

УДК 616.831-005.1

Г. В. ВакарчукБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ВПЛИВ ТЕРАПІЇ КВЕРЦЕТИНОМ
НА ЛІПІДНИЙ ПРОФІЛЬ У ХВОРИХ
НА ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ
ІЗ ЦЕРЕБРОКАРДІАЛЬНИМ СИНДРОМОМ****Ключові слова:** ішемічний інсульт,
ліпіди, кверцетин, цереброкардіаль-
ний синдром.**Резюме.** Визначені зміни ліпідного метаболізму в 125 хворих при
цереброкардіальному синдромі та встановлено ліпідокорегуючий
вплив кверцетину, включеного до стандартної терапії ішемічного
інсульту. Цереброкардіальний синдром характеризується високовіро-
гідним зростанням концентрацій загального холестеролу, триацилглі-
церолів, ліпопротеїдів низької щільності та індексу атерогенності.
Призначення кверцетину упродовж 10 діб стаціонарного лікування
формує тенденцію до покращення ліпідного профілю, яка упродовж
досліджуваного періоду була недостатньо вірогідною.**Вступ**

На сучасному етапі зростає поширеність іше-
мічних уражень серця та мозку, які потребують
термінового спеціалізованого стаціонарного ліку-
вання та подальшої реабілітації, призводять до
розвитку довгострокової непрацездатності з висо-
ким рівнем інвалідизації та летальності [8].

З атеросклерозом більшість дослідників пов'я-
зують виникнення ішемічного інсульту (ІІ). Як
засвідчують рекомендації Європейської органі-
зації інсультів (European Stroke Organization –
ESO) атеросклероз судин вірогідно підвищує ри-
зик інсультів, інфарктів міокарда та летальність
унаслідок серцево-судинних причин [4, 9]. При
цьому ESO рекомендує корегувати рівень холес-
теролу зміною способу життя (Клас IV, рівень C)
та прийомом статинів (Клас I, рівень C). Холес-
терол (ХС) відіграє ключову роль у патогенезі
атеросклерозу, зростання холестеролу ліпопротеї-
нів низької щільності (ХС ЛПНЩ) втричі збіль-
шує ймовірність розвитку ішемічної хвороби се-
рця [5, 7] та, меншою мірою, ішемічного інсуль-
ту (ІІ). Стан дисліпідемії визначає прогноз захво-
рювання і включений до Європейської системи
стратифікації ризику суб'єктів із артеріальною
гіпертензією [7]. Призначення терапії інгібіторами
3-гідрокси-3-метилглутарил коензиму А (ГМГ-
КоА) редуктази (статини) суттєво покращує про-
гноз після ІІ, відіграючи важливу роль у вторин-
ній профілактиці інсультів [3], але окрім ліпідо-
коригуючої дії, статини також мають ендотелій-
стабілізуючий ефект, покращують стан атерома-
тозних бляшок, знижують тромбоутворення та
викид медіаторів запалення [2]. Gaziano G.M. та
співавт. довели, що виражений атеросклероз із
розвитком цереброкардіальних ускладнень, у

більш ніж у половині випадків, поєднується з но-
рмальним рівнем загального ХС, при значному
зростанні ліпопротеїнів, збагачених триацилгліце-
ролами (ТГ). Окрім того, встановлено, що збіль-
шення ТГ у поєднанні зі змінами спектру ліпопро-
теїнів та їх складових, є більш вагомим фактором
атерогенезу, ніж окремо гіперхолестеролемія [6].

Окремі дослідники [1] повідомляють про ліку-
вальний ефект розчинної форми кверцетину, інгі-
бітора 5-ліпооксигенази – ферменту, який приймає
активну участь у метаболізмі ліпідів і дериватів
арахідонової кислоти. Однак, відомостей
про вплив інгібіторів 5-ліпооксигенази на метаболізм
ліпідів у хворих на ішемічний інсульт з це-
реброкардіальним синдромом немає. Необхід-
ність визначення окремих варіантів змін ліпідного
метаболізму при цереброкардіальному синдромі
(ЦКС) та удосконалення лікувальної тактики спо-
нукає до поглибленого дослідження змін ліпідно-
го профілю у таких хворих в процесі включення
до стандартної терапії кверцетину.

Мета дослідження

Дослідити зміни ліпідного профілю плазми у
хворих на ішемічний інсульт, визначити роль ди-
сліпідемії у формуванні цереброкардіального си-
ндрому та встановити клінічну ефективність за-
стосування кверцетину в комплексній терапії ІІ,
поєднаного з ЦКС.

Матеріал і методи

За дизайном дослідження є відкритим, частко-
во рандомізованим, одноцентровим, монопопуля-
ційним, включало 125 осіб обидвох статей, віком
від 40 до 68 років ($53,27 \pm 5,21$ р.). Діагноз гострого
ІІ встановлювали на підставі даних неврологі-

чного обстеження та додаткових методів у відповідності до рекомендацій АНА/АSА, ESO та ESH/ESC [2, 4, 7]. Критеріями *включення* були: вік не менше 30 та не старше 70 років, NIHSS від 9 до 16 балів, відсутність супутніх некомпенсованих захворювань, наявність цереброкардіального синдрому та II. Критеріями *виключення* були: некомпенсовані супутні захворювання, цукровий діабет, недостатній комплайєнс пацієнта, виражені брадикардія або артеріальна гіпотензія (менше 90 мм рт.ст.), порушення неврологічного статусу при NIHSS більше 16 або менше 9. Двадцять осіб, практично здорові особи-волонтери склали групу порівняння (контроль). Основну групу склали 101 хворий на II у гострому періоді, які знаходились на стаціонарному лікуванні в лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівці упродовж 2007-2010 років. Стратифікацію хворих основної групи здійснили наступним чином: 1-шу основну групу сформували хворі на ішемічний інсульт без цереброкардіального синдрому (n=33), 2-гу склали хворі на ішемічний інсульт, поєднаний з цереброкардіальним синдромом (n=37), 3-тя група включала хворих на ішемічний інсульт (n=35), поєднаний з цереброкардіальним синдромом, в яких до стандартної терапії згідно рекомендацій АНА/АSА та ESO [2, 4], було включено кверцетин. Кверцетин застосовувався у розчинній формі – кверцетин-повідон (Корвітин®), БХФЗ, Україна) упродовж 10 діб у сумарній дозі 6,5 г. Препарат розводили в ізотонічному розчині NaCl, повільно вводили в/венно краплинно по 500 мг через 12 год в перші 3 доби з моменту поступлення, та по 500 мг через 24 год наступні 7 діб. У жодній групі не застосовували топічні препарати, які інгібують ГМГ-КоА редуктазу (статири).

Показники ліпідного обміну вивчали на спектрофотометрі ("FP", Фінляндія), з довжиною хвилі 500±20 нм, за допомогою реактивів фірми BioSystems S.A. (Іспанія). У плазмі венозної крові обстежуваних, стабілізованої ЕДТА, взятої натще, після 12-годинного голодування, визначали рівні: загального холестеролу (ЗХС), триацилгліцеролів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької, дуже низької та високої щільностей (ХС ЛПНЦ, ХС ЛПДНЦ, ХС ЛПВЦ). Індекс атерогенності (ІА) розраховували за формулою:

$$IA = \frac{ЗХС - ХС ЛПВЦ}{ХС ЛПВЦ}$$

За нормальні вважали: ІА < 2,5; ЗХС < 5,0 ммоль/л, ХС ЛПНЦ < 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВЦ у чоловіків > 1,0 ммоль/л, у жінок > 1,2 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л [7].

При виконанні роботи дотримано основних вимог біоетики згідно Конституції України, Нака-

зу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р., Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, GCP та інших нормативно-законодавчих актів у сфері біоетики. Для математичного аналізу використано статистично-аналітичні методи, інтегровані в програмний пакет MS®Office 2010 Professional+.

Обговорення результатів дослідження

Показники ліпідного профілю у хворих різних груп наведені в таблиці. Найвищий рівень загального холестеролу плазми спостерігався у хворих на II, поєднаний з цереброкардіальним синдромом. Рівень ЗХС залишався вірогідно вищим ніж у контролі навіть після терапії кверцетином. Тенденція до зниження ЗХС (на 7,2%) після курсу такої терапії була недостатньо вірогідною. При аналізі концентрації триацилгліцеролів встановлено подібні закономірності, при цьому тенденція до зниження ТГ (на 3,7%) після терапії кверцетином, також була недостатньо достовірною, але на відміну від хворих 2-ї групи, зниження ТГ у хворих 3-ї групи досягали значень, які робили відмінність із 1-ю групою несуттєвою. Ліпопротеїди дуже низької та високої щільностей різнилися між групами невірогідно, в тому числі й осіб різної статі. Холестерин ліпопротеїдів низької щільності у хворих 2-ї та 3-ї груп був найвищим, вірогідно перевищуючи показники контролю та хворих на II без цереброкардіального синдрому. Зниження на 9,0% ХС ЛПНЦ після терапії кверцетином було недостатньо вірогідним. Індекс атерогенності був вірогідно вищим у хворих на II з цереброкардіальним синдромом, знижуючись на 3,6% після терапії кверцетином.

Отримані результати свідчать, що значення змін ліпідного профілю у хворих на II є контроверсійним. Основні параметри метаболізму у хворих на гострий II суттєво не відрізняються від показників практично здорових осіб. Формування цереброкардіального синдрому характеризується високовірогідним зростанням концентрацій ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЦ та індексу атерогенності. Призначення корвітину® упродовж 10 діб стаціонарного лікування формує тенденцію до покращання ліпідного профілю, однак такий вплив є недостатньо вірогідним.

Висновки

1. Розвиток цереброкардіального синдрому у хворих з ішемічним інсультом характеризується вірогідними змінами метаболізму ліпідів за рахунок зростання концентрацій загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїдів низької щільності, триацилгліцеролів та індексу атерогенності.

Таблиця

Показники плазмового рівня ліпідів у хворих на ішемічний інсульт та цереб्रोкардіальний синдром, n=125 (M±m)

Показники	Контроль, (n=20)	Хворі на ІІ, (n=33), 1 група	Хворі на ІІ+ЦКС, (n=37), 2 група	Хворі на ІІ+ЦКС+кверцетин, (n=35), 3 група
ЗХС, ммоль/л	4,50±0,49	5,04±0,59	6,23±0,54 p<0,005, p ₁ <0,05	5,78±0,50 p<0,01
ТГ, ммоль/л	1,25±0,21	1,40±0,24	1,71±0,17 p<0,005, p ₁ <0,05	1,65±0,19 p<0,01
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,63±0,16	0,87±0,11	0,88±0,09	0,89±0,10
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,53±0,38	2,69±0,24	3,87±0,73 p<0,05, p ₁ <0,05	3,55±0,49 p<0,05 p ₁ <0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Ч	1,37±0,28	1,38±0,20	1,15±0,27
		Ж	1,53±0,27	1,52±0,33
Індекс атерогенності	2,14±0,50	2,60±0,26	4,05±0,79 p<0,05, p ₁ <0,05	3,91±0,64 p<0,05, p ₁ <0,01

Примітка. ЗХС – загальний холестерол; ТГ – триацилгліцероли; ЛПДНЩ, ЛПНЩ, ЛПВЩ – ліпопротеїди дуже низької, низької, високої щільностей, відповідно; ІА – індекс атерогенності; Ч – чоловіки; Ж – жінки; p – вірогідність різниць показників відносно контролю; p₁ – вірогідність різниць показників відносно 1 групи; n – кількість спостережень у групі

2. Призначення розчинної форми кверцетину в курсовій дозі 6,5 г формує тенденцію до корекції порушень, яка упродовж досліджуваного періоду була недостатньо вірогідною.

Перспективи подальших досліджень

Отримані дані формують передумови для дослідження впливу кверцетину на інші показники гомеостазу у хворих на ішемічний інсульт та цереб्रोкардіальний синдром.

Література. 1. Винничук С.М. Поиск новых подходов к лечению острого ишемического инсульта / С.М. Винничук, М.М. Прокопий, Т.М. Черненко // Український неврологічний журнал. – 2010. – №1. – С. 8-19. 2. Adams H.P. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the AHA/ASA Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups / H.P. Adams Jr, G. del Zoppo, M.J. Alberts [et al.] // Stroke. – 2007. – Vol.38. – P. 1655-1676. 3. Donnan G.A. Stroke and Cholesterol: Weakness of Risk versus Strength of Therapy / G.A. Donnan, S.M. Davis // Stroke. – 2004. – Vol.35. – P. 1526. 4. ESO-Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack. – ESO: Heidelberg, Germany, 2008. – 125 p. 5. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high cholesterol in adults // JAMA. – 2001. – Vol.285. – P. 2486-2497. 6. Gaziano G.M. Fasting triglycerides, high density lipoprotein and risk of myocardial infarction / G.M. Gaziano, S.H. Hennekens, C.J. O'Donnel [et al.] // Circulation. – 1997. – Vol.96, №8. – P. 2520-2525. 7. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. of Hypertension. – 2007. – Vol.25. – P.1105-1187. 8. Lloyd-Jones D. Heart Disease and Stroke Statistics – 2010 Update / D. Lloyd-Jones, R.J. Adams, T.M. Brown [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol.121. – P. e46-e215. 9. Piechowski-Jozwiak B. Cholesterol as a Risk Factor for Stroke the Fugitive? / B. Piechowski-Jozwiak, J. Bogousslavsky // Stroke. – 2004. – Vol.35. – P. 1526.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ КВЕРЦЕТИНОМ НА ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ С ЦЕРЕБРОКАРДИАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Г.В. Вакарчук

Резюме. Определены изменения липидного метаболизма у 125 больных при цереброкардиальном синдроме и установлено липидокорректирующее действие кверцетина, включенного в стандартную терапию ишемического инсульта. Цереброкардиальный синдром характеризуется высокостойким ростом концентраций общего холестерина, триацилглицеролов, липопротеидов низкой плотности и индекса атерогенности. Назначение кверцетина в течение 10 суток стационарного лечения формирует тенденцию к улучшению липидного профиля, которая на протяжении исследуемого периода была недостаточно достоверной.

Ключевые слова: ишемический инсульт, липиды, кверцетин, цереброкардиальный синдром.

INFLUENCE OF QUERCETINUM THERAPY ON LIPID PROFILE IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS WITH CEREBROCARDIAL SYNDROME

H.V. Vakarchuk

Abstract. Changes of lipid metabolism in 125 patients with cerebrocardial syndrome and lipid correcting influence of quercetin included to standard therapy of ischemic stroke are determined. Cerebrocardial syndrome is characterized by highly reliable growth of concentrations of general cholesterol, triacylglycerols, low-density lipoproteins and atherogenicity index. Administration of quercetin during 10 days of in-hospital treatment forms a tendency to the improvement of lipid profile, which during the investigated period was not reliable enough.

Keywords: ischemic stroke, lipids, quercetin, cerebrocardial syndrome.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №3 (33). - P.21-23.

Надійшла до редакції 25.08.2010

Рецензент – проф. О. І. Федів

© Г.В. Вакарчук, 2010