

© М. Ю. Дельва

УДК 616. 831-005. 1-056. 5

М. Ю. Дельва

ВПЛИВ АТОРВАСТАТИНУ ТА ПІОГЛІТАЗОНУ НА СИСТЕМНЕ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ АТЕРОТРОМБОТИЧНИХ ГЕМІСФЕРАЛЬНИХ ІНСУЛЬТАХ У ПАЦІЄНТІВ З АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

Дане дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» «Оптимізація та патогенетичне обґрунтування методів діагностики і лікування судинних та нейродегенеративних захворювань нервової системи з урахуванням клініко-гемодинамічних, гормональних, метаболічних, генетичних та імунно-запальних чинників», № державної реєстрації 0111U006303.

Вступ. Ішемічний інсульт є однією з найважливіших проблем сучасної медицини. В Україні кількість інсультів з кожним роком збільшується, набуваючи характер пандемії.

Останнім часом в науковій літературі з'явилися повідомлення про безпосередній та значимий вплив ожиріння, як окремого феномену, на клінічний перебіг та функціональні наслідки ішемічних інсультів. Зокрема, за умови однакових нейровізуалізаційних морфометричних характеристик церебральних інфарктів, у осіб з абдомінальним ожирінням (АО) ішемічні інсульти мають більш важкий клінічний перебіг, частіше ускладнюються неврологічними та соматичними порушеннями і, як наслідок, мають триваліший термін госпіталізації та більш виражений постінсультний функціональний дефіцит [2, 16].

В минулі роки велику роль у модифікації клінічного перебігу ішемічних інсультів та їх наслідків приділяють церебральним постішемічним імунно-запальним процесам. Постішемічна церебральна запальна відповідь спрямована на елімінацію некротизованої тканини з зони ішемії за посередництвом клітинних, гуморальних та метаболічних механізмів [14]. Однак неадекватна (в часі, місці або по силі) активація різних ланок запального процесу може призводити до відстроченої загибелі нейронів в перинфарктній зоні та, відповідно, до збільшення розмірів церебрального ураження, що в свою чергу негативно відображається на клінічних характеристиках захворювання [9].

Як відомо, вісцеральна жирова тканина є активним ендокринним органом, що виділяє різноманітні цитокіни, хемокіни та інші прозапальні речовини. В експерименті на мишах було продемонстровано, що ожиріння схиляє головний мозок до підвищеної запальної відповіді після церебральної ішемії-реперфузії та поглиблює механізми постішемічного церебрального ураження. При цьому дані патологічні

процеси є незалежними від показників артеріальної гіпертензії, гіперглікемії, гіперхолестеринемії, тощо [20]. Нами встановлено, що в гострому періоді нелакунарних гемісферальних інсультів у пацієнтів з АО I-II ступеня (ст.), особливо при відносно великих розмірах церебральних інфарктів, спостерігається посилена постішемічна запальна відповідь у вигляді достовірного підвищення концентрацій С-реактивного протеїну (С-РП), фактору некрозу пухлини- α (ФНП α), моноцитарного хемоатрактивного протеїну (MCP-1), інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , ІЛ-6 в сироватці крові, що може бути однією з причин більш важкого перебігу захворювання та недостатнього постінсультного функціонального відновлення (робота знаходиться в друці).

Одночасно з поглибленням знань про механізми ішемічного та постішемічного пошкодження тканини мозку іде безперервний пошук нових медичних препаратів, які б ефективно на них впливали.

В сучасній інсультології достатньо велика увага приділяється статинам, як групі препаратів, що позитивно впливають на перебіг ішемічних інсультів та мають клінічно значимий нейропротективний ефект. Крім основної (холестерин-знижувачої) функції статини володіють додатковими плейотропними властивостями (нормалізація функцій ендотелію, вазоділятація, збільшення еластичності артеріальної стінки, протизапальні, антиоксидантні, антитромбогенні та профібринолітичні ефекти, тощо), які не залежать від рівня холестерину крові і не опосередковуються впливом на його метаболізм [22]. При цьому клінічно доведений прямий дозо-залежний ефект між постінсультним прийомом статинів та ступенем відновлення функціональної спроможності згідно модифікованої шкали Ренкіна (mRS) через 3 місяця після інсульту [5]. При ішемічних атеротромботичних інсультах у пацієнтів з АО I-II ст. прийом аторвастатину в добовій дозі як 20 мг, так і 40 мг на протязі 90 днів покращував перебіг гострого періоду захворювання (згідно шкали інсультів Американського Національного інституту здоров'я (NIHSS)) та сприяв більш вираженому регресу постінсультного функціонального дефекту (згідно mRS і індексу Бартел) [1].

Іншою перспективною групою препаратів при ішемічних інсультах вважаються тiazолідінедіони – агоністи рецепторів, що активують проліферацію пероксисом- γ . Тiazолідінедіони реалізують свої ефекти через регуляцію транскрипції певних генів, що приймають участь в жировому, вуглеводному,

енергетичному обміні, тощо [3]. Тіазолідінедіони використовуються в клінічній практиці як «сенситайзери» інсуліну при цукровому діабеті 2 типу [3]. Однак, в останні роки спектр використання цих препаратів вийшов за рамки інсулінорезистентності завдяки наявності у них низки додаткових ефектів: нормалізації ліпідного обміну, зниження артеріального тиску, підвищення профібринолітичного потенціалу крові, нормалізації функції ендотелію, інгібування запальних реакцій, антиоксидантні властивості, тощо [11]. АО облігатно супроводжується інсулінорезистентністю, що робить виправданим та потенційно доцільним призначення тіазолідінедіонів у даній категорії пацієнтів, навіть без цукрового діабету. Прийом піоглітазону в дозі 30 мг на добу протягом 12 тижнів після ішемічного атеротромботичного інсульту достовірно збільшував ймовірність розвитку «неінвалідизуючих» функціональних дефектів (у вигляді показників мШП ≤ 2 та індексу Бартел ≥ 85) у пацієнтів з АО II ст. [7]

Виходячи з вищевказаного, можна допустити, що постінсультний прийом аторвастатину та піоглітазону оптимізує клініко-функціональні показники у пацієнтів з АО, поряд з іншими плейотропними ефектами, через вплив цих препаратів на механізми постішемічної запальної відповіді.

Мета дослідження – вивчити вплив постінсультного прийому аторвастатину та піоглітазону на стан системного запалення (постішемічного та хронічного) у пацієнтів з АО II ст. в різні періоди атеротромботичних гемісферальних інсультів.

Об'єкт і методи дослідження. В дослідження включено 41 пацієнт обох статей з АО II ст., що були госпіталізовані в неврологічне відділення 1-ї МКЛ м. Полтава з ішемічним атеротромботичним гемісферальним інсультом протягом 1-ї доби від початку захворювання. Атеротромботичний підтип ішемічного інсульту діагностувався згідно критеріїв TOAST.

Клінічні особливості ішемічних інсультів та процеси постінсультного функціонального відновлення визначаються чисельними факторами, серед яких найбільш важливими вважаються вік пацієнта, клінічна важкість інсульту при госпіталізації (згідно шкали NIHSS), розмір церебрального ураження, наявність попередніх інсультів та супутньої патології [24]. Тому, з метою максимально можливої уніфікації вищевказаних станів, були відібрані пацієнти з відносно однаковими показниками віку (від 54 до 67 років ($60,4 \pm 0,6$ років)), клінічної важкості захворювання при госпіталізації (від 5 до 12 балів згідно шкали NIHSS ($8,5 \pm 0,3$)), розмірів церебрального ураження (від 11 до 23 см³ ($16,3 \pm 0,6$ см³)). Усі пацієнти не мали цукрового діабету та вираженої супутньої патології (онкологічних захворювань, судомного синдрому, хвороб системи крові, вираженої серцевої, ниркової, печінкової або дихальної недостатності, прогресуючої стенокардії, гострого інфаркту міокарду, судинної деменції, алкоголізму, тощо). Крім того, у пацієнтів в анамнезі не було епізодів гострої неврологічної симптоматики (згідно медичної документації), а дані нейровізуалізації заперечували наявність раніше перенесених ішемічних нелакунарних інсультів.

Об'єм інфарктів мозку вираховували на T-2 магнітно-резонансних томографічних або комп'ютерно-томографічних зображеннях за формулою еліпсоїда.

Маса тіла пацієнтів вимірювалась механічними вагами при госпіталізації. В деяких випадках вага встановлювалась зі слів родичів пацієнтів. За допомогою сантиметрової стрічки вимірювали окружність талії (посередині відстані між краєм реберної дуги та гребенем стегнової кістки) та окружність стегон (на рівні великих відростків стегнових кісток). На основі антропометричних даних вираховували індекс маси тіла (ІМТ) – співвідношення маси тіла (в кілограмах (кг)) до квадрату зросту пацієнта (в метрах (м)). Характер розподілення підшкірної жирової клітковини визначали співвідношенням окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС). Нормальна маса тіла вважалась при значеннях ІМТ $18,5-24,9$ кг/м². АО II ст. фіксувалось при значеннях ІМТ більше 35 кг/м² при умові ОТ/ОБ більше $0,9$ у чоловіків та більше $0,85$ у жінок.

В стаціонарі пацієнти отримували максимально уніфіковану фармакотерапію (антиагреганти, гіпотензивні і метаболічні препарати, нейропротектори, тощо), лікувальну фізкультуру, масаж. Після виписки зі стаціонару пацієнти отримували препарати з метою вторинної профілактики інсультів і продовжували реабілітаційні заходи в амбулаторних умовах (лікувальна фізкультура, логопедичні заняття, тощо).

Було сформовано чотири групи пацієнтів з атеротромботичними інсультами. Першу групу склали 14 хворих, які отримували тільки вищевказане стандартне лікування. Решта три групи мали рівну кількість пацієнтів (по 9 в кожній). Друга та третя групи включали пацієнтів, які з 1-го дня після інсульту приймали аторвастатин один раз на добу на протязі 90 днів (друга група – по 20 мг, а третя – по 40 мг на добу). Четверта група складалася із пацієнтів, які в перші 3-и доби після інсульту почали прийом піоглітазону по 15 мг двічі на день і продовжували його приймати на протязі наступних 90 днів. В якості контролю було відібрано 10 умовно здорових осіб, віком від 50-60 років, з АО I-II ст., без супутньої неврологічної та соматичної патології, що лікувались амбулаторно з приводу хронічної люмбагії.

Кров з вени брали зранку натщесерце. Зразки цільної крові центрифугували при 3000 об/хв протягом 15 хв, сироватку крові заморожували і зберігали до аналізу при температурі -30° . Дослідження концентрації прозапальних цитокінів в сироватці крові проводили за допомогою імуноферментного аналізу на 10-у та 90-у добу після розвитку інсульту. Вимірювання рівнів ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, MCP-1 проводили з використанням тест-систем фірми „Вектор-Бест” (Росія), а вимірювання рівня С-РП проводили з використанням тест-системи фірми „Хема” (Росія) згідно з доданими інструкціями.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням пакету програм Statistika Excel. Кількісні результати представлені у вигляді середньої арифметичної (M) та середньої похибки середньої величини (m). Оцінка достовірності різниці

Таблиця 1
Концентрація С-РП в сироватці крові
(M±m), мг/л

Групи пацієнтів	Доба після інсульту	
	10-а	90-а
стандартне лікування	32,7±3,1	7,1±1,6
піоглітазон 30 мг	18,2±2,8*	3,2±1,1*
аторвастатин 20 мг	24,9±3,2	5,2±1,2
аторвастатин 40 мг	17,3±3,6*	3,0±1,0*
умовно здорові особи з АО I-II ст.	7,1±1,4	

Примітка: * – відмінності, достовірні (p<0,05) при порівнянні з контрольною групою.

кількісних ознак між групами проводилась з використанням непараметричного U критерію Манна-Уїтні. Значення p<0,05 були прийняті як статистично достовірні.

Результати досліджень та їх обговорення.

З **таблиці 1** видно, що прийом піоглітазону, а також аторвастатину в дозі 40 мг на добу, асоціюється з достовірним зниженням рівнів С-РП крові вже на 10-й день після інсульту, і ця закономірність наявна аж до 90-го дня. В літературі немає окремих повідомлень саме про вплив аторвастатину на концентрацію С-РП крові в гострому періоді ішемічних інсультів. Однак, загалом використання статинів (різних препаратів, в різних дозуваннях) в гострому періоді ішемічних інсультів асоціювалось з достовірним зниженням С-РП в крові на момент виписки зі стаціонару [8]. Початок же лікування аторвастатином в перші 48 годин після розвитку інсульту знижував майже в двічі рівень С-РП в крові вже через один місяць прийому препарату [12]. Мета-аналіз результатів рандомізованих досліджень показав, що використання тіазолідінедіонів при цукровому діабеті призводить до значного (p<0,0001) зниження концентрації С-РП в крові [15]. А саме постінсультний трьохмісячний прийом піоглітазону приводив до зниження рівня С-РП в крові на межі достовірності (p=0,06), що може бути пояснено невеликою вибіркою пацієнтів [13]. Вірогідно, зниження показників С-РП сироватки крові в різні постінсультні періоди мають свої певні пояснення: зменшення порівняно високих значень С-РП в гострому періоді захворювання є ознакою інгібування надмірної постішемічної запальної відповіді у пацієнтів з АО; а у відновному періоді зниження рівнів С-РП крові може бути свідомим зменшення проявів хронічного запального фенотипу, асоційованого з АО. Зменшення ж рівня системного хронічного запалення має істотне значення в інгібуванні процесів атерогенезу і, відповідно, у вторинній профілактиці атеротромботичних інсультів.

Таблиця 2 демонструє, що через три місяці після інсульту рівень ФНП-α крові достовірно нижчий, ніж в контрольній групі умовно здорових осіб. Можливо цей феномен є наслідком прийому ацетилсаліцилової кислоти з метою вторинної профілактики інсультів. Крім того, як піоглітазон, так і аторвастатин значно знижують рівень ФНП-α вже через 10 днів після

інсульту. ФНП-α – важливий чинник постішемічних запальних реакцій, що індукуює експресію адгезивних молекул гліальними та ендотеліальними клітинами, приймає участь в ушкодженні гемато-енцефалічного бар'єру, посилює нейтрофільну інфільтрацію церебральної паренхіми [6]. Наведені в **табл. 2** результати загалом узгоджуються з даними літератури. Зокрема, початок прийому симвастатину (плейотропні ефекти якого практично однакові з аторвастатином) в дозі 40 мг на добу протягом перших 24 годин від початку інсульту достовірно асоціювався зі зниженням показників ФНО-α в крові вже через три доби [19], а прийом піоглітазону протягом 12 тижнів пацієнтами з цукровим діабетом 2 типу призводив до значного зниження рівня ФНП-α в сироватці крові [18].

Таблиця 2
Концентрація ФНП-α в сироватці крові
(M±m), пг/мл

Групи пацієнтів	Доба після інсульту	
	10-а	90-а
стандартне лікування	15,29±2,37	1,08±0,66
піоглітазон 30 мг	0,17±0,06*	0,41±0,21
аторвастатин 20 мг	0,2±0,07*	0,22±0,16
аторвастатин 40 мг	0,12±0,07*	0,13±0,13
умовно здорові особи з АО I-II ст.	8,0±2,0*	

Примітка: * – відмінності, достовірні (p<0,05) при порівнянні з контрольною групою.

З **таблиці 3** видно, що обидва досліджувані препарати достовірно знижують рівень МСР-1 як гострому періоді інсультів, так і в більш пізні терміни. МСР-1 – один з основних хемокінів, що регулюють клітинну ланку постішемічної запальної відповіді через стимуляцію інфільтрації лейкоцитами (переважно моноцитами) паренхіми мозку [4]. В літературі є окремі фрагментарні дані щодо впливів піоглітазону та аторвастатину на рівень МСР-1 сироватки крові. У пацієнтів з хронічним системним запаленням (у вигляді підвищених базальних значень С-РП крові) прийом піоглітазону в дозі 30 мг на добу протягом 12 тижнів не впливав на значення МСР-1 в крові [10], а трьохмісячне використання аторвастатину в дозі 20

Таблиця 3
Концентрація МСР-1 в сироватці крові
(M±m), пг/мл

Групи пацієнтів	Доба після інсульту	
	10-а	90-а
стандартне лікування	218,3±24,3	247,3±46,4
піоглітазон 30 мг	133,1±27,9*	106,1±23,2*
аторвастатин 20 мг	206,8±40,6	88,9±12,1*
аторвастатин 40 мг	156,3±17,7*	97,8±21,4*
умовно здорові особи з АО I-II ст.	198,7±31,8	

Примітка: * – відмінності, достовірні (p<0,05) при порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 4

**Концентрація ІЛ-1 β в сироватці крові
(M \pm m), пг/мл**

Групи пацієнтів	Доба після інсульту	
	10-а	90-а
стандартне лікування	1,7 \pm 0,8	1,8 \pm 0,6
піоглітазон 30 мг	0,9 \pm 0,4	1,1 \pm 0,5
аторвастатин 20 мг	0,8 \pm 0,2	0,5 \pm 0,1*
аторвастатин 40 мг	0,5 \pm 0,1	0,4 \pm 0,1*
умовно здорові особи з АО I-II ст.	0,5 \pm 0,3*	

Примітка: * – відмінності, достовірні (p<0,05) при порівнянні з контрольною групою.

мг на добу у пацієнтів з атеротромботичним інсультом достовірно знижувало рівень MCP-1 в крові [23].

Таблиця 4 свідчить, що через 90 днів після інсульту концентрація ІЛ-1 β в сироватці крові достовірно вища в порівнянні з контрольною групою. Крім того, ні аторвастатин, ні піоглітазон не впливають на рівень ІЛ-1 β крові в гострому періоді інсультів. Трьохмісячний же прийом аторвастатину асоціюється з достовірним зниженням концентрації ІЛ-1 β , що, ймовірно, може мати значення в уповільненні процесів атерогенезу і, відповідно, у вторинній профілактиці атеротромботичних інсультів.

З **таблиці 5** видно, що як аторвастатин, так і піоглітазон достовірно знижують рівень ІЛ-6 вже на 10-у добу після інсульту і тим самим, ймовірно, в деякій мірі попереджають постішемичне церебральне ураження. Високий рівень ІЛ-6 сироватки крові протягом перших днів після розвитку ішемічного інсульту асоціюється з вторинним постішемичним прогресуванням церебрального ураження і є незалежним від інших несприятливих чинників прогностичним маркером важкості захворювання та довгострокового функціонального прогнозу згідно мШР [21]. За даними японських дослідників початок прийому аторвастатину (10 мг на добу) протягом перших 48 годин після розвитку інсультів, асоціювався з достовірним зниженням рівнів ІЛ-6 плазми крові на 3, 7 та 14 добу після інсульту [17]. Вище наведене дало авторам підставу висунути гіпотезу, що рівень ІЛ-6 плазми крові може бути опосередкованим біомаркером ефективності статинів при гострих ішемічних інсультах [17].

Таким чином, поряд з іншими механізмами, в основі позитивних впливів постінсультного прийому

Таблиця 5

**Концентрація ІЛ-6 в сироватці крові
(M \pm m), пг/мл**

Групи пацієнтів	Доба після інсульту	
	10-а	90-а
стандартне лікування	61,9 \pm 14,5	3,2 \pm 1,7
піоглітазон 30 мг	14,9 \pm 9,7*	2,2 \pm 0,8
аторвастатин 20 мг	8,3 \pm 3,2*	4,2 \pm 2,5
аторвастатин 40 мг	13,3 \pm 10,1*	2,9 \pm 0,9
умовно здорові особи з АО I-II ст.	5,6 \pm 1,1	

Примітка: * – відмінності, достовірні (p<0,05) при порівнянні з контрольною групою.

аторвастатину та піоглітазону на клініко-функціональний результат захворювання у пацієнтів з АО II ст., ймовірно, лежить зниження інтенсивності постішемичної запальної відповіді і, відповідно, попередження вторинного постішемичного церебрального ураження. Крім того, зменшення інтенсивності хронічного системного запалення через три місяці після інсульту може мати певні значення в уповільненні розвитку атеросклеротичного процесу та, відповідно, у вторинній профілактиці атеротромботичних інсультів.

Висновки.

1. Прийом піоглітазону та аторвастатину достовірно знижує інтенсивність постішемичної запальної відповіді при атеротромботичних гемісферальних інсультах у пацієнтів з АО II ст.

2. Спостерігається дозозалежний ефект використання аторвастатину щодо зниження деяких маркерів постішемичної запальної відповіді (С-РП, MCP-1) у пацієнтів з АО II ст.

3. Як піоглітазон, так і аторвастатин зменшують рівень хронічного системного запалення у відновному постінсультному періоді, що може мати певне значення у вторинній профілактиці атеротромботичних інсультів у пацієнтів з АО II ст.

Перспективи подальших досліджень. Необхідно дослідити вплив постінсультного прийому аторвастатину та піоглітазону на постішемичну запальну відповідь та стан хронічного системного запалення при інших (зокрема лакунарних) підтипах ішемічних інсультів в осіб з АО II ст.

Література

1. Литвиненко Н. В. Вплив аторвастатину на клініко-функціональні показники при ішемічних атеротромботичних інсультах у осіб з абдомінальним ожирінням / Н. В. Литвиненко, М. Ю. Дельва // Вісник проблем біології та медицини. – 2012. – Вип. 4, Т. 1(96). – С. – 140-143.
2. Литвиненко Н. В. Клініко-нейровізуалізаційні характеристики гострого періоду nelaкунарних гемісферальних інсультів у осіб з ожирінням / Н. В. Литвиненко, М. Ю. Дельва, І. І. Дельва // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2011. – Т. 11, Вип. 4 (36), Ч. 1. – С. 55-58.
3. Berger J. The mechanisms of action of PPARs / J. Berger, D. E. Moller // Annual Review of Medicine. – 2002. – Vol. 53. – P. 409-435.
4. Chen Y. Overexpression of monocyte chemoattractant protein 1 in the brain exacerbates ischemic brain injury and is associated with recruitment of inflammatory cells / Y. Chen, J. M. Hallenbeck, C. Ruetzler [et al.] // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2003. – Vol. 23. – P. 748-755.

5. Chryin D. N. Association between acute statin therapy, survival, and improved functional outcome after ischemic stroke: the North Dublin population stroke study / D. N. Chryin, E. L. Callaly, J. Duggan [et al.] // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42. – P. 1021-1029.
6. Danton G. H. Inflammatory mechanisms after ischemia and stroke // G. H. Danton, W. D. Dietrich // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. – 2003. – Vol. 62. – P. 127–136.
7. Delva M. Post-stroke use of pioglitazone improves atherothrombotic stroke outcome in non-diabetic abdominally obese patients / M. Delva, N. Lytvynenko // *Neurology*. – 2013. – Vol. – 80(meeting abstracts 1). – P. 06. 259.
8. Di Napoli M. HMG-CoA reductase inhibitors (statins): A promising approach to stroke prevention / M. Di Napoli // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55(10), №7. – P. 1066-1067.
9. Ginsberg M. Adventures in the pathophysiology of brain ischemia: penumbra, gene expression, neuroprotection: the 2002 Thomas Willis Lecture / M. Ginsberg // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 214–223.
10. Hanefeld M. Anti-inflammatory effects of pioglitazone and/or simvastatin in high cardiovascular risk patients with elevated high sensitivity C-reactive protein. The PIOSTAT Study / M. Hanefeld, N. Marx, A. Pfltzner [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 49(3). – P. 290-297.
11. Inzucchi S. E. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review / S. E. Inzucchi // *Journal of the American Medical Association*. – 2002. – Vol. 287. – P. 360–372.
12. Jo H. Y. The changes of high sensitive C-reactive protein by atorvastatin 20 mg in acute ischemic stroke / H. Y. Jo, M. J. Park, J. K. Cha // *Journal of Korean Neurological Association*. – 2007. – Vol. 25(1). – P. 70-74.
13. Kernan W. N. Pioglitazone improves insulin sensitivity among nondiabetic patients with a recent transient ischemic attack or ischemic stroke / W. N. Kernan, S. E. Inzucchi, C. M. Viscoli [et al.] // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 1431-1436.
14. Kogure K. Inflammation of the brain after ischemia / K. Kogure, Y. Yamasaki, Y. Matsuo [et al.] // *Acta Neurochirurgica Supplement*. – 1996. – Vol. 66. – P. 40–43.
15. Qayyum R. Meta-Analysis of the effect of thiazolidinediones on serum C-reactive protein levels / R. Qayyum, J. Adomaityte // *The American Journal of Cardiology*. – 2006. – Vol. 97(5). – P. 655–658.
16. Razinia T. Body mass index and hospital discharge outcomes after ischemic stroke / T. Razinia, J. Saver, D. Liebeskind [et al.] // *Archives of Neurology*. – 2007. – Vol. 64(3). – P. 388-391.
17. Sakurai K. Effects of early statin treatment on inflammatory biomarkers and clinical deterioration in patients with acute ischemic stroke / K. Sakurai, K. Isahaya, S. Takaishi [et al.] // *Rinsho Shinkeigaku*. – 2011. – Vol. 51(1). – P. 6-13.
18. Shimizu H. Pioglitazone increases circulating adiponectin levels and subsequently reduces TNF- α levels in Type 2 diabetic patients: a randomized study / H. Shimizu, S. Oh-I, T. Tsuchiya [et al.] // *Diabetic Medicine*. – 2006. – Vol. 23(3). – P. 253–257.
19. Szczepa E. Simvastatin induced prevention of the increase in TNF-alpha level in the acute phase of ischemic stroke / E. Szczepa, A. Ska-Szerej, J. Kurzepa [et al.] // *Pharmacological Reports*. – 2007. – Vol. 59. – P. 94-97.
20. Terao S. Inflammatory and injury responses to ischemic stroke in obese mice / S. Terao, G. Yilmaz, K. Stokes [et al.] // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39(3). – P. 943-950.
21. Waje-Andreassen U. IL-6: an early marker for outcome in acute ischemic stroke / U. Waje-Andreassen, J. Krakenes, E. Ulvestad [et al.] // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2005. – Vol. 111. – P. 360–365.
22. Wang C. Y. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results / C. Y. Wang, P. Y. Liu, J. K. Liao // *Trends in Molecular Medicine*. – 2008. – Vol. 14. – P. 37–44.
23. Wang L. Changes of serum MCP-1 in patients with acute cerebral infarction and intervention effect of atorvastatin / L. Wang, Y. W. Mei, Z. T. Sun [et al.] // *Journal of Shanxi Medical University*. – 2009. – Vol. 4. – P. 019.
24. Weimar C. Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke / C. Weimar, A. Ziegler, I. R. Konig [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2002. – Vol. 249(7). – P. 888-895.

УДК 616. 831-005. 1-056. 5

ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА И ПИОГЛИТАЗОНА НА СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИХ ГЕМИСФЕРАЛЬНЫХ ИНСУЛЬТАХ У ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Дельва М. Ю.

Резюме. Нами изучено влияние постинсультного приема пиоглитазона (30 мг в сутки) и аторвастатина (20 и 40 мг в сутки) в течение 90 дней на состояние системного воспаления при ишемических атеротромботических гемисферальных инсультах у пациентов с абдоминальным ожирением II степени. Прием пиоглитазона и аторвастатина достоверно снижает интенсивность постишемического воспалительного ответа при атеротромботических гемисферальных инсультах (в виде снижения уровней С-реактивного протеина, фактора некроза опухоли- α , моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1, интерлейкина-6 в сыворотке крови). Наблюдается дозозависимый эффект использования аторвастатина относительно снижения некоторых маркеров постишемического воспалительного ответа (С-реактивного протеина, моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1) у пациентов с абдоминальным ожирением II степени. Как пиоглитазон, так и аторвастатин снижают уровень хронического системного воспаления в постинсультном восстановительном периоде, что может иметь определенное значение во вторичной профилактике атеротромботических инсультов у пациентов с абдоминальным ожирением АО II степени.

Ключевые слова: ишемический атеротромботический инсульт, абдоминальное ожирение, аторвастатин, пиоглитазон, постишемический воспалительный ответ.

УДК 616. 831-005. 1-056. 5

ВПЛИВ АТОРВАСТАТИНУ ТА ПІОГЛІТАЗОНУ НА СИСТЕМНЕ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ АТЕРОТРОМБОТИЧНИХ ГЕМІСФЕРАЛЬНИХ ІНСУЛЬТАХ У ПАЦІЄНТІВ З АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ

Дельва М. Ю.

Резюме. Нами вивчений вплив постінсультного прийому піоглітазону (30 мг на добу) і аторвастатину (20 і 40 мг на добу) протягом 90 днів на стан системного запалення при ішемічних атеротромботичних гемісферальних інсультах у пацієнтів з абдомінальним ожирінням II ступеня. Прийом піоглітазону та аторвастатину достовірно знижує інтенсивність постішемічної запальної відповіді при атеротромботичних гемісферальних інсультах (у вигляді зниження рівнів С-реактивного протеїну, фактора некрозу пухлини- α , моноцитарного хемоатрактивного протеїну-1, інтерлейкіну-6 у сироватці крові). Спостерігається дозозалежний ефект використання аторвастатину щодо зниження деяких маркерів постішемічної запальної відповіді (С-реактивного протеїну, моноцитарного хемоатрактивного протеїну-1) у пацієнтів з абдомінальним ожирінням II ступеня. Як піоглітазон, так і аторвастатин знижують рівень хронічного системного запалення у відновному постінсультному періоді, що може мати певне значення у вторинній профілактиці атеротромботичних інсультів у пацієнтів з абдомінальним ожирінням II ступеня.

Ключові слова: ішемічний атеротромботичний інсульт, абдомінальне ожиріння, аторвастатин, піоглітазон, постішемічна запальна відповідь.

UDC 616. 831-005. 1-056. 5

Influences of Pioglitazone and Atorvastatin Use on Systemic Inflammation in Abdominally Obese Patients after Ischemic Atherothrombotic Hemispheric Stroke

Delva M. Yu.

Summary. Stroke is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. Recently it has been found that obesity increases severity of strokes and may determine the clinical course of diseases. In recent years great attention is drawn to cerebral post-ischemic immuno-inflammatory processes which are responsible for modifications of stroke clinical course and functional outcome. Patients with abdominal obesity I-II classes compared with normal body weight ones have enhanced post-ischemic inflammatory response (especially pronounced in cases of larger infarctions volume) at acute non-lacunar strokes. On the other hand, in recent years there is the constant search for new applications of already-approved drugs (in particular statins and thiazolidinediones).

We had studied the effects of post-stroke intake of pioglitazone (30 mg daily) and atorvastatin (20 or 40 mg per day) for 90 days on systemic inflammatory conditions in abdominally obese (class 2 obesity) patients with acute ischemic atherothrombotic hemispheric stroke.

In the study we had recruited 41 abdominally obese subjects (class 2 obesity) of both genders with acute ischemic atherothrombotic hemispheric strokes. We had selected patients with relatively similar age (from 54 to 67 years), similar disease's severity at admission (from 5 to 12 points according to NIHSS scale), and similar cerebral lesion sizes (from 11 to 23 cm³). Patients didn't have diabetes mellitus and severe co-morbidities that could influence of neurological and functional recovery. It had been measured serum concentration of C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), monocyte chemoattractant factor-1 (MCP-1), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6) on 10th and 90th day after stroke.

All patients were divided into four groups. The control group consisted of 14 subjects who received only standard treatment. The pioglitazone group included 9 patients who additionally started intake of pioglitazone (15 mg twice a day) within 3 days after stroke onset and continued up to 12 weeks. The atorvastatin groups included patients who during the first post-stroke day after started intake of atorvastatin either 20 mg (9 patients) or 40 mg (9 patients) once a day for 12 weeks.

Pioglitazone use as well as atorvastatin use led to significant decrease of post-ischemic inflammatory response on 10th day. Pioglitazone treatment had decreased blood levels of CRP (18,2 \pm 2,8 mg/l vs 32,7 \pm 3,1 mg/ml in the control group, p<0,05), TNF- α (15,29 \pm 2,37 pg/ml vs 0,17 \pm 0,06 pg/ml in the control group, p<0,05), MCP-1 (218,3 \pm 24,3 pg/ml vs 133,1 \pm 27,9 pg/ml in the control group, p<0,05), IL-6 (61,9 \pm 14,5 pg/ml vs 14,9 \pm 9,7 pg/ml in the control group, p<0,05). Atorvastatin dose of 20 mg per day led to significant reduction of TNF- α (0,2 \pm 0,07 pg/ml, p<0,05), MCP-1 (206,8 \pm 40,6 pg/ml, p<0,05) and IL-6 (8,3 \pm 3,2 pg/ml, p<0,05). Atorvastatin dose of 40 mg per day reduced levels of CRP (17,3 \pm 3,6 mg/l, p<0,05), TNF- α (0,2 \pm 0,07 pg/ml, p<0,05), MCP-1 (156,3 \pm 17,7 pg/ml, p<0,05), IL-6 (13,3 \pm 10,1 pg/ml, p<0,05). So, there was dose-dependent effect of atorvastatin intake on reductions of some markers of post-ischemic inflammatory response (CRP, MCP-1).

Moreover, pioglitazone treatment as well as atorvastatin treatments were associated with reduced level of chronic systemic inflammation on 90th post-stroke day. Pioglitazone intake led to reduction of blood CRP (3,2 \pm 1,1 mg/l vs 7,1 \pm 1,6 mg/l in the control group, p<0,05), MCP-1 (106,1 \pm 23,2 pg/ml vs 247,3 \pm 46,4 pg/ml in the control group, p<0,05). Atorvastatin use decreased CRP level (dose of 40 mg/day – up to 3,0 \pm 1,0 mg/l, p<0,05), MPC-1 (20 mg/day up to 88,9 \pm 12,1 and 40 mg/day – up to 97,8 \pm 21,4, p<0,05) and IL-1 β (20 mg/day – up to 0,5 \pm 0,1 and 40 mg/day – up to 0,4 \pm 0,1 pg/ml, p<0,05). These phenomenons, in turn, may have some significance in the secondary prevention of atherothrombotic stroke in abdominally obese patients.

Key words: ischemic atherothrombotic stroke, abdominal obesity, atorvastatin, pioglitazone, post-ischemic inflammatory response.

Рецензент – проф. Литвиненко Н. В.

Стаття надійшла 12. 06. 2013 р.