

Використання альфа-ліпоєвої кислоти в лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця із цукровим діабетом 2-го типу та без нього

Л.В. Журавльова,
Н.А. Лопіна

Харківський національний медичний університет

Резюме. Мета — оцінити показники артеріальної жорсткості, товщину інтима-медіа сонної артерії у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) у процесі стандартної та комбінованої терапії з додаванням альфа-ліпоєвої кислоти (АЛК, препарат Діаліпон® Турбо, «Фармак», Україна). **Матеріали та методи.** Обстежено 131 пацієнта з ІХС. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб. Залежно від наявності ЦД2 хворих розподілили на 2 групи: 1-а група (n=70) — із ЦД2, 2-а група (n=61) — без ЦД2. Залежно від характеру проведеної терапії пацієнтів розподілили на 2 підгрупи — ІА (стандартна терапія) та ІВ (комбінована терапія). Усім пацієнтам проводили вимірювання каротидно-феморальної швидкості розповсюдження пульсової хвилі (кфШРПХ) за допомогою реографії та ультразвукову доплерографію сонних артерій на початку та через 12 тижнів терапії. **Результати.** У пацієнтів з ІХС порівняно з групою контролю було вірогідно підвищено кфШРПХ. У пацієнтів 1-ї групи порівняно з хворими 2-ї групи була вірогідно більшою кфШРПХ ($12,29 \pm 2,10$ м/с vs $11,02 \pm 2,15$ м/с; $p=0,0009$). У пацієнтів 1-ї групи товщина комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії (ТІМ ЗСА) була вірогідно вищою за показник групи контролю ($1,22 \pm 0,10$ мм vs $0,89 \pm 0,06$ мм; $p=0,00001$), у пацієнтів 2-ї групи також ТІМ ЗСА вірогідно перевищувала контрольний показник ($1,11 \pm 0,15$ мм vs $0,89 \pm 0,06$ мм; $p=0,00001$). Окрім того, в пацієнтів 1-ї групи ТІМ ЗСА була вірогідно вищою за показник пацієнтів 2-ї групи ($1,22 \pm 0,10$ мм vs $1,11 \pm 0,15$ мм; $p=0,00001$). У пацієнтів 1-ї групи стандартної терапії через 12 тижнів лікування відзначено невірогідне зниження кфШРПХ ($10,60 \pm 2,26$ м/с vs $10,23 \pm 2,16$ м/с; $p>0,05$) і ТІМ ЗСА ($1,11 \pm 0,07$ мм vs $1,07 \pm 0,07$ мм; $p>0,05$). У пацієнтів 2-ї групи стандартної терапії через 12 тижнів лікування відзначено незначне зниження кфШРПХ ($9,85 \pm 2,10$ м/с vs $9,49 \pm 2,10$ м/с), ТІМ ЗСА ($1,07 \pm 0,10$ мм vs $1,05 \pm 0,10$ мм; $p>0,05$). У пацієнтів 1-ї групи комбінованої терапії через 12 тижнів лікування відзначено невірогідне зниження кфШРПХ ($12,64 \pm 1,87$ м/с vs $12,12 \pm 1,88$ м/с; $p>0,05$), вірогідне зниження ТІМ ЗСА ($1,24 \pm 0,08$ мм vs $1,21 \pm 0,09$ мм; $p=0,0302$). У пацієнтів 2-ї групи комбінованої терапії через 12 тижнів лікування відзначено невірогідне зниження кфШРПХ ($11,37 \pm 2,10$ м/с vs $10,83 \pm 2,07$ м/с; $p>0,05$) і ТІМ ЗСА

* Адреса для листування (Correspondence): Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна.
E-mail: zdovado@ukr.net

Оригінальні дослідження

($1,11 \pm 0,14$ мм vs $1,08 \pm 0,14$ мм; $p > 0,05$). **Висновки.** Включення АЛК до стандартної терапії пацієнтів з ІХС і ЦД2 сприяє поліпшенню еластичності судинної стінки та зменшенню показника ТІМ ЗСА. Необхідно проведення подальших клінічних досліджень із більшим терміном спостереження для уточнення ролі АЛК у зниженні резидуального кардіоваскулярного ризику в пацієнтів з ІХС і ЦД2.

Ключові слова: каротидно-феморальна швидкість розповсюдження пульсової хвилі, артеріальна жорсткість, товщина комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, альфа-ліпоева кислота.

Актуальність дослідження

Підґрунтям патогенезу серцево-судинних захворювань (ССЗ) є атеросклеротичне ураження судин, яке призводить до виникнення та подальшого розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) [1]. Як правило, серцево-судинна патологія супроводжується функціональними змінами артеріальних судин і структурною перебудовою їх стінки зі зміною співвідношення колаген / еластичні волокна, що призводить до збільшення жорсткості артерій. Відомо, що жорсткість судинної стінки залежить від віку, рівня артеріального тиску (АТ), куріння, маси тіла, гіперхолестеринемії та інших чинників [21]. Артеріальну жорсткість можна назвати інтегральним показником кардіоваскулярного ризику (КВР) [26]. Наразі класичним показником ригідності артеріальної стінки вважають швидкість розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ). Каротидно-феморальну ШРПХ (кфШРПХ) 2015 року визнано судинним біомаркером, який може бути використаний для стратифікації ризику [32-34].

Збільшення товщини комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій (ТІМ ЗСА) також є сурогатним маркером атеросклерозу та предиктором таких серцево-судинних подій, як інфаркт міокарда або інсульт [26].

Згідно з визначенням Міжнародної ініціативної групи, резидуальний КВР — це значний залишковий ризик макросудинних подій, а також мікросудинних ускладнень, який зберігається в більшості пацієнтів попри лікування згідно з діючими стандартами, досягнення цільових рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), оптимальний контроль АТ і рівня глюкози в крові [15]. Метааналіз 14 досліджень за участю понад 90 тис. пацієнтів довів, що терапія статинами дозво-

ляє знизити кардіоваскулярну смертність як у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2), так і без нього. Проте, за даними субаналізу цього дослідження, в групі пацієнтів із ЦД2 ($n=18686$, середній термін спостереження 4,3 року) резидуальний ризик розвитку макросудинних ускладнень перевищував такий у пацієнтів без ЦД [15].

Відомо, що зниження експресії генів синтази альфа-ліпоевої кислоти (АЛК) прискорює розвиток атеросклерозу в мишей із відтвореним ЦД, із дефіцитом аполіпопротеїну Е та асоціюється з підвищенням рівня показників оксидативного стресу, зниженням антиоксидатного захисту (АОЗ), підсиленням системного перекисного окислення ліпідів [39]. Опубліковано також дані, які свідчать, що дефіцит синтази АЛК пов'язано з активацією маркерів запалення (чинника некрозу пухлин α , моноцит-хемоатрактивного протеїну 1). Це розцінюється як прояв активації запальної відповіді, яка є невід'ємним компонентом ушкодження судин, розвитку ендотеліальної дисфункції та атеросклерозу [11, 27].

АЛК є важливою ланкою системи АОЗ поряд із супероксиддисмутазою, каталазою, глутатіонпероксидазою, металозв'язувальними білками (хелатами), глутатіоном, убіхіноном, сечовою кислотою, аскорбіновою кислотою, токоферолом, селеном, рибофлавіном. АЛК також є кофактором низки метаболічних процесів як антиоксидант прямої та опосередкованої дії. АЛК синтезується в мітохондріях і є рацемічною сумішшю R(+)- і S(-)-ізомерів. R(+)-ізомер діє як незамінний кофактор, тоді як S(-)-ізомер перешкоджає його полімеризації для підсилення біодоступності. Саме R(+)-ізомером зумовлено основні терапевтичні ефекти АЛК: блокування активних форм

кисню, відновлення інших ендogenous антиоксидантів (вітамінів Е, С, глутатіону), хелатування іонів двовалентних металів завдяки наявності у своїй структурі двох тіолових груп, репарація окислених білків, регуляція генної транскрипції, пригнічення активації ядерного чинника каппа β – NF- κ B. Перевагою АЛК перед іншими антиоксидантами є наявність амфіфільних властивостей, що сприяє широкому поширенню речовини в організмі – і в клітинних мембранах, і в цитоплазмі. Експериментальні дослідження показали, що після введення АЛК у тварин знижується використання заліза, його внутрішньоклітинна концентрація, що сприяє зниженню ризику окислювального стресу, індукованого залізом. Антиоксидантні властивості АЛК, зумовлені наявністю двох тіолових груп у молекулі, а також спроможністю зв'язувати молекули радикалів і вільне залізо в тканинах (запобігаючи його участі в ПОЛ), сьогодні добре вивчено [18].

Призначення АЛК обґрунтовано результатами як численних експериментальних праць [19, 28, 35, 37, 38], так і деяких клінічних досліджень як у хворих із ЦД [14, 22, 23, 27], так і без нього, в тому числі з ІХС [20, 29], завдяки спроможності АЛК впливати на універсальні патогенетичні механізми прогресування атеросклерозу – зменшення оксидативного стресу, запалення, дисфункції ендотелію, дисліпідемії, регуляцію вуглеводного обміну [10, 13, 17, 24, 30, 36, 41]. Перспективним є вивчення впливу АЛК на процеси метаболізму, регуляцію вуглеводного та ліпідного обмінів, ендотеліальну дисфункцію та атеросклероз та, як наслідок, на основні складові компоненти КВР. Наразі недостатньо вивчено ефекти комбінованої терапії з додаванням АЛК на показники ураження судин – кфШРПХ і ТІМ ЗСА.

Метою даної роботи було вивчення ефективності застосування АЛК у хворих на ІХС із ЦД2 або без нього за допомогою оцінки величин кфШРПХ і ТІМ ЗСА.

Матеріали та методи

У кардіологічному відділенні КУОЗ «Обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова обстежено 131 пацієнта (42 жінки, 89 чоловіків) віком у середньому

59,6 \pm 9,11 року, яких послідовно госпіталізували протягом 2014-2015 рр. До контрольної групи, порівнянної за статевим і віковим складом, увійшли 20 практично здорових добровольців.

Верифікацію діагнозу ІХС, стабільної стенокардії напруження, проводили на підставі даних клініко-анамнестичного та інструментального обстежень із використанням критеріїв, рекомендованих Українським товариством кардіологів (2007), Асоціацією кардіологів України (2011), Робочою групою з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС (2008) Асоціації кардіологів України [7, 8]; діагноз ЦД2 встановлювали на підставі показників вуглеводного обміну (глікемічний профіль і глікований гемоглобін) [6, 9, 31].

Коронарографію для верифікації діагнозу ІХС проводили в стандартних проекціях на ангиографі Siemens AXIOM Artis. Для оцінки гемодинамічної значущості ураження коронарного русла орієнтувались на анатомічну класифікацію уражень коронарних артерій (КА), згідно з якою стенози КА менше від 70% прийнято вважати гемодинамічно незначущими, а стенози понад 70% – гемодинамічно значущими [7, 8]. За даними коронарографії оцінювали наявність і вираженість ураження КА, в тому числі дифузного багатосудинного ураження із залученням у процес великої кількості сегментів декількох КА.

КфШРПХ визначали за допомогою чотириканального реографа «РеоКом» [2-4]. Усім пацієнтам і особам контрольної групи проводили доплерографічне дослідження сонних артерій із вимірюванням ТІМ ЗСА, визначали ступінь стенозу (%) в зоні максимальної редукції діаметра досліджуваної артерії в поперечному перетині, наявність атеросклеротичної бляшки. Товщину стінки дистальної третини сонних артерій вимірювали на відстані 1 см проксимально від біфуркації в В-режимі, в поздовжньому перетині артерії. Виконували триразове вимірювання показника ТІМ, із кожного боку визначали середній показник, потім розраховували середній показник для правої та лівої ЗСА. Бляшкою вважали фокальну структуру, яка виступала в просвіт судини на 0,5 мм або на 50% більше за величину ТІМ розташованих поруч ділянок артерії, або збільшення ТІМ ЗСА понад 1,3 мм.

Оригінальні дослідження

Усі хворі отримували терапію ІХС згідно з клінічними протоколами надання медичної допомоги хворим на ІХС: стабільну стенокардію напруження II ФК і III ФК, яка містила як гіполіпідемічні засоби статини – розувастатин у дозі 20 мг 1 раз на день [7, 8]. Пацієнти із ЦД2 отримували метформін в індивідуально дібраній дозі [31].

Залежно від наявності ЦД2 хворих на ІХС розподілили на 2 групи: 1-а група – 70 (53,4%) хворих із ЦД2, 2-а група – 61 (46,6%) пацієнт без ЦД2.

У 19 (27,1%) пацієнтів 1-ї групи та 15 (24,6%) пацієнтів 2-ї виявлено гемодинамічно незначущі стенози КА, у 51 (72,9%) пацієнта 1-ї та 46 (75,4%) пацієнтів 2-ї – гемодинамічно значущі стенози КА. Дифузне ураження КА виявлено у 42 (60,0%) пацієнтів 1-ї та 8 (13,1%) пацієнтів 2-ї групи.

Залежно від особливостей ураження КА пацієнтів обох груп (n=131) розподілили на дві підгрупи: 26 (19,8%) пацієнтів із гемодинамічно незначущими стенозами КА та/або відсутністю дифузного ураження КА (підгрупа IA), яким призначили терапію відповідно з діючими рекомендаціями; 105 (80,2%) пацієнтів із гемодинамічно значущими стенозами КА та/або дифузним ураженням КА (підгрупа IB), які отримували додатково Діаліпон® Турбо 600 мг (фл по 50 мл) на добу впродовж перших 10 днів крапельно, потім Діаліпон® (капсули) по 600 мг на добу per os протягом 3 місяців. Отже, АЛК призначали тяжчим пацієнтам, як із гемодинамічно значущими стенозами, так і з дифузним ураженням коронарних судин незалежно від наявності ЦД2, адже підґрунтям атерогенезу в усіх пацієнтів є універсальні патогенетичні механізми розвитку – запалення, ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес, дисліпідемія, для яких доведено вплив АЛК. Стандартну терапію отримували 12 пацієнтів 1-ї групи та 14 – 2-ї групи, 58 пацієнтів 1-ї групи та 47 пацієнтів 2-ї групи отримували комбіновану терапію з додаванням Діаліпону крапельно та у формі капсул.

Контроль стану пацієнтів здійснювали під час госпіталізації до стаціонару та через 12 тижнів терапії для оцінювання її ефективності.

Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою пакета програм

Statistica ver. 10.0 for Windows та Exel 2010. Перевірку нормальності розподілу проводили за допомогою критеріїв Вілкоксона, Колмогорова – Смирнова, Шапіро – Уїлка. У випадку нормального розподілу використовували методи параметричної статистики, за ненормального розподілу дані оцінювали методами непараметричної статистики. Оцінку вірогідності різниці між групами за нормального розподілу проводили за допомогою t-критерію Стьюдента, у випадках ненормального розподілу – за допомогою U-критерію Манна – Уїтні. Вірогідною вважали різницю за $p < 0,05$ [5].

Результати та їх обговорення

Пацієнти 1-ї та 2-ї групи були порівнянними за віком, терміном ІХС, статусом куріння, анамнезом попереднього приймання статинів, функціональним класом стабільної стенокардії. Але пацієнти 1-ї групи мали вірогідно вищий ІМТ порівняно з показником 2-ї групи (табл. 1).

У пацієнтів з ІХС порівняно з показником групи контролю було вірогідно підвищено кфШРПХ ($p < 0,05$; табл. 2). У пацієнтів 1-ї групи порівняно з 2-ю групою було вірогідно підвищено кфШРПХ. У пацієнтів як 1-ї, так і 2-ї групи ТІМ ЗСА була вірогідно більшою за показник контролю, причому в пацієнтів 1-ї групи – вірогідно вищою, ніж у пацієнтів 2-ї групи (табл. 2).

Також оцінювали показники кфШРПХ і ТІМ ЗСА залежно від режиму терапії. У пацієнтів 1-ї групи стандартної терапії через 12 тижнів лікування відзначено невірогідне зниження кфШРПХ ($p > 0,05$). У пацієнтів 2-ї групи стандартної терапії через 12 тижнів лікування також спостерігалось незначне зниження кфШРПХ ($p > 0,05$) і ТІМ ЗСА ($p > 0,05$). У пацієнтів 1-ї групи комбінованої терапії через 12 тижнів лікування відзначено невірогідне зниження кфШРПХ ($p > 0,05$) і вірогідне зниження ТІМ ЗСА ($p = 0,0302$). У пацієнтів 2-ї групи комбінованої терапії через 12 тижнів лікування спостерігалось невірогідне зниження кфШРПХ ($p > 0,05$) і ТІМ ЗСА ($p > 0,05$) (табл. 3).

Оцінювали режими запропонованої терапії – стандартна (підгрупа IA, n=26) і комбінована (підгрупа IB, n=105) терапія. У підгру-

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на ІХС залежно від наявності ЦД2 та осіб контрольної групи (M±SD)

Показник	Контрольна група (n=20)	ІХС, стабільна стенокардія II-III ФК		р	
		1-а група (n=70)	2-а група (n=61)		
Вік, роки	58,6±9,44	60,8±8,87	58,21±9,26	59,6±9,11	$p_{12}>0,05$
Жінки, n/%	11/55	25/35,7	17/27,87	42/32,1	$p_{12}>0,05$
Чоловіки, n/%	9/45	45/64,3	44/72,13	89/67,9	$p_{12}>0,05$
Тривалість ЦД, роки	–	4,89±6,03	–	–	–
Тривалість ІХС, роки	–	4,05±4,47	2,9±4,26	3,56±4,52	$p_{12}>0,05$
Стенокардія напруження I ФК	–	мода –1,0	мода –0,1	мода –0,1	$p_{12}>0,05$
II ФК	–	медіана –2,0	–	–	$p_{12}>0,05$
III ФК	–	8/11,42	12/19,7	20/15,3	$p_{12}>0,05$
ІМТ, кг/м ²	25,9±3,5	30,87±4,48	29,1±4,14	30,0±4,4	$p_{12}=0,02$ $p_{1к}=0,0026$ $p_{2к}=0,0023$
Передожиріння	–	25/35,7	27/44,3	52/39,7	$p_{12}>0,05$
Ожиріння	–	41/58,6	25/41	66/50,4	$p_{12}=0,0465$
- 1-й ст.	–	33/47,1	21/34,4	54/41,2	$p_{12}>0,05$
- 2-й ст.	–	5/7,1	4/6,6	9/6,9	$p_{12}>0,05$
- 3-й ст.	–	3/4,3	–	3/2,3	$p_{12}>0,05$
Статус куріння	–	10/14,3	12/19,7	22/16,8	$p_{12}>0,05$
палить	–	48/68,6	35/57,4	83/63,4	$p_{12}>0,05$
не палить	–	12/17,1	14/22,9	26/19,8	$p_{12}>0,05$
Приймання статинів в анамнезі	–	24/34,3	20/32,8	–	$p_{12}>0,05$

Таблиця 2. Показники кфШРПХ, ТІМ ЗСА у хворих на ІХС із ЦД2 і без нього та осіб контрольної групи (M±SD)

Показник	Контроль (n=20)	1-а група (n=70)	2-а група (n=61)
кфШРПХ (м/с)	7,69±0,88	12,29±2,10*#	11,02±2,15**
ТІМ ЗСА (мм)	0,89±0,06	1,22±0,10**/###	1,11±0,15####

Примітка: вірогідність різниці з показником 2-ї групи — * $p=0,0009$; ** $p=0,00001$; вірогідність різниці з показником контрольної групи — # $p=0,00001$; ## $p=0,00001$; ### $p=0,00001$; #### $p=0,00001$.

пі стандартної терапії через 12 тижнів лікування відзначено незначне зменшення кфШРПХ і ТІМ ЗСА ($p>0,05$). У підгрупі комбінованої терапії через 12 тижнів лікування відзначено вірогідне зменшення кфШРПХ ($p=0,0269$) і ТІМ ЗСА ($p=0,048$; табл. 4).

Таблиця 3. Показники ураження судин у хворих на ІХС залежно від наявності ЦД2 і способу лікування на початку лікування та через 12 тижнів терапії

Показник	1-а група стандарт-на терапія (n=12)	1-а група комбі-нована терапія (n=58)	2-а група стандарт-на терапія (n=14)	2-а група комбі-нована терапія (n=47)
	кфШРПХ, м/с			
на початку терапії	10,60±2,26	12,64±1,87	9,85±2,10	11,37±2,10
через 12 тижнів терапії	10,23±2,16	12,12±1,88	9,49±2,10	10,83±2,07
ТІМ ЗСА, мм				
на початку терапії	1,11±0,07	1,24±0,08	1,07±0,10	1,11±0,14
через 12 тижнів терапії	1,07±0,07	1,21±0,09*	1,05±0,10	1,08±0,14

Примітка: * — вірогідна різниця з вихідним показником ($p=0,0302$).

Таблиця 4. Показники ураження судин у хворих на ІХС на початку лікування та через 12 тижнів терапії

Показник	підгрупа ІА (n=26)	підгрупа ІВ (n=105)
кфШРПХ, м/с		
на початку терапії	10,20±2,15	12,10±2,05
через 12 тижнів терапії	9,83±2,12	11,55±2,06*
ТІМ ЗСА, мм		
на початку терапії	1,09±0,09	1,18±0,13
через 12 тижнів терапії	1,06±0,09	1,15±0,13**

Примітки: вірогідна різниця з вихідним показником: * — $p=0,0269$; ** — $p=0,048$.

У численних працях із вивчення ефективності АЛК продемонстровано її сприятливий вплив на зменшення дисфункції ендотелію, оксидативного стресу, поліпшення ліпідного, вуглеводного обміну, але досліджень впливу АЛК на показники жорсткості судин, у тому числі кфШРПХ, а також на ТІМ ЗСА, не проводилось. Існують експериментальні дані, які підтверджують спроможність АЛК уповільнювати розвиток атеросклерозу — зменшувати площу стенозів КА як після перорального вживання, так і після попередньої обробки стента за допомогою АЛК. Необхідно проведення подальших клінічних досліджень впливу АЛК на показник жорсткості судин еластичного типу кфШРПХ як інтегральний маркер КВР.

Висновки

- У пацієнтів груп стандартної терапії незалежно від наявності ЦД2 через 12 тижнів лікування не відбулося змін показників кфШРПХ і ТІМ ЗСА. У пацієнтів із ЦД2

Оригінальні дослідження

групи комбінованої терапії через 12 тижнів лікування показник кфШРПХ практично не змінився, але вірогідно зменшилася ТІМ ЗСА. У пацієнтів без ЦД2 групи комбінованої терапії через 12 тижнів лікування досліджувані показники не зазнали значущих змін.

2. У підгрупі стандартної терапії через 12 тижнів лікування показники кфШРПХ і ТІМ ЗСА практично не змінилися, натомість у підгрупі комбінованої терапії через 12 тижнів лікування вони вірогідно зменшились.

3. Препарат АЛК (Діаліпон®, «Фармак», Україна) не проявляє побічної дії, добре переносився хворими.

Застосування в схемах комбінованої терапії препарату Діаліпон® («Фармак», Україна) сприяє уповільненню прогресування атеросклеротичного процесу, поліпшенню еластичності судинної стінки, проте необхідно проведення подальших клінічних досліджень із більшим терміном спостереження для уточнення ролі АЛК у зниженні резидуального КВР у пацієнтів з ІХС, у тому числі із ЦД2.

Список використаної літератури

1. Бідучак АС, Шкробанець ІД, Леоньєв СІ. Епідеміологічні особливості хвороб системи кровообігу в Україні й Чернівецькій області. Буковинський медичний вісник. 2013;173(67):2:100-3. (Biduchak AS, Shkrobanets' ID, Leonets' SI. Epidemiological features of circulatory system diseases in Ukraine and Chernivtsi region. Bukovyns'kyu medychnyy visnyk. 2013;173(67):2:100-3).
2. Журавлева ЛВ, Лопина НА. Значение каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны в прогнозировании атеросклеротического поражения венечных сосудов в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа. Український кардіологічний журнал. 2017;1:43-50. (Zhuravleva LV, Lopina NA. The significance of the carotid-femoral velocity of the pulse wave propagation in predicting the atherosclerotic lesion of coronary vessels, depending on the presence of type 2 diabetes mellitus. Ukrain's'kiy kardiologichnyi zhurnal. 2017;1:43-50).
3. Журавлева ЛВ, Лопина НА, Кузнецов ИВ, Ермоленко ТИ, Печенин АВ, Сергеев ВГ, и др. Методика измерения каротидно-феморальной, аортально-феморальной скорости распространения пульсовой волны с помощью реографии. Ліки України. 2016;10:22-32. (Zhuravleva LV, Lopina NA, Kuznetsov IV, Yermolenko TI, Pechenin AV, Sergeev VG, et al. A technique for measuring carotid-femoral, aortic-femoral velocity of pulse wave propagation by means of rheography. Liky Ukrainy. 2016;10:22-32).
4. Журавлева ЛВ, Лопина НА, Кузнецов ИВ, Ермоленко ТИ, Печенин АВ, Сергеев ВГ, и др. Сравнительная оценка измерения скорости распространения пульсовой волны с помощью реографии и ультразвуковой доплерографии. Серце і судини. 2016;4:72-9. (Zhuravleva LV, Lopina NA, Kuznetsov IV, Yermolenko TI, Pechenin AV, Sergeev VG, et al. Comparative evaluation of measurement of the pulse wave propagation speed by rheography and ultrasound dopplerography. Sertse i sudyny. 2016;4:72-9).
5. Москаленко ВФ, Гульчій ОІ, Голубчиков МВ, Ледощук БО, Лехан ВМ, Огнев ВА, та ін. За загальною редакцією члена кореспондента АМН України, професора ВФ Москаленка. Біостатистика. Київ: Книга плюс, 2009:184. (Moskalenko VF, Hul'chiiy OP, Holubchikov MV, Lyedoshchuk BO, Lyekhan VM, Ohnyev VA, et al. Za zahal'noyu redaktsiyeyu chlena-korespondenta AMN Ukrainy, profesora VF Moskalenka. Biostatystyka. Kyiv: Knyha plus, 2009:184).
6. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC / Российский кардиологический журнал. 2014; 3(107):6-70. (Recommendations for diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases. EASD / ESC / Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal. 2014;3(107):6-70).
7. Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ. 2016: 177. (Stable ischemic heart disease: an adapted clinical approach based on evidences. Kyiv. 2016:177).
8. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Стабільна ішемічна хвороба серця. Наказ МОЗ України від 02.03.2016 № 152:61. (Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical aid: Stable ischemic heart disease. Nakaz MOZ Ukrainy vid 02.03.2016 № 152:61).
9. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ № 1118 від 21.12.2012 р.):115. (Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical aid: Type 2 diabetes mellitus (nakaz MOZ № 1118 vid 21.12.2012):115).
10. Chang JW, Lee EK, Kim TH, Min WK, Chun S, Lee KU, et al. Effects of alpha-lipoic acid on the plasma levels of asymmetric dimethylarginine in diabetic end-stage renal disease patients on hemodialysis: a pilot study. Am J Nephrol. 2007;27(1):70-4.
11. Dworacka M, Iskakova S, Krzyżagórska E, Wesołowska A, Kurmambayev Y, Dworacki G. Alpha-lipoic acid modifies circulating angiogenic factors in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2015 Feb;107(2):273-9.
12. Gianturco V, Bellomo A, D'Ottavio E, Formosa V, Iori A, Mancinella M, et al. Impact of therapy with alpha-lipoic acid (ALA) on the oxidative stress in the controlled NIDDM: a possible preventive way against the organ dysfunction? Arch Gerontol Geriatr. 2009;49(1):129-33.
13. Harding SV, Rideout TC, Jones PJ. Evidence for using alpha-lipoic acid in reducing lipoprotein and inflammatory related atherosclerotic risk. J Diet Suppl. 2012 Jun;9(2):116-27.
14. Heinisch BB, Francesconi M, Mittermayer F, Schaller G, Gouya G, Wolzt M, et al. Alpha-lipoic acid improves vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes: a placebo-controlled randomized trial. Eur J Clin Invest. 2010 Feb;40(2):148-54.
15. Holme I, Faergeman O, Fayyad R, Wun C-C, Kastelein J, Olsson A, et al. Prognostic model of residual risk for major cardiovascular events in statin-treated coronary patients: a combined analysis of the IDEAL and TNT trials. J Am Coll Cardiol. 2012; 59(13s1):E1495-E1495.
16. Huang Y, Cai X, Chen P, Mai W, Tang H, Huang Y, et al. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. Ann Med. 2014 Dec;46(8):684-92.
17. Kim HS, Kim HJ, Park KG, Kim YN, Kwon TK, Park JY, et al. Alpha-lipoic acid inhibits matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting NF-kappaB transcriptional activity. Exp Mol Med. 2007 Feb 28;39(1):106-13.
18. Liao YF, Feng Y, Chen LL, Zeng TS, Yu F, Hu LJ. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes and arterial diseases characterized by endothelial function and endothelial progenitor cell. J Diabetes Complications. 2014 Mar-Apr;28(2):214-8.
19. Lim SY, Bae EH, Jeong MH, Kim JH, Hong YJ, Sim DS, et al. Effect of alpha lipoic acid in a porcine in-stent restenosis model. J Cardiol. 2009 Dec;54(3):375-85.
20. McMackin CJ, Widlansky ME, Hamburg NM, Huang AL, Weller S, Holbrook M, et al. Effect of combined treatment with alpha-Lipoic acid and acetyl-L-carnitine on vascular function and blood pressure in patients with coronary artery disease. J Clin Hypertens (Greenwich). 2007 Apr;9(4):249-55.
21. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. Circulation. 2010 Feb 2;121(4):505-11.
22. Mittermayer F, Pleiner J, Francesconi M, Wolzt M. Treatment with alpha-lipoic acid reduces asymmetric dimethylarginine in patients

- with type 2 diabetes mellitus. *Transl Res.* 2010 Jan;155(1):6-9.
23. Morcos M, Borcea V, Isermann B, Gehrke S, Ehret T, Henkels M, et al. Effect of alpha-lipoic acid on the progression of endothelial cell damage and albuminuria in patients with diabetes mellitus: an exploratory study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001 Jun;52(3):175-83.
 24. Butler JA, Hagen TM, Moreau R. Lipoic acid improves hypertriglyceridemia by stimulating triacylglycerol clearance and downregulating liver triacylglycerol secretion. *Arch Biochem Biophys.* 2009 May 1;485(1):63-71.
 25. Park S, Karunakaran U, Jeoung NH, Jeon JH, Lee IK. Physiological effect and therapeutic application of alpha lipoic acid. *Curr Med Chem.* 2014;21(32):3636-45.
 26. Sadeghi R, Adnani N, Erfanifar A, Gachkar L, Maghsoomi Z. Premature coronary heart disease and traditional risk factors-can we do better? *Int Cardiovasc Res J.* 2013 Jun;7(2):46-50.
 27. Scaramuzza A, Giani E, Redaelli F, Ungheri S, Macedoni M, Giudici V, et al. Alpha-lipoic acid and antioxidant diet help to improve endothelial dysfunction in adolescents with type 1 diabetes: a pilot trial. *J Diabetes Res.* 2015;2015:474561.
 28. Sena CM, Nunes E, Louro T, Proença T, Fernandes R, Boarder MR, et al. Effects of alpha-lipoic acid on endothelial function in aged diabetic and high-fat fed rats. *Br J Pharmacol.* 2008 Mar;153(5):894-906.
 29. Skibska B, Goraca A. The protective effect of lipoic acid on selected cardiovascular diseases caused by age-related oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:313021.
 30. Sola S, Mir MQ, Cheema FA, Khan-Merchant N, Menon RG, Parthasarathy S, et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study. *Circulation.* 2005 Jan 25;111(3):343-8.
 31. Standards of medical care in diabetes — 2016. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2016 Jan;39(Suppl. 1):1-109.
 32. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2015;66(3):698-722. doi:10.1161/HYP.0000000000000033.
 33. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006 Nov;27(21):2588-605.
 34. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2012 Mar;30(3):445-8.
 35. Wollin SD, Wang Y, Kubow S, Jones PJ. Effects of a medium chain triglyceride oil mixture and alpha-lipoic acid diet on body composition, antioxidant status, and plasma lipid levels in the Golden Syrian hamster. *J Nutr Biochem.* 2004 Jul;15(7):402-10.
 36. Xiang GD, Sun HL, Zhao LS, Hou J, Yue L, Xu L. The antioxidant alpha-lipoic acid improves endothelial dysfunction induced by acute hyperglycaemia during OGTT in impaired glucose tolerance. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 May;68(5):716-23.
 37. Xu J, Yang W, Deng Q, Huang Q, Yang J, Huang F. Flaxseed oil and alpha-lipoic acid combination reduces atherosclerosis risk factors in rats fed a high-fat diet. *Lipids Health Dis.* 2012 Oct 31;11:148.
 38. Yi X, Maeda N. alpha-Lipoic acid prevents the increase in atherosclerosis induced by diabetes in apolipoprotein E-deficient mice fed high-fat/low-cholesterol diet. *Diabetes.* 2006 Aug;55(8):2238-44.
 39. Yi X, Xu L, Hiller S, Kim HS, Maeda N. Reduced alpha-lipoic acid synthase gene expression exacerbates atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2012 Jul;223(1):137-43.
 40. Ying Z, Kampfrath T, Sun Q, Parthasarathy S, Rajagopalan S. Evidence that alpha-lipoic acid inhibits NF-kB activation independent of its antioxidant function. *Inflamm Res.* 2011 Mar;60(3):219-25.
 41. Zhang Y, Han P, Wu N, He B, Lu Y, Li S, et al. Amelioration of lipid abnormalities by alpha-lipoic acid through antioxidative and anti-inflammatory effects. *Obesity (Silver Spring).* 2011 Aug;19(8):1647-53.

(Надійшла до редакції 01.02.2018 р.)

Использование альфа-липоевой кислоты в лечении больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2-го типа и без него

Л.В. Журавлёва, Н.А. Лопина

Харковский национальный медицинский университет

Резюме. Цель — оценить показатели жесткости артерий, толщину интима-медиа сонной артерии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа (СД2) в процессе стандартной и комбинированной терапии с добавлением альфа-липоевой кислоты (Диалипон® Турбо, «Фармак», Украина). **Материал и методы.** Обследованы 131 пациент с ИБС. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. В зависимости от наличия СД2 больных распределили на 2 группы: 1-я группа (n=70) — с СД2, 2-я группа (n=61) — без СД2. В зависимости от характера проводимой терапии пациентов распределили на 2 подгруппы — IA (стандартная терапия) и IB (комбинированная терапия). Всем пациентам измеряли каротидно-феморальную скорость распространения пульсовой волны (кфСРПВ) при помощи реографии и ультразвуковую доплерографию сонных артерий в начале и через 12 недель терапии. **Результаты.** У пациентов с ИБС по сравнению с группой контроля была достоверно повышена кфСРПВ. У пациентов 1-й группы по сравнению с больными 2-й группы кфСРПВ была достоверно большей ($12,29 \pm 2,10$ м/с vs $11,02 \pm 2,15$ м/с; $p=0,0009$). У пациентов 1-й группы толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА) была достоверно большей, чем в контроле ($1,22 \pm 0,10$ мм vs $0,89 \pm 0,06$ мм; $p=0,00001$), у пациентов 2-й группы также ТИМ ОСА достоверно превышала контрольный показатель ($1,11 \pm 0,15$ мм vs $0,89 \pm 0,06$ мм; $p=0,00001$). Кроме того, у пациентов 1-й группы ТИМ ОСА достоверно превышала показатель больных 2-й группы ($1,22 \pm 0,10$ мм vs $1,11 \pm 0,15$ мм; $p=0,00001$). У пациентов 1-й группы стандартной терапии через 12 месяцев лечения отмечено достоверное снижение кфСРПВ ($10,60 \pm 2,26$ м/с vs $10,23 \pm 2,16$ м/с; $p>0,05$) и ТИМ ОСА ($1,11 \pm 0,07$ мм vs $1,07 \pm 0,07$ мм; $p>0,05$). У пациентов 2-й группы стандартной терапии через 12 месяцев лечения отмечено незначительное снижение кфСРПВ ($9,85 \pm 2,10$ м/с vs $9,49 \pm 2,10$ м/с) и ТИМ ОСА ($1,07 \pm 0,10$ мм vs $1,05 \pm 0,10$ мм; $p>0,05$). У пациентов 1-й группы комбинированной терапии через 12 месяцев лечения отмечено недостоверное снижение кфСРПВ ($12,64 \pm 1,87$ м/с vs $12,12 \pm 1,88$ м/с; $p>0,05$) и достоверное снижение ТИМ ОСА ($1,24 \pm 0,08$ мм vs $1,21 \pm 0,09$ мм; $p=0,0302$). У пациентов 2-й группы комбинированной терапии через 12 месяцев лечения отмечено недостоверное снижение кфСРПВ ($11,37 \pm 2,10$ м/с vs $10,83 \pm 2,07$ м/с; $p>0,05$) и ТИМ ОСА ($1,11 \pm 0,14$ мм vs $1,08 \pm 0,14$ мм; $p>0,05$). **Выводы.** Включение АЛК в стандартную терапию пациентов с ИБС и СД2 способствует улучшению эластичности сосудистой стенки и уменьшению показателя ТИМ ОСА. Необходимо проведение дальнейших клинических исследований с большим

Оригінальні дослідження

сроком наблюдения для уточнения роли АЛК в снижении резидуального кардиоваскулярного риска у пациентов с ИБС и СД2.

Ключевые слова: каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны, артериальная жесткость, толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, альфа-липоевая кислота.

Introduction of alpha-lipoic acid into therapy of patients with coronary artery disease and associated type 2 diabetes mellitus or without it

L. Zhuravlyova, N. Lopina

Kharkiv national medical university

Abstract. The purpose — to evaluate the index of arterial stiffness and the common carotid artery in patients with coronary artery disease (CAD), depending on the presence of type 2 diabetes mellitus (T2DM), lesions of the coronary arteries (CA) prior to therapy and in the process of standard and combined therapy with the addition of alpha-lipoic acid (ALA). **Materials and Methods.** 131 patients with CAD and control group (n=20) 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 depending on the nature of the therapy were divided into 2 subgroups — subgroup IA (standard therapy) and the subgroup IB (combination therapy). Also were assessed cfPWV and TIM CCA before treatment and after 12 weeks of treatment. **Results.** The study demonstrated that in patients with CAD, the values of cfPWV were significantly increased in comparison with the control group. In the 1st group patients, in comparison with the 2nd group, the values of cfPWV

(12.29±2.10 m/s vs 11.02±2.15 m/s, $p_{12}=0.0009$) were significantly increased. In the 1st group of patients TIM CCA was significantly higher in comparison with the control (1.22±0.10 mm vs 0.89±0.06 mm, $p=0.00001$), in the 2nd group patients also TIM CCA was significantly higher in comparison with the control group (1.11±0.15 mm vs 0.89±0.06 mm, $p=0.00001$). In addition, in the 1st group patients TIM CCA was significantly higher in comparison with patients of the 2nd group (1.22±0.10 mm vs 1.11±0.15 mm, $p=0.00001$). In the 1st group patients of standard therapy, after 12 weeks of treatment, an unreliable decrease cfPWV (10.60±2.26 m/s vs 10.23±2.16 m/s, $p>0.05$) and TIM CCA (1.11±0.07 mm vs 1.07±0.07 mm, $p>0.05$). In the 2nd group patients of standard therapy, after 12 weeks of treatment, there was a slight decrease cfPWV (9.85±2.10 m/s vs 9.49±2.10 m/s), TIM CCA (1.07±0.10 mm vs 1.05±0.10 mm, $p>0.05$), but there was no significant difference ($p>0.05$). In the 1st group patients of combined therapy, after 12 weeks of treatment, an unreliable decrease in the value of cfPWV was noted (12.64±1.87 m/s vs 12.12±1.88 m/s, $p>0.05$), a significant decrease TIM CCA (1.24±0.08 mm vs 1.21±0.09 mm, $p=0.0302$). In the 2nd group patients of combined therapy, after 12 weeks of treatment, an unreliable decrease cfPWV was noted (11.37±2.10 m/s vs 10.83±2.07 m/s, $p>0.05$), and TIM CCA (1.11±0.14 mm vs 1.08±0.14 mm, $p>0.05$). **Conclusions.** Introduction of ALA into the standard therapy helps to improve the elasticity of the vascular wall, slow down the development of the atherosclerotic process in patients with CAD including T2DM. However, further clinical studies with a longer follow-up period are needed to clarify the role of ALA in reducing residual cardiovascular risk.

Keywords: carotid-femor pulse wave velocity, arterial stiffness, intima media thickness of the common carotid artery, coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, a marker of endothelial dysfunction, alpha-lipoic acid.

www.iem.net.ua/association
www.fb.com/EndoSchool
www.lavconsult.com.ua
e-mail: endoschool@ukr.net
+38 044 33 77 951

Науково-освітній проект **ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА**

2018

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Асоціація ендокринологів України
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П.Комісаренка НАМН України» (м.Київ)
Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л.Шупика

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:

«LAV CONSULT»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, розгляд
клінічних випадків, майстер-класи

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, сімейні лікарі,
неврологи, хірурги

ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2018:

- лютий м. Київ
- квітень м. Ужгород
- червень м. Львів
- вересень м. Вінниця
- листопад м. Чернівці

EndoSchool