується схема прийняття рішення на основі заздалегідь досліджених показників ФНО- α , ІЛ-6, С-пептиду та індексу ІР. У випадку, коли результат лівої частини нерівності: « $0,88 * \text{ФНО-}\alpha + 0,72 * \text{ІЛ-6} + 0,60 * \text{С-пептид} + 0,81 * \text{індекс ІР} - 18,67 > 0$ », позитивний, доцільно використовувати запропоновану схему лікування з використанням комбінації МФ+ПГ, прогножуючи її ефективний результат. Якщо результат виявиться негативним, то пацієнту доцільно призначити альтернативну терапію.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у фахових виданнях України

1. Шаєнко З. О. Динаміка системного запалення та інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу та ішемічну хворобу серця /З.О. Шаєнко // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2013. - №8(56). – С. 11-15.
2. Шаєнко З. О. Вплив комбінованого лікування хворих з цукровим діабетом 2 типу та ішемічною хворобою серця на показники ліпідного обміну та антропометрії /З. О. Шаєнко // Ендокринологія. –2014.- том 19, №1. – С. 30-34. (здобувачем проведено лікування хворих та аналіз клінічних та лабораторних досліджень, стаття підготовлена до друку).
3. Расін М. С. Сучасні методи корекції системного запалення та інсулінорезистентності у хворих ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом 2 типу/ М. С. Расін, З. О. Шаєнко // Лікарська справа. – 2014. -№ 3-4 (1127).- С. 60-65. (здобувачем проведено збір матеріалу, стаття підготовлена до друку).
4. Шаєнко З. О. Динаміка глікемії у хворих на цукровий діабет 2 типу та ішемічну хворобу серця при комбінованому лікуванні метформіном та піоглітазоном /З. О. Шаєнко// Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2014. – том 14, випуск № 2 (46). – С. 71-75.
5. Шаєнко З. О. Эффективность и безопасность метформина и пиоглитазона у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа / З. О. Шаєнко, М. С. Расін // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. - №2(66). – С.66-70. (здобувачем проведено лікування хворих та аналіз клінічних та лабораторних досліджень, статистична обробка).

Матеріали конференцій

6. Шаєнко З. О. Рациональна комплексная терапия хворих з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу / З. О. Шаєнко // Тези Всеукраїнсь-

кої науково-практичної конференції "VII Скліфосовські читання". – Полтава, 25-26 квітня 2013.- С. 346-348.

7. Поєднане застосування метформіну та піоглітазону в терапії ішемічної хвороби серця при цукровому діабеті 2 типу/ Шаєнко З. О., Борзих О. А., Дігтяр Н. І., Герасименко Н. Д., Лавренко А. В., Мормоль І. А., Савченко Л. Г., Селіхова Л. Г., Расін М. С. // Тези доповідей VI національного конгресу «Людина та ліки–Україна». - Київ, 21-22 березня 2013.- С.8. (здобувачем проведено лікування хворих та аналіз клінічних та лабораторних досліджень, статистична обробка).

8. Шаєнко З. А. , Расін М. С. Метформин и пиоглитазон купируют хроническое воспаление у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа / З. О. Шаєнко, М. С. Расін// Матеріали X науково-практичної конференції "Стратегічні питання світової науки".- Пшемисль (Польща), 7-15 лютого 2014. -С. 45- 47. (здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, призначено лікування, проаналізовано отримані дані, стаття підготовлена до друку).

9. Шаєнко З. А. , Расін М. С. Трехмесячный курс лечения метформином и пиоглииазоном улучшает клиническое состояние и метаболические показатели больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом второго типа больше, чем комбинация метформина и препаратов сульфонилмочевины / З. О. Шаєнко, М. С. Расін// Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції " Science and education- 2014".- Белгород, 5-6 лютого 2014 року. - С. 50-53. (здобувачем проведено лікування хворих та аналіз клінічних та лабораторних досліджень, статистична обробка).

10. Шаєнко З. О. Науково-практична конференція з міжнародною участю "Міждисциплінарні аспекти цукрового діабету". Комбінація метформіну та піоглітазону більш ефективна ніж метформін та препарати сульфонілсечовини у лікуванні хворих на цукровий діабет та ішемічну хворобу серця/ З. О. Шаєнко, М. С. Расін// Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Міждисциплінарні аспекти цукрового діабету".- Харків, 11 вересня 2014.- С.159. (здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, призначено лікування, проаналізовано отримані дані, стаття підготовлена до друку).

Патенти

11. Деклараційний патент на корисну модель 83145 Україна. МПК А61К31/00. Спосіб раціональної комплексної терапії хворих з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу /З.О. Шаєнко, М.С. Расін, І.П. Кайдашев, О.В. Лігоненко, І.І. Дігтяр; заявники є власниками патенту.- № у 201303314; заявл. 18.03.13; опубл. 27.08.13 // Бюл. №16.

АНОТАЦІЯ

Шаєнко З.О. Клінічна ефективність та динаміка показників системного запалення і інсулінорезистентності у пацієнтів з ішемічною хворобою

серця та цукровим діабетом 2 типу при поєднаному застосуванні метформіну і піоглітазону. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, 2015.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і знайдено нове рішення актуальної науково-практичної задачі щодо оптимізації лікування хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу шляхом використання комбінації бігуанідів та тiazолідиндіонів.

Доведена патогенетична доцільність, клінічна ефективність та безпечність поєднаного застосування метформіну та піоглітазону у комплексному лікуванні пацієнтів на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу з метою покращення суб'єктивного стану пацієнтів, поліпшення показників інсулінорезистентності та рівня системного запалення, антропометричних показників та корекції порушень у ліпідному та вуглеводному обміні.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, піоглітазон, метформін, інсулінорезистентність, хронічне системне запалення, ліпідний обмін, вуглеводний обмін.

АННОТАЦІЯ

Шаенко З.А. Клиническая эффективность и динамика показателей системного воспаления и инсулинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа при сочетанном применении метформина и пиоглитазона. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 - внутренние болезни. – Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, 2015.

В диссертации приведены теоретическое обобщение и найдено новое решение актуальной научно-практической задачи по оптимизации лечения больных с ИБС в сочетании с СД 2 типа путем использования комбинации бигуанидов и тiazолидиндионов.

Использование комбинации бигуанидов и тiazолидиндионов приводит к статистически значимому уменьшению жалоб больных на сухость во рту, жажду ($p < 0,001$), полиурию ($p < 0,001$), зуд кожи ($p < 0,001$), боль в сердце ($p = 0,01$), частоты ангинозных приступов ($p < 0,001$), суточного количества употребления таблеток нитроглицерина ($p = 0,0044$), одышки ($p = 0,049$), ощущение нехватки воздуха ($p = 0,001$), онемение ног ($p = 0,039$), головокружение ($p = 0,004$), головной боли ($p < 0,001$) и общей слабости ($p = 0,002$), уменьшение ФК стенокардии напряжения ($p = 0,04$), стадии и ФК сердечной недостаточности ($p = 0,027$), уменьшение ишемических изменений миокарда на 17,23% ($p = 0,036$), систолической перегрузки левого желудочка на 8,62% ($p = 0,166$), процессов реполяризации - на 39,69% ($p < 0,001$), что указывает на положительное влияние комбинации метформина и пиоглитазона на клиническое течение ИБС у пациентов с СД 2 типа.

Использование в комплексном лечении больных ИБС в сочетании с СД 2 типа метформина и пиоглитазона приводит к статистически значимому уменьшению уровня ОТ и индекса ОТ/ОБ как у мужчин, так и у женщин по сравнению с терапией метформином и препаратами сульфонилмочевины и свидетельствует о том, что снижение ИМТ у них происходило преимущественно за счет висцерального жира.

Предложенный способ лечения привел к уменьшению уровня ФНО- α на 76,8% ($p < 0,001$), ИЛ-6 - на 68,1% ($p = 0,013$), что указывает на мощное противовоспалительное действие сочетанного применения бигуанидов и тиазолидиндионов. Уровень С-пептида уменьшился - на 28% ($p < 0,001$), а индекс инсулинорезистентности - на 42,7% ($p < 0,001$).

Использование в комплексном лечении больных ИБС в сочетании с СД 2 типа бигуанидов и тиазолидиндионов привело к статистически значимому уменьшению уровня общего холестерина на 21% ($p < 0,001$), триглицеридов - на 20,3% ($p < 0,001$), ЛПНП - на 16,4% ($p = 0,001$) и коэффициента атерогенности - на 16,7% ($p < 0,001$), гликемии натощак - на 25,6% ($p < 0,001$), гликированного гемоглобина - на 18,9% ($p < 0,001$) и постпрандиальной гликемии - на 20,1% ($p < 0,001$), что свидетельствует об их положительном влиянии на липидный и углеводный обмен.

За период проведенного исследования не было зафиксировано клинически выраженных отеков, негативной динамики общеклинических и биохимических показателей крови и мочи, случаев гипогликемической реакции, отмены препарата или выбывания пациентов из исследования из-за побочных или аллергических реакции, что доказывает эффективность, безопасность и целесообразность предложенной комбинации препаратов в комплексном лечении ИБС у больных с СД 2 типа.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, пиоглитазон, метформин, инсулинорезистентность, хроническое системное воспаление, липидный обмен, углеводный обмен.

SUMMARY

Shaenko Z.A. Clinical effectiveness and dynamics of indicators of systematic inflammation and insulin resistance in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes treated with combination of metformin and pioglitazone. – Manuscript.

Thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.02 - Internal Diseases. - National Medical University after A. A. Bogomolets, Kyiv, 2015.

This thesis provides a theoretical framework and suggests a new approach to a current scientific and practical task aimed to optimize treatment of patients with coronary artery disease and type 2 diabetes by using a combination of biguanides and thiazolidinediones. The thesis proves pathogenetic feasibility, clinical efficacy and

safety of combined use of pioglitazone and metformin in treatment of patients with coronary heart disease and type 2 diabetes in order to improve the subjective state of patients, normalize blood pressure, improve anthropometric and electrocardiographic parameters, and correct the major disorders of lipid and carbohydrate metabolism, parameters of insulin resistance and level of systemic inflammation.

Keywords: coronary heart disease, type 2 diabetes, pioglitazone, metformin, insulin resistance, chronic systemic inflammation, lipid metabolism, carbohydrate metabolism.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія
АС – атеросклероз
АТ – артеріальний тиск
ЕКГ – електрокардіографія
ІЛ – інтерлейкіни
ІМТ – індекс маси тіла
ІР – інсулінорезистентність
ІХС – ішемічна хвороба серця
МФ – метформін
ОС – об'єм стегон
ОТ – окружність талії
ОТ/ОС – співвідношення окружності талії/ окружності стегон
ПГ – піоглітазон
ПСС – похідні сульфонілсечовини
СН – серцева недостатність
СРБ – С-реактивний білок
ССЗ – серцево-судинні захворювання
ТГ – тригліцериди
ТЗД – тiazолідиндіони
ФК – функціональний клас
ФНП- α – фактор некрозу пухлин α
ХСЗ – хронічне системне запалення
ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїди високої щільності
ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїди низької щільності
ХС – загальний холестерин
ЦД – цукровий діабет
ЦД 2 – цукровий діабет 2 типу
HbA1c – глікований гемоглобін
NF κ B - прозапальний ядерний транскрипційний фактор
PPAR γ – рецептори, що активують проліферацію пероксисом- γ