

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ АЛЬФА- ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ НА УРОВЕНЬ АСИММЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГИНИНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Л.В. Журавлева, Н.А. Лопина

Харьковский национальный
медицинский университет

Резюме

Мета дослідження — оцінити рівні асиметричного диметиларгініну (АДМА) у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) залежно від наявності цукрового діабету (ЦД) 2-го типу й характеру ураження коронарних артерій (КА) до терапії та в процесі проведеної стандартної й комбінованої терапій із додаванням альфа-ліпоевої кислоти (АЛК, Діаліпон®). **Матеріали та методи.** Обстежено 131 пацієнта з ІХС (89 чоловіків, 42 жінок), середній вік — $59,6 \pm 9,11$ року. Контрольну групу становили 20 практично здорових добровольців відповідної статі й віку. Залежно від наявності ЦД 2-го типу хворі на ІХС були розділені на 2 групи: 1-а група (n=70) — хворі із супутнім ЦД 2-го типу, 2-а група (n=61) — хворі на ІХС без супутнього ЦД 2-го типу. Усім пацієнтам для верифікації діагнозу ІХС проводилася коронарографія. Усі пацієнти залежно від характеру ураження коронарних артерій (КА) та проведеної терапії були розділені на 2 підгрупи — підгрупа 1А (стандартної терапії) і підгрупа 1В (комбінованої терапії). У всіх хворих оцінювалися рівні АДМА до терапії та через 3 місяці лікування. **Результати.** Під час дослідження було виявлено, що в пацієнтів з ІХС як із супутнім ЦД 2-го типу, так і без вірогідно були підвищеними рівні АДМА порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Під час оцінки рівня АДМА в динаміці терапії виявлено його вірогідне зниження як у 1-й ($2,22 \pm 0,58$ мкМ/л vs $1,79 \pm 0,54$ мкМ/л; $p = 0,00001$), так і в 2-й групах ($2,29 \pm 0,61$ мкМ/л vs $1,87 \pm 0,59$ мкМ/л; $p = 0,0001$). При порівнянні режимів терапії в підгрупі стандартної терапії середній рівень АДМА до початку лікування становив $2,00 \pm 0,61$ мкМ/л, а через 3 місяці терапії — $1,69 \pm 0,56$ мкМ/л, при цьому різниця між початковим значенням і досягнутим через 3 місяці була вірогідною ($p = 0,0074$). У пацієнтів підгрупи 1В (n=105), в яких проводилася терапія з Діаліпоном, також була відзначена вірогідна тенденція до зменшення рівня АДМА через 3 місяці порівняно з початковим значенням до терапії ($2,31 \pm 0,57$ мкМ/л vs $1,78 \pm 0,55$ мкМ/л; $p = 0,00001$). При цьому відносне зниження рівня АДМА в підгрупі 1А становило 15,5%, у підгрупі 1В — 22,9%. **Висновки.** Отримані під час дослідження результати демонструють вплив на розвиток і прогресування атеросклерозу дисфункції ендотелію, особливо вираженої на тлі супутнього ЦД. Застосування АЛК у схемах комбінованої терапії сприяє вірогідному зниженню рівня АДМА, а отже, приводить до зменшення дисфункції ендотелію та, як наслідок, до можливого поліпшення прогнозу в цій групі пацієнтів.

Ключові слова

Асиметричний диметиларгінін, атеросклероз коронарних судин, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, маркер ендотеліальної дисфункції, альфа-ліпоева кислота (Діаліпон®).

В настоящее время установлено, что эндотелиальная дисфункция ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности во всем мире, основой их патогенеза является атеросклеротическое поражение сосудов, что приводит к возникновению

и прогрессированию ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. У больных СД 2-го типа кардиоваскулярный риск повышен в сравнении с лицами без метаболических нарушений. По данным Huang Y. и соавт., даже у пациентов с предиабетом имеется высокий кардиоваскулярный риск (КВР), что требует уточнения лежащих в его основе патогенетических механизмов [8]. В основе атероскле-

ротического поражения сосудов лежит нарушение функции эндотелия сосудов.

Поэтому актуальным остается изучение взаимосвязи маркеров дисфункции эндотелия с ремоделированием сосудов, развитием и прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов, в том числе и у больных СД 2-го типа, для которых характерно ускоренное прогрессирование атеросклеротического процесса [3, 6, 12]. Эндотелиальная дисфункция сопровождается нарушением баланса выработки вазоактивных веществ, регулирующих просвет сосуда и рост клеток. Оксид азота (NO) — один из медиаторов, который имеет первостепенное значение для поддержания функционирования эндотелиальных клеток [9]. Кроме прямого вазодилатирующего эффекта, NO, образующийся в эндотелиальных клетках при помощи NO-синтазы, препятствует развитию атеросклероза благодаря другим свойствам: снижению экспрессии молекул адгезии лейкоцитов, содержания провоспалительных цитокинов, контролю пролиферации гладкомышечных клеток, агрегации тромбоцитов, сохранению баланса свертывающей и противосвертывающей систем крови [13].

Субстратом для синтеза NO под действием NO-синтазы выступает аминокислота L-аргинин — основная эндогенная аминокислота. Помимо участия в обмене оксида азота L-аргинин является продуктом процесса детоксикации аммиака, метаболитом цикла мочевины, предшественником орнитина, мочевины и креатинина, участником формирования активных центров некоторых ферментов. Данные экспериментов на животных, а также исследований *in vitro* показали комбинированное антиагрегационное, антикоагуляционное и профибринолитическое действие L-аргинина [14]. Назначение L-аргинина в качестве субстрата образования NO приводит к улучшению эндотелийзависимой вазодилатации, снижает артериальное давление (АД) и общее периферическое сопротивление сосудов как у здоровых лиц, так и у пациентов с заболеваниями ССЗ, улучшает функцию эндотелиальных клеток, качество жизни, толерантность к физическим нагрузкам и снижает интенсивность окисления холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) при стенокардии напряжения, уменьшает степень ишемически-реперфузионного повреждения миокарда у людей *in vivo* [14]. В организме L-аргинин, как и другие аминокислоты, подвергается различным метаболическим изменениям. В частности, на L-аргининовые остатки, входящие в состав различных белков как в эндотелии, так и в других тканях, под действием ферментов переносят металлы группы и образуют метилированные аминокислоты, в том числе асимметричный диметиларгинин (АДМА), который может конкурировать с L-аргином в качестве

субстрата NO-синтазы и приводит к развитию эндотелиальной дисфункции [14]. В 1992 г. было впервые показано, что увеличение концентрации АДМА приводит к значительному снижению выработки NO [13]. АДМА представляет собой производное аминокислоты L-аргинин, в молекуле которой у одного атома азота два атома водорода замещены металльными группами. АДМА обладает способностью ингибировать синтазу оксида азота, что приводит к уменьшению образования NO в кровеносных сосудах и других тканях. Поэтому в последние годы значительное внимание исследователей привлекает потенциальная роль АДМА в развитии ССЗ.

Недавно проведенный метаанализ Juan C. и соавт., включавший 4713 участников, продемонстрировал, что повышение уровня АДМА сопровождается повышенным риском развития ИБС [15].

Однако, несмотря на то, что применение статинов снижает кардиоваскулярную смертность, даже при проведении адекватной статинотерапии остается высокий остаточный (резидуальный) КВР [10, 11], а увеличение дозы статинов при проведении агрессивной липидоснижающей терапии не приводит к уменьшению резидуального риска. Согласно определению Международной инициативной группы, резидуальный КВР — это значительный остаточный риск макрососудистых событий и микрососудистых осложнений, который сохраняется у большинства пациентов, несмотря на действующие стандарты медицинской помощи, в том числе достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности и интенсивного контроля АД и глюкозы в крови [10]. У пациентов с СД 2-го типа резидуальный КВР связывают с наличием специфической диабетической дислипидемии, которая заключается, как было указано выше, в повышении уровня триглицеридов (ТГ), мелких частиц ЛПНП, обогащенных ТГ, а также снижении ЛПВП [11]. В метаанализе 14 исследований с участием 90 056 пациентов было показано снижение кардиоваскулярной смертности при проведении статинотерапии как в группах пациентов с СД 2-го типа, так и без него. Однако при субанализе в группе пациентов с СД 2-го типа (n=18 686, средний срок наблюдения — 4,3 года) был обнаружен высокий остаточный риск развития макрососудистых осложнений по сравнению с группой пациентов без сопутствующего СД [7].

В недавно проведенном исследовании Yi X. доказано, что снижение экспрессии генов синтазы альфа-липоевой кислоты (АЛК) усугубляет атеросклероз у мышей, больных СД с дефицитом апо-липопротеина Е, и ассоциируется с повышенными показателями оксидантного стресса, снижением антиоксидантной защиты (АОЗ), усилением системного перекисного окисления липидов. Доказано также, что дефицит синтазы АЛК ассоциирован

с активацией маркеров воспаления (фактором некроза опухолей- α (TNF- α), моноцит-хемоаттрактивным протеином-1 (MCP-1)), что свидетельствует об активации воспалительного ответа, являющегося неотъемлемым компонентом повреждения сосудов и развития эндотелиальной дисфункции, атеросклероза [16].

АЛК синтезируется в митохондриях и является важным звеном системы АОЗ наряду с супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой, металлосвязывающими белками (хеллатами), глутатионом, убихиноном, мочевой кислотой, аскорбиновой кислотой, токоферолом, селеном, рибофлавином, а также кофактором ряда метаболических процессов, выступает как в роли антиоксиданта прямого действия, так и оказывает опосредованное антиоксидантное действие. АЛК представляет собой рацемическую смесь R(+)- и S(-)-изомеров. R(+)-изомер действует как незаменимый кофактор, в то время как S(-)-изомер препятствует его полимеризации для усиления его биодоступности. Именно с R(+)-изомером и связаны основные терапевтические эффекты АЛК: блокирование активных форм кислорода, восстановление других эндогенных антиоксидантов (витамина Е, С, глутатиона), хелатирование ионов двухвалентных металлов благодаря наличию в своей структуре двух тиоловых групп, репарация окисленных белков, регуляция генной транскрипции, ингибирование активации ядерного фактора каппа-В — NF- κ B. Преимуществом АЛК в сравнении с другими антиоксидантами являются как гидрофильные, так и липофильные свойства, что способствует широкому распространению вещества в организме и в клеточных мембранах, и в цитоплазме клеток. Благодаря этому АЛК очень часто называют «антиоксидантом в квадрате», «универсальным антиоксидантом». Витамин Е, например, представляет собой липофильное соединение, а витамин С — гидрофильное. Экспериментальные исследования показали, что после введения АЛК отмечалось снижение потребления железа, его внутриклеточной концентрации, что способствовало снижению риска индуцированного железом окислительного стресса. Антиоксидантные свойства АЛК, обусловленные наличием двух тиоловых групп в молекуле, а также способностью связывать молекулы радикалов и свободное тканевое железо (предотвращая его участие в ПОЛ), в настоящее время хорошо изучены и доказаны. Большой интерес представляет изучение ее влияния на метаболические процессы, регуляцию углеводного и липидного обменов, эндотелиальную дисфункцию и атеросклероз, а следовательно, на основные компоненты, составляющие кардиоваскулярный риск [16].

В настоящее время недостаточно изучена диагностическая значимость уровня АДМА в прогрес-

сировании поражения сосудов у пациентов с ИБС как с СД 2-го типа, так и без него, а также влияние комбинированной терапии с добавлением АЛК на данный показатель.

Цель работы — оценить уровни АДМА у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа и характера поражения коронарных артерий (КА) до терапии и в процессе проводимой терапии с добавлением АЛК.

Материалы и методы

В условиях кардиологического отделения КУОЗ «Областная клиническая больница — Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова был обследован 131 пациент (89 мужчин, 42 женщины), средний возраст которых составил $59,6 \pm 9,11$ года.

Контрольную группу составило 20 практически здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста.

Верификацию диагноза — ИБС, стабильная стенокардия напряжения — проводили на основании клинико-анамнестического и инструментального исследований путем проведения коронароангиографии, велоэргометрии и холтеровского мониторирования ЭКГ с использованием критериев, рекомендованных Украинским обществом кардиологов (2007), Ассоциацией кардиологов Украины (В.М. Коваленко, Н.И. Лутай, Ю.М. Сиренко, 2011), рекомендаций рабочей группы по проблемам атеросклероза и хронических форм ИБС от 2008 года Ассоциации кардиологов Украины [4, 5]. Диагноз СД устанавливали согласно классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) [3, 6, 12]. Верификация диагноза СД 2-го типа основывалась на определении показателей углеводного обмена (использовались показатели краткосрочного и долгосрочного углеводного балансов — гликемический профиль и гликозилированный гемоглобин). Уровень АДМА определялся с помощью набора реактивов ADMA ELISA Kit Immundiagnostik K7828 (Германия) иммуноферментным методом.

Всем пациентам для верификации диагноза ИБС проводилась коронарография правой и левой КА в стандартных проекциях с помощью ангиографа Siemens AXIOM Artis.

В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на 2 группы: 1-я группа ($n=70$) — больные с сопутствующим СД 2-го типа, 2-я группа ($n=61$) — больные ИБС без сопутствующего СД 2-го типа. В исследование включали пациентов с СД 2-го типа и уровнем гликозилированного гемоглобина менее 8,5%.

При оценке гемодинамической значимости поражения коронарного русла ориентировались на анатомическую классификацию поражений

коронарных артерий, согласно которой стенозы КА менее 70% принято считать гемодинамически незначимыми, стенозы более 70% принято считать гемодинамически значимыми [4]. Следует отметить, что единой классификации гемодинамически значимых стенозов КА не существует: описываются как гемодинамически значимые поражения КА стенозы и более 50%, и более 70%. Анатомическая классификация в целом достаточно условная, так как прежде всего оценка гемодинамической значимости должна базироваться на функциональной оценке. Ввиду того что оценка функциональной значимости стенозов КА на основании оценки фракционного резерва кровотока (Fractional flow reserve (FFR)), представляющего собой отношение давления дистальнее стеноза к давлению до (проксимальнее) стеноза, в настоящее время недоступна в рутинной клинической практике в большинстве кардиологических клиник нашей страны, анатомическая классификация поражений КА принята в нашем исследовании за единственно возможную и выполнимую в условиях реальной клинической практики для оценки выраженности поражения КА [4, 5].

В исследовании у всех пациентов по данным коронарографии проводилась оценка наличия и выраженности поражения КА. Оценивалось наличие гемодинамически значимых стенозов КА (стенозы КА $\geq 70\%$) [4, 5], также оценивалось наличие диффузного — многососудистого поражения с многосегментным поражением КА. В результате было выявлено 19 пациентов 1-й группы и 15 пациентов 2-й с гемодинамически незначимыми стенозами КА менее 70%; 51 пациент 1-й группы, 46 пациентов 2-й группы с гемодинамически значимыми стенозами КА. С диффузным поражением КА было выявлено 42 пациента 1-й группы, 8 пациентов 2-й группы соответственно; без диффузного поражения КА было выявлено 28 пациентов 1-й группы, 53 пациента 2-й группы.

С учетом данных коронарографии и планируемой проводимой терапии были выделены две подгруппы пациентов — подгруппа 1А и подгруппа 1В.

Пациенты обеих групп с гемодинамически значимыми стенозами КА и/или диффузным поражением КА — подгруппа 1В (n=105) получали в составе комбинированной терапии Диалипон® (АЛК) 600 мг в сутки в течение первых 10 дней инъекционно, потом 300 мг в сутки внутрь в течение 3 месяцев.

Все больные получали стандартную терапию ИБС согласно клиническим протоколам оказания медицинской помощи больным с ИБС: стабильной стенокардией напряжения II и III ФК, которая включала в качестве гиполипидемической терапии использование статинов — прием розувастатина в дозировке 20 мг 1 раз в день [4, 5]. Пациен-

ты с СД 2-го типа получали метформин (Диаформин®) в индивидуально подобранной дозировке.

Мониторинг состояния пациентов осуществлялся дважды: при поступлении в стационар и через 3 месяца для оценки эффективности проводимой терапии.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ Statistica ver. 10.0 for Windows и Exel 2010. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Вилкоксона, Колмогорова — Смирнова, Шапиро — Уилкса. В случае нормального распределения использовались методы параметрической статистики, при ненормальном распределении оценивались методы непараметрической статистики [2].

Оценку достоверности различий между группами при нормальном распределении производили с помощью t-критерия Стьюдента, в случае ненормального распределения — с помощью U-критерия Манна — Уитни. Статистически достоверным считали различия при $p < 0,05$. Сравнение частот наличия мужчин и женщин в исследуемых группах осуществляли с помощью биномиального критерия. Выявлена однородность групп по полу.

Результаты и их обсуждение

У пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля были достоверно повышены уровни АДМА. Достоверных различий в уровне АДМА между 1-й и 2-й группами выявлено не было. При оценке уровня АДМА в динамике терапии выявлено его достоверное снижение как в 1-й ($2,22 \pm 0,58$ мкМ/л vs $1,79 \pm 0,54$ мкМ/л; $p = 0,00001$), так и во 2-й группах ($2,29 \pm 0,61$ мкМ/л vs $1,87 \pm 0,59$ мкМ/л; $p = 0,0001$) — см. табл. 1.

Таблица 1. Оценка уровней АДМА у больных ИБС в сравнении с контрольной группой до терапии и через 3 месяца терапии

Показатель	Группы	Контроль (n _к =20)	1-я группа (n ₁ =70)	2-я группа (n ₂ =61)
Уровень асимметричного диметиларгинина до терапии, мкМ/л		0,46 \pm 0,12	2,22 \pm 0,58 [#]	2,29 \pm 0,61 [#]
Уровень асимметричного диметиларгинина через 3 месяца терапии, мкМ/л		-	1,79 \pm 0,54 ^{**}	1,87 \pm 0,59 ^{***}
Соотношение пациентов в группах по проведению стандартной/комбинированной терапии (n ₁ /n _к)			12/58	14/47

Примечания. Здесь и далее — количественные переменные представлены как $M \pm SD$. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-й группы статистически недостоверно: [#] $p > 0,05$. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов контрольной группы статистически достоверно: [#] $p = 0,00001$; ^{**} $p = 0,00001$. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 1-й группы до терапии статистически значимо: ^{**} $p = 0,00001$. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-й группы до терапии статистически значимо: ^{***} $p = 0,0001$.

У всех пациентов 1-й группы стандартной и комбинированной терапии отмечалось достоверное снижение уровня АДМА в процессе терапии ($2,04 \pm 0,62$ мкМ/л vs $1,59 \pm 0,55$ мкМ/л; $p=0,04$ и $2,26 \pm 0,56$ мкМ/л vs $1,83 \pm 0,53$ мкМ/л; $p=0,00001$ соответственно). У всех пациентов 2-й группы стандартной и комбинированной терапии также отмечалось достоверное снижение уровня АДМА в процессе терапии ($1,97 \pm 0,63$ мкМ/л vs $1,58 \pm 0,56$ мкМ/л; $p=0,048$ и $2,38 \pm 0,58$ мкМ/л vs $1,95 \pm 0,57$ мкМ/л; $p=0,0002$ соответственно) — см. табл. 2.

Также нами сравнивались режимы терапии — стандартная (подгруппа 1А, $n=26$) и комбинированная (подгруппа 1В, $n=105$). В подгруппе стандартной терапии средний уровень АДМА до начала лечения составил $2,00 \pm 0,61$ мкМ/л, а через 3 месяца терапии — $1,69 \pm 0,56$ мкМ/л, при этом разница между первоначальным значением и достигнутым через 3 месяца была достоверной ($p=0,0074$). У пациентов подгруппы 1В ($n=105$), у которых проводилась комбинированная терапия, также была отмечена достоверная тенден-

Таблица 2. Оценка уровней АДМА у больных ИБС в зависимости от наличия СД 2-го типа и характера проводимой терапии до лечения и через 3 месяца терапии

Группы	Показатель	Уровень асимметричного диметиларгинина до терапии, мкМ/л	Уровень асимметричного диметиларгинина через 3 месяца терапии, мкМ/л
1-я группа ($n=12$) — стандартная терапия		$2,04 \pm 0,62$	$1,59 \pm 0,55^*$
1-я группа ($n=58$) — комбинированная терапия		$2,26 \pm 0,56$	$1,83 \pm 0,53^{**}$
2-я группа ($n=14$) — стандартная терапия		$1,97 \pm 0,63$	$1,58 \pm 0,56^{\#}$
2-я группа ($n=47$) — комбинированная терапия		$2,38 \pm 0,58$	$1,95 \pm 0,57^{\#\#}$

Примечания. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 1-й группы стандартной терапии через 3 месяца статистически достоверно: $^*p=0,04$. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 1-й группы комбинированной терапии через 3 месяца статистически достоверно: $^{**}p=0,00001$. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-й группы стандартной терапии через 3 месяца статистически достоверно: $^{\#}p=0,048$. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-й группы комбинированной терапии через 3 месяца статистически достоверно: $^{\#\#}p=0,0002$.

Таблица 3. Оценка уровней АДМА у больных ИБС до терапии и через 3 месяца терапии

Показатель	Группы	Подгруппа 1А ($n=26$)	Подгруппа 1В ($n=105$)
Уровень асимметричного диметиларгинина до терапии, мкМ/л		$2,00 \pm 0,61$	$2,31 \pm 0,57$
Уровень асимметричного диметиларгинина через 3 месяца терапии, мкМ/л		$1,69 \pm 0,56^*$	$1,78 \pm 0,55^{\#}$

Примечания. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 1А подгруппы до терапии статистически значимо: $^*p=0,0074$. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 1В подгруппы до терапии статистически значимо: $^{\#}p=0,00001$.

ция к уменьшению уровня АДМА через 3 месяца в сравнении с первоначальным значением до терапии ($2,31 \pm 0,57$ мкМ/л vs $1,78 \pm 0,55$ мкМ/л; $p=0,00001$). При этом относительное снижение уровня АДМА в подгруппе 1А составило 15,5%, в подгруппе 1В — 22,9% (табл. 3).

Выводы

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о повышении маркера эндотелиальной дисфункции — АДМА у пациентов с ИБС и о положительном влиянии проводимой стандартной и комбинированной терапии на данный показатель:

1. У пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без достоверно повышены уровни АДМА в сравнении с группой контроля ($p<0,05$).
2. При оценке уровня АДМА в динамике терапии выявлено его достоверное снижение как в 1-й ($2,22 \pm 0,58$ мкМ/л vs $1,79 \pm 0,54$ мкМ/л; $p=0,00001$), так и во 2-й группах ($2,29 \pm 0,61$ мкМ/л vs $1,87 \pm 0,59$ мкМ/л; $p=0,0001$).
3. При сравнении режимов терапии в подгруппе стандартной терапии средний уровень АДМА до начала лечения составил $2,00 \pm 0,61$ мкМ/л, а через 3 месяца терапии — $1,69 \pm 0,56$ мкМ/л, при этом разница между первоначальным значением и достигнутым через 3 месяца была достоверной ($p=0,0074$). У пациентов подгруппы 1В ($n=105$), у которых проводилась комбинированная терапия, также была отмечена достоверная тенденция к уменьшению уровня АДМА через 3 месяца в сравнении с первоначальным значением до терапии ($2,31 \pm 0,57$ мкМ/л vs $1,78 \pm 0,55$ мкМ/л; $p=0,00001$). При этом относительное снижение уровня АДМА в подгруппе 1А составило 15,5%, в подгруппе 1В — 22,9%.

Полученные в ходе исследования результаты демонстрируют влияние на развитие и прогрессирование атеросклероза дисфункции эндотелия, особенно выраженной на фоне сопутствующего СД. В исследовании четко прослеживаются тенденции неблагоприятного течения атеросклеротического процесса у пациентов с ИБС на фоне более выраженной дисфункции эндотелия, что необходимо учитывать при проведении ранней диагностики с целью улучшения первичной профилактики атеросклеротического поражения сосудов, сердечно-сосудистых событий и разработки эффективных терапевтических стратегий. Применение в схемах комбинированной терапии Диалипона способствует достоверному снижению уровня АДМА, а следовательно, ведет к уменьшению дисфункции эндотелия и, как следствие, возможному улучшению прогноза в данной группе пациентов.

Список использованной литературы

1. Бідучак А.С. Епідеміологічні особливості хвороб системи кровообігу в Україні й Чернівецькій області / А.С. Бідучак, І.Д. Шкробанець, С.І. Леоніць // Буковинський медичний вісник. — 2013. — Т. 17, № 3 (67). — Ч. 2. — С. 100-103.
2. Москаленко В.Ф., Гульчій О.П., Голубчиков М.В., Ледошук БО., Лехан В.М., Огнєв В.А., Литвинова Л.О., Максименко О.П., Тонковид О.Б. / За заг. ред. чл.-кор. АМН України, проф. В.Ф. Москаленка / Біостатистика. — К.: Книга плюс, 2009. — 184 с.
3. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC // Российский кардиологический журнал. — 2014. — № 3 (107). — С 6-70.
4. Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. — К., 2016. — 177 с.
5. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Стабільна ішемічна хвороба серця / Наказ МОЗ України від 02.03.2016 № 152. — 61 с.
6. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ № 1118 від 21.12.2012 р.). — 115 с.
7. Holme I. Prognostic model of residual risk for major cardiovascular events in statin-treated coronary patients: a combined analysis of the IDEAL and TNT trials / I. Holme, O. Faergeman, R. Fayyad, C.-C. Wun, J. Kastelein, A. Olsson, M. Tikkanen et al. // Journal of the American College of Cardiology. — 2012. — Vol. 59, Suppl. 13s1. — P. E1495-E1495.
8. Huang Y. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis / Y. Huang, X. Cai, P. Chen, W. Mai et al. // Annals of Medicine. — 2014. — Vol. 46. — P. 684-692.
9. Maas R. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary endothelial function in patients with coronary artery disease and mild hypercholesterolemia / R. Maas, K. Quitzau, E. Schwedhel, et al. // Atherosclerosis. — 2007. — Vol. 191. — P. 211-9.
10. Matsue Y. Peripheral microvascular dysfunction predicts residual risk in coronary artery disease patients on statin therapy / Y. Matsue, K. Yoshida, W. Nagahori, M. Ohno, M. Suzuki, A. Matsumura, Y. Hashimoto, M. Yoshida // Atherosclerosis. — 2014. — Vol. 20, Suppl. 232 (1). — P. 186-90.
11. Sadeghi R. Premature Coronary Heart Disease and Traditional Risk Factors-Can We Do Better? / R. Sadeghi, N. Adnani, A. Erfanifar, L. Gachkar, Z. Maghsoomi // International Cardiovascular Research Journal. — 2013. — Vol. 7, Suppl. 2. — P. 46-50.
12. Standards of medical care in diabetes — 2016. American Diabetes Association // Diabetes Care. — 2016. — Vol. 39, Suppl. 1. — P. S.1-S.109.
13. Sibal L. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease // L. Sibal, S.C. Agarwal, P.D. Home, R.H. Boger // Current Cardiology Reviews. — 2010. — Vol. 6, Suppl. 2. — P. 82-90.
14. Wang D. Isoform-specific regulation by N(G), N(G)-dimethylarginine dimethylaminohydrolase of rat serum asymmetric dimethylarginine and vascular endothelium-derived relaxing factor NO / D. Wang, P.S. Gill, T. Chabrashvili, M.L. Onozato, J. Raggio, M. Mendonca et al. // Circulation Research. — 2007. — Vol. 101. — P. 627-635.
15. Xuan C. Levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, and risk of coronary artery disease: A meta-analysis based on 4713 participants / C. Xuan, Q.W. Tian, H. Li, B.B. Zhang, G.W. He, L.M. Lun // European Journal of Preventive Cardiology. — 2016. — Vol. 23, Suppl. 5. — P. 502-10.
16. Yi X. Reduced alpha-lipoic acid synthase gene expression exacerbates atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice / X. Yi, L. Xu, S. Hiller et al. // Atherosclerosis. — 2012. — Vol. 223, Suppl. 1. — P. 137-143.

Надійшла до редакції 20.02.2017

EFFECT OF THE THERAPY WITH ALPHA-LIPOIC ACID ON THE ASYMMETRICAL DIMETHYLARGININE LEVEL IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

L. Zhuravlyova, N. Lopina

Abstract

The purpose of research — to assess the asymmetrical dimethylarginine (ADMA) levels in patients with coronary artery disease (CAD), depending on the presence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and coronary arteries lesions before treatment and after conducted the standard and combination therapy with the addition of alpha-lipoic acid (ALA, Dialipon®). **Materials and methods.** 131 patients with CAD (89 men, 42 women), mean age of 59.6±9.11 years were examined. Depending on the presence of T2DM patients with CAD were divided into 2 groups: 1st group (n=70) — patients with concomitant T2DM, 2nd group (n=61) — patients with CAD and without T2DM. All patients were performed coronary angiography to verify the diagnosis of CAD. All patients depending on the the nature of coronary artery (CA) lesions and nature of the therapy were divided into 2 subgroups — subgroup IA (standard therapy) and the subgroup IB (combination therapy). Also were assessed the levels of ADMA before treatment and after 3 month of treatment. **Results.** The study demonstrated that patients with CAD both with concomitant T2DM and without had significantly increased levels of ADMA compared with the control group (p<0.05). In assessing the level of ADMA in therapy it dynamics revealed a significant decrease in both the 1st group (2.22±0.58 uM/L vs 1.79±0.54 uM/L; p=0.00001), and in 2nd groups (2.29±0.61 uM/L vs 1.87±0.59 uM/L; p=0.0001). When comparing regimens in a subgroup of standard therapy the average level of ADMA before treatment was 2.00±0.61 uM/L, and after 3 months of treatment — 1.69±0.56 uM/L, and the difference between the original value and achieved after 3 months was significant (p=0.0074). Patients of IB subgroup (n=105), who received therapy with ALA (Dialipon®) and significant downward trend in the ADMA level in 3 months was observed in comparison to the value before treatment (2.31±0.57 uM/L vs 1.78±0.55 uM/L; p=0.00001). The relative reduction in the level of ADMA in the subgroup IA was 15.5% and 22.9% subgroup IB. **Conclusions.** The findings of the study results demonstrate the impact on the development and progression of atherosclerosis, endothelial dysfunction, especially in patients with concomitant T2DM. The use of ALA in combination therapy schemes contributes to a significant reduction in ADMA levels, and thus leads to a decrease in endothelial dysfunction and as a result, the possible improvement of prognosis in this group of patients.

Keywords: asymmetrical dimethylarginine, ADMA, atherosclerosis, coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, a marker of endothelial dysfunction, alpha-lipoic acid (Dialipon®).