

**О. В. Белан, И. П. Кайдашев**  
**ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПИОГЛИТАЗОНОМ НА КЛИНИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ**  
**ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ**  
**БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

*Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия»*

**ВПЛИВ ТРИВАЛОЇ ТЕРАПІЇ ПІОГЛІТАЗОНОМ НА КЛІНІЧНИЙ СТАН**  
**ПАЦІЄНТІВ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ В ПОЄДНАННІ З**  
**ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

**О. В. Белан, И. П. Кайдашев**

*Резюме*

Сьогодні особливо актуально стоїть питання пошуку терапевтичних засобів і комплексного вивчення їх впливу на основні патогенетичні механізми бронхіальної астми (БА) та ішемічної хвороби серця (ІХС).

*Мета дослідження* — оцінка клінічної ефективності тривалого прийому піоглітазону в комплексній терапії хворих, які страждають на бронхіальну астму в поєднанні з ІХС.

*Матеріали і методи.* В клінічне дослідження включено 50 осіб у віці 40–75 років з БА в поєднанні з ІХС. Пацієнти були рандомізовані і розділені на основну групу (n = 25) і групу порівняння (n = 25). В комплексну терапію основної групи був включений піоглітазон в дозі 15 мг 1 раз на день вранці (Піоглар, Ранбакс, Індія). Повторне обстеження виконувалося через 6 місяців.

*Результати.* У пацієнтів, які отримували піоглітазон, відзначено достовірне зниження частоти дихальних рухів в 1,04 рази (p < 0,01), рівнів систолічного артеріального тиску в 1,05 рази (p < 0,001) і діастолічного артеріального тиску в 1,06 рази (p < 0,001), показників артеріальної гіпертензії 1 ступеня (p < 0,05) за рахунок достовірного підвищення частоти показників нормального рівня артеріального тиску (p < 0,05). У пацієнтів, які приймали піоглітазон, також відзначено поліпшення функції зовнішнього дихання по підвищенню показників ОФВ<sub>1</sub> в 0,92 рази (p < 0,01) і ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ в 0,94 рази (p < 0,05), підвищення толерантності до фізичних навантажень і достовірне зниження II функціонального класу (ФК) стенокардії (p < 0,05) за рахунок достовірного підвищення показників частоти I ФК стенокардії (p < 0,05), скоротилася кількість скарг, знизилась вираженість симптомів і покращилась якість життя пацієнтів.

*Висновок.* Тривалий прийом піоглітазону при БА в поєднанні з ІХС дозволяє підвищити клінічну ефективність стандартної терапії, зменшити клінічні прояви, поліпшити контроль захворювання, толерантність до фізичного навантаження і якість життя пацієнтів. Отримані дані свідчать про можливість подальшого вивчення механізмів дії піоглітазону при лікуванні хворих на БА на фоні ІХС.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, ішемічна хвороба серця, лікування, піоглітазон.

**Укр. пульмонол. журнал. 2017, № 3, С.43–48.**

*Белан Оксана Васильевна*

*Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия»*

*Кафедра внутренней медицины № 3 с фтизиатрией*

*Аспирант*

*г. Полтава, ул. Шевченко, 23, 36011.*

*Тел.: +380532270539, факс.: +380532270539, oksana.byelan@gmail.com*

**INFLUENCE OF LONG-TERM THERAPY WITH PIOGLITAZONE ON THE**  
**CLINICAL CONDITION OF ASTHMA PATIENTS WITH CONCOMITANT**  
**ISCHEMIC HEART DISEASE**

**O. V. Byelan, I. P. Kaidashev**

*Abstract*

At present, the search for therapeutic agents and comprehensive study of their impact on the major pathogenesis mechanisms in asthma (A) and ischemic heart disease (IHD) is particularly relevant.

*The aim of the present study was to evaluate the clinical efficacy of long-term use of pioglitazone in the treatment of patients with A and concomitant IHD.*

*Materials and methods.* 50 asthma patients aged 40–75 years with IHD were included in the clinical study. Patients were randomized and divided into the study group (n = 25) and the control group (n = 25). The maintenance therapy of the main study group included pioglitazone 15 mg once daily in the morning (Pioglar, Ranbaxy, India). Re-examination was carried out in 6 months.

*Results.* In patients treated with pioglitazone there was registered a significant decrease in respiratory rate by 1,04 times (p < 0,01), levels of systolic (by 1,05 times (p < 0,001)) and diastolic (by 1,06 times (p < 0,001)) blood pressure and 1<sup>st</sup> degree arterial hypertension indicators (p < 0,05) due to the increase of the frequency of normal blood pressure (p < 0,05). In patients taking pioglitazone, there was also an improvement of lung function (FEV<sub>1</sub> increased by 0,92 times (p < 0,01) and FFV<sub>1</sub>/FVC — by 0,94 times (p < 0,05)) and exercise tolerance, as well as a significant reduction of FC II angina pectoris rate (p < 0,05) and increase in the frequency of FC I angina pectoris rate (p < 0,05). In patients of main group the number of complaints reduced, the severity of symptoms decreased, and quality of life improved.

*Conclusion.* The use of pioglitazone in A/IHD patients can improve the clinical effectiveness of standard therapy, reduce clinical symptoms, enhance disease control, exercise tolerance and quality of life of the patients. The findings suggest the possibility for further study of the mechanisms of pioglitazone action in the treatment of patients with A and concomitant IHD.

**Key words:** asthma, ischemic heart disease, treatment, pioglitazone.

**Ukr. Pulmonol. J. 2017; 3:43–48.**

*Oksana V. Byelan*

*Higher State Educational Institution of Ukraine*

*“Ukrainian Medical Stomatological Academy”*

*Department of Internal Medicine № 3 with phthisiology*

*Graduate student*

*23, Shevchenko str., 36011, Poltava, Ukraine*

*Tel.: +380532270539, fax.: +380532270539, oksana.byelan@gmail.com*

Бронхиальная астма (БА) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются глобальными проблемами современной медицины. Сочетание БА и ИБС представляет собой совокупность многоступенчатых патогенетических процессов, среди которых сложно выделить ведущий фактор. Ранее нами и другими авторами было показано, что воспаление и эндотелиальная дисфункция являются основными факторами риска, приводящими к развитию и прогрессированию БА при ИБС [1, 2].

Поэтому особенно актуально стоит вопрос о комплексном влиянии терапевтических средств на данные факторы риска при БА в сочетании с ИБС.

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются базисной противовоспалительной терапией БА, вместе с тем тиазолидиндионы стали привлекать все большее внимание при выборе препаратов для лечения легочных и сердечно-сосудистых заболеваний [3, 4]. Пиоглітазон, представитель данного класса препаратов, являясь агонистом ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом-гамма (PPAR $\gamma$ ), конт-

ролирует уровень глюкозы, метаболизм липидов и развитие воспаления [5]. Клинические данные свидетельствуют об участии пиоглиитазона в ингибировании воспаления путем подавления продукции провоспалительных цитокинов макрофагами, эпителиоцитами и эозинофилами в дыхательных путях [6]. Пиоглиитазон проявляет антиатеросклеротическое действие, подавляя хоуминг моноцитов, образование пенистых клеток и уменьшая нестабильность атеросклеротической бляшки. Поэтому изучение клинической эффективности пиоглиитазона относится к приоритетным задачам современной терапии больных с БА в сочетании с ИБС.

Целью данного исследования стала оценка клинической эффективности длительного приема пиоглиитазона в комплексной терапии больных, страдающих БА в сочетании с ИБС.

### Материалы и методы

В клиническом исследовании принимали участие 50 человек в возрасте 40–75 лет, которые страдали БА в сочетании с ИБС. Протокол исследования одобрен комиссией по биоэтике Украинской медицинской стоматологической академии. Обязательным условием включения пациента в исследование являлось подписание информированного согласия на участие.

Критерии включения: наличие БА различной степени тяжести в период ремиссии, ИБС со стабильной стенокардией напряжения. Критерии исключения: наличие в анамнезе хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), клинически значимых нарушений ритма и проводимости, инфаркта миокарда (ИМ), интервенционного вмешательства, злокачественной артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (СН) III–IV функционального класса (ФК), острого нарушения мозгового кровообращения в остром и подостром периодах, сахарного диабета (СД), повышения уровня трансаминаз в 3 и более раз, отеков любой этиологии, системных заболеваний соединительной ткани, онкологических и онкогематологических заболеваний, тяжелых инфекционных заболеваний, наличие гиперчувствительности к пиоглиитазону, неспособность выполнить протокол спирометрического исследования.

Диагноз БА устанавливали в соответствии с критериями Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA, пересмотра 2009–2014 г.) [7]. ИБС диагностировали у пациентов по наличию стенокардии напряжения I–IV ФК в соответствии с критериями классификации Канадской ассоциации кардиологов и явлений недостаточности кровообращения согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА).

На этапе скрининга проведены стандартные исследования для верификации диагнозов БА и ИБС, включая сбор демографических, анамнестических, клинических и аллергологических данных. Измеряли антропометрические показатели — рост, вес, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) (кг/м<sup>2</sup>).

Всем пациентам до включения в клиническое исследование было назначено общепринятое лечение, а после скринингового обследования — назначен прием стандартной медикаментозной терапии: ИГКС в низких, сред-

них или высоких дозах в зависимости от тяжести течения БА в комбинации с ингаляционными  $\beta_2$ -агонистами длительного действия, амлодипин 5 мг 1 раз в день, аторвастатин 10 мг 1 раз в день, ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз в день, изосорбида динитрат 20 мг 2 раза в день. Часть пациентов получала дополнительно ряд следующих препаратов по показаниям более 1 месяца до включения: антилейкотриены — 2 человека (монтелукаст 10 мг 1 раз в сутки), 28 человек — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл 5 мг 1 раз в сутки). Назначенное лечение пациенты принимали в течение месяца до достижения стабильных показателей для включения в исследование.

В первый день исследования у всех пациентов были взяты образцы крови и проведено клиническое обследование. Включенные в исследование пациенты были рандомизированы (по полу, возрасту и степени тяжести клинических проявлений БА и ИБС) и разделены на основную группу (n = 25) и группу сравнения (n = 25). В комплексную терапию основной группы был включен пиоглиитазон в дозе 15 мг 1 раз в день утром (Пиоглар, Ранбакси, Индия). Пациенты группы сравнения продолжали получать только стандартный комплекс медикаментозной терапии. Повторное обследование выполнялось через 6 месяцев.

Функцию внешнего дыхания (ФВД) исследовали с помощью спирометрии с бронходилатационным тестом (сальбутамол) в соответствии с критериями ATS и ERS по стандартному протоколу на аппарате спирограф Кардиоплюс (Украина).

У пациентов оценивали показатели электрокардиограммы (ЭКГ), артериальное давление (АД) — систолическое и диастолическое (САД и ДАД), частоту сердечных сокращений (ЧСС). Велоэргометрию (ВЭМ) проводили на велоэргометре Велоэрготест 05 (Украина) по методике ступенчатой возрастающей нагрузки с последующим увеличением мощности под контролем ЭКГ и АД.

Толерантность к физической нагрузке оценивалась по результатам 6-минутного теста, утвержденного стандартом ATS [8].

Качество жизни (КЖ) пациентов оценивали с помощью Европейского опросника EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire) [9] и специального респираторного опросника Госпиталя святого Георгия (SGRQ) [10].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы «STATISTICA 6.0» (StatSoftInc., США). Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде частот, процентных соотношений, для количественных — в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Достоверность отличий между показателями рассчитывали для качественных признаков (частот) при помощи точного критерия Фишера и теста  $\chi^2$ , для количественных — t-тест Стьюдента. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

По данным нашего исследования, описанного ранее [11], исходно сформированные группы пациентов до

Таблиця 1

**Изменение клинических показателей у больных с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца при длительном лечении пиоглитазоном**

Показатель	Группа сравнения (n = 25)			Основная группа (n = 25)			Достоверность
	До лечения	После лечения	Достоверность (p <sub>1</sub> )	До лечения	После лечения	Достоверность (p <sub>2</sub> )	
Вес, кг	83,20 ± 3,68	82,8 ± 3,68	> 0,05	84,88 ± 3,64	84,56 ± 3,68	> 0,05	p <sub>3</sub> > 0,05, p <sub>4</sub> > 0,05
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,08 ± 1,41	30,08 ± 1,39	> 0,05	30,24 ± 1,31	30,16 ± 1,32	> 0,05	p <sub>3</sub> > 0,05, p <sub>4</sub> > 0,05
Частота дыхательных движений	17,4 ± 0,26	16,9 ± 0,26	< 0,01	17,20 ± 0,17	16,52 ± 0,13	< 0,01	p <sub>3</sub> > 0,05, p <sub>4</sub> > 0,05
Объем форсированного выдоха за 1 с, %	69,00 ± 4,55	74,36 ± 3,07	< 0,05	72,92 ± 4,41	79,4 ± 3,63	< 0,01	p <sub>3</sub> > 0,05, p <sub>4</sub> > 0,05
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	77,56 ± 2,70	82,04 ± 3,12	< 0,05	82,56 ± 3,47	87,92 ± 3,84	< 0,05	p <sub>3</sub> > 0,05, p <sub>4</sub> > 0,05
Бронходилатационный тест, %	20,16 ± 2,14	20,52 ± 2,03	> 0,05	17,26 ± 1,99	16,44 ± 1,62	> 0,05	p <sub>3</sub> > 0,05, p <sub>4</sub> > 0,05
Бронходилатационный тест, мл	357,20 ± 39,74	362,32 ± 38,37	> 0,05	347,40 ± 36,95	342,84 ± 30,68	> 0,05	p <sub>3</sub> > 0,05, p <sub>4</sub> > 0,05
Систолическое артериальное давление, мм рт ст	134,00 ± 2,91	132,20 ± 1,30	> 0,05	132,00 ± 1,47	125,60 ± 1,31	< 0,001	p <sub>3</sub> > 0,05, p <sub>4</sub> < 0,001
Диастолическое артериальное давление, мм рт ст	85,40 ± 1,74	83,8 ± 0,86	> 0,05	84,20 ± 0,83	79,2 ± 0,67	< 0,001	p <sub>3</sub> > 0,05, p <sub>4</sub> < 0,001
Частота сердечных сокращений	71,52 ± 2,16	69,80 ± 1,89	> 0,05	72,84 ± 2,32	70,80 ± 2,48	> 0,05	p <sub>3</sub> > 0,05, p <sub>4</sub> > 0,05
Нормальное АД	5 (20)	4 (16)	> 0,05	6 (24)	13 (52)	< 0,05	p <sub>3</sub> > 0,05, p <sub>4</sub> < 0,01
Высокое нормальное АД	11 (44)	15 (60)	> 0,05	13 (52)	12 (48)	> 0,05	p <sub>3</sub> > 0,05, p <sub>4</sub> > 0,05
Артериальная гипертензия:							
1 степени	8 (32)	6 (24)	> 0,05	6 (24)	0	< 0,05	p <sub>3</sub> > 0,05, p <sub>4</sub> < 0,05
2 степени	0	0	—	0	0	—	
3 степени	1 (4)	0	> 0,05	0	0	—	p <sub>3</sub> > 0,05

Примечание к табл. 1, 2 и 3: p<sub>1</sub> — сравнение до и после лечения в группе сравнения, p<sub>2</sub> — сравнение до и после лечения в основной группе, p<sub>3</sub> — сравнение до лечения группы сравнения с основной группой, p<sub>4</sub> — сравнение после лечения группы сравнения с основной группой

включения в комплексную терапию пиоглитазона достоверно отличались между собой лишь несколькими показателями.

После проведения рандомизации основная группа начинала прием пиоглитазона на фоне стандартной терапии в течение 6 месяцев, а группа сравнения продолжала прием стандартной терапии.

Анализ клинических показателей установил (табл. 1), что в группе сравнения не отмечалось достоверных изменений антропометрических и клинических показателей, за исключением снижения ЧДД в 1,02 раза (p < 0,01), повышения ОФВ<sub>1</sub> в 0,93 раза (p < 0,05) и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ в 0,94 раза (p < 0,05). В основной группе наблюдали достоверное снижение ЧДД в 1,04 раза (p < 0,01), повышение ОФВ<sub>1</sub> в 0,92 раза (p < 0,01) и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ в 0,94 раза (p < 0,05), а также снижение уровней САД в 1,05 раза (p < 0,001), ДАД в 1,06 раза (p < 0,001) и уменьшение частоты АД 1 степени (p < 0,05) за счет повышения частоты нормального уровня АД (p < 0,05).

В основной группе снизился уровень САД в 1,05 раза (p < 0,001) и ДАД в 1,06 раза (p < 0,001), частота показателей гипертрофии ЛЖ (p < 0,05) и АД 1 степени (p < 0,05) в сравнении с контрольной группой.

Отметили исходное преобладание стабильной стенокардии I ФК (p < 0,05) и увеличенное расстояние пройденной дистанции (p < 0,05) в основной группе в отличие от группы сравнения (табл. 2).

У пациентов группы сравнения через 6 месяцев выявили изменение лишь показателей теста 6-минутной ходьбы: увеличение пройденной дистанции в 0,92 раза (p < 0,05), снижение степени одышки в 1,13 раза (p

< 0,05) и ЧДД в 1,03 раза до и после нагрузки (p < 0,05). У пациентов основной группы через 6 месяцев наблюдали повышение толерантности к физической нагрузке: увеличение пройденного расстояния в 1,1 раза (p < 0,0001), снижение степени одышки в 1,9 раза (p < 0,0001), ЧДД в 1,1 раза (p < 0,0001) и ЧСС в 1,1 раза до и после нагрузки (p < 0,001).

По данным ВЭМ у пациентов, принимающих пиоглитазон, отметили уменьшение частоты II ФК стенокардии (p < 0,05) за счет повышения частоты I ФК стенокардии (p < 0,05), повышение пороговой мощности выполненной нагрузки (p < 0,05). В динамике через 6 месяцев в основной группе наблюдали снижение ФК стенокардии, повышение пороговой мощности нагрузки (p < 0,05), увеличение пройденной дистанции в 0,84 раза (p < 0,05), снижение степени одышки в 1,55 раза (p < 0,05), ЧДД в 1,55 раза (p < 0,05), чем в группе сравнения.

В основной группе через 6 месяцев терапии наблюдали улучшение самочувствия, сокращение количества жалоб пациентов в большей мере, чем в группе сравнения: сократилась частота приступов БА и приема сальбутамола в неделю в максимальных количествах (6 и более раз) до 8 % против 36 % (p < 0,01), уменьшилась частота ночных приступов до 1–2 раз в месяц у 72 % пациентов против 48 % (p < 0,05), сократился прием сальбутамола до 0–1 раз в день у 84 % пациентов против 64 % (p < 0,05), снизилась длительность болевого приступа в сердце в течение 5–7 минут до 12 % против 36 % пациентов (p < 0,05) и до 3–5 минут у 88 % против 64 % пациентов, частота ангинозных приступов с количеством 1–2 раза в день сократилась до 28 % против 52 % пациентов (p <

Таблиця 2

**Изменение показателей велоэргометрии и теста 6-минутной ходьбы у больных с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца при длительном лечении пиоглитазоном**

Показатель	Группа сравнения (n = 25)			Основная группа (n = 25)			Достоверность
	До лечения	После лечения	Достоверность (p <sub>1</sub> )	До лечения	После лечения	Достоверность (p <sub>2</sub> )	
Нагрузка, Вт	100,00 ± 4,90	109,00 ± 4,21	p <sub>3</sub> > 0,05	107,00 ± 4,80	120,0 ± 2,45	< 0,05	p <sub>3</sub> > 0,05, p <sub>4</sub> < 0,05
Стенокардия: ФК							
I класс	8 (32)	13 (52)	> 0,05	16 (64)	21 (84)	< 0,05	p <sub>3</sub> < 0,05, p <sub>4</sub> < 0,01
II класс	13 (52)	10 (40)	> 0,05	9 (36)	4 (16)	< 0,05	p <sub>3</sub> > 0,05, p <sub>4</sub> < 0,05
III класс	4 (16)	2 (8)	> 0,05	0	0	-	p <sub>3</sub> < 0,05, p <sub>4</sub> < 0,05
Пройденная дистанция, м	369,28 ± 17,57	398,76 ± 20,38	< 0,05	430,68 ± 19,16	472,00 ± 18,83	< 0,0001	p <sub>3</sub> < 0,05, p <sub>4</sub> < 0,05
Должная дистанция, м	520,28 ± 15,19	520,31 ± 15,07	> 0,5	542,58 ± 16,82	542,3 ± 16,54	> 0,5	p <sub>3</sub> > 0,05, p <sub>4</sub> > 0,05
% пройденной дистанции от должной	71,12 ± 2,82	76,29 ± 2,87	< 0,05	79,13 ± 1,97	86,8 ± 1,7	< 0,0001	p <sub>3</sub> < 0,05, p <sub>4</sub> < 0,01
Степень одышки до нагрузки	1,72 ± 0,19	1,36 ± 0,17	< 0,05	1,76 ± 0,17	0,8 ± 0,15	< 0,0001	p <sub>3</sub> > 0,5, p <sub>4</sub> < 0,05
Частота дыхательных движений до нагрузки	17,24 ± 0,27	16,92 ± 0,26	< 0,05	17,32 ± 0,16	16,6 ± 0,13	< 0,0001	p <sub>3</sub> > 0,5, p <sub>4</sub> > 0,05
Частота сердечных сокращений до нагрузки	70,92 ± 1,53	69,36 ± 1,22	> 0,05	74,24 ± 1,87	68,72 ± 1,27	< 0,001	p <sub>3</sub> > 0,05, p <sub>4</sub> > 0,05
Степень одышки после нагрузки	2,68 ± 0,21	2,36 ± 0,2	< 0,05	2,88 ± 0,21	1,52 ± 0,19	< 0,0001	p <sub>3</sub> > 0,5, p <sub>4</sub> < 0,05
Частота дыхательных движений после нагрузки	19,68 ± 0,33	19,16 ± 0,3	< 0,05	19,60 ± 0,20	18,28 ± 0,18	< 0,0001	p <sub>3</sub> > 0,5, p <sub>4</sub> < 0,05
Частота сердечных сокращений после нагрузки	82,48 ± 1,6	80,64 ± 1,04	> 0,05	86,08 ± 1,92	79,28 ± 1,27	< 0,0001	p <sub>3</sub> > 0,05, p <sub>4</sub> > 0,05

0,01) и с количеством 0–1 в день — до 60 % против 20 % пациентов (p < 0,01), повысилось количество пациентов, которые сократили прием нитроглицерина до 1–2 таблеток — 92 % против 72 % пациентов (p < 0,05).

В ходе 6-месячной стандартной терапии пациенты отметили улучшение КЖ, связанное с повышением активности и возможностью выполнения физических нагрузок (p < 0,05). Пациенты основной группы ощущали уменьшение выраженности респираторных симптомов (p < 0,0001), повышение физической активности (p < 0,0001) и возможности социальной реализации, снижения влияния психологического напряжения (p < 0,0001). В целом, пациенты этой группы через 6 месяцев наблюдения более высоко оценили собственное КЖ по сравнению с пациентами группы сравнения по всем изучаемым показателям (p < 0,05) (табл. 3).

По данным опросника EQ-5D, отметили, что после 6-месячного приема стандартной терапии наблюдалось достоверное улучшение КЖ, что отмечалось увеличением показателя подвижности (p < 0,05), снижением болевых ощущений (p < 0,01) и тревоги (p < 0,05). У пациентов основной группы наблюдали улучшение подвижности (p < 0,01), самообслуживания (p < 0,01), привычной повседневной жизни (p < 0,01), уменьшение боли (p < 0,01),

тревоги (p < 0,01), улучшение общего состояния (p < 0,001).

Следовательно, результаты нашего исследования показали, что терапия пиоглитазоном в течение 6 месяцев у пациентов с БА в сочетании с ИБС способствовала улучшению клинического течения заболевания, вызывая уменьшение степени бронхиальной обструкции, функционального класса стенокардии, повышение контроля над заболеванием, толерантности к физической нагрузке и уровня КЖ.

### Обсуждение и выводы

На сегодняшний день ИГКС являются базисной терапией БА, подавляя воспалительный и иммунный ответы [12]. При отягощенных и коморбидных состояниях ИГКС оказывают побочные действия [13], что послужило основанием для поиска новых клинически эффективных препаратов при лечении БА на фоне ИБС.

Описан противовоспалительный эффект пиоглитазона [14] — вследствие подавления экспрессии провоспалительных генов (NF-κB, STAT-1 и NFAT) и блокирования процессов синтеза белков острой фазы воспаления (СРБ), провоспалительных цитокинов за счет повышения противовоспалительных (ИЛ-10 -антагонист провос-

Таблиця 3

**Изменение показателей качества жизни по опроснику SGRQ у больных с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца при длительном лечении пиоглитазоном**

Показатель	Группа сравнения (n = 25)			Основная группа (n = 25)			Достоверность
	До лечения	После лечения	Достоверность (p <sub>1</sub> )	До лечения	После лечения	Достоверность (p <sub>2</sub> )	
Опросник SGRQ, баллы							
Симптомы	45,63 ± 4,70	40,01 ± 3,34	> 0,05	51,26 ± 3,95	28,24 ± 3,33	< 0,0001	p <sub>3</sub> > 0,05, p <sub>4</sub> < 0,05
Активность	49,67 ± 3,90	39,89 ± 4,11	< 0,05	45,30 ± 4,23	28,36 ± 3,73	< 0,0001	p <sub>3</sub> > 0,5, p <sub>4</sub> < 0,05
Влияние	43,28 ± 5,15	33,24 ± 3,89	> 0,05	37,62 ± 4,48	20,42 ± 3,35	< 0,0001	p <sub>3</sub> > 0,05, p <sub>4</sub> < 0,05
Итог	45,60 ± 4,16	36,35 ± 3,51	> 0,05	42,21 ± 4,05	23,28 ± 2,95	< 0,0001	p <sub>3</sub> > 0,5, p <sub>4</sub> < 0,05

палительных цитокинов Тх2 лимфоцитов (ИЛ-4 и ИЛ-5) и ингибитор синтеза IgE) и адгезионных молекул (ICAM, VCAM), препарат снижает интенсивность системного воспаления в тканях органа-мишени, тем самым улучшая клиническое течение БА [15].

Нами показана клиническая эффективность пиоглитазона, направленная на улучшение как функции легких за счет показателей внешнего дыхания (повышение ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, уменьшение ЧДД), так и показателей сердечно-сосудистой системы (снижение САД и ДАД, ЧСС, уменьшение частоты АГ 1 степени, повышение частоты нормального уровня АД, снижение частоты II ФК стенокардии, повышения частоты I ФК стенокардии). Полученные нами результаты согласуются с данными Rinne S.T. et al. (2014), полученными у 2187 пациентов с БА в сочетании с ИБС, принимающих тиазолидиндионы (розиглитазон) в течение 1 года, свидетельствующие об улучшении функционального состояния легких и снижении бронхообструкции [16]. В других исследованиях прием розиглитазона способствовал улучшению реактивности бронхов по показателям ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>, уменьшению бронхообструкции у пациентов с БА [17, 18]. Противоположные результаты получены в работе Dixon A.E. и др. (2015) [14], в которой авторы не обнаружили улучшения показателей функции легких у 42 тучных пациентов с плохо контролируемым течением БА от умеренной до тяжелой формы при приеме пиоглитазона, что связывают с отрицательным влиянием степени ожирения на контроль астмы.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Johnson M, Nriagu J, Hammad A, et al. Asthma, environmental risk factors, and hypertension among arab americans in metro Detroit. *J. Immigr. Minor Health.* 2010;12(5):640–651.
- Белан ОВ, Кайдашев ИП, Борзых ОА. Особенности формирования факторов риска, системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов при бронхиальной астме в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Тер. арх.* 2014;86(3):34–39.
- Patel HJ, Belvisi MG, Bishop Bailey D, et al. Activation of peroxisome proliferator activated receptors in human airway smooth muscle cells has a superior anti-inflammatory profile to corticosteroids: relevance for chronic obstructive pulmonary disease therapy. *J. Immunol.* 2003;170:2663–2669.
- Nagar JK, Patel PP, Mohapatra JN, et al. Differential effects of dexamethasone and rosiglitazone in a sephadex-induced model of lung inflammation in rats: Possible role of tissue inhibitor of metalloproteinase-3. *Indian. J. Pharmacol.* 2015;47(2):153–159.
- Кайдашев ИП. Роль NF-κB в функционировании отдельных тканей, развитии и синтропии заболеваний основных систем организма. *Жур. НАМН України.* 2012;18(2):186–198.
- Belvisi MG, Hele DJ, Birrell MA. Peroxisome proliferator\_activated receptor gamma agonists as therapy for chronic airway inflammation. *Eur. J. Pharmacol.* 2006;533(1–3):101–109.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (updated 2009, 2014). Available at: <http://www.ginasthma.org>
- ATS statement: guidelines for six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;166:111–117.
- Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, et al. International quality of life assessment (IQOLA) project. *Quality Life Research.* 1992;1(5):349–351.
- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir. Med.* 1991;85(Suppl B):25–31.
- Белан ОВ, Борзых ОА, Мамонтова ТВ, Кайдашев ИП. Особенности клинической эффективности пиоглитазона в комплексной терапии больных, страдающих бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Тер. арх.* 2015;87(9):44–51.
- Sin DD, Man J, Sharpe H, et al. Pharmacological management to reduce exacerbations in adults with asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004;292(3):367–376.
- Hanania NA, Chapman KR, Kesten S. Adverse effects of inhaled corticosteroids. *Am. J. Med.* 1995;98(2):196–208.
- Dixon AE, Subramanian M, DeSarno M, et al. A pilot randomized controlled trial of pioglitazone for the treatment of poorly controlled asthma in obesity. *Respiratory Research.* 2015;16(1):143–151.
- Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, et al. Involvement of IL-10 in peroxisome proliferator-activated receptor γ-mediated anti-inflammatory response in asthma. *Molecular Pharmacology.* 2005;68(6):1568–1575.
- Rinne ST, Feemster LC, Collins BF, et al. Thiazolidinediones and the risk of asthma exacerbation among patients with diabetes: a cohort study. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2014;10(1):34–40.
- Spears M, Donnelly I, Jolly L, et al. Bronchodilatory effect of the PPAR-gamma agonist rosiglitazone in smokers with asthma. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009;86(1):49–53.

Нами отмечено улучшение контроля над заболеванием при длительном приеме пиоглитазона, что является основной целью лечения БА в сочетании с ИБС, уменьшилось количество приступов БА и частота приема сальбутамола, частота, интенсивность и длительность ангинозных приступов, уменьшилось количество таблеток нитроглицерина для купирования боли, повысилась толерантность к физической нагрузке и КЖ пациентов.

Подобная клиническая эффективность пиоглитазона при лечении БА в сочетании с ИБС нами была выявлена ранее при приеме препарата в течение 3 месяцев [11]. Более того, наши данные нашли подтверждение в мета-анализе, проведенном Chiquette E. и коллегами (2004), которые также зарегистрировали кардиопротективный эффект пиоглитазона, связанный с ингибированием эндотелиальной дисфункции и снижением АД [19].

Нами отмечено, что длительное лечение пиоглитазоном хорошо переносилось больными, не вызывало побочных эффектов и отмены препарата, что свидетельствует о его безопасности при БА на фоне ИБС.

Таким образом, длительный прием пиоглитазона при БА в сочетании с ИБС позволяет повысить клиническую эффективность стандартной терапии, уменьшить клинические проявления, улучшить контроль заболевания, толерантность к физической нагрузке и КЖ пациентов, что свидетельствует о перспективности дальнейшего изучения механизмов действия данного препарата при лечении легочных и сердечно-сосудистых заболеваний.

#### REFERENCES

- Johnson M, Nriagu J, Hammad A, et al. Asthma, environmental risk factors, and hypertension among arab americans in metro Detroit. *J. Immigr. Minor Health.* 2010;12(5):640–651.
- Belan OV, Kaydashev IP, Borzykh OA. *Osobennosti formirovaniya faktorov riska, sistemnogo vospaleniya i endotelial'noy disfunktsii u patsiyentov pri bronkhial'noy astme v sochetanii s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa* (Features of the formation of risk factors, systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with bronchial asthma in combination with coronary heart disease). *Ter. arkh.* 2014;86(3):34–39.
- Patel HJ, Belvisi MG, Bishop Bailey D, et al. Activation of peroxisome proliferator activated receptors in human airway smooth muscle cells has a superior anti-inflammatory profile to corticosteroids: relevance for chronic obstructive pulmonary disease therapy. *J. Immunol.* 2003;170:2663–2669.
- Nagar JK, Patel PP, Mohapatra JN, et al. Differential effects of dexamethasone and rosiglitazone in a sephadex-induced model of lung inflammation in rats: Possible role of tissue inhibitor of metalloproteinase-3. *Indian. J. Pharmacol.* 2015;47(2):153–159.
- Kaydashev IP. *Rol NF-κB v funktsionirovanii otdelnykh tkaney, razvitii i sintropii zabolevaniy osnovnykh sistem organizma* (The role of NF-κB in the functioning of individual tissues, the development and the synthropity of diseases of the body's basic systems). *Zhur. NAMN Ukrainy.* 2012;18(2):186–198.
- Belvisi MG, Hele DJ, Birrell MA. Peroxisome proliferator\_activated receptor gamma agonists as therapy for chronic airway inflammation. *Eur. J. Pharmacol.* 2006;533(1–3):101–109.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (updated 2009, 2014). Available at: <http://www.ginasthma.org>
- ATS statement: guidelines for six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;166:111–117.
- Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, et al. International quality of life assessment (IQOLA) project. *Quality Life Research.* 1992;1(5):349–351.
- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir. Med.* 1991;85(Suppl B):25–31.
- Belan OV, Borzykh OA, Mamontova TV, Kaydashev IP. *Osobennosti klinicheskoy effektivnosti pioglitazona v kompleksnoy terapii bolnykh, stradayushchikh bronkhial'noy astmoy v sochetanii s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa* (Peculiarities of clinical efficacy of pioglitazone in complex therapy of patients suffering from bronchial asthma in combination with coronary heart disease). *Ter. arkh.* 2015;87(9):44–51.
- Sin DD, Man J, Sharpe H, et al. Pharmacological management to reduce exacerbations in adults with asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004;292(3):367–376.
- Hanania NA, Chapman KR, Kesten S. Adverse effects of inhaled corticosteroids. *Am. J. Med.* 1995;98(2):196–208.
- Dixon AE, Subramanian M, DeSarno M, et al. A pilot randomized controlled trial of pioglitazone for the treatment of poorly controlled asthma in obesity. *Respiratory Research.* 2015;16(1):143–151.
- Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, et al. Involvement of IL-10 in peroxisome proliferator-activated receptor γ-mediated anti-inflammatory response in asthma. *Molecular Pharmacology.* 2005;68(6):1568–1575.

18. Sandhu MS, Dimov V, Sandhu AK, et al. The use of the peroxisome proliferator-activated receptors gamma agonist rosiglitazone to treat airway hyperreactivity. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012;109(1):75–77.
  19. Chiquette E, Ramirez G, Defronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch. Intern. Med.* 2004;164(19):2097–2104.
  16. Rinne ST, Feemster LC, Collins BF, et al. Thiazolidinediones and the risk of asthma exacerbation among patients with diabetes; a cohort study. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2014;10(1):34–40.
  17. Spears M, Donnelly I, Jolly L, et al. Bronchodilatory effect of the PPAR-gamma agonist rosiglitazone in smokers with asthma. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009;86(1):49–53.
  18. Sandhu MS, Dimov V, Sandhu AK, et al. The use of the peroxisome proliferator-activated receptors gamma agonist rosiglitazone to treat airway hyperreactivity. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012;109(1):75–77.
  19. Chiquette E, Ramirez G, Defronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch. Intern. Med.* 2004;164(19):2097–2104.
-