

УДК 616.379-008.64+616.12-005.4]:612.015.3

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ НА ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ТА АНТРОПОМЕТРІЇ

Шаєнко З.О.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

Місце роботи – Кременчуцька 1 міська лікарня ім. О.Т. Богаєвського;

адреса: м. Кременчук, вул. 40 років Жовтня, 60/1

Zlata_ligonenko@rambler.ru

Резюме. У статті представлені результати власних досліджень про зміни ліпідного обміну та показники антропометрії у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2) та ішемічну хворобу серця (ІХС) при комбінованому лікуванні метформіном (МФ) та піоглітазоном (ПГ). Нами було проліковано 95 хворих з ІХС та ЦД2. Усі пацієнти включені у дослідження були рандомізовані на 2 групи: група порівняння (37 пацієнтів), які отримували МФ і препарати сульфонілсечовини та група спостереження (58 пацієнтів), яким до МФ в терапію був включений піоглітазон. Запропонований курс терапії тривав протягом 6 місяців. Використання в комплексному лікуванні хворих на ЦД2 та ІХС комбінації МФ та ПГ призводить до статистично значимого покращення показників ліпідного обміну, вісцерального ожиріння, за рахунок перерозподілу жирової тканини, добре переноситься хворими та підвищує якість життя.

Ключові слова: цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, ліпідний обмін, антропометрія.

ВСТУП. Серед низки пандемій хронічних захворювань цукровий діабет посідає особливе місце, у зв'язку з постійним збільшенням числа хворих. Сьогодні це 371 млн., а до 2025 року очікується 552 млн. Одним з найбільш серйозних викликів для світової діабетології є ранній розвиток й висока частота серцево-судинної патології у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2) [1]. ЦД2 та атеросклероз (АС), які є морфофункціональною основою ішемічної хвороби серця (ІХС), мають загальне патогенетичне коріння. В основі її патогенезу, за сучас-

ними даними, лежить хронічне системне запалення (ХСЗ) та інсулінорезистентність (ІР).

У роботах І.П. Кайдашева [2] та R. DeFronzo [3] показано, що інсулін у великих дозах прискорює розвиток АС. Гіперінсулінемія на фоні ІР представляє собою фактор, який стимулює атерогенез на всіх його етапах [4]. АС прогресує пропорційно ХСЗ та ІР задовго до маніфестації ЦД2, який є лише верхівкою айсбергу запально-метаболических порушень [5]. Рациональне харчування та регулярні фізичні навантаження у будь-якому віці були і залишаються надійним методом профілактики та лікування ІХС у хворих з ІР, метаболическим синдромом та ЦД2 [1]. Однак на практиці ці заходи часто не призводять до значного ефекту.

Терапія інсуліном у хворих на ЦД2 не тільки не має профілактичної та лікувальної дії по відношенню до АС та ІХС, але і погіршує їх стан [6]. Механізм дії похідних сульфонілсечовини полягає в стимуляції виділення бета-клітинами інсуліну. Відповідно, мова йде про збільшення концентрації інсуліну в крові хворих ЦД2. Крім того, широко йдуть наукові дебати про кардіотоксичний ефект та ризик гіпоглікемії [7].

Оптимізацію лікування ІХС у хворих з ЦД2 пов'язують не стільки з прогресом гіпоглікемуючої терапії, скільки з заходами, направленими на зниження ХСЗ та ІР [8]. Останнім часом у фармакотерапії спостерігається зміщення акцентів у бік комбінації цукрознижувальних препаратів з різним механізмом дії, які впливають на ІР та ХСЗ [2,9].

Піоглітазон (ПГ) та метформін (МФ) впливають на ведучі ланки патогенезу ЦД2, маючи різні механізми дії і різну спорідненість до тканин-мішеней. МФ діє у печінці, де гальмує неоглікогенез та знижує активність ядерного транскрипційного чинника каппа В (NFκB) [2]. ПГ діє у жировій тканині, м'язах та макрофагах та долає інсулінорезистентність шляхом активації ядерних транскрипційних чинників – рецепторів, які активують проліферацію пероксисом-гамма [5, 10]. Ця комбінація знижує ризик збільшення маси тіла, яка характерна для монотерапії глітазонами, добре переноситься пацієнтами та за даними сучасної літератури ефективно зменшує усі макросудинні ускладнення ЦД [9].

Дослідженню впливу окремо глітазонів та бігуанідів для зниження інсулінорезистентності та нормалізації глікемічного контролю у хворих на ЦД2 присвячена значна кількість робіт [1, 11, 12], разом з тим вивчення впливу їх поєднаного застосування у хворих на ЦД2 у поєднанні з ІХС - недостатньо досліджене.

Мета роботи – визначити динаміку ліпідного обміну та показників антропометрії у хворих на цукровий діабет 2 типу та ішемічну хворобу серця при комбінованому лікуванні метформіном та піоглітазоном.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проводилось на базі науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України „Українська медична стоматологічна академія” (ВДНЗУ „УМСА”) та ендокринологічного відділення 1-ї міської лікарні м. Кременчука у період з 2011 по 2013 рр. Нами було проліковано 95 хворих з ІХС та ЦД 2 типу (39 чоловіків та 56 жінок). Середній вік хворих складав $59,40 \pm 8,01$ років. Середня тривалість ЦД2 становила $5,3 \pm 0,7$ року, ІХС – $4,2 \pm 0,7$. До включення в дослідження хворі отримували метформін, середній рівень НВА1с на тлі монотерапії становив $8,90 \pm 0,76\%$. Пацієнти включені у дослідження були рандомізовані на 2 групи: група порівняння (37 хворих), які отримували МФ в дозі 1700-2550 мг/добу і препарати сульфонілсечовини (гліклазид) в добовій дозі від 30 до 60 мг в залежності від маси тіла та група спостереження (58 хворих), яким до МФ в терапію був включений препарат з групи інсулінових сенситайзерів (тіазолідиндіонів) – піоглітазон в дозі 30 мг 1 раз на добу. На запропонований спосіб лікування нами отриманий патент України [9].

Діагноз ІХС встановлювали за наявності у хворих типової стенокардії напруги І-ІІІ функціональних класів (згідно класифікації Канадської асоціації кардіологів) за критеріями ВООЗ. Діагноз ЦД2 - відповідно до уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної медичної допомоги (затверджений міністерством охорони здоров'я від 21.12.2012, № 1118).

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. Загальноприйняте лікування хворі отримували протягом місяця. Також всі хворі отримували рекомендації з приводу дієти і зміни способу життя.

Критерії включення пацієнтів у клінічне дослідження: чоловіки та жінки віком від 45 до 65 років, з підтвердженим діагнозом ІХС, субкомпенсованим цукровим діабетом 2 типу, ожирінням I-III ступенів, гіпертонічною хворобою. Всі маніпуляції з пацієнтами проводились після підписання інформованої згоди за дозволом комісії з біоетики та етичних питань ВДНЗУ „УМСА” (витяг з протоколу №103 від 8 травня 2012р.).

Критерії виключення: пацієнти, які зазнали у найближчі 6 місяців гострий коронарний синдром, інсульт, хірургічні втручання, тяжкі соматичні та психічні захворювання, а також хворі з погано контрольованою артеріальною гіпертензією, з стенокардією III-IV ФК, з серцевою недостатністю 2Б та 3 стадією, з аритміями, які потребували спеціального антиаритмічного лікування, з нирковою або печінковою недостатністю, з декомпенсованим цукровим діабетом, відомою нестерпністю до тiazолідиндіонів або метформінів.

Запропонований курс терапії [9] тривав протягом 6 місяців. До, через 3 та 6 місяців лікування у всіх пацієнтів оцінювали динаміку стану ліпідного обміну шляхом вимірювання різних фракцій ліпідів: рівня загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької і високої щільності (ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ) з використанням набору тест-системи («Bio-Labcema-Тест», Чеська Республіка). Також проводили динамічне спостереження за наступними антропометричними показниками: маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ), об'єм талії (ОТ), об'єм стегон (ОС), співвідношення ОТ/ОС.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою програми BioStat (Analyst Soft Inc., ver. 2009 for Windows), використовуючи критерій Манна-Уїтні (для незалежних виборок), Уїлкоксона (для залежних виборок) та χ^2 . Переносимість препаратів оцінювали за частотою небажаних явищ і побічних реакцій. Безпечність визначалася за частотою епізодів гіпоглікемії, алергічних

реакцій, а також за показниками біохімічного і загального аналізів крові і сечі.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При порівнянні показників ліпідного обміну встановлено, що до початку терапії між досліджуваними групами статистично значимої різниці не було (табл.1).

Таблиця 1

Дані ліпідограми у хворих на ІХС та ЦД 2 до і після лікування (М±σ)

Показник, одиниці виміру	Групи клінічного дослідження					
	До лікування		Через 3 місяці після лікування		Через 6 місяці після лікування	
	Група спостереження (n=58)	Група порівняння (n=37)	Група спостереження (n=58)	Група порівняння (n=37)	Група спостереження (n=58)	Група порівняння (n=37)
Загальний холестерин, ммоль/л	5,63±0,82	5,52±0,89	4,82±0,77	5,44±0,86	4,45±0,64	5,40±0,85
p	0,516		<0,001		<0,001	
Тригліцериди, ммоль/л	2,36±0,38	2,29±0,32	1,71±0,31	2,27±0,31	1,59±0,29	2,29±0,32
p	0,376		<0,001		<0,001	
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,36±0,25	1,39±0,27	1,40±0,25	1,38±0,27	1,43±0,25	1,36±0,27
p	0,708		0,372		0,096	
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,92±0,82	2,85±0,83	2,50±0,80	2,85±0,82	2,44±0,80	2,85±0,82
p	0,789		0,044		0,018	
Коефіцієнт атерогенності	4,02±0,28	4,07±0,32	3,40±0,28	4,14±0,32	3,35±0,28	4,17±0,32
P	0,461		<0,001		<0,001	

Через 3 місяці після лікування зафіксовано, що рівень ЗХ в сироватці крові пацієнтів, що отримували МФ та препарати сульфонілсечовини знизився з 5,52±0,89 ммоль/л до 5,44±0,86 ммоль/л, тоді як у хворих, які отримували у комплексному лікуванні МФ та ПГ цей показник знизився з 5,63±0,82 ммоль/л до 4,82 ± 0,77 ммоль/л (p<0,001)

Рівень ТГ в групі порівняння зменшився з 2,29±0,32 ммоль/л до 2,27±0,31 ммоль/л, тоді, як в групі спостереження з 2,36±0,38 ммоль/л до 1,71±0,31 ммоль/л (p<0,001). Рівень ХС ЛПНЩ в групі спостереження був статистично

значимо меншим - $2,50 \pm 0,80$ ммоль/л ніж в групі порівняння - $2,85 \pm 0,82$ ммоль/л ($p=0,044$). Коефіцієнт атерогенності в групі, що отримували у комплексному лікуванні МФ та ПГ був статистично значимо меншим ($p<0,001$) ніж у пацієнтів, що отримували МФ та препарати сульфонілсечовини (відповідно $3,40 \pm 0,28$ ммоль/л та $4,14 \pm 0,32$ ммоль/л).

Через 6 місяців після лікування в обох групах пацієнтів відбулось подальше зниження рівня ЗХ. Разом з тим рівень ЗХ в сироватці крові пацієнтів, що отримували МФ та препарати сульфонілсечовини знизився до $5,4 \pm 0,85$ ммоль/л, тоді як у хворих, які отримували у комплексному лікуванні МФ та ПГ цей показник знизився до $4,45 \pm 0,64$ ммоль/л ($p<0,001$).

Рівень ТГ в групі порівняння становив $2,29 \pm 0,32$ ммоль/л, тоді, як в групі спостереження - $1,59 \pm 0,29$ ммоль/л ($p<0,001$). Рівень ХС ЛПНЩ в групі спостереження був статистично значимо меншим - $2,44 \pm 0,80$ ммоль/л, ніж в групі порівняння - $2,85 \pm 0,82$ ммоль/л ($p=0,018$). Коефіцієнт атерогенності в групі, що отримували у комплексному лікуванні МФ та ПГ був статистично значимо меншим ($p<0,001$) ніж у пацієнтів, що отримували МФ та препарати сульфонілсечовини (відповідно $3,35 \pm 0,28$ ммоль/л та $4,17 \pm 0,32$ ммоль/л).

У процесі лікування у хворих, що отримували запропоновану нами комбінацію препаратів відмічена тенденція до підвищення рівня ХС ЛПВЩ, яка не досягла рівня статистичної значимості.

Таким чином, використання в комплексному лікуванні хворих на ЦД2 та ІХС МФ з ПГ призводить до статистично значимого зменшення рівня ЗХ, ТГ, ХС ЛПНЩ та коефіцієнту атерогенності у порівнянні з терапією МФ та препаратами сульфонілсечовини. З одного боку подібні результати свідчать про позитивний вплив комбінації МФ з ПГ на процеси атерогенезу і зниження ризику серцево-судинних захворювань, з іншого боку - про сприятливий вплив на перебіг ЦД2 за рахунок усунення ліпотоксичності, що має велике значення, адже зниження холестерину ХС ЛПНЩ на 1 моль/л призводить до зниження ризику серцево-судинних подій на 21% (ризик коронарних подій на 23%, інсульту – на 17%) [3, 13].

Порівняння антропометричних показників до початку терапії показало, що між досліджуваними групами не було статистично значимих розбіжностей за всіма показниками (табл.2)

Таблиця 2

Дані антропометричних показників у хворих на ІХС та ЦД 2 до і після лікування (M±σ)

Показник, одиниці виміру	Групи клінічного дослідження					
	До лікування		Через 3 місяці після лікування		Через 6 місяці після лікування	
	Група спостереження (n=58)	Група порівняння (n=37)	Група спостереження (n=58)	Група порівняння (n=37)	Група спостереження (n=58)	Група порівняння (n=37)
ІМТ кг/м ²	31,79±2,80	30,79±2,06	30,77±2,6	30,74±2,06	31,0±2,66	30,76±2,06
P*	0,111		0,763		0,392	
ОТ (чол), см	108,06±9,47	107,39±6,84	103,70±9,80	107,35±6,85	105,70±9,54	108,11±6,73
P*	0,954		0,112		<0,001	
ОТ (жін), см	99,58±3,11	99,08±3,16	97,73±3,03	98,95±3,10	96,13±3,07	99,56±3,23
P*	0,810		0,010		<0,001	
Показник співвідношення ОТ/ОС (чол)	0.98±0.04	0.98±0.05	0.94±0.04	0.99±0.05	0.96±0.04	0.98±0.05
P*	1,0		0.187		0,187	
Показник співвідношення ОТ/ОС (жін)	0.90±0.026	0.89±0.02	0.89±0.027	0.91±0.02	0.88±0.027	0.90±0.02
P*	0,114		0,002		0,002	

У групі порівняння антропометричні показники до та після лікування статистично значимо не змінилися.

Через 3 місяці комбінованої терапії МФ та ПГ незважаючи на незначне зниження ІМТ (з 31,79±2,80 кг/м² до 30,77±2,6 кг/м²) ми спостерігали статистично значиме зменшення у жінок ОТ з 99,58±3,11 см до 97,73±3,03 см (p=0,010) та ОТ/ОС з 0.90±0.026 до 0.89±0.027 (p=0,002). У чоловіків ОТ статистично значимо зменшився через 6 місяців з 108,06±9,47 см до 105,70±9,54 см (p <0,001).

Використана нами комбінація препаратів має сприятливу дію на масу тіла, в

першу чергу за рахунок анориксогенної дії метформіну. Дія піоглітазону на жирову тканину проявляється в її перерозподілі зі зменшенням долі вісцеральної жирової тканини на користь підшкірного депо. Саме вісцеральна жирова тканина, внаслідок своїх анатомічних та функціональних особливостей є важливою патофізіологічною ланкою синдрому IP, і внаслідок зменшення її об'єму значно підвищується чутливість тканин до інсуліну.

Нами не зафіксовано негативної взаємодії МФ та ПГ з антиангінальними препаратами. Побічні явища спостерігалися в 2 хворих (3,63%), що не потребувало відміни препарату. Не було зафіксовано жодного випадку явних, клінічно виражених набряків. Негативної динаміки показників загальноклінічних аналізів крові та сечі не відмічено. 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. Всі ці дані свідчать про добру переносимість та безпечність ПГ та МФ у хворих з ІХС у поєднанні з ЦД2.

ВИСНОВКИ

1. Використання в комплексному лікуванні хворих на ЦД2 та ІХС комбінації метформіну та піоглітазону призводить до статистично значимого покращення показників ліпідного обміну: зниження рівня ЗХ на 21%, ТГ на 32,6%, ХС ЛПНЩ на 16,4%, коефіцієнту атерогенності на 16,7 %. Відмічена тенденція до підвищення рівня ХС ЛПВЩ.
2. Використана нами комбінація препаратів сприяє зменшенню маси тіла пацієнтів та вираженості вісцерального ожиріння.
3. Терапія метформіном і піоглітазоном добре переноситься хворими, підвищуючи якість життя пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова К. М. Актуальні питання лікування хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом // Український медичний часопис. 2001, №3 (23), 37-42.
2. Кайдашев И.П. NF-κB-сигнализация как основа развития системного вос-

паления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза // Международный эндокринологический журнал. 2011, №3 (35), 35 - 40.

3. DeFronzo R. A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links // *Diabetologia*. 2010, 53 (7), 1270–1287.

4. Singh M., Bangit J.R. The role of insulin resistance in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease: an updated review // *J. Cardiovasc. Med.* 2010, 11, 633-647.

5. Расин А.М., Кайдашев И.П., Расин М.С. Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом обструктивном заболевании легких (обзор литературы)// *Український терапевтичний журнал*. 2006, №2, 100 -108.

6. Gerstein H.C. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N Engl J Med*. 2008, 358, 2345–2359.

7. Bell D.S. Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events? // *CMAJ*.- 2006, 174, № 2, 185-186.

8. Камінський А.В., Самойлов А.А., Кисельова І.А. Синдром інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу та його медикаментозна корекція // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*.2002, №1, 12-22.

9. Патент 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 (Україна).- Заявл. 18.03.13; Опубл. 27.08.13 // *Бюл.* №16.

10. Orasanu G. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist pioglitazone represses inflammation in a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-dependent manner in vitro and in vivo in mice // *J Am Coll Cardiol*. 2008, 52(10), 869-881.

11. Винник Н.И., Куценко Л.А., Куценко Н.Л. [и др.]. Особенности клинической эффективности применения пиоглитазона в комплексной терапии больных с ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома //

Артеріальна гіпертензія. 2011, №1(15), 32-37.

12. Лавренко А. В., Куценко Н. Л., Куценко Л. А. Влияние метформина на продукцию провоспалительных цитокинов и инсулинорезистентность (NF- κ B-сигнальный путь) // Проблемы ендокринології. 2012, т.58, №2, 34-37.

13. Zimmet P. Prevalence of dyslipidemic phenotypes in ischemic heart disease// Lancet. 2012, 380, 581-590.

Резюме. ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И АНТРОПОМЕТРИЮ.

Шаенко З.А.

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия»

В статье представлены результаты собственных исследований динамики липидного обмена и данных антропометрии у больных с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и ишемической болезнью сердца (ИБС) при комбинированном лечении метформином (МФ) и пиоглитазоном (ПГ). Нами было пролечено 95 больных с ИБС и СД2. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы: группа сравнения (37 пациентов), которые получали МФ и препараты сульфонилмочевины и группа наблюдения (58 пациентов), которым к МФ в терапию был включен ПГ. Предложенный курс терапии длился 6 месяцев. Использование в комплексном лечении больных с СД2 и ИБС предложенной комбинации приводит к статистически значимому улучшению показателей липидного обмена, массы тела пациентов, висцерального ожирения, хорошо переносится больными, повышая качество жизни.

Ключевые слова: сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, липидный обмен, антропометрия.

Effect of combined treatment of patients with type 2 diabetes and coronary heart disease on lipid metabolism and anthropometric data

Shaenko Z.A.

VGUZU "YMCA" «Ukrainian Medical Stomatological Academy»

Summary. The article presents the results of the investigation of the dynamics of lipid metabolism and anthropometric data in patients with type 2 diabetes (T2DM) and coronary heart disease (CHD) treated with metformin (MF) and pioglitazone (PG). We have treated 95 patients with coronary heart disease and type 2 diabetes. All patients were randomized into 2 groups: control group (37 patients) which received metformin and sulfonylureas and observational group (58 patients), which received pioglitazone in addition to metformin therapy. The proposed course of therapy lasted 6 months.

Use of the proposed combined treatment of patients with type 2 diabetes and CHD resulted in a statistically significant improvement in lipid metabolism, patients' body weight and visceral obesity. Also, it was well tolerated and improved quality of life.

Keywords: diabetes mellitus, coronary heart disease, lipid metabolism, anthropometry