

ВЛИЯНИЕ ПИОГЛИТАЗОНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Винник Н.И.

Высшее учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия»

Данная работа является фрагментом плановой НИР НИИ ГИОРПФ ВГУЗУ «УМСА»: «Разработка методов профилактики и лечения болезней, происходящих из метаболического синдрома, препаратами, стимулирующими рецепторы PPAR- γ , путём усовершенствования критериев диагностики» (№ госрегистрации 0107U001555).

Вступление. Инсулинорезистентность (ИР) является патофизиологической основой метаболического синдрома (МС). В свою очередь, МС приводит к ускоренному развитию атеросклероза и его ишемических проявлений, в частности, ишемической болезни сердца (ИБС) и способствует более тяжелому течению ИБС [1]. Пиоглитазон (ПГ) – агонист ядерных транскрипционных факторов, рецепторов активирующих пролиферацию пероксисом-гамма (ППАР-гамма), по данным литературы, снижает ИР и положительно влияет на течение ИБС [3, 8, 10]. Однако, данные в отношении влияния глитазонов, как нового класса противодиабетических средств, на больных с ИБС в сочетании с МС немногочисленны и частично противоречивы [5, 11].

Целью исследования стало изучение влияния ПГ на клиническое течение и показатели ИР у больных с ИБС в сочетании с МС.

Материалы и методы исследования: В клиническое исследование включено 55 больных обоего пола в возрасте 45–65 лет. ИБС диагностировали у больных по критериям ВООЗ, МС – по модифицированным критериям Американской ассоциации кардиологов [4]. Исследование проводили с 2008 по 2010 г. на базе 1-й городской клинической больницы г. Полтавы и НИИ генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики Украинской медицинской стоматологической академии. Перед началом исследования получено одобрение комиссии по биоэтике этого учреждения.

До включения в клиническое исследование все больные получали общепринятое лечение и проходили скрининговое обследование для верификации диагноза ИБС и МС. После скрининга, всем пациентам давали рекомендации по диете и изменению образа жизни, и назначали стандартный комплекс медикаментозной терапии: Аторвастин® по 10 мг 1 раз в день, изосорбида динитрат по 20 мг 2 раза в день, амлодипин по 10 мг 1 раз в день, бисо-

пролол по 2,5–5 мг 1 раз в день, ацетилсалициловая кислота по 75 мг 1 раз в день на ночь. Общепринятое лечение больные принимали не менее 1 мес. до достижения стабильных показателей. После включения пациентов в исследование и проведенного лабораторного обследования, больные ИБС в сочетании с МС были рандомизированы на группы наблюдения и сравнения. В комплексную терапию группы наблюдения был включен пиоглитазон в дозе 30 мг 1 раз в день (Пиоглар®, Ранбакси), Больные группы сравнения получали только стандартный комплекс медикаментозной терапии. Повторное обследование выполняли через 3 мес.

Глюкозу крови определяли стандартной методикой за помощью тест систем (набор БИО – Lachema – Тест, Чешская Республика). Концентрацию С-пептида (норма для взрослых людей 0,5 – 3,2 нг/мл) определяли в сыворотке иммуноферментным методом с помощью тест-систем (DRG, США). Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови натощак (норма для взрослых людей 2 – 25 мкЕд/мл) определяли иммуноферментным методом тест-системой INSULIN ELISA (DRG, США). Для оценки степени ИР использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment – HOMA) с определением показателю HOMA-IR, разработанную D. Matthews и соавт.: инсулин натощак (мкЕд/мл) \times глюкоза натощак (ммоль/л) /22,5; норма менее 2,77 [2]. Чем выше индекс HOMA, тем выше ИР.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи стандартной программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США) и "SPSS for Windows. Release 13.0" с расчётом вероятности полученных результатов T -тестом для попарно связанных и независимых величин (t). Для отдельных показателей достоверность различий рассматривали непараметрическими методами по Уилкоксоу и Манну–Уитни. Разницу между показателями считали статистически достоверной при вероятности ошибки $p < 0,05$. Данные приведены в виде среднего арифметического, среднеквадратического отклонения, нижней и верхней квартили.

Результаты и их обсуждение. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что в группе сравнения в течение 3-х месячного

курса стандартной терапии не только не улучшились показатели ИР, которые у всех больных значительно превышали норму, но наблюдалось дальнейшее ухудшение по всем показателям ИР (табл.1): увеличение уровня иммунореактивного инсулина (в 1,41 раза), С-пептида (в 1,23 раза), глюкозы крови (с 5.95 ± 1.30 до 6.53 ± 1.25 ммоль/л), достоверный рост

в 1,55 раза индекса НОМА ($p_2 < 0,05$). В группе же наблюдения, которая получала терапию с включением ПГ, отмечалось улучшение по всем показателям: снижение уровня С-пептида (в 1,21 раза), глюкозы крови (в 1,12 раза), достоверное уменьшение уровня иммунореактивного инсулина (в 1,72 раза, $p_3 < 0,001$), индекса НОМА (в 1,9 раза, $p_3 < 0,001$).

Таблица 1. Показатели инсулинорезистентности в группах исследования больных с ИБС на фоне МС до и после 3 мес. лечения ($M \pm \sigma$, 25/75 перцентиль)

Показатель, единицы измерения	Пациенты получавшие:				
	Традиционную терапию (n=27)		Терапию с включением пiogлиитазона (n=28)		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	Достоверность
ИРИ, 2-25 мклЕд/мл	11,39±5,82 7,31/15,6	16,16±9,98 10,9/17,9	18,68±10,29 11,89/24,17	10,86±4,19 7,47/13,35	$p_1=0.00399$ $p_2=0.09004$ $p_3=0.00038$ $p_4=0.01605$
С-пептид, 0,5-3,2 нг/мл	6,10±3,55 3,98/8,13	7,54±3,50 5,0/8,40	7,77±4,83 4,6/10,7	6,39±3,36 4,05/9,075	$p_1=0,15595$ $p_2=0,16786$ $p_3=0,25597$ $p_4=0,22148$
Глюкоза крови, 3,3-5,5 ммоль/л	5,95±1,30 5,2/6,3	6,53±1,25 5,8/7,1	6,47±2,10 5,125/7,15	5,76±1,56 5,03/6,08	$p_1=0,27528$ $p_2=0,05816$ $p_3=0,05553$ $p_4=0,04803$
Индекс НОМА <2,77	3,07±1,84 1,7/4,57	4,76±3,11 2,51/5,96	5,67±3,93 2,81/7,92	2,98±1,91 1,77/3,56	$p_1=0,00286$ $p_2=0,02659$ $p_3=0,00045$ $p_4=0,00992$

Примітка: Порівняння показників до та після лікування між групами (p_1, p_4) проведено за методом Стюдента, порівняння показників до та після лікування всередині груп (p_2, p_3) проведено за методом Стюдента для попарно зв'язаних варіант.

Таким образом, нами показано, что включение ПГ в комплексную терапию ИБС на фоне МС достоверно снижает уровень ИР у этих больных.

Изучение клинических показателей течения ИБС позволяет нам констатировать, что состояние больных обеих групп существенно улучшилось. Сравнение этих показателей по завершению терапии свидетельствует о достоверной разнице между группами наблюдения и сравнения по таким параметрам как: субъективная оценка боли в сердце ($p_4 < 0,02$), длительность болевых приступов ($p_4 < 0,001$), частота ангинальных приступов ($p_4 < 0,01$), суточное количество таблеток нитроглицерина ($p_4 < 0,001$). Таким образом, можно констатировать более высокий эффект комплексной терапии в группе пациентов, получавших ПГ. Степень достоверности уменьшения выраженности жалоб была выше, чем в группе пациентов, которые получали традиционную терапию.

Проведенное нами исследование показало, что включение ПГ в комплексную терапию ИБС у больных с МС не только способствует уменьшению у них ИР, но и улучшает клиническое течение ИБС. У больных группы наблюдения, получавших стандартную терапию нитратами, бета-адреноблокаторами, блокато-

рами кальциевых каналов, аспирином и статинами, также отмечено значительное улучшение, однако по ряду симптомов статистически значимое преимущество было в группе наблюдения. Это дает нам основание рекомендовать ПГ как дополнительное средство лечения больных ИБС на фоне МС. Что касается возможного механизма позитивного эффекта ПГ, то мы можем высказать лишь предположение, что он связан с улучшением метаболических процессов в миокарде больных ИБС на фоне снижения ИР. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Выводы: 1) У больных ИБС на фоне МС включение ПГ в комплексную терапию приводит к снижению ИР по данным гомеостатической модели.

2) На фоне снижения ИР у больных, получавших ПГ, отмечается более выраженный клинический эффект комплексной терапии по таким показателям: субъективная оценка боли в сердце, длительность болевых приступов, частота ангинальных приступов, суточное количество таблеток нитроглицерина.

Перспективы дальнейших исследований: планируется исследовать влияние ПГ на показатели инсулинорезистентности и системного воспаления у больных ИБС в сочетании с МС в течении 12-ти месяцев наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. **Кайдашев І.П.** NF-kB-сигналізація як основа розвитку системного запалення, інсулінорезистентності, ліпотоксичності, сахарного діабета 2-го типу та атеросклероза. / І. П. Кайдашев // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2011. – № 3 (35). – С. 35–44.
2. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / **Л.В. Беркало, О.В. Бобович, Н.О. Боброва [та ін.]**; під ред. І.П. Кайдашева. – Полтава: Полімет, 2003. – 320 с.
3. **Расин А.М.** Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом обструктивном заболевании легких / А.М. Расин, И.П. Кайдашев, М.С. Расин // Український терапевтичний журнал. – 2006. – № 2. – С. 100–108.
4. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association. National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement / **S.M. Grundy, J.I. Cleeman, S.R. Daniels [et al.]** // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 2735–2752.
5. **Guan Y. et al.** Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPARgamma stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. Nat. Med. – 2005. – v.P. 66 – 95
6. **Lincoff A.M.** Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomized trials / A.M. Lincoff, K. Wolski, S.J. Nicholls [et al.] // JAMA. – 2007. – Vol. 298(10). – P. 1180–1188.
7. **Miazaki Y.** Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients / Y. Miazaki, A. Mahankali, M. Matsuda [et al.] // J. Clin Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 2784–2791.
8. **Olefsky J.M.** Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists / J. M. Olefsky // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 106. – P. 467–472.
9. **Sasaki H.** The insulin sensitizer pioglitazone improves the deterioration of ischemic preconditioning in type 2 diabetes mellitus rats / H. Sasaki, K. Ogawa, M. Shimizu [et al.] // Int. Heart J. – 2007. – Vol. 48. – P. 623–635.
10. **Wang J.-X.** PPARs: diverse regulators in energy metabolism and metabolic diseases / J.-X. Wang // Cell Research. – 2010. – Vol. 20. – P. 124–137
11. **Wilson Tang W.H.** Do thiazolidinediones cause heart failure? A critical review / W.H. Wilson Tang // Cleveland Clinic J. Med. – 2006. – Vol. 73(4). – P. 390–398.
12. **Wong N.D.** Metabolic syndrome: cardiovascular risk assessment and management / N. D. Wong // Am. J. Cardiovascular Drugs. – 2007. – Vol. 7 (4). – P. 1259–1272.

Винник Н.И. Влияние пиоглитазона на показатели инсулинорезистентности у больных ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 36–38.

У больних ИБС на фоне МС включение пиоглитазона (ПГ) в комплексную терапию приводит к снижению ИР по данным гомеостатической модели. На фоне снижения ИР у больщих, получавших ПГ, отмечается более выраженный клинический эффект комплексной терапии по таким показателям: субъективная оценка боли в сердце, длительность болевых приступов, частота ангинальных приступов, суточное количество таблеток нитроглицерина.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, пиоглитазон, инсулинорезистентность.

Винник Н.І. Вплив піоглітазону на показники інсулінорезистентності у хворих на ішемічну хворобу серця на фоні метаболічного синдрому // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 36–38.

У хворих ІХС на фоні МС включення піоглітазону (ПГ) в комплексну терапію призводить до зниження ІР за даними гомеостатичної моделі. На тлі зниження ІР у хворих, що отримують ПГ, відзначається більш виражений клінічний ефект комплексної терапії за такими показниками: суб'єктивна оцінка болю в серце, тривалість болевих нападів, частота ангінозних нападів, добова кількість пігулок нітрогліцерину.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, метаболічний синдром, піоглітазон, інсулінорезистентність.

Vinnik N.I. Influence of pioglitazone on indexes of insulin resistens by patients with coronary heart disease on background of metabolic syndrome // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 36–38.

For the patients of CHD on a background of MS plugging of pioglitazone (PG) in complex therapy results in the decline of IR from data of homeostatic model. On a background the decline of IR for patients, getting PG, more expressed clinical effect of complex therapy is marked on such indexes: subjective estimation of pain in a heart, duration of pain attacks, frequency of anginal attacks, day's amount of pills of nitroglycerine.

Key words: ischemic heart disease, metabolic syndrome, pioglitazone, insulin resistance.

Надійшла 07.09.2012 р.
Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак