

## КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ПІОГЛІТАЗОНУ

### Винник Н.І.

*Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія»*

**Винник Н.І.** Комплексная терапия ишемической болезни сердца в сочетании с метаболическим синдромом с применением пиоглитазона // Украинський морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 3. – С. 55-58.

В данном исследовании показана клиническая эффективность пиоглитазона в комплексной терапии в течение года у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с метаболическим синдромом (МС). Выявлено, что добавление к стандартной терапии пиоглитазона привело к снижению функционального класса стенокардии напряжения, степени сердечной недостаточности и уменьшению субъективной боли в сердце, частоты и длительности ангинозных приступов, снижению суточной дозы нитроглицерина. Включение пиоглитазона в комплексное лечение предупреждало развитие артериальной гипертензии, смертельных исходов и инфарктов миокарда. Таким образом, включение пиоглитазона в комплексную терапию пациентов с ИБС на фоне МС не приводит к возрастанию сердечно-сосудистых рисков и улучшает клиническое течение заболеваний.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, пиоглитазон, инсулинорезистентность, стенокардия напряжения.

**Винник Н.І.** Комплексна терапія ішемічної хвороби серця в поєднанні з метаболічним синдромом із застосуванням піоглітазону // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 3. – С. 55-58.

В даному дослідженні показана клінічна ефективність піоглітазону в комплексній терапії протягом року у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) поєднану з метаболічним синдромом (МС). Виявлено, що додавання до стандартної терапії піоглітазону призвело до зниження функціонального класу стенокардії напруги, ступеню серцевої недостаточності і зменшення суб'єктивного болю у серці, частоти та тривалості ангинозних нападів, зниження добової кількості нітрогліцерину. Включення піоглітазону в пролонговану комплексну терапію попереджувало розвиток артеріальної гіпертензії, смертельних наслідків та інфаркту міокарда. Таким чином, включення піоглітазону в комплексну терапію хворих на ІХС на фоні МС не призводить до зростання серцево-судинних ризиків і покращує клінічний перебіг захворювань.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, метаболічний синдром, піоглітазон, інсулінорезистентність, стенокардія напруги.

**Vinnik N.I.** Complex therapy on patients with ischemic heart disease with metabolic syndrome with pioglitazone // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 3. – С. 55-58.

This study demonstrates that treatment with pioglitazone have positive clinical effects over 1 yr of treatment in patients with ischemic heart disease (IHD) with metabolic syndrome (MS). Our data shows that the addition to standard therapy in patients with coronary heart disease on the background of metabolic syndrome pioglitazone led to reduction of class III cardiac functional status of exertional angina, the level of heart failure and reduction of individual pain in the heart, cardiovascular risk was not associated with the use of pioglitazone in patients with IHD with MS. Combination therapy with pioglitazone was equivalent in preventing hypertension, death and myocardial infarction. These results suggest that addition of pioglitazone in complex treatment therapy improve clinical course of IHD and increase effectiveness standard therapy patients with IHD and MS.

**Key words:** metabolic syndrome, ischemic heart disease, pioglitazone, exertional angina, insulin resistance.

Дана робота є фрагментом планової НДР НДІ ГОРПФ ВДНЗУ «УМСА»: «Розробка методів профілактики та лікування хвороб, які походять із метаболічного синдрому, препаратами, що стимулюють рецептори PPAR-γ, шляхом удосконалення критеріїв діагностики» (№ держреєстрації КПКВК 2301050).

**Вступ.** Проблема серцево-судинних захворювань (ССЗ), а особливо ішемічної хвороби серця (ІХС), є провідною на сучасному етапі терапії. Це обумовлено значною поширеністю ІХС в усіх країнах світу, високою летальністю, зниженням середньої тривалості життя, ранньою інвалідністю хворих, досить часто безуспішністю консервативного лікування і значними економічними збитками. В зв'язку з цим, першочерговим завданням світової медицини є дослідження патогенезу, покращення діагностики, розробка та впровадження нових універсальних методів лікування цього захворювання.

Сучасні епідеміологічні дослідження впевнено підтверджують тісний взаємозв'язок ІХС з метаболічним синдромом (МС). Підтверджено, що у пацієнтів з МС частота розвитку ІХС, а також тяжкість захворювання і смертність значно вища, ніж у інших хворих даної популяції (в 2-5 раз) [2,6]. Тому актуальною проблемою сучасної медицини є розробка терапії ІХС, яка протікає на фоні МС, оскільки необхідна принципова дія як на загальні ланки патогенезу

цих захворювань, так і на специфічні процеси в серцево-судинній та імунонейроендокринній системах [3].

Тіазоліндиніони (ТЗД) – це нова група лікарських препаратів, які є селективними лігандами для пероксисомальних проліфератор-активувальних рецепторів γ (ППАР-γ). Одним з ТЗД є піоглітазон (ПГ). Виявлено, що піоглітазон регулює ряд факторів ризику ІХС та МС, а саме: позитивно впливає на атеросклероз, ендотеліальну дисфункцію, ожиріння, дисліпідемію та гіпертензію, активно долає інсулінорезистентність та пригнічує системне запалення, і може розглядатися як патогенетичний чинник в терапії ІХС [12]. Сучасні дослідження переконливо свідчать, що піоглітазон також покращує функціонування кровоносних судин, нормалізує артеріальний тиск (АТ), сприяє зниженню гіпертрофії кардіоміоцитів та частоти розвитку макросудинних ускладнень (інфаркт міокарду, смерть) при ІХС та цукровому діабеті 2 типу [9,13,15]. Також є данні про безпечність та ефективність піоглітазону при лікуванні ІХС [5,14].

**Метою дослідження** було вивчення клінічної ефективності та серцево-судинної безпечності застосування піоглітазону в комплексній терапії ішемічної хвороби серця на фоні МС для покращення результатів лікування таких пацієнтів.

**Об'єкт і методи дослідження.** У дослідження

були включені 55 хворих на ІХС з МС обох статей (17 чоловіків та 38 жінок) віком від 45-75 років. Середній вік хворих складав  $59.40 \pm 8.01$  років. Дослідження проводилося на базі терапевтичного відділення 1-ї міської клінічної лікарні м. Полтава та Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «УМСА» у період з 2008 по 2010 рр.

До включення в дослідження всі хворі проходили скринінгове загально-клінічне обстеження з метою верифікації діагнозів ІХС та МС. Діагноз ІХС встановлювали відповідно до критеріїв ВООЗ, а МС - відповідно до модифікованих критеріїв Американської асоціації кардіологів та Міжнародної діабетичної асоціації (IDF) [4].

Після скринінгу, всім пацієнтам для досягнення стабілізації показників ІХС призначали стандартний комплекс медикаментозної терапії: ізосорбіду динітрат 20 мг 2 рази на добу, ацетилсаліцилова кислота 75 мг 1 раз на добу на ніч, амлодіпін 10 мг 1 раз на добу, бисопролол 2,5-5 мг 1 раз на добу, аторвастатин 10 мг 1 раз на добу зранку. Загальноприйнятне лікування хворі отримували не менше місяця до установаження стабілізації показників.

На другому етапі проводили включення пацієнтів у дослідження на основі визначених критеріїв та проведеного комплексного клініко-інструментального і лабораторного обстеження. Всі пацієнти, включені у дослідження, були рандомізовані на 2 групи: група порівняння ( $n=27$ ) – пацієнти, які приймали стандартну терапію та група спостереження ( $n=28$ ) – пацієнти, із включенням в стандартну терапію піоглітазону в дозі 30 мг 1 раз на добу (Піоглар, Ранбаксі, Індія). Групи були співставлені на ідентичність за всіма критеріями, які могли вплинути на висновки щодо дії піоглітазону. Після включення у дослідження всі хворі знаходились під наглядом та отримували відповідний курс терапії, який тривав протягом 3 місяців (короткий курс) та 12 місяців (продовжений курс). У продовженому курсі лікування протягом 12 місяців продовжили участь 10 пацієнтів з групи порівняння та 15 пацієнтів з групи спостереження.

При включенні у дослідження і через 3, 12 місяців лікування всім пацієнтам проводили клініко-інструментальне (збір скарг, анамнезу, визначення факторів ризику, об'єктивне обстеження, реєстрацію антропометричних показників, визначення рівня артеріального тиску (АТ), проведення електрокардіографії (ЕКГ), ультразвукової діагностики (УЗД) нирок, печінки та серця) та лабораторне обстеження з метою верифікації та встановлення ступеню тяжкості основного захворювання, виявлення супутньої патології, а також оцінки ефективності та безпечності лікування.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері із використанням програм "Microsoft Excel 2007", "Statistica for Windows. Version 6.0" (StatSoft, США) та "SPSS for Windows. Release 13.0" з розрахунком середніх вибіркового значень ( $M$ ) та середньквдратичного відхилення ( $\sigma$ ). Вірогідність відмінностей отриманих результатів визначалася за допомогою Т-тесту для парно зв'язаних та незалежних величин ( $t$ ). Для напівкількісних та якісних показників вірогідність відмінностей розраховували за Манном-Уїтні та Уїлок-

соном. Дані приводяться у вигляді середніх значень ( $M \pm \sigma$ ) і міжквартильного інтервалу (інтервал між 25-м та 75-м перцентилями).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Нами була сформована група хворих з ІХС на фоні МС, якій відповідала основним критеріям IDF та ВООЗ. Характер змін перебігу ІХС оцінювали за наступними показниками: ФК стенокардії напруги, наявність екстрасистол, миготливої аритмії, тяжкість перебігу АГ, тяжкість серцевої недостатності, наявність серцево-судинних ускладнень.

Порівняння клінічних показників до початку пролонгованої терапії показало, що між групами спостереження не було вірогідних розбіжностей (табл.1). Як показало наше дослідження, у групі порівняння як після стандартної 3-х місячної, так і після 12-ти місячної терапії клінічні показники суттєво не відрізнялися від вихідних. У групі ж спостереження за 3 місяці лікування достовірно частіше спостерігалось зменшення стадії та функціонального класу серцевої недостатності ( $p<0,05$ ). Протягом наступних 9 місяців, під дією терапії з піоглітазоном, спостерігалось подальше зниження функціонального класу стенокардії напруги (ФК III з 2 до 1 випадків, ФК II з 12 до 8 випадків,  $p<0,02$ ) та зниження стадії і функціонального класу серцевої недостатності ( $p<0,01$ ). Летальних випадків та серцево-судинних ускладнень в групах пролонгованого лікування за час спостереження не було.

При аналізі скарг пацієнтів відмічено, що в процесі лікування 3-х місячного лікування стан пацієнтів, які отримували як стандартну терапію, так і терапію з додаванням піоглітазону суттєво покращився, але кількість та вираженість скарг пацієнтів, які отримували терапію з піоглітазоном, стали достовірно меншими за рахунок зниження суб'єктивної оцінки болю в серці (у 64,28 % хворих,  $p<0,001$ ) та тривалості болевих нападів ( $p<0,001$ ), зменшення частоти ангінозних нападів (у 42 % пацієнтів  $p<0,001$ ) та добової кількості таблеток нітрогліцерину ( $p<0,001$ ), зменшення скарг на задишку (на 28,57 %,  $p<0,005$ ), на відчуття нестачі повітря (на 42,86 %,  $p<0,001$ ) та на відчуття оніміння ніг ( $p<0,05$ ), на головокружіння ( $p<0,01$ ) та головний біль (на 46,43 %,  $p<0,001$ ), загальну слабкість (на 28,57 %,  $p<0,005$ ), зменшення набряків ніг (у 21,42 % хворих,  $p<0,002$ ).

При подальшому лікуванні та після закінчення стандартної 12-ти місячної терапії в групі порівняння клінічні показники суттєво не відрізнялися від вихідних, а у хворих, які отримували терапію з піоглітазоном, зберігалася та розвивалася позитивна динаміка, яка відмічена після 3-х місячного курсу терапії. В групі спостереження впродовж року відбулося подальше достовірне зниження суб'єктивної оцінки болю в серці (у 73,33 % пацієнтів,  $p<0,001$ ), скорочення тривалості болевих нападів ( $p<0,001$ ), зменшення частоти ангінозних приступів ( $p<0,001$ ) та добової кількості таблеток нітрогліцерину ( $p<0,001$ ), зменшення скарг на відчуття нестачі повітря та задишку ( $p<0,05$ ), на головний біль та головокружіння ( $p<0,05$ ), на загальну слабкість (на 66,7 %,  $p<0,002$ ), зменшення набряків ніг ( $p<0,01$ ).

Порівняння показників артеріального тиску (табл. 2) та даних ЕКГ-дослідження до початку терапії показало, що між групами спостереження вірогідної різниці не було. За перші 3 місяці лікування арте-

ріальний тиск мав тенденцію до нормалізації у всіх пацієнтів, але якщо в групі порівняння це стосувалося переважно діастолічного артеріального тиску (ДАТ), то у групі пацієнтів, які отримували піоглітазон, ці показники стали нижчими (САТ на 24% та ДАТ на 15%) і досягли нормальних величин у переважної кількості пацієнтів ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів обох груп майже втричі (на 29,63 % та 35,7% відповідно) зменшилася частота спостереження порушення процесів реполяризації ( $p < 0,005$ ). Але достовірна різниця між групами з'явилася за частотою спостереження сис-

толічного перевантаження ЛШ ( $p < 0,05$ ). При подальшому пролонгованому лікуванні у хворих, які отримували терапію з піоглітазоном, зберігалася та розвивалася позитивна динаміка, яка відмічена після 3-х місячного курсу терапії: подальше зниження (САТ на 5,4 % та ДАТ на 4,3 %,  $p < 0,01$ ) та покращення показників ЕКГ-обстеження – зменшення на 40 % випадків систолічного перевантаження ЛШ ( $p < 0,02$ ) та на 33,33 % випадків порушення процесів реполяризації ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 1.** Частота різних форм ІХС, складових метаболічного синдрому та ускладнення у хворих в групах дослідження протягом пролонгованого курсу лікування (кількість пацієнтів з порушеннями, %)

Показник, одиниці виміру	Групи клінічного дослідження								Вірогідність розбіжностей між групами
	Група порівняння (n=10)				Група спостереження (n=15)				
	До лікування	Після 3 міс. лікування	Після 12 міс. лікування	Вірогідність розбіжностей	До лікування	Після 3 міс. лікування	Після 12 міс. лікування	Вірогідність розбіжностей	
Стенокардія напруж. ФК I	0, 0,00 %	1, 10,00 %	2, 20,00 %	p2=0,3173 p3=0,1573 p4=0,0832	0, 0,00 %	1, 6,67 %	6, 40,00 %	p5=0,1573 p6=0,0143 p7=0,0114	p1=0,1227 p8=0,0810
Стенокардія напруж. ФК II	5, 50,00 %	4, 40,00 %	4, 40,00 %		12, 80,00 %	12, 80,00 %	8, 53,33 %		
Стенокардія напруж. ФК III	5, 50,00 %	5, 50,00 %	4, 40,00 %		3, 20,00 %	2, 13,33 %	1, 6,67 %		
Серцева недостатність 0 стадії	0, 0,00 %	0, 0,00 %	1, 10,00 %	p2=1,0000 p3=1,0000 p4=1,0000	0, 0,00 %	3, 20,00 %	5, 33,33 %	p5=0,0455 p6=0,0082 p7=0,0023	p1=0,1495 p8=0,1499
Серцева недостатність I стадії	7, 70,00 %	7, 70,00 %	5, 50,00 %		6, 40,00 %	4, 26,67 %	7, 46,67 %		
Серцева недостатність II стадії	3, 30,00 %	3, 30,00 %	4, 40,00 %		9, 60,00 %	8, 53,33 %	3, 20,00 %		
ФК I серцевої недостатності	0, 0,00 %	0, 0,00 %	1, 10,00 %	p2=1,0000 p3=1,0000 p4=1,0000	0, 0,00 %	3, 20,00 %	5, 33,33 %	p5=0,0455 p6=0,0082 p7=0,0023	p1=0,1495 p8=0,1499
ФК II серцевої недостатності	7, 70,00 %	7, 70,00 %	5, 50,00 %		6, 40,00 %	4, 26,67 %	7, 46,67 %		
ФК III серцевої недостатності	3, 30,00 %	3, 30,00 %	4, 40,00 %		9, 60,00 %	8, 53,33 %	3, 20,00 %		
Надлишкова маса тіла	0, 0,00 %	0, 0,00 %	0, 0,00 %	p2=1,0000 p3=1,0000 p4=1,0000	0, 0,00 %	0, 0,00 %	1, 6,67 %	p5=1,0000 p6=0,3173 p7=0,3173	p1=1,0000 p8=0,4142
Перенесений гострий інфаркт міокарду за час спостереження	0, 0,00 %	0, 0,00 %	0, 0,00 %	p2=1,0000 p3=1,0000 p4=1,0000	0, 0,00 %	0, 0,00 %	0, 0,00 %	p5=1,0000 p6=1,0000 p7=1,0000	p1=1,0000 p8=1,0000
Ожиріння 1 ступеню	7, 70,00 %	7, 70,00 %	5, 50,00 %	p2=1,0000 p3=0,1572 p4=0,1572	10, 66,67 %	10, 66,67 %	9, 60,00 %	p5=0,3173 p6=0,3173 p7=0,1572	p1=0,7098 p8=0,4320
Ожиріння 2 ступеню	3, 30,00 %	3, 30,00 %	5, 50,00 %		3, 20,00 %	4, 26,67 %	4, 26,67 %		
Ожиріння 3 ступеню	0, 0,00 %	0, 0,00 %	0, 0,00 %		2, 13,33 %	1, 6,67 %	1, 6,67 %		

**Примітка 1:** Порівняння всередині груп (p2 – p7) проведено за методом Вілкоксона для парно зв'язаних варіантів, порівняння між групами до (p1) та після (p8) пролонгованого лікування проведено за методом Манна-Уїтні.

**Примітка 2:** p1 – відмінності між групами спостереження до початку пролонгованого лікування, p2 – відмінності до та після 3 міс. лікування в групі порівняння, p3 – відмінності після 3 міс. та 12 міс. лікування в групі порівняння, p4 – відмінності до та після 12 міс. лікування в групі порівняння, p5 – відмінності до та після 3 міс. лікування в групі спостереження, p6 – відмінності після 3 міс. та 12 міс. лікування в групі спостереження, p7 – відмінності до та після 12 міс. лікування в групі спостереження, p8 – відмінності між групами спостереження після пролонгованого лікування 12 міс.

Важливу роль в патогенезі ІХС в поєднанні з МС відіграє інсулінорезистентність, яка пов'язана з ожирінням. Сучасні дані свідчать про те, що додавання піоглітазону до комплексного лікування не тільки підвищує чутливість до інсуліну периферійних тканин, але і має судинпротекторний та гіполіпемічний ефекти, позитивно впливає на спільні ланки патогенезу ІХС та МС [1]. В нашому дослідженні показано, що у пацієнтів з ІХС на фоні МС при включення ПГ до стандартної терапії більш виразно зменшуються прояви больового та астеновегетативного синдромів, значніше зменшуються функціональні класи стенокардії та виразність недостатності кровообігу, нормалізується артеріальний тиск, покращуються антропометричні та ЕКГ показники. Також не відмічено збільшення частоти негативних серцево-судинних подій протягом 12-ти місячного курсу. Отримані нами результати співпадають з даними кількох праць, в яких показано, що ПГ впливав

на тиск наповнення лівого шлуночка без погіршення показників систолічного та діастолічного артеріального тиску [8], знижував вираженість маркерів ішемічного пошкодження міокарду та накопичення висцерального жиру, виявляв протизапальний ефект, тим самим зменшуючи частоту розвитку серцево-судинних ризиків [7,11].

**Висновок.** Отримані нами дані показують клінічну ефективність та безпечність застосування піоглітазону в комплексному лікуванні ІХС на фоні МС і свідчать про позитивну дію піоглітазону на клінічний перебіг ІХС і МС та на зниження проявів обох захворювань, на досягнення суб'єктивного покращення стану пацієнтів та нормалізацію АТ, на покращення ЕКГ-показників та підвищення ефективності стандартної терапії ІХС. Це дає підстави рекомендувати ПГ як патогенетичний засіб лікування до комплексної терапії ІХС на фоні МС.

**Таблиця 2.** Показники артеріального тиску у хворих на ІХС на фоні метаболічного синдрому до та після пролонгованого курсу лікування ( $M \pm \sigma$ , 25/75 перцентиль)

Показник, одиниці виміру	Групи кінцевого дослідження								Вірогідність розбіжностей між групами
	Група порівняння (n=10)				Група спостереження (n=15)				
	До лікування	Після 3 міс. лікування	Після 12 міс. лікування	Вірогідність розбіжностей	До лікування	Після 3 міс. лікування	Після 12 міс. лікування	Вірогідність розбіжностей	
Рівень систолічного артеріального тиску, мм рт.ст.	176,00 ± 5,68, 173,75/180,00	160,00 ± 6,67, 157,50/162,50	162,50 ± 9,20, 157,50/170,00	p2=0,0000 p3=0,2443 p4=0,0005	178,00 ± 8,19, 170,00/185,00	143,67 ± 6,40, 140,00/150,00	136,00 ± 4,71, 130,00/140,00	p5=0,0000 p6=0,0001 p7=0,0000	p1=0,5096 p8=0,0000
Рівень діастолічного артеріального тиску, мм рт.ст.	97,00 ± 4,22, 95,00/100,00	92,50 ± 4,25, 90,00/96,25	94,50 ± 4,38, 90,00/100,00	p2=0,0007 p3=0,103 p4=0,0149	98,00 ± 4,55, 95,00/100,00	85,33 ± 4,81, 80,00/90,00	81,67 ± 3,62, 80,00/80,00	p5=0,0000 p6=0,0062 p7=0,0000	p1=0,5851 p8=0,0000

Примітка: див. табл. 1.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальшому планується дослідити вплив піоглітазону на ліпідний і вуглеводний обмін, та на показники інсулінорезистентності і хронічного системного запалення у хворих на ІХС в поєднанні з МС.

#### ЛИТЕРАТУРА:

- Biscetti F. Pioglitazone enhances collateral blood flow in ischemic hindlimb of diabetic mice through an Akt-dependent VEGF-mediated mechanism, regardless of PPAR $\gamma$  stimulation / F. Biscetti, G. Straface, V. Arena [et al.] // Cardiovascular Diabetology. – 2009. – Vol. 8. – P. 49-56.
- Diehm C. Metabolic syndrome and peripheral arterial occlusive disease as indicators for increased cardiovascular risk / C. Diehm, H. Darius, D. Pittrow [et al.] // Dtsch. Med. Wschr. – 2007. – Vol. 132(1-2). – P. 15-20.
- Gordon D.J., Savage P.J., Smith Jr S.C. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American heart association / National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary // Cardiol Review. – 2005. – Vol. 13(6). – P. 322-327.
- Grundy S. M. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute / American Heart Association conference on scientific issues related to definition / Grundy S. M., Brewer H. B. Jr., Cleeman J. // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 433-438.
- Lincoff A.M. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomized trials / A.M. Lincoff, K. Wolski, S.J. Nicholls [et al.] // JAMA. – 2007. – Vol. 298(10). – P. 1180-1188.
- Mak K.H. Impact of sex, metabolic syndrome, and diabetes mellitus on cardiovascular events / K.H. Mak, S. Ma, D. Heng [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 100(2). – P. 227-233.
- Miazaki Y. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients / Y. Miazaki, A. Mahankali, M. Matsuda [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 2784-2791.
- Okura H. Pioglitazone affects left ventricular filling pressure in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes who underwent coronary intervention an echo doppler sub-analysis from the prevention of in-stent neointimal proliferation by pioglitazone study (POPSS) / H. Okura, T. Takagi, I. Toda // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. P. A16.E150
- Sasaki H. The insulin sensitizer pioglitazone improves the deterioration of ischemic preconditioning in type 2 diabetes mellitus rats / H. Sasaki, K. Ogawa, M. Shimizu [et al.] // Int. Heart J. – 2007. – Vol. 48. – P. 623-635.
- Schernthaner G. Diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial metformin in patients with type 2 versus efficacy and safety of pioglitazone / G. Schernthaner, D.R. Matthews, B. Charbonnel [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 6068-6076.
- Wang C.H. Glitazones and heart failure / C.H. Wang, R.D. Weisel, P.P. Liu [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1350-1354.
- Wang J.-X. PPARs: diverse regulators in energy metabolism and metabolic diseases / J.-X. Wang // Cell Research. – 2010. – Vol. 20. – P. 124-137
- Wilcox R. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: Results from PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10) / R. Wilcox, S. Kupfer, E. Erdmann on behalf of the PROactive Study investigators // American Heart J. – 2008. – Vol. 155(4). – P. 712-717.
- Wilson Tang W.H. Do thiazolidinediones cause heart failure? A critical review / W.H. Wilson Tang // Cleveland Clinic J. Med. – 2006. – Vol. 73(4). – P. 390-398.
- Yamamoto K. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activators inhibit cardiac hypertrophy in cardiac myocytes / K. Yamamoto, R. Ohki, R.T. Lee [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 1670-1675.

Надійшла 07.09.2011 р.

Рецензент: проф. І.В.Лоскутова