

## **ВИКОРИСТАННЯ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА БЕЗ НЬОГО**

Журавльова Л.В., Лопіна Н.А.

*Харківський національний медичний університет*

### **Резюме**

**Використання альфа-ліпоєвої кислоти в лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім цукровим діабетом 2 типу та без нього**

Журавльова Л.В., Лопіна Н.А.

**Мета дослідження** - оцінити показники артеріальної жорсткості, товщину інтима-медіа сонної артерії у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) залежно від наявності цукрового діабету (ЦД) 2-го типу в процесі проведеної стандартної та комбінованої терапії з додаванням альфа-ліпоєвої кислоти (АЛК).

**Матеріали і методи:** обстежено 131 пацієнта з ІХС. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Залежно від наявності ЦД 2-го типу хворі ІХС були розподілені на 2 групи: 1-а група (n = 70) - хворі з супутнім ЦД 2-го типу, 2-а група (n = 61) - хворі на ІХС без супутнього ЦД 2-го типу. Всі пацієнти в залежності від характеру проведеної терапії були розділені на 2 підгрупи - підгрупа ІА (стандартної терапії) і підгрупа ІВ (комбінованої терапії). Усім пацієнтам проводилося вимірювання кфШРПХ за допомогою реографії, а також ультразвукова доплерографія сонних артерій до терапії і через 12 тижнів терапії.

**Результати.** У пацієнтів з ІХС в порівнянні з групою контролю були достовірно підвищені значення кфШРПХ. У пацієнтів 1-ої групи, у порівнянні з 2-ю групою, були достовірно підвищені значення кфШРПХ ( $12,29 \pm 2,10$  м/с vs  $11,02 \pm 2,15$  м/с;  $p_{12} = 0,0009$ ). У пацієнтів 1-ої групи ТІМ ЗСА була достовірно вище в порівнянні з групою 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 була достовірно вищою в порівнянні з групою контролю ( $1,11 \pm 0,15$  мм vs  $0,89 \pm 0,06$  мм;  $p = 0,00001$ ). Крім того у пацієнтів 1-ї

групи ТІМ ЗСА була достовірно вищою в порівнянні з пацієнтами 2-ї групи ( $1,22 \pm 0,10$  мм vs  $1,11 \pm 0,15$  мм;  $p=0,00001$ ). У пацієнтів 1-ої групи стандартної терапії через 12 тижнів лікування було відзначено недостовірне зниження значення 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 було 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;  $p>0,05$ ), проте достовірною різниця не була ( $p>0,05$ ). У пацієнтів 1-ої групи комбінованої терапії через 12 тижнів лікування було відзначено недостовірне зниження значення кфШРПХ ( $12,64 \pm 1,87$  м/с vs  $12,12 \pm 1,88$  м/с;  $p>0,05$ ), достовірне 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 було відзначено недостовірне зниження значення кфШРПХ ( $11,37 \pm 2,10$  м/с vs  $10,83 \pm 2,07$  м/с;  $p>0,05$ ), а також ТІМ ЗСА ( $1,11 \pm 0,14$  мм vs  $1,08 \pm 0,14$  мм;  $p>0,05$ ).

**Висновки.** Залучення АЛК до стандартної терапії пацієнтів з ІХС із супутнім ЦД 2-го типу сприяє поліпшенню еластичності судинної стінки та зменшенню показника ТІМ ЗСА. Необхідне проведення подальших клінічних досліджень з більш тривалим терміном спостереження для уточнення ролі АЛК в зниженні резидуального кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з ІХС і ЦД 2 го типу.

**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-ліпоєва кислота.

## **Abstract**

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

Zhuravlyova L., Lopina N.

**The purpose of research** - 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: 1<sup>st</sup> group (n = 70) - patients with concomitant T2DM, 2<sup>nd</sup> 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 1<sup>st</sup> group patients, in comparison with the 2<sup>nd</sup> group, the values of cfPWV ( $12.29 \pm 2.10$  m/s vs  $11.02 \pm 2.15$  m/s,  $p_{12}=0.0009$ ) were significantly increased. In the 1<sup>st</sup> 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 2<sup>nd</sup> 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 1<sup>st</sup> group patients TIM CCA was significantly higher in comparison with patients of the 2<sup>nd</sup> group ( $1.22 \pm 0.10$  mm vs  $1.11 \pm 0.15$  mm,  $p=0.00001$ ). In the 1<sup>st</sup> group patients of standard therapy, after 12 weeks 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 2<sup>nd</sup> group patients of standard therapy, after 12 weeks 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 1<sup>st</sup> group patients of combined therapy, after 12 weeks 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 2<sup>nd</sup> group patients of combined therapy, after 12 weeks 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.** 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-femoral 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.

### **Актуальність дослідження**

В основі патогенезу серцево-судинних захворювань (ССЗ) лежить 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 та структурною перебудовою їх стінки із зміною співвідношення колаген/еластичні волокна, що призводить до посилення жорсткості артерій. Відомо, що жорсткість судинної стінки залежить від віку, рівня артеріального тиску (АТ), куріння, маси тіла, гіперхолестеринемії та інших факторів ризику [21]. Артеріальну жорсткість можна назвати інтегральним показником кардіоваскулярного ризику (КВР) [26]. На теперішній час класичним показником ригідності артеріальної стінки вважають швидкість розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ). У 2015 році каротидно-феморальна ШРПХ (кфШРПХ) визнана судинним біомаркером, який може бути використаний для стратифікації ризику [32,33,34].

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

Згідно з визначенням Міжнародної ініціативної групи, резидуальний КВР – це значний залишковий ризик макросудинних подій, а також мікросудинних ускладнень, який зберігається у більшості пацієнтів, не зважаючи на лікування згідно з діючими стандартами, в тому числі, досягнення цільових рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЦ), оптимальний контроль АТ і рівня глюкози в крові [15]. Мета-аналіз 14 досліджень за участі більше 90

тис. пацієнтів довів, що терапія статинами дозволяє знизити кардіоваскулярну смертність як у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, так і без нього. Однак, за даними субаналізу цього дослідження, в групі пацієнтів з ЦД 2-го типу ( $n = 18\ 686$ , середній термін спостереження 4,3 роки) резидуальний ризик розвитку макросудинних ускладнень перевищував такий у пацієнтів без супутнього ЦД [15].

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

АЛК є важливою ланкою системи АОЗ поряд із супероксиддисмутазою, каталазою, глутатіонпероксидазою, металозв'язуючими 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 являє собою рацемічну суміш R(+)- та S(-)-ізомерів. R(+)-ізомер діє як незамінний кофактор, в той час коли S(-)-ізомер перешкоджає його полімеризації для підсилення біодоступності. Саме R(+)-ізомером обумовлені основні терапевтичні ефекти АЛК: блокування активних форм кисню, відновлення інших ендогенних антиоксидантів (вітаміну Е, С, глутатіона), хелатування іонів двовалентних металів завдяки наявності в своїй структурі двох тіолових груп, репарація окислених білків, регуляція генної транскрипції, інгібування активації ядерного фактору каппа- $\beta$  - NF- $\kappa$ B. Перевагою АЛК, у порівнянні з іншими антиоксидантами, є наявність у неї амфіфільних властивостей, що сприяє широкому розповсюдженню речовини в організмі – і в клітинних мембранах, і в цитоплазмі. Експериментальні дослідження на тваринах

показали, що після введення АЛК у них відзначено зниження використання заліза, його внутрішньоклітинної концентрації, що сприяло зниженню ризику окислювального стресу, індукованого залізом. Антиоксидантні властивості АЛК, обумовлені наявністю двох тіолових груп в молекулі, а також спроможністю зв'язувати молекули радикалів і вільне залізо в тканинах (запобігаючи його участі в ПОЛ), на сьогодні добре вивчені [18].

Призначення АЛК обґрунтовано як в багаточисельних експериментальних роботах [19,28,35,37,38], так і деяких клінічних дослідженнях, як у хворих на ЦД [14,22,23,27], так і без нього, у тому числі, на ІХС [20,29], завдяки спроможності АЛК впливати на універсальні патогенетичні механізми прогресування атеросклерозу - зменшити оксидантний стрес, запалення, дисфункцію ендотелію, дисліпідемію, регулювати вуглеводний обмін [10,13,17,24,30,36,41]. Перспективним є вивчення впливу АЛК на процеси метаболізму, регуляцію вуглеводного і ліпідного обмінів, ендотеліальну дисфункцію та атеросклероз, та, як наслідок на основні складові компоненти КВР. На сьогодні недостатньо вивчено ефекти комбінованої терапії із додаванням АЛК на показники ураження судин – кфШРПХ та ТІМ ЗСА.

Метою нашої роботи було вивчення ефективності застосування АЛК у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2 типу або без нього за допомогою оцінки величин кфШРПХ і ТІМ ЗСА.

### **Матеріали і методи**

В кардіологічному відділенні КУОЗ «Обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова було обстежено 131 пацієнта (42 жінки, 89 чоловіків), віком в середньому  $59,6 \pm 9,11$  років, яких послідовно госпіталізували протягом 2014-2015 рр. Контрольну групу склали 20 практично здорових добровольців зіставних із хворими за статтю і віком.

Верифікацію діагнозу ІХС, стабільна стенокардія напруження, проводили на основі даних клініко-анамнестичного та інструментального обстежень з використанням критеріїв, рекомендованих Українським товариством кардіологів (2007), Асоціацією кардіологів України (2011), рекомендаціями Робочої групи з проблем атеросклерозу і хронічних форм ІХС (2008) Асоціації кардіологів

України [7, 8]; діагноз ЦД 2-го типу визначали на підставі показників вуглеводного обміну (глікемічний профіль та гликозильований гемоглобін) [6,9,31].

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

КфШРПХ визначали за допомогою чотирьохканального реографа «РеоКом» [2,3,4]. Усім пацієнтам і особам контрольної групи проводили доплерографічне дослідження сонних артерій із вимірюванням ТІМ ЗСА, визначали ступінь стенозу (%) в зоні максимальної редукції діаметра досліджуємої 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 продольному перетині артерії. При цьому виконували трикратне вимірювання величини показника ТІМ, з кожного боку визначали середній показник, потім розраховували середній показник для правої та лівої ЗСА. Бляшкою вважалась фокальна структура, яка виступала в просвіт судини на 0,5 мм або на 50% більше величини ТІМ ділянок артерії, що розташовані поруч, або збільшення ТІМ ЗСА більше 1,3 мм.

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 в якості гіполіпідемічної терапії статини - розувастатин в дозі 20 мг 1 раз на день [7,8]. Пацієнти з ЦД 2-го типу отримували метформін в індивідуально підібраній дозі [31].

Залежно від наявності ЦД 2-го типу хворі на ІХС були розподілені на 2 групи: 1-а група – 70 (53,4 %) хворих з супутнім ЦД 2-го типу, 2-а група - 61 (46,6 %) хворих без ЦД 2-го типу.

У 19 (27 %) пацієнтів 1-ої групи та 15 (24,6 %) пацієнтів 2-ої були виявлені гемодинамічно незначущі стенози КА, у 51 (73 %) пацієнта 1-ої та 46 (75,4 %) пацієнтів 2-ої групи - гемодинамічно значущі стенози КА. Дифузне ураження КА виявлено у 42 (60 %) пацієнтів 1-ої і 8 (13,1%) пацієнтів 2-ої групи, відповідно, не виявлено - у 28 (40 %) пацієнтів 1-ої групи і 53 (86,9 %) пацієнтів 2-ої групи.

Залежно від особливостей ураження КА, пацієнтів обох груп (n=131) розподілили на дві підгрупи: 26 (20 %) пацієнтів з гемодинамічно незначущими стенозами КА та/або відсутністю дифузного ураження КА (підгрупа IA), яким призначили терапію відповідно з діючими рекомендаціями; 105 (80 %) пацієнтів з гемодинамічно значущими стенозами КА та/або дифузним ураженням КА (підгрупа IB), які отримували додатково АЛК 600 мг на добу впродовж перших 10 днів ін'єкційно, потім 600 мг на добу per os протягом 3-х місяців. Таким чином, АЛК призначалась більш важким пацієнтам, як з гемодинамічно значущими стенозами, так і з дифузним ураженням коронарних судин незалежно від наявності ЦД 2-го типу, тому що в основі атерогенезу у всіх пацієнтів є універсальні патогенетичні механізми розвитку – запалення, ендотеліальна дисфункція, оксидантний стрес, дисліпідемія, на які доведено, що впливає АЛК. Стандартну терапію отримували 12 пацієнтів 1-ої групи та 14 - 2-ої групи, 58 пацієнтів 1-ої групи та 47 пацієнтів 2-ої групи отримували комбіновану терапію з додаванням АЛК. При цьому використовувався вітчизняний препарат АЛК «Діаліпон» (Фармак).

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

Статистичне опрацювання результатів дослідження здійснювали за допомогою пакета програм Statistica ver. 10.0 for Windows и Exel 2010. Перевірка нормальності розподілу проводилась за допомогою критерія Вілкоксона, Колмогорова-Смирнова, Шапіро-Уїлкса. У випадку нормального розподілу використовувались методи параметричної статистики, при ненормальному розподілі дані оцінювались методами непараметричної статистики. Оцінку достовірності різниці між групами при нормальному розподілі проводили за допомогою t-критерія Ст'юдента, у випадку ненормального розподілу - за



допомогою U-критерія Манна – Уїтні. Статистично достовірною вважали різницю при  $p < 0,05$  [5].

### Результати дослідження

Пацієнти 1-ої та 2-ої групи були схожі за віком, стажем ІХС, статусом куріння, анамнезом попереднього прийому статинів, функціональним класом стабільної стенокардії. Але пацієнти 1-ої групи мали достовірно вищий ІМТ в порівнянні з пацієнтами 2-ої групи (табл.1.).

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на ІХС залежно від наявності супутнього ЦД 2-го типу і осіб контрольної групи

Показники	Контроль-на група (n = 20)	ІХС стабільна стенокардія напруження II-III ФК			Достовір- ність різниці
		1 група (n = 70)	2 група (n = 61)	Середнє значення по 1, 2 групам (n = 131)	
Вік (роки)	58,6 ± 9,44	60,8 ± 8,87	58,21 ± 9,26	59,6 ± 9,11	p <sub>12</sub> -НД
Жінки (кільк./%)	11 / 55	25 / 35,7	17 / 27,87	42 / 32,1	p <sub>12</sub> -НД
Чоловіки(кільк./%)	9 / 45	45 / 64,3	44 / 72,13	89 / 67,9	p <sub>12</sub> -НД
Анамнез ЦД (роки)	–	4,89 ± 6,03 Мода -0,0	–	–	
Анамнез ІХС (роки)	–	4,05 ± 4,47 Мода -1,0 Медіана -2,0	2,9 ± 4,26 Мода -0,1	3,56 ± 4,52 Мода -0,1	НД
Стенокардія напруження	–	8 / 11,42	12 / 19,7	20 / 15,3	p <sub>12</sub> -НД
- I ФК		19 / 27,14	18 / 29,5	37 / 28,2	p <sub>12</sub> -НД
- II ФК		43 / 61,44	31 / 50,8	74 / 56,5	p <sub>12</sub> -НД
- III ФК					

Індекс Кетле (кг/м <sup>2</sup> )	25,9 ± 3,5	30,87 ± 4,48 */**	29,1 ± 4,14 **	30,0 ± 4,4	*p <sub>12</sub> =0,02 **p <sub>1к</sub> =0,0026 **p <sub>2к</sub> =0,0023
Передожиріння	–	25/35,7	27/44,3	52/39,7	p <sub>12</sub> -НД
Ожиріння	–	41/58,6	25/41	66/50,4	p <sub>12</sub> =0,0465
- 1 ст.		33/47,1	21/34,4	54/41,2	p <sub>12</sub> -НД
- 2 ст.		5/7,1	4/ 6,6	9/6,9	p <sub>12</sub> -НД
- 3 ст.		3/4,3	–	3/2,3	
Статус куріння	–				
- Палить		10 /14,3	12 / 19,7	22 /16,8	p <sub>12</sub> -НД
- Не палить		48 / 68,6	35 / 57,4	83 /63,4	p <sub>12</sub> -НД
- В минулому		12 /17,1	14 / 22,9	26 / 19,8	p <sub>12</sub> -НД
Прийом статинів в анамнезі		24/34,3	20/32,8		p <sub>12</sub> -НД

Примітки: тут і далі - кількісні змінні представлені як M±SD. \* p < 0,05 в порівнянні з другою групою, \*\* p < 0,05 в порівнянні з контрольною групою.

У пацієнтів з ІХС, в порівнянні з групою контролю, були достовірно підвищені значення кфШРПХ (p<0,05; табл. 2). У пацієнтів 1-ої групи в порівнянні з 2-ою групою були достовірно підвищені значення кфШРПХ. У пацієнтів як 1-ої, так і 2-ої групи ТІМ ЗСА була достовірно вище у порівнянні з групою контролю, при чому у пацієнтів 1-ої групи величина цього показника була достовірно вище ніж у пацієнтів 2-ої групи (табл.2).

Табл.2. Величина кфШРПХ, ТІМ ЗСА у хворих на ІХС з супутнім ЦД 2-го типу та без нього та осіб контрольної групи

Показник	Групи		
	Контроль (n <sub>к</sub> =20)	1 група (n <sub>1</sub> =70)	2 група (n <sub>2</sub> =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####
-------------	-----------	-----------------	---------------

Примітки: - кількісні змінні представлені як M±SD. Різниця в порівнянні з величиною показника у пацієнтів 2-ої групи статистично значуща: \*p=0,0009; \*\*p=0,00001. Різниця в порівнянні з величиною показника у осіб контрольної групи статистично значима: # p=0,00001; ## p=0,00001; ###p=0,00001; ####p=0,00001.

Під час дослідження ми також оцінювали показники кфШРПХ та ТІМ ЗСА в залежності від режиму терапії. У пацієнтів 1-ої групи стандартної терапії через 12 тижнів лікування було відзначено недостовірне зниження значення кфШРПХ (10,60±2,26 м/с vs 10,23±2,16 м/с; p>0,05) та ТІМ ЗСА (1,11±0,07 мм vs 1,07±0,07 мм; p>0,05). У пацієнтів 2-ої групи стандартної терапії через 12 тижнів лікування спостерігалось незначне зниження кфШРПХ (9,85±2,10 м/с vs 9,49±2,10 м/с), ТІМ ЗСА (1,07±0,10 мм vs 1,05±0,10 мм; p>0,05), однак достовірною різниця не була (p>0,05). У пацієнтів 1-ої групи комбінованої терапії через 12 тижнів лікування було відзначено недостовірне зниження значення кфШРПХ (12,64±1,87 м/с vs 12,12±1,88 м/с; p>0,05), достовірне зниження ТІМ ЗСА (1,24±0,08 мм vs 1,21±0,09 мм; p=0,0302). У пацієнтів 2-ої групи комбіновано терапії через 12 тижнів лікування спостерігалось недостовірне зниження значення кфШРПХ (11,37±2,10 м/с vs 10,83±2,07 м/с; p>0,05), а також ТІМ ЗСА (1,11±0,14 мм vs 1,08±0,14 мм; p>0,05) (табл.3.).

Табл.3. Оцінка показників ураження судин у хворих на ІХС залежно від наявності ЦД 2-го типу і способу терапії до лікування та через 12 тижнів терапії

Групи	1 група стандартна терапія (n=12)	1 група комбінована терапія (n=58)	2 група стандартна терапія (n=14)	2 група комбінована терапія (n=47)
Показники кфШРПХ, м/с до терапії/ через 12 тижнів терапії	10,60±2,26	12,64±1,87	9,85±2,10	11,37±2,10
	10,23±2,16	12,12±1,88	9,49±2,10	10,83±2,07
ТІМ ЗСА, мм до терапії/ через 12 тижнів терапії	1,11±0,07	1,24±0,08	1,07±0,10	1,11±0,14
	1,07±0,07	1,21±0,09*	1,05±0,10	1,08±0,14

Примітки: різниця в порівнянні з величиною показника у пацієнтів 1-ої групи комбіновано терапії до лікування статистично достовірна: \*p=0,0302.

Також нами оцінювались режими терапії, що запропонована, – стандартна (підгрупа IA (n=26)) та комбінована (підгрупа IB (n=105)) терапія. У підгрупі стандартної терапії через 12 тижнів лікування було відзначено незначне зменшення значення кфШРПХ, зменшення ТІМ ЗСА, однак різниця достовірною не була. У підгрупі комбінованої терапії через 12 тижнів лікування було відзначено достовірне уповільнення кфШРПХ ( $12,10 \pm 2,05$  м/с vs  $11,55 \pm 2,06$  м/с;  $p=0,0269$ ), зменшення ТІМ ЗСА ( $1,18 \pm 0,13$  мм vs  $1,15 \pm 0,13$  мм;  $p=0,048$ ) (табл.4.).

Табл.4. Оцінка показників ураження судин у хворих на ІХС до лікування та через 12 тижнів терапії

Показники	Групи	
	підгрупа IA (n=26)	підгрупа IB (n=105)
кфШРПХ, м/с до терапії/ через 12 тижнів терапії	$10,20 \pm 2,15$	$12,10 \pm 2,05$
	$9,83 \pm 2,12$	$11,55 \pm 2,06^*$
ТІМ ЗСА, мм до терапії/ через 12 тижнів терапії	$1,09 \pm 0,09$	$1,18 \pm 0,13$
	$1,06 \pm 0,09$	$1,15 \pm 0,13^{**}$

Примітки: різниця в порівнянні з величиною показника до терапії статистично значимо: \*  $p=0,0269$ ; \*\*  $p=0,048$ .

У численних роботах по вивченню ефективності АЛК було продемонстровано її сприятливий вплив на дисфункцію ендотелію, оксидантний стрес, ліпідний, вуглеводний обмін, але безпосередніх досліджень по вивченню впливу АЛК на показники жорсткості судин, в тому числі кфШРПХ, а також на ТІМ ЗСА, не проводилось. Існують експериментальні дані, які підтверджують спроможність АЛК уповільнити розвиток атеросклерозу в експериментальних моделях – зменшити площу стенозів КА як після перорального вживання АЛК, так і після попередньої обробки стенту за допомогою АЛК. Необхідне проведення подальших клінічних досліджень з вивчення впливу АЛК на показник жорсткості судин еластичного типу – кфШРПХ як інтегрального маркера КВР.

### **Висновки.**

Отримані результати свідчать про позитивний вплив стандартної та комбінованої терапії на показники ураження судин:

1. У пацієнтів 1-ої групи стандартної терапії через 12 тижнів лікування було відзначене недостовірне зниження значення кфШРПХ і ТІМ ЗСА. У пацієнтів 2-ої групи стандартної терапії через 12 тижнів лікування було відзначено незначне зниження кфШРПХ, ТІМ ЗСА. У пацієнтів 1-ої групи комбінованої терапії через 12 тижнів лікування було відзначене недостовірне зниження значення кфШРПХ, достовірне зниження ТІМ ЗСА. У пацієнтів 2-ої групи комбінованої терапії через 12 тижнів лікування було відзначено недостовірне зниження значення кфШРПХ, а також ТІМ ЗСА.
2. У підгрупі стандартної терапії через 12 тижнів лікування було відзначене незначне зменшення значення кфШРПХ, зменшення ТІМ ЗСА. В підгрупі комбінованої терапії через 12 тижнів лікування було відзначено достовірне зменшення кфШРПХ і ТІМ ЗСА.
3. Препарат АЛК («Діаліпон», Фармак) не проявляв побічної дії, добре переносився хворими.

Застосування в схемах комбінованої терапії АЛК сприяє уповільненню прогресування атеросклеротичного процесу, покращенню еластичності судинної стінки, однак необхідне проведення подальших клінічних досліджень з більш тривалим терміном спостереження для уточнення ролі АЛК у зниженні резидуального КВР у пацієнтів з ІХС, у тому числі з супутнім ЦД 2-го типу.

### **Список літератури**

1. Бідучак А.С. Епідеміологічні особливості хвороб системи кровообігу в Україні й Чернівецькій області / А.С. Бідучак, І.Д. Шкробанець, С.І. Леонець // Буковинський медичний вісник. – Том 17. – № 3 (67). – ч. 2. – 2013. – С. 100–103.
2. Журавлєва Л.В. Значение каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны в прогнозировании атеросклеротического поражения венечных сосудов в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа /Л.В. Журавлєва, Н.А. Лопина // Український кардіологічний журнал.–2017. – № 1. – С.43–50.

3. Журавлева Л. В. Методика измерения каротидно-феморальной, аортально-феморальной скорости распространения пульсовой волны с помощью реографии / Л. В. Журавлева, Н.А. Лопина, И.В. Кузнецов, Т.И. Ермоленко, А.В. Печенин, В. Г. Сергеев, Д. Е. Волков, Д. А. Лопин // Ліки України. – 2016г. – № 10 – С.22 –32.
4. Журавлєва Л.В. Сравнительная оценка измерения скорости распространения пульсовой волны с помощью реографии и ультразвуковой доплерографии / Л.В. Журавлєва, Н.А. Лопина, И.В. Кузнецов, Т.И. Ермоленко, А.В. Печенин, В.Г. Сергеев, Д.Е. Волков, Д.А. Лопин // Серце і судини. –2016. – № 4.
5. Москаленко В.Ф., Гульчій О.П., Голубчиков М.В., Лєдошук БО., Лєхан В.М., Огнєв В.А. Литвинова Л.О.. Максименко О.П., Тонковид О.Б./ За загальною редакцією члена-кореспондента АМН України, професора В.Ф. Москаленка / Біостатистика. –К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.
6. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC / Российский кардиологический журнал. – № 3 – (107). – 2014. – С. 6–70.
7. Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. –2016. –К. – 177 с.
8. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Стабільна ішемічна хвороба серця / Наказ МОЗ України від 02.03.2016 № 152. – 61 с.
9. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ №1118 від 21.12.2012 р.). –с.115.
- 10.Chang J.W. Effects of alpha-lipoic acid on the plasma levels of asymmetric dimethylarginine in diabetic end-stage renal disease patients on hemodialysis: a pilot study / J.W. Chang, E.K. Lee, T.H. Kim et al. // American Journal of Nephrology. – 2007. – Vol.27. – P.70–74.
- 11.Dworacka M. Alpha-lipoic acid modifies circulating angiogenic factors in patients with type 2 diabetes mellitus / Dworacka M., Iskakova S., Krzyżagórska E.,

- Wesołowska A., Kurmambayev Y., Dworacki G.// *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2015. –107, Suppl.2. – P.273–279.
- 12.Gianturco V. Impact of therapy with alpha-lipoic acid (ALA) on the oxidative stress in the controlled NIDDM: a possible preventive way against the organ dysfunction? / V. Gianturco, A. Bellomo et al. // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. – 2009. – Vol. 49, Suppl.1. – P.129–133.
- 13.Harding S.V. Evidence for using alpha-lipoic acid in reducing lipoprotein and inflammatory related atherosclerotic risk / S.V. Harding, T.C. Rideout, P.J. Jones // *Journal of Dietary Supplements*. – 2012. – Vol.9, Suppl.2. – P.116–127.
- 14.Heinisch B.B. Alpha-lipoic acid improves vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes: a placebo-controlled randomized trial / B.B. Heinisch, M. Francesconi, F. Mittermayer et al. // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2010. – Vol.40. – P.148–154.
- 15.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. – E1495–E1495.
- 16.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.
- 17.Kim H.S. Alpha-lipoic acid inhibits matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting NF-kappaB transcriptional activity / H.S. Kim, H.J. Kim, K.G. Park, et al. // *Experimental and Molecular Medicine*. – 2007. – Vol. 39. – P.106–113.
- 18.Liao Y.F. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes and arterial diseases characterized by endothelial function and endothelial progenitor cell / Liao Y.F., Feng Y., Chen L.L., Zeng T.S., Yu F., Hu L.J.//*J Diabetes Complications*. – 2014. – Vol. 28, Suppl.2. –P.214–218.
- 19.Lim S.Y. The effect of alpha lipoic acid in a porcine in-stent restenosis model / S.Y. Lim, E.H. Bae et al. // *Journal of Cardiology*. – 2009. – Vol.54, Issue 3. – P. 375–385.

20. McMackin C.J. Effect of Combined Treatment with Alpha Lipoic Acid and Acetyl-L-Carnitine on Vascular Function and Blood Pressure in Coronary Artery Disease Patients / C.J. McMackin, M.E. Widlansky, N.M. Hamburg, A.L. Huang, S. Weller et al. // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2007. – Vol.9, Suppl.4. – P.249–255.
21. Mitchell G.F. Arterial stiffness and cardiovascular events: The Framingham Heart Study / G.F. Mitchell, Sh-J. Hwang, R.S. Vasan // *Circulation*. – 2010. – Vol.121. – Vol.4. – P. 505–11.
22. Mittermayer F. Treatment with alpha-lipoic acid reduces asymmetric dimethylarginine in patients with type 2 diabetes mellitus / F. Mittermayer, J. Pleiner, M. Francesconi, M. Wolzt // *Translational Research*. – 2010. – Vol.155. – P. 6–9.
23. Morcos M. Effect of alpha-lipoic acid on the progression of endothelial cell damage and albuminuria in patients with diabetes mellitus: an exploratory study / M. Morcos, V. Borcea, B. Isermann, S. Gehrke et al. // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2001. – Vol.52. – P.175–183.
24. Moreau R. Lipoic acid improves hypertriglyceridemia by stimulating triacylglycerol clearance and downregulating liver triacylglycerol secretion / R. Moreau et al. // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2009. – Vol. 485, Suppl.1. – P. 63–71
25. Park S. Physiological effect and therapeutic application of alpha lipoic acid / Park S., Karunakaran U., Jeoung N.H., Jeon J.H., Lee I.K // *Current Medicinal Chemistry*. 2014. – Vol.21, Suppl.32. – P.3636–3645.
26. 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.
27. Scaramuzza A. Alpha-Lipoic Acid and Antioxidant Diet Help to Improve Endothelial Dysfunction in Adolescents with Type 1 Diabetes: A Pilot Trial / Scaramuzza A., Giani E., Redaelli F., Ungheri S., Macedoni M., Giudici V., Bosetti A., Ferrari M., Zuccotti G.V. // *Journal of Diabetes Research*. – 2015. Epub 2015 Jun 16.



- 28.Sena C. M. Effects of alpha-lipoic acid on endothelial function in aged diabetic and high-fat fed rats / C. M. Sena, E. Nunes, T. Louro, T. Proença, et al. //British Journal of Pharmacology. –2008. – Vol.153. – P.894–906.
- 29.Skibska B. The protective effect of lipoic acid on selected cardiovascular diseases caused by age-related oxidative stress / B. Skibska, A. Goraca // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. –2015. – 313021. doi: 10.1155/2015/313021. Epub 2015 Apr 8.
- 30.Sola S. 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 / S. Sola, M.Q.Mir, F.A. Cheema, N. Khan-Merchant, R.G.Menon, S. Parthasarathy, B.V. Khan // Circulation. – 2005. – Vol.111. – P.343–348.
- 31.Standards of medical care in diabetes — 2016. American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39, Suppl. 1. – S.1–S.109.
- 32.Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, 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.Van Bortel L. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / L. Van Bortel et al. // European Heart Journal. – 2006. – Vol.27, Suppl.21. –P.2588–2605.
- 34.Van Bortel L.M. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P. et al. // Journal of Hypertension. – 2012. – Vol.30, Suppl.3. – P. 445– 448.
- 35.Wollin S.D. 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 / S.D. Wollin, Y. Wang, S. Kubow, P.J. Jones // The Journal of Nutritional Biochemistry. – 2004. – Vol.15, Suppl.7. – P.402–410.
- 36.Xiang G. D. The antioxidant alpha-lipoic acid improves endothelial dysfunction induced by acute hyperglycemia during OGTT in impaired glucose tolerance / G. D.

- Xiang, H. L. Sun, L. S. Zhao et al. // "Clinical Endocrinology (Oxford). – 2008. – Vol.68. – P.716–723.
- 37.Xu J. Flaxseed oil and  $\alpha$ -lipoic acid combination reduces atherosclerosis risk factors in rats fed a high-fat diet / J. Xu, W. Yang, Q. Deng et al. // Lipids in Health and Disease. – 2012. – Vol.11. P.148.
- 38.Yi X. Lipoic acid prevents the increase in atherosclerosis induced by diabetes in apolipoprotein E-deficient mice fed high-fat/low-cholesterol diet / X. Yi, N. Maeda // Diabetes. – 2006. – Vol.55. – P. 2238–2244.
- 39.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.
- 40.Ying Z. Evidence that  $\alpha$ -lipoic acid inhibits NF $\kappa$ -B activation independent of its antioxidant function / Z. Ying, T. Kampfrath, Q. Sun, S. Parthasarathy, S. Rajagopalan // Inflammation Research. – 2011. – Vol. 60. –P. 219–225.
- 41.Zhang Y. Amelioration of lipid abnormalities by  $\alpha$ -lipoic acid through antioxidative and anti-inflammatory effects / Y. Zhang., P. Han, N. Wu et al. // Obesity (Silver Spring). – 2011. – Vol.19. – P.1647–1653.