

# Влияние комбинированной терапии с применением альфа-липоевой кислоты на показатели поражения сосудов у больных ишемической болезнью сердца



**Л. В. Журавлёва, Н. А. Лопина**

Харьковский национальный медицинский университет

**Цель работы** — провести сравнительную оценку каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны (КФСРПВ) и толщины комплекса интима — медиа (ТИМ) общей сонной артерии (ОСА) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) до лечения и через 3 месяца комбинированной терапии с добавлением альфа-липоевой кислоты (АЛК).

**Материалы и методы.** Обследован 131 пациент с ИБС (89 мужчин, 42 женщины), средний возраст —  $(59,60 \pm 9,11)$  года. Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста. В зависимости от наличия сахарного диабета (СД) 2 типа больные ИБС разделены на две группы: первая группа ( $n = 70$ ) — с сопутствующим СД 2 типа, вторая группа ( $n = 61$ ) — без сопутствующего СД 2 типа. У всех пациентов для верификации диагноза ИБС проводили коронарографию. В зависимости от характера проводимой терапии каждая группа разделена на две подгруппы: стандартной терапии и комбинированной терапии. У всех пациентов измеряли КФСРПВ с помощью реографии, а также проводили ультразвуковую доплерографию сонных артерий до лечения и через 3 месяца терапии.

**Результаты и обсуждение.** У пациентов с ИБС по сравнению с группой контроля статистически значимо повышена КФСРПВ ( $p < 0,05$ ). У пациентов первой группы по сравнению со второй группой КФСРПВ также статистически значимо повышена ( $(12,29 \pm 2,10)$  по сравнению с  $(11,02 \pm 2,15)$  м/с;  $p = 0,0009$ ). У пациентов первой группы ТИМ ОСА статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ( $(1,22 \pm 0,10)$  по сравнению с  $(0,89 \pm 0,06)$  мм;  $p = 0,00001$ ), у пациентов второй группы ТИМ ОСА также статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ( $(1,11 \pm 0,15)$  по сравнению с  $(0,89 \pm 0,06)$  мм;  $p = 0,00001$ ). Кроме того, у пациентов первой группы ТИМ ОСА статистически значимо выше по сравнению с пациентами второй группы ( $(1,22 \pm 0,10)$  и  $(1,11 \pm 0,15)$  мм соответственно;  $p = 0,00001$ ). У пациентов первой группы через 3 месяца стандартной терапии отмечено статистически незначимое снижение значения КФСРПВ ( $(10,60 \pm 2,26)$  по сравнению с  $(10,23 \pm 2,16)$  м/с;  $p > 0,05$ ) и ТИМ ОСА ( $(1,11 \pm 0,07)$  по сравнению с  $(1,07 \pm 0,07)$  мм;  $p > 0,05$ ). У пациентов второй группы через 3 месяца стандартной терапии отмечено незначительное снижение КФСРПВ ( $(9,85 \pm 2,10)$  по сравнению с  $(9,49 \pm 2,10)$  м/с) и ТИМ ОСА ( $(1,07 \pm 0,10)$  по сравнению с  $(1,05 \pm 0,10)$  мм;  $p > 0,05$ ), однако различия статистически не значимы ( $p > 0,05$ ). У пациентов первой группы через 3 месяца комбинированной терапии отмечено статистически незначимое снижение КФСРПВ ( $(12,64 \pm 1,87)$  по сравнению с  $(12,12 \pm 1,88)$  м/с;  $p > 0,05$ ) и статистически значимое снижение ТИМ ОСА ( $(1,24 \pm 0,08)$  по сравнению с  $(1,21 \pm 0,09)$  мм;  $p = 0,0302$ ). У пациентов второй группы через 3 месяца комбинированной терапии отмечено статистически незначимое снижение КФСРПВ ( $(11,37 \pm 2,10)$  по сравнению с  $(10,83 \pm 2,07)$  м/с;  $p > 0,05$ ), а также ТИМ ОСА ( $(1,11 \pm 0,14)$  по сравнению с  $(1,08 \pm 0,14)$  мм;  $p > 0,05$ ).

**Выводы.** У пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2 типа в отличие от пациентов без СД добавление к рекомендованной терапии АЛК в течение 3 месяцев ассоциировалось с уменьшением ТИМ ОСА. Добавление АЛК к рекомендованному лечению у пациентов с ИБС на протяжении 3 месяцев ассоциировалось с уменьшением ТИМ ОСА и снижением КФСРПВ.

**Ключевые слова:** каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны, артериальная жёсткость, толщина комплекса интима — медиа общей сонной артерии, атеросклероз коронарных сосудов, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, альфа-липоевая кислота.

Статья надійшла до редакції 26 листопада 2017 р.

Журавльова Лариса Володимирівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини № 3  
E-mail: prof.zhuravlyova@gmail.com

© Л. В. Журавльова, Н. А. Лопина, 2017

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности во всем мире. В основе патогенеза многих из них лежит атеросклеротическое поражение сосудов, приводящее к возникновению и прогрессированию ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Стратегия предупреждения ССЗ основана на коррекции факторов риска и направлена на выявление лиц с высоким риском развития ССЗ для последующего осуществления профилактических мероприятий [15, 16].

Развитие большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы сопровождается не только функциональными изменениями артериальных сосудов, но и структурной перестройкой их стенки с ростом содержания коллагена и уменьшением количества эластических волокон, приводящих к увеличению жесткости артерии. Артериальную жесткость можно назвать интегральным показателем сердечно-сосудистого риска (ССР), который зависит от возраста и при этом отражает воздействие всех немодифицируемых и модифицируемых факторов риска в течение жизни [21, 26].

В настоящее время классическим показателем ригидности артериальной стенки считают скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) [21]. Данные Роттердамского исследования, участниками которого стали 2835 практически здоровых лиц, свидетельствуют, что СРПВ является независимым предиктором ИБС и инсультов у лиц без ССЗ, а в западноевропейской популяции лиц среднего и пожилого возраста — наиболее достоверным и значимым предиктором сердечно-сосудистых событий по сравнению с традиционными факторами риска [21, 26]. В 2015 г. каротидно-фemorальная СРПВ (КФСРПВ) признана сосудистым биомаркером, который может быть использован для стратификации риска [21, 32, 33, 34].

Известно, что жесткость сосудистой стенки зависит от возраста, уровня артериального давления, курения, массы тела, гиперхолестеринемии и других модифицируемых и немодифицируемых факторов риска [21]. В настоящее время также накоплено достаточно большое количество данных по сопоставимости результатов различных методов измерения СРПВ [21].

Увеличение толщины комплекса интима — медиа (ТИМ) общих сонных артерий (ОСА) также является неинвазивным суррогатным маркером атеросклероза и предиктором таких сердечно-сосудистых событий, как инфаркт миокарда и инсульт [21, 26].

Известно, что даже при условии проведения адекватной терапии статинами остается высокий остаточный (резидуальный) ССР, а дальнейшее увеличение агрессивности липидснижающей терапии не приводит к его снижению [15, 26]. Согласно определению международной инициативной группы, резидуальный ССР — это значительный остаточный риск макрососудистых собы-

тий и микрососудистых осложнений, который сохраняется у большинства пациентов, несмотря на оказание медицинской помощи в соответствии с действующими стандартами, в том числе и на достижение целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности и оптимальный контроль артериального давления и уровня глюкозы в крови [15]. В метаанализе 14 исследований с участием более 90 тыс. пациентов I. Holme и соавт. показали, что терапия статинами позволяет снизить сердечно-сосудистую смертность как у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, так и без него [15]. Однако, по данным субанализа этого исследования, в группе пациентов с СД 2 типа ( $n = 18\ 686$ , средний срок наблюдения — 4,3 года) остаточный риск развития макрососудистых осложнений превышал таковой у пациентов без сопутствующего СД [15].

В исследовании X. Yi и соавт. продемонстрировано, что снижение экспрессии генов синтазы альфа-липоевой кислоты (АЛК) усугубляет атеросклероз у мышей, больных СД, с дефицитом аполипопротеина E и ассоциируется с повышением уровня показателей оксидантного стресса, снижением антиоксидантной защиты, усилением системного перекисного окисления липидов [39]. Опубликованы также данные, свидетельствующие, что дефицит синтазы АЛК ассоциирован с активацией маркеров воспаления (фактора некроза опухолей  $\alpha$ , моноцит-хемоаттрактивного протеина-1), что можно расценить как проявление активации воспалительного ответа, являющегося неотъемлемым компонентом повреждения сосудов и развития эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [11, 27].

АЛК синтезируется в митохондриях и является важным звеном системы антиоксидантной защиты наряду с супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой, металлосвязывающими белками (хеллатами), глутатионом, убихиноном, мочевиной, аскорбиновой кислотой, токоферолом, селеном и рибофлавином. Она также является кофактором ряда метаболических процессов как антиоксидант прямого, так и опосредованного действия [11, 25]. 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 R(+)-изомером обусловлены основные терапевтические эффекты АЛК: блокирование активных форм кислорода, восстановление других эндогенных антиоксидантов (витамина E, C, глутатиона), хелатирование ионов двухвалентных металлов благодаря наличию в его структуре двух тиоловых групп, репарация окисленных белков, регуляция генной транскрипции, ингибирование активации ядерного фактора каппа B [11, 25].

Преимуществом АЛК по сравнению с другими антиоксидантами являются как ее 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» [11, 25]. Витамин Е, например, представляет собой липофильное соединение, а витамин С — гидрофильное. Экспериментальные исследования на животных показали, что после введения АЛК у них отмечено снижение потребления железа, его внутриклеточной концентрации, что способствовало снижению риска оксидантного стресса, индуцированного железом. Антиоксидантные свойства АЛК обусловлены наличием двух тиоловых групп в молекуле, а также способностью связывать молекулы радикалов и свободное тканевое железо (предотвращая его участие в перекисном окислении липидов), в настоящее время хорошо изучены и доказаны [11, 18, 25, 27].

Назначение АЛК обосновано как в многочисленных экспериментальных исследованиях [28, 35, 37, 38, 42], так и в некоторых клинических исследованиях у больных с СД [14, 18, 22, 23, 27] и без него, в том числе с ИБС [20, 29], благодаря способности АЛК воздействовать на универсальные патогенетические механизмы прогрессирования атеросклероза — уменьшать оксидантный стресс, воспаление, дисфункцию эндотелия, дислипидемию, регулировать углеводный обмен [10, 13, 17, 24, 30, 36, 41]. Накоплены данные экспериментальных исследований, подтверждающие способность АЛК замедлять процессы развития рестеноза после имплантации стентов как при пероральном приеме препарата, так и после предварительной обработки стента АЛК [19].

Большой интерес представляет изучение влияния АЛК на метаболические процессы, регуляцию углеводного и липидного обменов, эндотелиальную дисфункцию и атеросклероз, а следовательно, и на основные компоненты, составляющие ССР. Также в настоящее время недостаточно изучено влияние комбинированной терапии с добавлением АЛК на показатели поражения сосудов — КФСРПВ и ТИМ ОСА.

**Цель работы** — провести сравнительную оценку каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны и толщины комплекса интима — медиа общей сонной артерии у больных ишемической болезнью сердца до лечения и через 3 месяца комбинированной терапии с добавлением альфа-липовоевой кислоты.

### Материалы и методы

В исследование включен 131 пациент (89 мужчин, 42 женщины) в возрасте в среднем ( $59,6 \pm 9,11$ ) года,

которых последовательно госпитализировали в кардиологическое отделение КУОЗ «Областная клиническая больница — Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова с 2014 по 2015 г. Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев, сопоставимых с больными ИБС по полу и возрасту.

Дизайн исследования утвержден на заседании комиссии по вопросам этики и биоэтики Харьковского национального медицинского университета (протокол № 1 от 13 января 2015 г.). Всеми участниками исследования подписано информированное согласие.

Диагноз «ИБС, стабильная стенокардия напряжения» верифицировали на основании данных клинико-anamnestического и инструментального исследований, в том числе коронароангиографии, велоэргометрии и холтеровского мониторирования ЭКГ с использованием критериев, рекомендованных Украинским обществом кардиологов (2007), Ассоциацией кардиологов Украины (2011), рекомендаций рабочей группы по проблемам атеросклероза и хронических форм ИБС от 2008 г. Ассоциации кардиологов Украины [7, 8]; диагноз СД 2 типа, основывали на определении показателей углеводного обмена (использовали показатели краткосрочного и долгосрочного углеводного балансов — гликемический профиль и уровень гликозилированного гемоглобина) [6, 9, 31].

Коронарографию для верификации диагноза ИБС проводили в стандартных проекциях на ангиографе Siemens Axiom Artis. При оценке гемодинамической значимости поражения коронарного русла ориентировались на анатомическую классификацию поражений коронарных артерий (КА), согласно которой стенозы КА менее 70 % принято считать гемодинамически незначимыми, а более 70 % — гемодинамически значимыми [7, 8]. По данным коронарографии оценивали наличие и выраженность поражения КА, в том числе диффузного многососудистого поражения с вовлечением в процесс большого числа сегментов нескольких КА.

КФСРПВ определяли с помощью четырехканального реографа «РеоКом» [2–4]. У всех пациентов и лиц контрольной группы проводили доплерографическое исследование сонных артерий с измерением ТИМ ОСА, определяли степень стеноза (%) в зоне максимальной редукции диаметра исследуемой артерии в поперечном сечении, наличие атеросклеротической бляшки. Толщину стенки дистальной трети сонных артерий измеряли на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации в В-режиме, в продольном сечении артерии. При этом производили трехкратное измерение ТИМ, с каждой стороны определяли среднее, затем вычисляли среднее для правой и левой ОСА. Бляшкой считали фокальную структуру, выступающую в просвет сосуда на 0,5 мм или на 50 % боль-

ше величины ТИМ прилегающих участков артерии, или увеличение ТИМ ОСА более 1,3 мм.

Все больные получали терапию ИБС согласно клиническим протоколам оказания медицинской помощи больным с ИБС: стабильной стенокардией напряжения II и III функционального класса (ФК), которая включала в качестве липидоснижающей терапии использование статинов — прием розувастатина в дозе 20 мг 1 раз в сутки [7, 8]. Пациенты с СД 2 типа получали метформин в индивидуально подобранной дозировке [6, 9, 31].

В зависимости от наличия СД 2 типа больные ИБС были разделены на две группы: первая группа — 70 (53,4 %) с сопутствующим СД 2 типа, вторая группа 61 (46,6 %) больной без сопутствующего СД 2 типа.

У 19 (27,0 %) пациентов первой группы и 15 (24,6 %) пациентов второй выявлены гемодинамически незначимые стенозы КА, у 51 (73,0 %) пациента первой и у 46 (75,4 %) пациентов второй группы — гемодинамически значимые стенозы КА. Диффузное поражение КА выявлено у 42 (60,0 %) пациентов первой и у 8 (13,1 %) пациентов второй группы, соответственно, не выявлено у 28 (40,0 %) пациентов первой группы и у 53 (86,9 %) второй.

В зависимости от особенностей поражения коронарного русла и планируемой проводимой терапии пациентов обеих групп ( $n = 131$ ) разделили на две подгруппы: 26 (20 %) пациентов с гемодинамически незначимыми стенозами КА и/или отсутствием диффузного поражения КА, которым назначили терапию в соответствии с действующими рекомендациями; 105 (80 %) пациентов с гемодинамически значимыми стенозами КА и/или диффузным поражением КА, получавших в дополнение к рекомендованной терапии АЛК 600 мг в сутки в течение первых 10 суток инъекционно, затем 600 мг в сутки внутрь в течение 3 месяцев. Таким образом, АЛК назначали более тяжелым пациентам — как с гемодинамически значимыми стенозами, так и с диффузным поражением коронарных сосудов вне зависимости от наличия СД 2 типа, так как в основе атерогенеза у всех пациентов лежат универсальные патогенетические механизмы прогрессирования — воспаление, эндотелиальная дисфункция, оксидантный стресс, дислипидемия, на которые доказанно воздействует АЛК. Двенадцать пациентов первой группы и 14 пациентов второй получали стандартную терапию, 58 пациентов первой группы и 47 пациентов второй получали комбинированную терапию с добавлением АЛК.

Контроль состояния пациентов осуществляли при поступлении в стационар и через 3 месяца проводимой терапии для оценки ее эффективности.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ Statistica и Excel. Проверку нормальности распределения проводили с помощью критериев Вилкоксона,

Колмогорова — Смирнова, Шапиро — Уилка. В случае нормального распределения использовали методы параметрической статистики, при ненормальном распределении оценивали методы непараметрической статистики [5].

Статистическую значимость между группами при нормальном распределении оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента, в случае ненормального распределения — с помощью *U*-критерия Манна — Уитни. Статистически значимым считали различия при  $p < 0,05$  [5].

## Результаты и обсуждение

Пациенты первой и второй групп сопоставимы по возрасту, длительности анамнеза ИБС, статусу курения, анамнезу предшествующего приема статинов, функциональному классу стабильной стенокардии. Однако пациенты первой группы имели статистически значимо больший индекс массы тела (ИМТ) по сравнению с пациентами второй группы ( $p = 0,02$ ). По сравнению с группой контроля пациенты первой и второй групп имели статистически значимо больший ИМТ ( $p = 0,0026$  и  $p = 0,0023$  соответственно) (табл. 1).

У больных ИБС по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ), а также у пациентов первой группы по сравнению с пациентами второй КФСРПВ статистически значимо выше ( $p = 0,0009$ ; табл. 2). У пациентов как первой ( $p = 0,00001$ ), так и второй группы ( $p = 0,00001$ ) ТИМ ОСА превышала таковую в контрольной группе. У пациентов первой группы этот показатель статистически значимо выше, чем у пациентов второй группы ( $p = 0,00001$ ) (см. табл. 2).

В ходе исследования мы также оценивали показатели КФСРПВ и ТИМ ОСА в зависимости от режима терапии. У пациентов первой и второй групп, получавших терапию в соответствии с действующими рекомендациями (стандартную), через 3 месяца лечения отмечено статистически незначимое уменьшение КФСРПВ ( $p > 0,05$ ) и ТИМ ОСА ( $p > 0,05$ ). У пациентов первой группы, которым дополнительно назначили АЛК, то есть получавших комбинированную терапию, через 3 месяца лечения статистически значимо уменьшилась ТИМ ОСА ( $p = 0,0302$ ) при отсутствии значимого изменения КФСРПВ ( $p > 0,05$ ). У пациентов второй группы, получавших в том числе и АЛК, через 3 месяца статистически значимой динамики как КФСРПВ ( $p > 0,05$ ), так и ТИМ ОСА ( $p > 0,05$ ) не отмечено (табл. 3).

Мы также оценивали КФСРПВ и ТИМ ОСА у больных ИБС как с СД 2 типа, так и без СД в зависимости от проводимой терапии — стандартной или комбинированной. У пациентов, которым назначали стандартную терапию ( $n = 26$ ), через 3 месяца КФСРПВ и ТИМ ОСА статистически

Т а б л и ц а 1

## Клиническая характеристика больных ИБС в зависимости от наличия сопутствующего СД 2 типа

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	ИБС, стабильная стенокардия напряжения II–III ФК		
		Первая группа (n = 70)	Вторая группа (n = 61)	Вместе (n = 131)
Возраст, годы	58,6 ± 9,44	60,8 ± 8,87	58,21 ± 9,26	59,6 ± 9,11
Женщины	11 (55 %)	25 (35,7 %)	17 (27,87 %)	42 (32,1 %)
Мужчины	9 (45 %)	45 (64,3 %)	44 (72,13 %)	89 (67,9 %)
Длительность СД, годы	–	4,89 ± 6,03 Мода 0,0	–	–
Длительность ИБС, годы	–	4,05 ± 4,47 Мода 1,0 Медиана 2,0	2,9 ± 4,26 Мода 0,1	3,56 ± 4,52 Мода 0,1
Стенокардия напряжения				
I ФК	–	8 (11,42 %)	12 (19,7 %)	20 (15,3 %)
II ФК	–	19 (27,14 %)	18 (29,5 %)	37 (28,2 %)
III ФК	–	43 (61,44 %)	31 (50,8 %)	74 (56,5 %)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,9 ± 3,5	30,87 ± 4,48*	29,1 ± 4,14*#	30,0 ± 4,4
Избыточная масса тела	–	25 (35,7 %)	27 (44,3 %)	52 (39,7 %)
Ожирение	–	41 (58,6 %)	25 (41,0 %)#	66 (50,4 %)
1-я степень	–	33 (47,1 %)	21 (34,4 %)	54 (41,2 %)
2-я степень	–	5 (7,1 %)	4 (6,6 %)	9 (6,9 %)
3-я степень	–	3 (4,3 %)	–	3 (2,3 %)
Курение				
Да	–	10 (14,3 %)	12 (19,7 %)	22 (16,8 %)
Нет	–	48 (68,6 %)	35 (57,4 %)	83 (63,4 %)
В прошлом	–	12 (17,1 %)	14 (22,9 %)	26 (19,8 %)
Приём статинов в анамнезе	–	24 (34,3 %)	20 (32,8 %)	44 (33,6 %)

Категориальные переменные представлены как количество случаев и удельный вес, количественные – как среднее и стандартное отклонение.

\* Статистически значимые различия относительно контрольной группы (p < 0,01).

# Статистически значимые различия относительно первой группы (p < 0,05).

Т а б л и ц а 2

## КФСРПВ, ТИМ ОСА у больных ИБС в зависимости от наличия сопутствующего СД 2 типа

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	Первая группа (n = 70)	Вторая группа (n = 61)
КФСРПВ, м/с	7,69 ± 0,88	12,29 ± 2,10*	11,02 ± 2,15**
ТИМ ОСА, мм	0,89 ± 0,06	1,22 ± 0,10*	1,11 ± 0,15**

\* Статистически значимые различия относительно контрольной группы (p < 0,01).

\*\* Статистически значимые различия относительно первой группы (p < 0,001).

значимо не изменились (табл. 4). В то же время в подгруппе больных, получавших дополнительно АЛК (n = 105), через 3 месяца лечения КФСРПВ (p = 0,0269) и ТИМ ОСА (p = 0,048) статистически значимо уменьшились (см. табл. 4).

В многочисленных исследованиях по изучению эффективности АЛК продемонстрировано ее благоприятное влияние на показатели дисфункции эндотелия, оксидантный стресс, показатели липидного, углеводного обменов, однако прямых исследований по изучению влияния АЛК на показатели жесткости сосудов, в частности КФСРПВ, а также

на ТИМ ОСА не проводилось. Существуют экспериментальные данные, подтверждающие способность АЛК замедлять прогрессирование атеросклероза в экспериментальных моделях – уменьшать площадь стенозов КА, как после перорального приема АЛК, так и после предварительной обработки стента с помощью АЛК. Результаты нашего исследования демонстрируют необходимость проведения дальнейших клинических исследований с более длительным сроком наблюдения и участием большего количества пациентов с целью изучения эффекта АЛК в дополнение к стандартной терапии. Возможно, АЛК способствует замедлению прогрессирования атеросклеротического процесса, улучшению эластичности сосудистой стенки, снижению резидуального ССР у пациентов с ИБС, в том числе и с СД 2 типа, и улучшению вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий.

## Выводы

У пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа в отличие от пациентов без такового добавление к рекомендованной терапии альфа-липовоевой кис-

Т а б л и ц а 3

**Показатели поражения сосудов у больных ИБС в зависимости от наличия СД 2 типа и характера проводимой терапии до и через 3 месяца лечения**

Показатель		Первая группа (n = 70)		Вторая группа (n = 61)	
		Стандартная терапия (n = 12)	Комбинированная терапия (n = 58)	Стандартная терапия (n = 14)	Комбинированная терапия (n = 47)
КФСРПВ, м/с	До лечения	10,60 ± 2,26	12,64 ± 1,87	9,85 ± 2,10	11,37 ± 2,10
	Через 3 месяца	10,23 ± 2,16	12,12 ± 1,88	9,49 ± 2,10	10,83 ± 2,07
ТИМ ОСА, мм	До лечения	1,11 ± 0,07	1,24 ± 0,08	1,07 ± 0,10	1,11 ± 0,14
	Через 3 месяца	1,07 ± 0,07	1,21 ± 0,09*	1,05 ± 0,10	1,08 ± 0,14

Различие по сравнению с показателем до лечения статистически достоверно: \* p < 0,05.

Т а б л и ц а 4

**Показатели поражения сосудов у больных ИБС до лечения и через 3 месяца терапии в зависимости от режима терапии**

Показатель	Стандартная терапия (n = 26)	Комбинированная терапия (n = 105)
КФСРПВ, м/с	До лечения	10,20 ± 2,15
	Через 3 месяца	9,83 ± 2,12
ТИМ ОСА, мм	До лечения	1,09 ± 0,09
	Через 3 месяца	1,06 ± 0,09

Различие по сравнению с показателем до лечения статистически значимо: \* p < 0,05.

лоты в течение 3 месяцев ассоциировалось с уменьшением толщины комплекса интима — медиа общей сонной артерии.

Добавление альфа-липоевой кислоты к рекомендованной терапии у пациентов с ишемической

болезнью сердца на протяжении 3 месяцев ассоциировалось с уменьшением толщины комплекса интима — медиа общей сонной артерии и снижением каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны.

*Конфликта интересов нет.*

*Участие авторов: концепция и дизайн исследования — Л. Ж.;*

*сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста — Н. Л.;*

*редактирование — Л. Ж., Н. Л.*

## Литература

- Бідучак А. С., Шкробанець І. Д., Леонець С. І. Епідеміологічні особливості хвороб системи кровообігу в Україні й Чернівецькій області // Буковин. мед. вісн. — 2013. — Т. 17, № 3 (67). — Ч. 2. — С. 100—103.
- Журавльова Л. В., Лопіна Н. А. Значення каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны в прогнозировании атеросклеротического поражения венечных сосудов в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа // Укр. кардіол. журн. — 2017. — № 1. — С. 43—50.
- Журавльова Л. В., Лопіна Н. А., Кузнецов И. В. и др. Методика измерения каротидно-фemorальной, аортально-фemorальной скорости распространения пульсовой волны с помощью реографии // Ліки України. — 2016. — № 10. — С. 22—32.
- Журавльова Л. В., Лопіна Н. А., Кузнецов И. В. и др. Сравнительная оценка измерения скорости распространения пульсовой волны с помощью реографии и ультразвуковой доплерографии // Серце і судини. — 2016. — № 4. — С. 72—79.
- Москаленко В. Ф., Гульчій О. П., Голубчиков М. В. та ін. Біо-статистика / За заг. ред. В. Ф. Москаленка. — К.: Книга плюс, 2009. — 184 с.
- Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC // Рос. кардіол. журн. — 2014. — № 3 (107). — С. 6—70.
- Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. — К., 2016. — 177 с.
- Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Стабільна ішемічна хвороба серця / Наказ МОЗ України від 02.03.2016 № 152. — 61 с.
- Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ № 1118 від 21.12.2012 р.). — с. 115.
- Chang J. W., Lee E. K., Kim T. H. 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. — Vol. 27. — P. 70—74.
- Dworacka M., Iskakova S., Krzyżagórska E. et al. Alpha-lipoic acid modifies circulating angiogenic factors in patients with type 2 diabetes mellitus // Diab. Res. Clin. Pract. — 2015. — 107, suppl. 2. — P. 273—279.
- Gianturco V., Bellomo A. 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. — Vol. 49, suppl. 1. — P. 129—133.
- Harding S. V., Rideout T. C., Jones P. J. Evidence for using alpha-lipoic acid in reducing lipoprotein and inflammatory related atherosclerotic risk // J. Diet. Suppl. — 2012. — Vol. 9, suppl. 2. — P. 116—127.

14. Heinisch B. B., Francesconi M., Mittermayer F. 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. – Vol. 40. – P. 148–154.
15. Holme I., Faergeman O., Fayyad R. 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. – Vol. 59, suppl. 13. – P. E1495–E1495.
16. Huang Y., Cai X., Chen P. et al. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis // *Ann. Med.* – 2014. – Vol. 46. – P. 684–692.
17. Kim H. S., Kim H. J., Park K. G. et al. Alpha-lipoic acid inhibits matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting NF-kappaB transcriptional activity // *Exp. Mol. Med.* – 2007. – Vol. 39. – P. 106–113.
18. Liao Y. F., Feng Y., Chen L. L. et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes and arterial diseases characterized by endothelial function and endothelial progenitor cell // *J. Diabetes Complications.* – 2014. – Vol. 28, suppl. 2. – P. 214–218.
19. Lim S. Y., Bae E. H. et al. The effect of alpha lipoic acid in a porcine in-stent restenosis model // *J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54, Iss. 3. – P. 375–385.
20. McMackin C. J., Widlansky M. E., Hamburg N. M. et al. Effect of combined treatment with alpha lipoic acid and acetyl-L-carnitine on vascular function and blood pressure in coronary artery disease patients // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* – 2007. – Vol. 9, suppl. 4. – P. 249–255.
21. Mitchell G. F., Hwang Sh.-J., Vasan R. S. Arterial stiffness and cardiovascular events: The Framingham Heart Study // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121, N 4. – P. 505–511.
22. Mittermayer F., Pleiner J., Francesconi M., Wolzt M. Treatment with alpha-lipoic acid reduces asymmetric dimethylarginine in patients with type 2 diabetes mellitus // *Translat. Res.* – 2010. – Vol. 155. – P. 6–9.
23. Morcos M., Borcea V., Isermann B. et al. Effect of alpha-lipoic acid on the progression of endothelial cell damage and albuminuria in patients with diabetes mellitus: an exploratory study // *Diab. Res. Clin. Pract.* – 2001. – Vol. 52. – P. 175–183.
24. Moreau R. et al. Lipoic acid improves hypertriglyceridemia by stimulating triacylglycerol clearance and downregulating liver triacylglycerol secretion // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2009. – Vol. 485, suppl. 1. – P. 63–71.
25. Park S., Karunakaran U., Jeoung N. H. et al. Physiological effect and therapeutic application of alpha lipoic acid // *Curr. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 21, suppl. 32. – P. 3636–3645.
26. Sadeghi R., Adnani N., Erfanifar A. et al. Premature coronary heart disease and traditional risk factors-can we do better? // *Int. Cardiovasc. Res. J.* – 2013. – Vol. 7, suppl. 2. – P. 46–50.
27. Scaramuzza A., Giani E., Redaelli F. et al. Alpha-lipoic acid and antioxidant diet help to improve endothelial dysfunction in adolescents with type 1 diabetes: a pilot trial // *J. Diab. Res.* – 2015. Epub 2015 Jun 16.
28. Sena C. M., Nunes E., Louro T. et al. Effects of alpha-lipoic acid on endothelial function in aged diabetic and high-fat fed rats // *Br. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 153. – P. 894–906.
29. Skibaska B., Goraca A. The protective effect of lipoic acid on selected cardiovascular diseases caused by age-related oxidative stress // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2015. – 313021. doi: 10.1155/2015/313021. Epub 2015 Apr 8.
30. Sola S., Mir M. Q., Cheema F. A. 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. – Vol. 111. – P. 343–348.
31. Standards of medical care in diabetes – 2016. American Diabetes Association // *Diab. Care.* – 2016. – Vol. 39, suppl. 1. – S.1–S.109.
32. Townsend R. R., Wilkinson I. B., Schiffrin E. L. et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement from the American Heart Association // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 66 (3). – P. 698–722.
33. Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27, suppl. 21. – P. 2588–2605.
34. Van Bortel L. M., Laurent S., Boutouyrie P. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity // *J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 30, suppl. 3. – P. 445–448.
35. Wollin S. D., Wang Y., Kubow S., Jones P. J. 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. – Vol. 15, suppl. 7. – P. 402–410.
36. Xiang G. D., Sun H. L., Zhao L. S. et al. The antioxidant alpha-lipoic acid improves endothelial dysfunction induced by acute hyperglycemia during OGTT in impaired glucose tolerance // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* – 2008. – Vol. 68. – P. 716–723.
37. Xu J., Yang W., Deng Q. et al. Flaxseed oil and  $\alpha$ -lipoic acid combination reduces atherosclerosis risk factors in rats fed a high-fat diet // *Lipids in Health and Disease.* – 2012. – Vol. 11. – P. 148.
38. Yi X., Maeda N. Lipoic acid prevents the increase in atherosclerosis induced by diabetes in apolipoprotein E-deficient mice fed high-fat/low-cholesterol diet // *Diabetes.* – 2006. – Vol. 55. – P. 2238–2244.
39. Yi X., Xu L., Hiller S. et al. Reduced alpha-lipoic acid synthase gene expression exacerbates atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol. 223, suppl. 1. – P. 137–143.
40. Ying Z., Kampfrath T., Sun Q. et al. Evidence that  $\alpha$ -lipoic acid inhibits NF- $\kappa$ B activation independent of its antioxidant function // *Inflamm. Res.* – 2011. – Vol. 60. – P. 219–225.
41. Zhang Y., Han P., Wu N. et al. Amelioration of lipid abnormalities by  $\alpha$ -lipoic acid through antioxidative and anti-inflammatory effects // *Obesity (Silver Spring).* – 2011. – Vol. 19. – P. 1647–1653.
42. Zulkhairi A., Zaiton Z., Jamaluddin M. et al. Alpha lipoic acid possess dual antioxidant and lipid lowering properties in atherosclerotic-induced New Zealand White rabbit // *Biomed. Pharmacother.* – 2008. – Vol. 62, suppl. 10. – P. 716–722.

## Вплив комбінованої терапії із застосуванням альфа-ліпоєвої кислоти на показники ураження судин у хворих на ішемічну хворобу серця

Л. В. Журавльова, Н. А. Лопіна

Харківський національний медичний університет

**Мета роботи** – здійснити порівняльну оцінку каротидно-феморальної швидкості поширення пульсової хвилі (КФШППХ) і товщини комплексу інтима – медія (ТІМ) загальної сонної артерії (ЗСА) у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) до лікування і через 3 місяці комбінованої терапії з додаванням альфа-ліпоєвої кислоти (АЛК).

**Матеріали і методи.** Обстежено 131 пацієнта з ІХС (89 чоловіків, 42 жінки), середній вік – (59,6 ± 9,1) року. Контрольну групу становили 20 практично здорових добровольців відповідної статі і віку. Залежно від наявності ЦД 2 типу хворих на ІХС розподілили на дві групи: перша група (n = 70) – із супутнім ЦД 2 типу, друга група (n = 61) – без супутнього ЦД 2 типу. В усіх пацієнтів для верифікації діагнозу ІХС проводили коронарографію. Усіх пацієнтів залежно від характеру терапії розподілили на дві підгрупи: стандартна терапія і комбінована терапія. В усіх пацієнтів вимірювали КФШППХ за допомогою реографії, а також виконували ультразвукову доплерографію сонних артерій до лікування і через 3 місяці терапії.

**Результати та обговорення.** У пацієнтів з ІХС порівняно з групою контролю статистично значуще підвищена КФШППХ ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів першої групи порівняно з другою групою КФШППХ також статистично значуще підвищена ( $(12,29 \pm 2,10)$  порівняно з  $(11,02 \pm 2,15)$  м/с;  $p = 0,0009$ ). У пацієнтів першої групи ТІМ ЗСА статистично значуще більша порівняно з групою контролю ( $(1,22 \pm 0,10)$  порівняно з  $(0,89 \pm 0,06)$  мм;  $p = 0,00001$ ), у пацієнтів другої групи ТІМ ЗСА також статистично значуще більша порівняно з групою контролю ( $(1,11 \pm 0,15)$  порівняно з  $(0,89 \pm 0,06)$  мм;  $p = 0,00001$ ). Крім того, у пацієнтів першої групи ТІМ ЗСА статистично значуще більша порівняно з пацієнтами другої групи ( $(1,22 \pm 0,10)$  і  $(1,11 \pm 0,15)$  мм відповідно;  $p = 0,00001$ ). У пацієнтів першої групи через 3 місяці стандартної терапії відзначено статистично незначуще зниження КФШППХ ( $(10,60 \pm 2,26)$  порівняно з  $(10,23 \pm 2,16)$  м/с;  $p > 0,05$ ) і ТІМ ЗСА ( $(1,11 \pm 0,07)$  порівняно з  $(1,07 \pm 0,07)$  мм;  $p > 0,05$ ). У пацієнтів другої групи через 3 місяці стандартної терапії відзначено незначуще зниження КФШППХ ( $(9,85 \pm 2,10)$  порівняно з  $(9,49 \pm 2,10)$  м/с) і ТІМ ЗСА ( $(1,07 \pm 0,10)$  мм порівняно з  $(1,05 \pm 0,10)$  мм;  $p > 0,05$ ), проте різниця була статистично незначущою ( $p > 0,05$ ). У пацієнтів першої групи через 3 місяці комбінованої терапії відзначено статистично незначуще зниження КФШППХ ( $(12,64 \pm 1,87)$  порівняно з  $(12,12 \pm 1,88)$  м/с;  $p > 0,05$ ) і статистично значуще зменшення ТІМ ЗСА ( $(1,24 \pm 0,08)$  порівняно з  $(1,21 \pm 0,09)$  мм;  $p = 0,0302$ ). У пацієнтів другої групи через 3 місяці комбінованої терапії відзначено статистично незначуще зниження КФШППХ ( $(11,37 \pm 2,10)$  порівняно з  $(10,83 \pm 2,07)$  м/с;  $p > 0,05$ ), а також зменшення ТІМ ЗСА ( $(1,11 \pm 0,14)$  порівняно з  $(1,08 \pm 0,14)$  мм;  $p > 0,05$ ).

**Висновки.** У пацієнтів з ІХС та супутнім ЦД 2 типу на відміну від хворих без ЦД додавання до рекомендованої терапії АЛК упродовж 3 місяців асоціювалося зі зменшенням ТІМ ЗСА. Додавання АЛК до рекомендованої терапії в пацієнтів з ІХС упродовж 3 місяців асоціювалося зі зменшенням ТІМ ЗСА і зниженням КФШППХ.

**Ключові слова:** каротидно-феморальна швидкість поширення пульсової хвилі, артеріальна жорсткість, товщина комплексу інтима—медія загальної сонної артерії, атеросклероз коронарних судин, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, альфа-ліпоева кислота.

## Effect of combination therapy with alpha-lipoic acid on the arterial lesion in patients with coronary artery disease

L. V. Zhuravlyova, N. A. Lopina

Kharkiv National Medical University

**The aim** — to evaluate the carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) and the intima media thickness of the common carotid artery (TIM CCA) 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 (89 men, 42 women), mean age of  $59.6 \pm 9.11$  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 nature of the therapy were divided into 2 subgroups — subgroup IA (standard therapy) and the subgroup IB (combined therapy). Also cfPWV and TIM CCA were assessed before treatment and after 3 month of treatment.

**Results and discussion.** The study demonstrated that in patients with CAD, the values of cfPWV were significantly increased in comparison with the control group ( $p < 0.05$ ). In the 1st group patients, in comparison with the 2nd group, the values of cfPWV ( $12.29 \pm 2.10$  m/s vs  $11.02 \pm 2.15$  m/s,  $p = 0.0009$ ) were significantly increased. In the 1st group of patients TIM CCA was significantly higher in comparison with the control ( $1.22 \pm 0.10$  mm vs  $0.89 \pm 0.06$  mm,  $p = 0.00001$ ), in the 2nd group patients also TIM CCA was significantly higher in comparison with the control group ( $1.11 \pm 0.15$  mm vs  $0.89 \pm 0.06$  mm,  $p = 0.00001$ ). In addition, in the 1st group patients TIM CCA was significantly higher in comparison with patients of the 2nd group ( $1.22 \pm 0.10$  mm vs  $1.11 \pm 0.15$  mm,  $p = 0.00001$ ). In the 1st group patients of standard therapy, after 3 months of treatment, an unreliable decrease cfPWV ( $10.60 \pm 2.26$  m/s vs  $10.23 \pm 2.16$  m/s,  $p > 0.05$ ) and TIM CCA ( $1.11 \pm 0.07$  mm vs  $1.07 \pm 0.07$  mm,  $p > 0.05$ ). In the 2nd group patients of standard therapy, after 3 months of treatment, there was a slight decrease cfPWV ( $9.85 \pm 2.10$  m/s vs  $9.49 \pm 2.10$  m/s), TIM CCA ( $1.07 \pm 0.10$  mm vs  $1.05 \pm 0.10$  mm,  $p > 0.05$ ), but there was no significant difference ( $p > 0.05$ ). In the 1st group patients of combined therapy, after 3 months of treatment, an unreliable decrease in the value of cfPWV was noted ( $12.64 \pm 1.87$  m/s vs  $12.12 \pm 1.88$  m/s,  $p > 0.05$ ), a significant decrease TIM CCA ( $1.24 \pm 0.08$  mm vs  $1.21 \pm 0.09$  mm,  $p = 0.0302$ ). In the 2nd group patients of combined therapy, after 3 months of treatment, an unreliable decrease cfPWV was noted ( $11.37 \pm 2.10$  m/s vs  $10.83 \pm 2.07$  m/s,  $p > 0.05$ ), and TIM CCA ( $1.11 \pm 0.14$  mm vs  $1.08 \pm 0.14$  mm,  $p > 0.05$ ).

**Conclusions.** For patients with CAD accompanied with T2DM, opposite to patients without T2DM, the addition of ALA to recommended therapy during 3 months was associated with decrease of TIM CCA. Addition of ALA to therapy for patients with CAD during 3 months was associated with decrease of TIM CCA as well as cfPWV.

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