

Особенности клинической эффективности пиоглитазона в комплексной терапии больных, страдающих бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца

О.В. БЕЛАН¹, О.А. БОРЗЫХ¹, Т.В. МАМОНТОВА², И.П. КАЙДАШЕВ¹

¹Кафедра внутренней медицины №3; ²НИИ генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики, Украинская медицинская стоматологическая академия (УМСА), Полтава, Украина

Clinical effectiveness of pioglitazone in the combination treatment of patients with asthma concurrent with coronary heart disease

O.V. BYELAN¹, O.A. BORZYKH¹, T.V. MAMONTOVA², I.P. KIDASHEV¹

¹Internal Medicine Department Three; ²Research Institute for Genetic and Immunological Essentials of Pathology and Pharmacogenetics, Ukrainian Medical Academy of Dentistry, Poltava, Ukraine

Резюме

Цель исследования. Изучить особенности клинической эффективности пиоглитазона в комплексной терапии больных, страдающих бронхиальной астмой (БА) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. Обследовали 50 пациентов с БА в сочетании с ИБС в возрасте 40—75 лет. У всех оценивали функцию внешнего дыхания (ФВД), электрокардиограмму, артериальное давление (АД) и антропометрические показатели. Проводили оценку лабораторных показателей крови и мочи, определяли концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), функцию эндотелия с измерением зависимой и независимой от эндотелия вазодилатации (ЗЭВД и НЗЭВД). Пациентов рандомизировали на группу сравнения, которая получала только стандартную терапию, и основную группу, в которой в составе комплексной терапии больные получали пиоглитазон в течение 3 мес.

Результаты. Группы пациентов на этапе рандомизации до включения в комплексную терапию пиоглитазона статистически значимо не различались по основным клиническим и анамнестическим данным. Стандартная 3-месячная терапия приводила к стабилизации показателей ФВД и функции эндотелия. В процессе лечения увеличились частота симптомов БА, длительность ангинозных приступов, однако отмечалось снижение уровня вч-СРБ ($p < 0,001$). Включение пиоглитазона в стандартную терапию больных БА в сочетании с ИБС приводило к улучшению клинического контроля над заболеваниями, уменьшению степени обструкции бронхов, снижению частоты ангинозных болей и приступов БА с применением нитроглицерина и сальбутамола, систолического и диастолического АД, улучшению показателей ЗЭВД (увеличению показателей максимальной линейной скорости кровотока после пробы с реактивной гиперемией — РГ, индекса реактивности — ИР, $\Delta\%$ диаметра плечевой артерии — ПА) и НЗЭВД (увеличению ИР и $\Delta\%$ диаметра ПА), снижению уровня системного воспаления по показателю вч-СРБ ($p < 0,001$) и гиперхолестеринемии по показателю общего холестерина ($p < 0,02$).

Заключение. Включение пиоглитазона в комплексную терапию пациентов с БА в сочетании с ИБС улучшает клиническое течение заболеваний и повышает контроль над их течением, снижает уровень системного воспаления и улучшает функциональную активность эндотелия.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца, пиоглитазон, системное воспаление, дисфункция эндотелия.

Aim. To investigate the clinical effectiveness of pioglitazone in the combination treatment of patients with asthma concurrent with coronary heart disease (CHD).

Subjects and methods. Fifty patients aged 40-75 years with asthma concurrent with CHD were examined. External respiratory function (ERF), electrocardiograms, blood pressure (BP), and anthropometric measurements were assessed in all the patients. Blood and urine laboratory values and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) concentrations were estimated; endothelial function was determined measuring endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation (EDVD and EIVD). The patients were randomized into a comparison group receiving only standard therapy and a study group taking pioglitazone as part of combination therapy for 3 months.

Results. At the randomization stage prior to pioglitazone combination therapy, the patient groups did not statistically significantly differ in basic clinical and anamnestic data. Three-month standard therapy resulted in stabilization of ERF and endothelial function. During the treatment, there were increases in the frequency of asthma symptoms and the duration of angina attacks, however, there was a decline in hs-CRP levels ($p < 0.001$). Incorporation of pioglitazone into the standard treatment regimen of patients with asthma concurrent with CHD improved clinical disease control, decreased the degree of bronchial obstruction and the frequency of angina pain and asthma attacks using nitroglycerin and salbutamol, lowered systolic and diastolic blood pressure, improved EDVD (increases in the maximum linear velocity of blood flow after a test for reactive hyperemia (RH), index of reactivity (IR), and $\Delta\%$ brachial artery (BA) diameter) and EIVD (increases in IR and $\Delta\%$ BA diameter), and reduced systemic inflammation from hs-CRP values ($p < 0.001$) and hypercholesterolemia from total cholesterol levels ($p < 0.02$).

Conclusion. The incorporation of pioglitazone in the combination therapy of patients with asthma concurrent with CHD improves the clinical course of the diseases and increases their control, reduces systemic inflammation, and improves endothelial functional activity.

Key words: asthma, coronary heart disease, pioglitazone, systemic inflammation, endothelial dysfunction.

АГ — артериальная гипертензия
 АД — артериальное давление
 АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
 БА — бронхиальная астма
 вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок
 ВЭМ — велоэргометрия
 ДАД — диастолическое АД
 ДЭ — дисфункция эндотелия
 ЗЭВД — зависимость от эндотелия вазодилатация
 ИБАДД — ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды
 ИЛ — интерлейкин
 ИМ — инфаркт миокарда
 ИМТ — индекс массы тела

МС — метаболический синдром
 НГ — нитроглицерином
 НЗЭВД — независимая от эндотелия вазодилатация
 ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 ОХС — общий холестерин
 ПА — плечевая артерия
 РГ — реактивная гиперемия
 САД — систолическое АД
 СД — сахарный диабет
 ТЗД — тиазолидиндионы
 ФВД — функция внешнего дыхания
 ФК — функциональный класс
 ЧДД — частота дыхательных движений
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 ЭКГ — электрокардиограмма
 NF- κ B — ядерный фактор транскрипции κ B

Сочетание бронхиальной астмы (БА) и ишемической болезни сердца (ИБС) относят к наиболее распространенным в повседневной терапевтической практике заболеваниям. Ключевым патогенетическим звеном при БА является аллергический воспалительный процесс в дыхательных путях, непосредственным триггером и регулятором которого служит сосудистый эндотелий. В качестве дебюта сосудистых осложнений выступает дисфункция эндотелия (ДЭ), которая, обнаруживаясь на ранних стадиях заболевания, усугубляет нарастающие дыхательную недостаточность, гипоксемию и гипоксию тканей. Подтверждением этому являются результаты предыдущего нашего исследования, в котором установлена взаимосвязь развития БА на фоне ИБС и нарушения комплекса метаболических процессов, сопряженных с развитием хронического системного воспаления, ДЭ и дислипидемии [1]. Установлено, что важная роль в этих процессах принадлежит нарушению молекулярных механизмов, затрагивающих активацию провоспалительного гена ядерного фактора транскрипции κ B (NF- κ B) [2–4]. Вместе с тем в литературе приводится недостаточно данных о терапевтическом воздействии, направленном на предотвращение развития системного воспаления и ДЭ путем регуляции активности гена NF- κ B при сочетанной патологии, что подчеркивает важность дальнейших исследований в этом направлении.

На протяжении последних лет доказан положительный клинический эффект пиоглитазона — представителя препаратов группы тиазолидиндионов (ТЗД) при сахарном диабете (СД) 2-го типа и ИБС. Благоприятный механизм действия препарата связывают с направленностью на повышение чувствительности тканей к инсулину, и с влиянием на маркеры воспаления и атеросклеротического поражения. Исследования показали, что ТЗД, являясь агонистами рецепторов PPAR- γ , могут предотвращать развитие воспаления путем снижения активности экс-

прессии провоспалительных транскрипционных генов, в частности членов семейства ядерного фактора NF- κ B и активатора протеина 1-го типа [5, 6]. Важно, что пиоглитазон может положительно влиять на патофизиологические процессы в кровеносных сосудах сразу на нескольких этапах, включая атерогенез, воспаление атеросклеротической бляшки, ее отрыв и нарушения системы гемостаза, а также микроангиопатию. Известны данные о влиянии пиоглитазона на снижение продукции макрофагами провоспалительных цитокинов [7], угнетение пролиферации гладких мышечных клеток сосудов [8] и снижение уровня индуцируемой NO-синтазы [9]. Препарат обладает высокой эффективностью и безопасностью применения при сердечно-сосудистых заболеваниях, поскольку его прием не связан с риском развития сердечной недостаточности и смерти у этих больных [10], а также снижает смертность, частоту развития нефатальных инфарктов миокарда (ИМ) и инсультов у пациентов с СД 2-го типа и высоким риском развития макрососудистых осложнений [11]. Однако практически отсутствуют данные о влиянии пиоглитазона на патогенетические процессы, обусловленные системным воспалением и ДЭ, развитие которых может инициировать и усугублять тяжесть течения БА на фоне ИБС.

Целью исследования стало изучение особенностей клинической эффективности пиоглитазона в комплексной терапии у больных БА в сочетании с ИБС.

Материалы и методы

Обследовали 50 больных в возрасте 40–75 лет, которые страдали БА в сочетании с ИБС. Перед началом исследования получено информированное согласие от участников и одобрение комиссии по биоэтике УМСА. В исследование включали пациентов с БА различной степени тяжести в периоде ремиссии, страдающих ИБС со стабильной стенокардией напряжения. В исследование не включали пациентов с наличием в анамнезе хронической обструктивной болезни легких, саркоидоза, хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса (ФК) по

Сведения об авторах:

Белан Оксана Васильевна — соискатель каф. внутренней медицины №3; e-mail: litwinenko.oxana@yandex.ru

Борзых Оксана Анатольевна — к.м.н., доц. каф. внутренней медицины №3; e-mail: oksana.borzukh@rambler.ru

Мамонтова Татьяна Васильевна — к.б.н., н.с. НИИ генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики; e-mail: mamontova-tv@rambler.ru

Контактная информация:

Кайдашев Игорь Петрович — д.м.н., проф., проректор по научной работе, зав. каф. внутренней медицины №3; Украинская медицинская стоматологическая академия, ул. Шевченко, 23, 36011 Полтава, Украина; тел.: 380(53)227-0539, факс: +380(53)227-0539; e-mail: kaidashev@yandex.ru

классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association — NYHA), СД, с нарушением толерантности к глюкозе, нарушением ритма сердца по типу мерцательной аритмии, острым нарушением мозгового кровообращения в остром и подостром периодах, перенесших интервенционное вмешательство, со злокачественной артериальной гипертензией (АГ), скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин, уровнем трансминаз в 3 раза и более выше верхней границы нормы, с отеками любой этиологии, системными заболеваниями соединительной ткани, онкологическими и онкогематологическими заболеваниями, тяжелыми инфекционными заболеваниями, наличием гиперчувствительности к пиоглитазону.

Диагноз БА устанавливали на основании критериев Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA, пересмотр 2009—2014 гг.) [12]. ИБС диагностировали у пациентов по наличию стенокардии напряжения I—IV ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов и явлений недостаточности кровообращения согласно классификации NYHA.

До включения в клиническое исследование все пациенты получали общепринятое лечение и проходили скрининговое обследование для верификации диагнозов БА и ИБС. После скринингового визита всем пациентам назначали стандартную медикаментозную терапию, включающую ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в низких, средних или высоких дозах в зависимости от тяжести течения БА в комбинации с ингаляционными β_2 -агонистами длительного действия (ИБАДД), амлодипин 5 мг 1 раз в день, аторвастатин 10 мг 1 раз в день, ацетилсалициловую кислоту 75 мг 1 раз в день, изосорбид динитрат 20 мг 2 раза в день. Ряд пациентов получали дополнительно следующие препараты по показаниям более 1 мес до включения: антилейкотриены — 2 человека (монтелукаст 10 мг 1 раз в сутки), 28 человек в зависимости от динамики артериального давления (АД) принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — АПФ (эналаприл 5 мг 1 раз в сутки). Назначенные препараты пациенты принимали в течение 1 мес до достижения стабильных показателей для включения в исследование. В 1-й день исследования были взяты образцы крови и проведено клиническое обследование, после чего пациентов рандомизировали в группу сравнения, которая продолжала получать только стандартную терапию, и основную группу, в которой в комплексную терапию был добавлен пиоглитазон (пиоглар, «Ранбакси», Индия) в дозе 15 мг 1 раз в день. Повторное обследование выполняли через 3 мес.

Проводили сбор анамнестических, аллергологических данных у больных, измеряли антропометрические показатели — массу тела, рост, индекс массы тела (ИМТ). Функцию внешнего дыхания (ФВД) оценивали с помощью спирометрии (спирограф Кардиоплюс, Украина) с бронходилатационным тестом (сальбутамолом) по критериям ATS и ERS. У пациентов регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) и АД, проводили велоэргометрию (ВЭМ) на велоэргометре Велоэрготест 05 (Украина) по методике ступенчатой возрастающей нагрузки с последующим увеличением мощности каждые 3 мин под контролем ЭКГ и АД. Критериями прекращения ВЭМ служили общепринятые клинические или ЭКГ признаки ишемии миокарда.

Оценку функции эндотелия проводили по методике, предложенной D. Seletmajer и соавт. [13], на ультразвуковом сканере Ultima RA expert («Родмил», Украина). Определяли зависимую от эндотелия вазодилатацию (ЗЭВД) с помощью пробы с реактивной гиперемией (РГ) и независимую от эндотелия вазодилатацию (НЗЭВД) с помощью пробы с нитроглицерином (НГ), оценивали изменение диаметра (показатель $\Delta\%$) плечевой артерии (ПА). Для исключения влияния нитратов на результаты диагностических тестов (пробы с РГ и НГ) за сутки до их проведения препарат отменяли.

Объем лабораторных исследований включал определение общеклинического анализа крови, мочи, биохимического анализа крови общепринятыми методами. Уровень системного воспаления исследовали путем определения высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) в соответствии с протоколами производителя (DRG, США).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде частот, процентных соотношений, для количественных — в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Достоверность различий между показателями рассчитывали для качественных признаков (частот) при помощи точного критерия Фишера и χ^2 , для количественных — критерия *t* Стьюдента. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительная оценка групп пациентов с БА в сочетании с ИБС по клиническим характеристикам показана в **табл. 1**. Как видно из представленных данных, изучаемые группы пациентов на этапе рандомизации до включения пиоглитазона в комплексную терапию статистически значимо не различались по основным клиническим и анамнестическим данным. Однако в группе сравнения преобладали пациенты с более длительным самостоятельным течением БА, наличием дыхательной недостаточности II степени и сердечной недостаточности I степени, стенокардии III ФК. Напротив, в основной группе наблюдения обнаружено преобладание пациентов со стенокардией I ФК и СН 0 степени. В основную группу включен 1 пациент, перенесший ИМ более 10 лет назад.

После рандомизации пациенты основной группы начинали прием пиоглитазона на фоне стандартной терапии в течение 3 мес, а пациенты группы сравнения продолжали получать стандартную терапию.

Как показало наше исследование (**табл. 2**), в группе сравнения стандартная терапия привела к стабилизации основных показателей: не изменялись достоверно масса тела, ИМТ, ЧДД, ФВД, АД и ЧСС. В основной группе достоверно снизились САД и ДАД. При этом в основной группе у пациентов достоверно уменьшилась ЧДД, САД и ДАД ($p < 0,01$), увеличился объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($p < 0,02$).

При анализе жалоб пациентов на момент включения в исследование основная группа статистически значимо не отличалась от группы сравнения (**табл. 3**). В процессе лечения пациентов, получающих стандартную терапию, отмечали достоверное уменьшение числа пациентов с частотой приступов БА и частотой применения сальбутамола в неделю менее 1 раза в неделю ($p < 0,01$). Однако при этом увеличилось число пациентов с частотой приступов БА и частотой применения сальбутамола от 2 до 3 раз в неделю, с большим числом приступов ночью, в месяц, с длительностью ангинозных приступов 7—10 мин ($p < 0,05$). Добавление к стандартной терапии пиоглитазона приводило к статистически значимому уменьшению числа пациентов с частотой приступов БА и применением сальбутамола 6 раз в неделю и более ($p < 0,05$), частотой приступов БА, купируемых сальбутамолом, ночью 7 раз в месяц и более ($p < 0,05$). При этом снизились субъективная оценка выраженности и длительности болевого синдрома, частота максимального количества ангинозных приступов в день ($p < 0,05$) и количества принимаемого нитроглицерина ($p < 0,05$) с тенденцией к увеличению частоты минимального количества ангинозных приступов в день ($p < 0,05$). В то же время в основной группе эти показатели статистически значимо улучшались по отношению к группе сравнения.

В ходе исследования изучено изменение функциональной активности эндотелия в исследуемых группах больных (**табл. 4**). Установлено, что на момент включения

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов с БА на фоне ИБС на этапе рандомизации

Показатель	Группа сравнения (n=25)	Основная группа (n=25)	p
Пол: мужчины/женщины	7 (18)/28 (72)	10 (40)/15 (60)	>0,05
Возраст, годы	56,64±1,69	54,52±1,73	>0,05
Длительность течения, годы:			
БА	16,4±2,15	9,72±1,6	<0,02
ИБС	5,88±0,66	4,32±0,5	>0,05
БА в сочетании с ИБС	5,24±0,55	3,92±0,5	>0,05
АГ:			
нет	2 (8)	5 (20)	>0,05
I стадия	5 (20)	6 (24)	>0,05
II стадия	18 (72)	13 (52)	>0,05
III стадия	0	1 (4)	>0,05
Нормальная масса тела	8 (32)	7 (28)	>0,05
Избыточная масса тела	6 (24)	7 (28)	>0,05
Ожирение:			
1-й степени	7 (28)	7 (28)	>0,05
2-й степени	2 (8)	3 (12)	>0,05
3-й степени	2 (8)	1 (4)	>0,05
Степень тяжести БА:			
интермиттирующая	2 (8)	3 (12)	>0,05
персистирующая:			
легкой степени	5 (20)	7 (28)	>0,05
средней степени	6 (24)	6 (24)	>0,5
тяжелой степени	12 (48)	9 (36)	>0,05
Дыхательная недостаточность:			
0 степень	8 (32)	10 (40)	>0,05
1-я степень	2 (8)	6 (24)	>0,05
2-я степень	15 (60)	9 (36)	<0,05
Сердечная недостаточность:			
0 степень	7 (28)	15 (60)	<0,01
1-я степень	16 (64)	10 (40)	<0,05
2-я степень	2 (8)	0	>0,05
Стенокардия: ФК			
I класс	8 (32)	16 (64)	<0,05
II класс	13 (52)	9 (36)	>0,05
III класс	4 (16)	0	<0,05
Нарушение ритма:			
экстрасистолия	0	1 (4)	>0,05
гипертрофия левого желудочка	14 (56)	9 (36)	>0,05
гипертрофия правого желудочка	1 (4)	1 (4)	>0,05

Примечание. Здесь и в табл. 3—5: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), если не указано другое.

в исследование основная группа статистически значимо не отличалась от группы сравнения. В группе сравнения стандартная терапия привела к стабилизации всех показателей. Введение в схему стандартной терапии пиоглитазона приводило к статистически значимому увеличению показателей ЗЭВД (ТАМХ после пробы с РГ, ИР и $\Delta\%$ диаметра ПА) и НЗЭВД (ИР и $\Delta\%$ диаметр ПА). При этом в основной группе достоверно увеличились ЭЗВД — диаметр ПА после пробы с РГ ($p<0,01$), ИР ($p<0,001$), $\Delta\%$ диаметра ПА ($p<0,001$), и ЭНВД — диаметр ПА после пробы с НГ ($p<0,01$), ИР ($p<0,001$), $\Delta\%$ диаметра ПА ($p<0,001$), но снизилась ТАМХ после пробы с НГ ($p<0,05$).

В табл. 5 представлены изменения лабораторных показателей в исследуемых группах. Так, в группе сравнения после стандартной терапии отмечалось статистически значимое снижение показателя системного воспаления вч-СРБ в 5,25 раза ($p<0,001$). При этом включение в ком-

плекс терапии пиоглитазона в течение 3 мес приводило к достоверному снижению данного показателя в 3,1 раза ($p<0,001$) и уровня ОХС в 1,1 раза ($p<0,02$). В целом группы статистически значимо не различались между собой по показателям, за исключением снижения уровня ОХС в основной группе по отношению к таковому в группе сравнения ($p<0,02$).

Обсуждение

Несмотря на очевидный прогресс, достигнутый в терапии БА за последние годы, добиться максимально возможного уровня контроля заболевания удается не у всех пациентов. Безусловно, что БА гетерогенное по своей природе и варибельное по своему течению заболевание. Выделение клинических фенотипов БА на основе клинико-физиологических параметров, учитывающих тяжесть

Таблица 2. Изменение клинических показателей у больных с БА в сочетании с ИБС, в исследуемых группах с добавлением пиоглитазона

Показатель	Группа сравнения (n=25)		p_1	Основная группа (n=25)		p_2	p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения		
Масса тела, кг	83,20±3,68	82,96±3,75	>0,5	84,88±3,64	84,8±3,69	>0,5	$p_3 > 0,5$; $p_4 > 0,5$
ИМТ, кг/м ² (норма 18,5—24,99)	30,08±1,41	30,04±1,42	>0,5	30,24±1,31	30,24±1,28	>0,5	$p_3 > 0,5$; $p_4 > 0,5$
ЧДД	17,40±0,26	17,76±0,01	>0,5	17,20±0,17	16,88±0,13	>0,5	$p_3 > 0,5$; $p_4 < 0,01$
ОФВ ₁ , %	69,00±4,46	59,64±3,86	>0,5	72,92±4,33	74,56±3,96	>0,5	$p_3 > 0,5$; $p_4 < 0,02$
Индекс Тиффно	77,56±2,70	76,48±3,83	>0,5	82,56±3,41	86,04±3,86	>0,5	$p_3 > 0,5$; $p_4 > 0,5$
Бронходилатационный тест, %	20,16±2,14	20,08±1,83	>0,5	17,26±1,99	13,88±1,36	>0,5	$p_3 > 0,5$; $p_4 < 0,02$
Бронходилатационный тест, мл	357,20±39,74	363,92±44,43	>0,5	347,40±36,95	279,2±18,47	>0,5	$p_3 > 0,5$; $p_4 > 0,5$
САД, мм рт.ст.	134,00±2,91	136,00±1,96	>0,5	132,00±1,47	127,4±1,55	<0,05	$p_3 > 0,5$; $p_4 < 0,01$
ДАД, мм рт.ст.	85,40±1,74	88,6±2,41	>0,5	84,20±0,83	81,00±0,89	<0,02	$p_3 > 0,5$; $p_4 < 0,01$
ЧСС уд/мин	71,52±2,16	72,6±1,87	>0,5	72,84±2,32	69,36±2,06	>0,5	$p_3 > 0,5$; $p_4 > 0,5$

Примечание. Здесь и в табл. 3—5: p_1 — до и после лечения в группе сравнения, p_2 — до и после лечения в группе наблюдения, p_3 — до и после лечения группы сравнения с группой наблюдения, p_4 — после лечения группы сравнения с группой наблюдения. ЧДД — частота дыхательных движений; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; ЧСС — частота сердечных сокращений.

течения БА, позволяет определить индивидуальный подход к ведению каждого пациента с целью улучшения контроля заболевания.

Проведенное нами исследование показало, что курс стандартной 3-месячной терапии, включающей ИГКС в комбинации с ИБАДД, антилейкотриены, антагонисты кальция, статины, антиагреганты, нитраты, ингибиторы АПФ, способствует улучшению клинического состояния и сохранению стабильными ряда показателей у пациентов с БА в сочетании с ИБС. Вместе с тем зарегистрировано, что в процессе лечения увеличились частота симптомов БА и длительность ангинозных приступов. Отмечено снижение концентрации маркера системного воспаления вч-СРБ у пациентов после курса стандартной терапии, что может быть связано с плеiotропным эффектом аторвастатина [14—16]. Доказаны влияние аторвастатина на функцию эндотелия (увеличение синтеза NO и опосредованной NO ЗЭВД), а также его противовоспалительный (снижение концентрации вч-СРБ путем уменьшения секреции интерлейкина (ИЛ) 6 и α -фактора некроза опухоли), антитромбогенный (антиагрегантное, антитромботическое и профибринолитическое действие), антиишемический, антиоксидантный и цитопротективный эффекты.

Включение пиоглитазона в стандартную терапию в течение 3 мес у больных с БА в сочетании с ИБС приводило к улучшению клинического течения заболеваний: достоверному уменьшению степени обструкции бронхов, снижению частоты приступов БА с применением сальбутамола, частоты приступов ангинозных болей с применением нитроглицерина, более выраженной нормализации САД и ДАД. Добавление к терапии пиоглитазона вызывало досто-

верное улучшение показателей ЗЭВД и НЗЭВД, снижение уровня системного воспаления (концентрация вч-СРБ) и гиперхолестеринемии (концентрация ОХС). По данным R. DeFronzo и соавт. [17], одним из преимуществ применения пиоглитазона является его свойство эффективно снижать риск развития СД 2-го типа у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе до 72%. В ранее опубликованном исследовании также отмечен положительный эффект применения пиоглитазона на базе стандартного курса лечения при ИБС на фоне метаболического синдрома (МС) [18]. Такой же положительный эффект пиоглитазона отмечен в исследовании на экспериментальной модели БА у мышей, в которой показано его влияние на ингибирование аллергического воспаления БА, снижение инфильтрации эозинофилов в легкие и продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-17 без участия зависимых от IgE механизмов [19]. Получены также данные, что пиоглитазон эффективнее, чем симвастатин, способствует улучшению функционирования эндотелия при БА за счет ингибирования активности матриксных металлопротеиназ и их тканевого ингибитора TIMP-1 у мышей с БА [20]. Ранее отмечалось, что добавление пиоглитазона в сочетании с метформином у больных с СД 2-го типа или МС вызывает выраженное снижение АД, не приводит к компенсаторной тахикардии, снижению индекса инсулинорезистентности НОМА и уровня провоспалительного маркера вч-СРБ [21, 22]. Окончательно не установлен механизм действия пиоглитазона при БА на фоне ИБС, но анализ данных литературы позволяет предположить, что пиоглитазон оказывает целый спектр эффектов, направленных на метаболические и воспалительные процессы. Очевидно, что пиоглитазон

Таблица 3. Жалобы больных с БА в сочетании с ИБС в исследуемых группах с добавлением пиоглитазона

Показатель	Группа сравнения (n=25)		p ₁	Основная группа (n=25)		p ₂	p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения		
Частота приступов БА и применения салбутамола в неделю:							
0—1	10 (40)	2 (8)	<0,01	10 (40)	13 (52)	>0,05	p ₃ >0,5; p ₄ <0,01
2—3	0	7 (28)	<0,01	3 (12)	6 (24)	>0,05	p ₃ >0,05; p ₄ >0,05
4—5	0	2 (8)	>0,05	1 (4)	2 (8)	>0,05	p ₃ >0,05; p ₄ >0,5
6 и более	15 (60)	14 (56)	>0,05	11 (44)	4 (16)	<0,05	p ₃ >0,05; p ₄ <0,01
Частота приступов БА и применения салбутамола ночью в месяц:							
1—2	12 (48)	8 (32)	>0,05	14 (56)	16 (64)	>0,05	p ₃ >0,05; p ₄ <0,05
3—4	0	4 (16)	<0,05	1 (4)	4 (16)	>0,05	p ₃ >0,05; p ₄ >0,5
5—6	5 (20)	3 (12)	>0,05	2 (8)	3 (12)	>0,05	p ₃ >0,05, p ₄ >0,5
7 и более	8 (32)	10 (40)	>0,05	8 (32)	2 (8)	<0,05	p ₃ >0,5; p ₄ <0,01
Частота применения салбутамола в день:							
0—1	10 (40)	10 (40)	>0,5	14 (56)	18 (72)	>0,05	p ₃ >0,05; p ₄ <0,01
2—3	8 (32)	4 (16)	>0,05	4 (16)	6 (24)	>0,05	p ₃ >0,05; p ₄ >0,05
4—5	4 (16)	5 (20)	>0,05	6 (24)	0	<0,01	p ₃ >0,05; p ₄ <0,02
6 и более	3 (12)	6 (24)	>0,05	1 (4)	1 (4)	>0,5	p ₃ >0,05; p ₄ <0,05
Субъективная оценка боли в сердце:							
умеренная	18 (72)	15 (60)	>0,05	16 (64)	22 (88)	<0,05	p ₃ >0,05; p ₄ <0,01
выраженная	7 (28)	10 (40)	>0,05	9 (36)	3 (12)	<0,05	p ₃ >0,05; p ₄ <0,01
Длительность болевого приступа, мин:							
3—5	7 (28)	3 (12)	>0,05	5 (20)	17 (68)	<0,01	p ₃ >0,05; p ₄ <0,01
5—7	14 (56)	13 (52)	>0,05	15 (60)	7 (28)	<0,01	p ₃ >0,05, p ₄ <0,05
7—10	4 (16)	9 (36)	<0,05	5 (20)	1 (4)	<0,05	p ₃ >0,05; p ₄ <0,01
Частота ангинозных приступов в день:							
0—1	0	0	0	0	8 (32)	<0,01	p ₄ <0,01
1—2	6 (24)	5 (20)	>0,05	8 (32)	13 (52)	>0,05	p ₃ >0,05; p ₄ <0,01
2—3	10 (40)	8 (32)	>0,05	12 (48)	5 (20)	<0,05	p ₃ >0,05; p ₄ >0,05
3—4	5 (20)	7 (28)	>0,05	5 (20)	1 (4)	<0,05	p ₃ >0,5; p ₄ <0,01
4—5	4 (16)	5 (20)	>0,05	0	0	—	p ₃ <0,05; p ₄ <0,05
Число принимаемых таблеток нитроглицерина в сутки:							
1—2	6 (24)	5 (20)	>0,05	9 (36)	19 (76)	<0,01	p ₃ >0,05; p ₄ <0,01
2—3	10 (40)	8 (32)	>0,05	12 (48)	5 (20)	<0,05	p ₃ >0,05, p ₄ >0,05
3—4	6 (24)	7 (28)	>0,05	4 (16)	1 (4)	>0,05	p ₃ >0,05; p ₄ <0,01
4—5	3 (12)	5 (20)	>0,05	0	0	0	p ₃ >0,05; p ₄ <0,05

Таблица 4. Изменение функциональной активности эндотелия у больных БА в сочетании с ИБС в исследуемых группах с добавлением пиоглиитазона

Показатель	Группа сравнения (n=25)		p ₁	Основная группа (n=25)		p ₂	p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения		
ЗЭВД (проба с РГ):							
диаметр ПА до пробы, см	4,23±0,07	4,1±0,08	>0,5	4,23±0,05	4,25±0,05	>0,5	p ₃ >0,5 p ₄ >0,5
диаметр ПА после пробы, см	4,36±0,07	4,21±0,08	>0,5	4,37±0,06	4,51±0,06	>0,5	p ₃ >0,5 p ₄ <0,01
ТАМХ до пробы, см/с	6,32±0,39	6,90±0,45	>0,5	5,96±0,28	6,52±0,25	>0,5	p ₃ >0,5 p ₄ >0,5
ТАМХ после пробы, см/с	6,01±0,37	6,54±0,43	>0,5	5,77±0,30	6,98±0,27	<0,01	p ₃ >0,5 p ₄ >0,5
ИР	0,95±0,01	0,95±0,01	>0,5	0,96±0,01	1,07±0,01	<0,001	p ₃ >0,5 p ₄ <0,001
Δ% диаметр ПА	3,08±0,21	2,82±0,24	>0,5	3,51±0,15	6,2±0,17	<0,001	p ₃ >0,5 p ₄ <0,001
НЗЭВД (проба с НГ):							
диаметр ПА до пробы, см	4,25±0,07	4,11±0,08	>0,5	4,24±0,05	4,26±0,05	>0,5	p ₃ >0,5 p ₄ >0,5
диаметр ПА после пробы, см	4,66±0,08	4,49±0,08	>0,5	4,65±0,06	4,78±0,06	>0,5	p ₃ >0,5 p ₄ <0,01
ТАМХ до пробы, см/с	5,96±0,39	6,87±0,45	>0,5	5,91±0,32	6,54±0,25	>0,5	p ₃ >0,5 p ₄ >0,5
ТАМХ после пробы, см/с	6,23±0,43	7,22±0,47	>0,5	6,24±0,36	6,04±0,24	>0,5	p ₃ >0,5 p ₄ <0,05
ИР	0,96±0,01	0,95±0,01	>0,5	0,95±0,01	1,09±0,01	<0,001	p ₃ >0,5 p ₄ <0,001
Δ% диаметр ПА	9,86±0,21	9,23±0,24	>0,5	9,59±0,27	12,2±0,34	<0,001	p ₃ >0,5 p ₄ <0,001

Примечание. ТАМХ — максимальная линейная скорость кровотока.

Таблица 5. Изменение лабораторных показателей у больных с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца, в группах сравнения и наблюдения с добавлением пиоглиитазона*

Показатель	Группа сравнения (n=25)		p ₁	Группа наблюдения (n=25)		p ₂
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
вч-СРБ, мг/л	8,92±1,21	1,7±0,35	<0,001	10,07±1,25	3,28±0,97	<0,001
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	6,25±0,30	6,32±0,34	>0,5	6,53±0,35	6,14±0,34	>0,5
СОЭ, мм/ч	13,12±1,74	10,96±0,32	>0,5	12,12±1,50	10,36±1,36	>0,5
Глюкоза крови, ммоль/л	4,45±0,13	4,44±0,12	>0,5	4,7±0,16	4,63±0,09	>0,5
АлАТ, ед/л	25,44±5,29	22,52±4,73	>0,5	22,12±2,96	23,08±2,91	>0,5
АсАТ, ед/л	24,48±4,28	22,72±4,42	>0,5	20,92±1,92	20,68±2,16	>0,5
Общий белок, г/л	72,72±1,23	73,08±0,77	>0,5	72,80±1,00	72,36±0,71	>0,5
ОХС, ммоль/л	5,37±0,17	5,45±0,19	>0,5	5,37±0,16	4,87±0,11	<0,02
Триглицериды, ммоль/л	1,26±0,09	1,38±0,12	>0,5	1,37±0,12	1,15±0,09	>0,5
Мочевина, ммоль/л	5,46±0,25	7,15±1,68	>0,5	4,98±0,27	4,86±0,23	>0,5
Креатинин, мкмоль/л	80,48±2,79	80,68±4,32	>0,5	80,32±3,00	78,56±2,52	>0,5
Остаточный азот, ммоль/л	25,88±0,76	25,60±0,6	>0,5	24,40±0,82	24,16±0,69	>0,5

Примечание. * — все p₃ и p₄ >0,5. АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаратаминотрансфераза; ОХС — общий холестерин.

как агонист PPAR-γ, оказывает противовоспалительное действие на молекулярном уровне путем ингибирования повышенной активности гена NF-κB. Показано, что воздействие пиоглиитазоном на рецепторы PPAR-γ ингибирует активность MAP-киназного пути и ряда транскрипционных факторов, c-Jun, c-Fos и NF-κB [20], которые играют важную роль в развитии аллергического воспаления, инсулинорезистентности и ДЭ.

Изучение клинических показателей течения БА на фоне ИБС позволяет констатировать, что состояние больных

обеих групп улучшилось. Сравнение этих показателей по завершению терапии свидетельствует о достоверных различиях между исследуемыми группами. Отмечено, что добавление пиоглиитазона в основной группе в отличие от группы сравнения способствовало достоверному снижению таких параметров, как обструкция бронхов (ОФВ₁) в 1,25 раз, ЧДД в 1,05 раза, САД и ДАД (в 1,06 и 1,1 раза соответственно), частота приступов БА и прием сальбутамола в 3,5 раза, выраженная субъективная оценки боли в сердце в 3,3 раза, длительность болевых приступов в 9 раз, частота

ангинозных приступов в 7 раз, суточное количество таблеток нитроглицерина в 5 раз и концентрации ОХС в 1,1 раза. Достоверность повышения выраженности преодоления развития ДЭ (показатели ЗЭВД и НЗЭВД) оказалась выше в группе пациентов, принимающих пиоглитазон, чем в группе пациентов, которые получали только традиционную терапию. Таким образом, можно констатировать более высокий эффект комплексной терапии в группе пациентов, получавших пиоглитазон. Следовательно, полученные данные подтверждают дополнительное положительное влияние пиоглитазона, которое позволяет улучшить клиническое течение сочетанной патологии: уменьшить интенсивность хронического системного воспаления, снизить выраженность явлений гиперреактивности дыхательных путей, развитие ДЭ и атеросклеротического процесса в кровеносных сосудах, повысить эффективность стандартной терапии и не приводит к возрастанию риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

- Белан О.В., Кайдашев И.П., Борзых О.А. Особенности формирования факторов риска, системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов при бронхиальной астме в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2014;3:34-39.
- Кайдашев И.П. NF- κ B-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. *Международный эндокринологический журнал*. 2011;3(35):35-38.
- Будовская Л.А. Механизмы воспаления при сочетании бронхиальной астмы и ишемической болезни сердца. *Украинский пульмонологический журнал*. 2012;1:68-73.
- Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И., Моткина Е.В. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания. *Терапевтический архив* 2007;3:76-84.
- Ricote M, Glass CK. PPARs and molecular mechanisms of transrepression. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1771(8):926-935.
- Кайдашев И.П., Куценко Н.Л. Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, как возможная мишень в лечении аллергических заболеваний. *Клиническая иммунология, аллергология, инфектология*. 2008;3(14):59-63.
- Zhang WY, Schwartz EA, Permana PA, Reaven PD. Pioglitazone inhibits the expression of inflammatory cytokines from both monocytes and lymphocytes in patients with impaired glucose tolerance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(12):2312-2318.
- Gizard F, Bruemmer D. Transcriptional control of vascular smooth muscle cell proliferation by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α : Therapeutic implications for cardiovascular diseases. *PPAR Res*. 2008;28:1-11.
- Xing B, Xin T, Hunter RL, Bing G. Pioglitazone inhibition of lipopolysaccharide-induced nitric oxide synthase is associated with altered activity of p38 MAP kinase and PI3K/Akt. *J Neuroinflamm*. 2008;5:1-4.
- Erdmann E, Charbonell B, Wilcox P. Thiazolidindiones and cardiovascular risk — a question of balance. *Curr Cardiol Rev*. 2009;5(3):155-165.
- Betteridge DJ. CHICAGO, PERISCOPE and PROactive: CV risk modification in diabetes with pioglitazone. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009;23(6):675-679.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (updated 2009, 2012).
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340:1111-1115.
- Yildiz P, Oflaz H, Cine N et al. Endothelial dysfunction in patients with asthma: the role of polymorphisms of ACE and endothelial NOS genes. *J Asthma*. 2004;41(2):159-166.
- Кароли Н.А., Ребров А.П. Легочная гипертензия и состояние правых отделов сердца у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2003;13(2):21-25.
- Gupta A, Badyal DK, Khosla PP et al. Effect of atorvastatin on hs-CRP in acute coronary syndrome. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(3):411-413.
- DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC et al. Pioglitazone for Diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364:1104-1115.
- Винник Н.И., Куценко Л.А., Куценко Н.Л., Мамонтова Т.В., Гординская И.Л., Микитюк М.В., Шлыкова О.А., Веснина Л.Э., Кайдашев И.П. Особенности клинической эффективности применения пиоглитазона в комплексной терапии больных с ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома. *Артериальная гипертензия*. 2011;1:79-86.
- Park SJ, Lee KS, Kim SR, Min KH, Choe YH, Moon H, Chae HJ, Yoo WH, Lee YC. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ agonist down-regulates IL-17 expression in a murine model of allergic airway inflammation. *J Immunol*. 2009;183(5):3259-3267.
- El-Sakkar MG, Barghash A. The efficacy of simvastatin and pioglitazone in murine model of chronic bronchial asthma. *Bull Alex Fac Med*. 2006;42(2):519-529.
- Hanefeld M, Marx N, Pfützner A, Baurecht W, Lübber G, Karagiannis E, Stier U, Forst T. Anti-inflammatory effects of pioglitazone and/or simvastatin in high cardiovascular risk patients with elevated high sensitivity C-Reactive Protein. The PIOSTAT Study. *JACC*. 2007;49(3):290-297.
- Hettihewa LM, Jayasighe SS, Imendra KG, Weeraratna TP. Correlation between changes of blood pressure with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus with 4 weeks of pioglitazone therapy. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2008;28(1):26-30.

Поступила 26.03.2015