

transferase GSTM1 and GSTT1 polymorphisms / M. A. Arand // al.] // Pharmacogenetics. – 2004. – Vol. 14, N 1. – P. 45-50. Anal. Biochem. - 1996. - Vol. 236. - P. 184-186.

9. Promoter polymorphisms in glutathione-S-transferase genes affect transcription / A. Guy Carol, B. Hoogendoorn, S.S. Kaye [et

Одержано 18.02.2013 року.

УДК 616.12-008.331.1+616-002.2+616-092.18

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ШЛЯХОМ КОРЕКЦІЇ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФІЛЮ

**О.М. Шеремета**

*Івано-Франківський національний медичний університет*

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПУТЕМ КОРРЕКЦИИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ

**О.М. Шеремета**

*Івано-Франковський національний медичний університет*

## MODERN APPROACHES TO TREATING PATIENTS WITH HEART FAILURE BY CORRECTING OF CYTOKINE PROFILE

**O.M. Sheremeta**

*Ivano-Frankivsk National Medical University*

**Резюме.** З метою оцінки ефективності комплексного лікування із включенням телмісартану/раміприлу та аторвастатину залежно від наявності чи відсутності інсулінорезистентності й стану цитокінового профілю обстежено 124 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) II-III стадії, ускладнену СН ФК II-IV (NYHA). У хворих без інсулінорезистентності ефект після застосування обох схем лікування був найкращий і майже не відрізнявся між групами. У хворих із інсулінорезистентністю при реактивній та спонтанній гіперінсулінемії інтенсивність зниження рівнів прозапальних цитокінів, зокрема, фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), трансформуючого фактора росту- $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) та судинних розчинних молекул адгезії (sVCAM-1) була більш виражена під впливом телмісартану, порівняно із раміприлом. Кращий ефект лікування був характерний для хворих із початковими стадіями СН, порівняно із хворими з термінальною стадією СН. При застосуванні телмісартану рівень прозапального цитокіну інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) у крові залишався підвищеним як на початкових, так і на термінальній стадії СН у хворих з інсулінорезистентністю. Під впливом раміприлу відзначено зниження ІЛ-10 у хворих з інсулінорезистентністю та СН ФК III-IV. Збереження протизапальної активності цитокінів під впливом телмісартану відбувається в більшій мірі, порівняно з раміприлом.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, інсулінорезистентність, цитокіни, лікування.

**Резюме.** С целью оценки эффективности комплексного лечения с включением телмисартана/рамиприла в зависимости от наличия или отсутствия инсулинорезистентности и состояния цитокинного профиля обследовано 124 больных артериальной гипертензией (АГ) II-III стадии, осложненной СН ФК II-IV (NYHA). У больных без инсулинорезистентности эффект от применения обеих схем лечения был лучшим и почти не отличался между группами. У больных с инсулинорезистентностью при реактивной и спонтанной гиперинсулинемии интенсивность снижения провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ТФР- $\beta$  и sVCAM-1 была более выражена под влиянием телмисартана по сравнению с рамиприлом. Лучший эффект лечения был характерен для больных с начальными стадиями СН по сравнению с больными в терминальной стадии СН. При применении телмисартана уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в крови оставался повышенным как на начальных, так и в терминальную стадию СН у больных с инсулинорезистентностью. Под влиянием рамиприла отмечено снижение ИЛ-10 у больных с инсулинорезистентностью и СН ФК III-IV. Сохранение противовоспалительной активности цитокинов под влиянием телмисартана происходит в большей степени по сравнению с рамиприлом.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, инсулинорезистентность, цитокины, лечение.

**Summary.** The aim was to study the effects of combined treatment with inclusion of telmisartan/ramipril depending of the insulin resistance presence or absence and the state of the blood cytokine profile. 124 hypertensives with HF class II-IV (NYHA) were examined. In patients without insulin resistance, the effect of the both schemes of treatment was the best and almost did not differ between groups. In patients with 2h postloading and spontaneous hyperinsulinemia, the reduction intensity of proinflammatory cytokines TNF- $\alpha$ , IL-6, TGF- and sVCAM-1 was more expressed under the treatment of telmisartan vs. ramipril. The better treatment effect was typical for patients with initial stages of HF compared with patients with end-stage HF. The level of anti-inflammatory cytokine IL-10 stayed higher at the primary and at the end-stage of HF in patients with insulin resistance treated by telmisartan. Ramipril decrease IL-10 level in patients with insulin resistance and СН FC III-IV was observed. Telmisartan was better in saving cytokines anti-inflammatory activity than ramipril.

**Key words:** hypertension, heart failure, insulin resistance, cytokines, treatment.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.** Відповідно до рекомендацій асоціації кардіологів України/Європейського товариства кардіологів лікування пацієнтів із хронічною СН та із збереженою фракцією викиду ЛШС

(>45%) полягає у контролі АТ на цільовому рівні менше 140/90 мм рт.ст. шляхом застосування інгібіторів ангіотензин перетворюючого ферменту (іАПФ) та блокторів рецепторів ангіотензину II (БРА II) як засобів першої лінії та кон-

тролю волемічного стану пацієнтів за допомогою діуретиків. Завданням лікування хворих із декомпенсованою СН полягає в усуненні клінічних симптомів та відновленні еволемічного стану пацієнтів. Застосування статинів у хворих із СН призначається у випадках гіперхолестеринемії та не показано при гіпохолестеринемії [2].

При хронічній СН активуються прозапальні цитокини, зокрема, ФНП-а, ІЛ-1, ІЛ-6. Механізм дії цитокинів при ХСН складається із негативної інотропної дії; ремоделювання серця і посилення процесу апоптозу кардіоміоцитів. Цитокини викликають ендотеліальну судинну дисфункцію, що ще більше сприяє посиленню тканинної гіпоксії і порушенню окислювальних процесів. Це сприяє прогресуванню склеротичних змін та СН [4]. “Цитокінова” модель патогенезу СН передбачає можливість використання препаратів, які блокують синтез або інгібують активність прозапальних цитокинів [1].

Аналіз останніх досліджень показав, що БРА II здатні покращувати функцію лівого шлуночка, зокрема, у хворих на СН [6,8]. Окрім коригуючого впливу на зміни кардіогемодинаміки БРА II, виявляють позитивний вплив при ендотеліальній дисфункції. Зокрема, ефекти телмісартану пов’язані з подвійною дією: здатністю блокувати рецептори АГ II і активувати рецептори PPAR- $\alpha$  та PPAR- $\gamma$ , що вигідно виділяє його з інших сартанів. Протизапальні властивості телмісартану поєднуються з його здатністю коригувати інсулінорезистентність [3]. Експериментальними дослідженнями доведено, що активація PPAR- $\gamma$  подавляє продукцію моноцитами і макрофагами прозапальних цитокинів, зокрема, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ТФР- $\beta$  [7].

Проте, в літературі залишається недостатньо висвітленим питання ефективності впливу телмісартану на стан цитокинового профілю крові у хворих на АГ залежно від ступеня тяжкості перебігу СН та наявності чи відсутності інсулінорезистентності.

**Мета дослідження.** Оцінити ефективність корекції цитокинового профілю шляхом застосування блокатора рецепторів ангіотензину II телмісартану та аторвастатину у хворих на АГ з СН в залежності від наявності чи відсутності інсулінорезистентності.

### Матеріали і методи

У дослідження було включено 124 хворих (49 чоловіки, 75 жінки) на АГ II-III стадії, ускладнену хронічною СН ФК II-IV (NYHA), та з ознаками метаболічного синдрому (МС), які знаходились на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні з приводу декомпенсації хронічної СН. Середній вік хворих складав (59 $\pm$ 12) років. Тривалість АГ коливалась від 7 до 20 років, СН – від 2 до 6 років. Залежно від рівня ендогенного інсуліну (ЕІ) в крові хворих поділено на підгрупи: 69 хворих із нормальним рівнем ЕІ в крові; 30 хворих із реактивною ГІ; 25 хворих із спонтанною ГІ.

Діагноз встановлювали на основі вивчення анамнезу та клініко-інструментального обстеження. Ознаки МС оцінювали згідно з критеріями АТР III (2001). Для визначення тяжкості стану і оцінки стадії СН проводили 6-ти хвилинний тест ходьби [2].

Усім хворим проведено пероральний глюкозотолерантний тест (ПТТ) з паралельним визначенням рівня глюкози (глюкозооксидазний метод) та ЕІ у крові (імуоферментний метод). Рівень ЕІ в крові приймали за нормальний в межах 4-20 мкОд/мл до та через 2 години після навантаження глюкозою. Нормальний рівень ЕІ в крові натще та підвищення його значення  $\geq$ 20 мкОд/мл через 2 години після навантаження вважали реактивною гіперінсулінемією (ГІ); підвищений рівень ЕІ  $\geq$ 20 мкОд/мл натще та після навантаження – спонтанною ГІ.

Імуоферментне визначення рівнів в крові ЕІ, ФНП- $\alpha$ , ТФР- $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-10 та sVCAM-1 проводили на імуофер-

ментному аналізаторі PR 2100 (SANOFI DIAGNOSTIC PASTEUR, France) з використанням тестів “ELISA” набори фірми “HUMAN Sex-depend test”, (Німеччина), “Orgenium” (Фінляндія), “Вектор-Бест” (Росія), «Diaclone» (Франція).

В залежності від схеми лікування хворих було поділено на 2 групи. До 1 групи ввійшло 73 хворих, які отримували комплексне лікування із включенням БРА II телмісартану в дозі 40-80 мг/д та аторвастатину 10 мг/д. До 2 групи було включено 51 хворий, які отримували комплексне лікування із включенням ІАПФ раміприлу в дозі 2,5-5 мг/д та аторвастатину 10 мг/д. Базовою терапією було застосування петлевого діуретика торасеміду в дозі 5-10 мг/д.

Обстеження проводили в першу добу поступлення в стаціонар та через 14 днів лікування. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідно до віку.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмних засобів – табличного процесора «Microsoft Excel» та пакета прикладних програм «STATISTICA» v. 6.0, StatSoft, USA. Отримані дані статистично перевірено і виявлено, що вони відповідають нормальному типу розподілу. Тому для опису даних та оцінки достовірності використовувалися методи параметричної статистики. Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили за допомогою парного t-критерія Стьюдента. Показники вважалися достовірними при  $p \leq 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

Після проведеного комплексного лікування із включенням телмісартану/раміприлу+торасемід+аторвастатин відзначалось покращення чи регрес клінічних проявів СН та покращення показників 6-хвилинного тесту ходьби на 43%/35% відповідно ( $p \leq 0,05$ ). Проте, виявлено деякі відмінності динаміки показників залежно від ФК СН, типу інсулінемії та схеми лікування.

Позитивну динаміку показників цитокинового профілю відмічено у хворих обох груп, порівняно із базальними рівнями. Дещо менш вираженою вона виявилась у хворих із інсулінорезистентністю, які отримували у комплексному лікуванні раміприл.

У 1 групі хворих (табл. 1), які у комплексі лікування отримували телмісартан, рівень ФНП- $\alpha$  у крові достовірно знижувався порівняно з базальними рівнями у 68 (93%) випадках та досягав рівня в контролі ( $p \leq 0,05$ ). Зокрема, у хворих без інсулінорезистентності (із нормальним рівнем ЕІ) показник достовірно знижувався у всіх хворих, а у 10 (56%) випадках при СН ФК II відповідав рівневі в контролі ( $p \leq 0,05$ ). Позитивні зміни рівнів ФНП- $\alpha$  відзначено у хворих із інсулінорезистентністю (із реактивною та спонтанною ГІ), але різної інтенсивності в залежності від стадії СН. У 5 (7%) хворих із СН ФК IV спостерігалася лише тенденція до його зниження ( $p > 0,05$ ). У хворих із реактивною ГІ та СН ФК III рівень ФНП- $\alpha$  знизився на 37,44%, а у хворих із спонтанною ГІ та СН ФК III – на 17,32% відповідно, порівняно з базальним рівнем ( $p \leq 0,05$ ).

У 2 групі хворих (табл. 2) динаміка рівня ФНП- $\alpha$  була дещо менш виражена у хворих із реактивною ГІ та без достовірних змін залишалася у хворих із спонтанною ГІ ( $p > 0,05$ ). За відсутності інсулінорезистентності (при нормальному рівні ЕІ в крові) із СН ФК II рівень ФНП- $\alpha$  знизився у всіх хворих на 30,1% та із ФК III – на 18,7% відповідно, порівняно з базальним рівнем ( $p \leq 0,05$ ). При реактивній ГІ та СН ФК III рівень ФНП- $\alpha$  знизився на 20,52%, порівняно з базальним рівнем ( $p \leq 0,05$ ). При спонтанній ГІ та СН ФК III показник мав лише тенденцію до зниження порівняно з базальним рівнем ( $p > 0,05$ ). При реактивній та спонтанній ГІ із СН ФК IV показник практично не змінювався, захищаючись на рівні вихідних значень ( $p \leq 0,05$ ). Отже, одержані дані свідчать про більш виражений коригуючий вплив телмісартану

Таблиця 1. Динаміка показників цитокінового профілю під впливом лікування у хворих 1 групи, (M±m)

Показник	Контроль (n=20)	Нормальний ЕІ				Реактивна ГІ		Спонтанна ГІ	
		СН ФК ІІ (n=18)		СН ФК ІІІ (n=21)		СН ФК ІІІ (n=16)		СН ФК ІІІ (n=12)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ФНП-α, пг/мл	21,73±0,45	49,29±6,94 p <sub>1</sub> ≤0,05	29,75±6,03 p <sub>2</sub> ≤0,05	63,34±6,80 p <sub>1</sub> ≤0,05	39,65±6,84 p <sub>1</sub> ≤0,05 p <sub>2</sub> ≤0,05	66,45±4,57 p <sub>1</sub> ≤0,05	41,57±2,23 p <sub>1</sub> ≤0,05 p <sub>2</sub> ≤0,05	86,23±7,92 p <sub>1</sub> ≤0,05	71,27±7,08 p <sub>1</sub> ≤0,05 p <sub>2</sub> ≤0,05
ТФР-β, пг/мл	517±98	631±89	487±74 p <sub>2</sub> ≤0,05	1096±89 p <sub>1</sub> ≤0,05	790±198 p <sub>2</sub> ≤0,05	1894±359 p <sub>1</sub> ≤0,05	1525±106 p <sub>1</sub> ≤0,05 p <sub>2</sub> ≤0,05	2115±213 p <sub>1</sub> ≤0,05	1905±170 p <sub>1</sub> ≤0,05
sVCAM-1, нг/мл	618±164	599±67	560±64	712±79 p <sub>1</sub> ≤0,05	616±126 p <sub>2</sub> ≤0,05	839±71 p <sub>1</sub> ≤0,05	606±57 p <sub>2</sub> ≤0,05	910±73 p <sub>1</sub> ≤0,05	753±52 p <sub>2</sub> ≤0,05
ІЛ-6, пг/мл	7,5±2,10	9,94±2,87	6,12±1,43 p <sub>2</sub> ≤0,05	14,91±2,83 p <sub>1</sub> ≤0,05	10,66±3,32 p <sub>2</sub> ≤0,05	18,95±1,98 p <sub>1</sub> ≤0,05	13,82±1,95 p <sub>1</sub> ≤0,05 p <sub>2</sub> ≤0,05	25,94±3,32 p <sub>1</sub> ≤0,05	19,54±1,26 p <sub>1</sub> ≤0,05 p <sub>2</sub> ≤0,05
ІЛ-10, пг/мл	4,60±0,78	11,92±2,35 p <sub>1</sub> ≤0,05	6,08±1,62 p <sub>2</sub> ≤0,05	16,93±2,63 p <sub>1</sub> ≤0,05	8,79±2,79 p <sub>1</sub> ≤0,05 p <sub>2</sub> ≤0,05	31,32±6,01 p <sub>1</sub> ≤0,05	30,73±3,71 p <sub>1</sub> ≤0,05	61,75±6,19 p <sub>1</sub> ≤0,05	59,15±1,55 p <sub>1</sub> ≤0,05

Примітки: p<sub>1</sub> – у порівнянні з показником до лікування; p<sub>2</sub> – у порівнянні з показником через 2 тижні після лікування

порівняно з раміприлом на ключовий компонент прозапальної ланки цитокінів ФНП-α у хворих на АГ із СН та інсулінорезистентністю.

Аналіз показника ТФР-β в крові у хворих із нормальним рівнем ЕІ та СН ФК ІІ свідчить, що під впливом комплексного лікування із телмісартаном (1 група) показник знизився до значень в контролі, при СН ФК ІІІ – знизився на 27,84% (p≤0,05). При реактивній ГІ та СН ФК ІІІ рівень ТФР-β знизився на 19,43% (p≤0,05), при спонтанній ГІ та СН ФК ІІІ – мав лише тенденцію до зниження (p>0,05). У хворих із СН ФК ІІІ прослідковувалась тенденція до зниження показника ТФР-β в крові (p>0,05).

У 2 групі рівень ТФР-β в крові також достовірно знизився у хворих із нормальним рівнем ЕІ та СН ФК ІІ-ІІІ. Проте, за наявності інсулінорезистентності та СН ФК ІІІ як з реактивною, так і з спонтанною ГІ показник мав лише тенденцію до зниження (p>0,05), а при наявності СН ФК ІІІ залишався на базальному рівні (p>0,05).

Таким чином, позитивна динаміка показника ТФР-β більш виражена на початкових стадіях СН з інсулінорезистентністю, що підтверджує можливість регресу цитокінового дисбалансу в більшій мірі під впливом телмісартану, порівняно з раміприлом.

При оцінці змін рівня ІЛ-6 в крові у хворих без інсулінорезистентності та СН ФК ІІ виявлено, що при включенні телмісартану (1 група) достовірно знижується показник до рівня в контролі (p≤0,05); у хворих із СН ФК ІІІ – зниження на 28,46%, порівняно з базальним рівнем (p≤0,05). При

реактивній та спонтанній ГІ із СН ФК ІІІ рівень ІЛ-6 знизився на 26,88% та 24,57% відповідно, порівняно із базальним рівнем (p≤0,05). Проте, після 2 тижнів лікування показник залишався підвищеним майже у 2 рази, порівняно з рівнем у контролі (p>0,05). Дещо гірше піддавались корекції хворі із СН ФК ІІІ. За наявності спонтанної ГІ виявлена лише тенденція до зниження ІЛ-6 в крові (p>0,05).

У хворих 2 групи зміни рівня ІЛ-6 у крові мали аналогічну позитивну динаміку у хворих без інсулінорезистентності та СН ФК ІІ-ІІІ. При реактивній ГІ та СН ФК ІІІ показник знизився на 18,54% (p≤0,05), тобто знижувався менш інтенсивно, ніж в 1 групі. При спонтанній ГІ та СН ФК ІІІ-ІІІ виявлено лише тенденцію до зниження рівня ІЛ-6 (p>0,05).

Отже, більш інтенсивне зниження рівня ІЛ-6 у хворих 1 групи з інсулінорезистентністю слід розцінювати як позитивну реакцію цитокінової ланки патогенезу СН у відповідь на застосування телмісартану.

У хворих на АГ із декомпенсованою СН за умов інсулінорезистентності та активації прозапальної ланки цитокінів істотно виражена ендотеліальна дисфункція, що проявляється збільшенням циркулюючих в крові sVCAM-1. Отже, їх рівень в крові можна розцінювати як маркер прогресування СН у хворих на АГ з інсулінорезистентністю.

Під впливом комплексного лікування із включенням телмісартану (1 група) рівень sVCAM-1 в крові знизився до значень в контролі у всіх хворих без інсулінорезистентності та з початковими стадіями СН ФК ІІ-ІІІ (p≤0,05). При реактивній ГІ та СН ФК ІІІ показник досягнув значень у контролі

Таблиця 2. Динаміка показників цитокінового профілю під впливом лікування у хворих 2 групи, (M±m)

Показник	Контроль (n=20)	Нормальний ЕІ				Реактивна ГІ		Спонтанна ГІ	
		СН ФК ІІ (n=18)		СН ФК ІІІ (n=21)		СН ФК ІІІ (n=16)		СН ФК ІІІ (n=12)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ФНП-α, пг/мл	21,73±0,45	51,83±7,31 p <sub>1</sub> ≤0,05	36,23±6,03 p <sub>1</sub> ≤0,05 p <sub>2</sub> ≤0,05	59,91±5,9 p <sub>1</sub> ≤0,05	48,70±6,31 p <sub>1</sub> ≤0,05 p <sub>2</sub> ≤0,05	69,72±5,01 p <sub>1</sub> ≤0,05	55,41±4,84 p <sub>1</sub> ≤0,05 p <sub>2</sub> ≤0,05	84,99±7,34 p <sub>1</sub> ≤0,05	80,87±7,64 p <sub>1</sub> ≤0,05
ТФР-β, пг/мл	517±98	610±95	503±91 p <sub>2</sub> ≤0,05	1174±94 p <sub>1</sub> ≤0,05	917±101 p <sub>1</sub> ≤0,05 p <sub>2</sub> ≤0,05	1699±389 p <sub>1</sub> ≤0,05	1593±426 p <sub>1</sub> ≤0,05	2259±244 p <sub>1</sub> ≤0,05	2044±268 p <sub>1</sub> ≤0,05
sVCAM-1, нг/мл	618±164	645±57	609±66	697±86 p <sub>1</sub> ≤0,05	621±97 p <sub>2</sub> ≤0,05	893±70 p <sub>1</sub> ≤0,05	699±61 p <sub>1</sub> ≤0,05 p <sub>2</sub> ≤0,05	960±79 p <sub>1</sub> ≤0,05	882±70 p <sub>1</sub> ≤0,05
ІЛ-6, пг/мл	7,5±2,10	10,01±2,98	8,21±3,38 p <sub>2</sub> ≤0,05	16,12±2,66 p <sub>1</sub> ≤0,05	11,87±2,78 p <sub>1</sub> ≤0,05 p <sub>2</sub> ≤0,05	19,94±1,53 p <sub>1</sub> ≤0,05	16,21±1,44 p <sub>2</sub> ≤0,05	23,37±2,11 p <sub>1</sub> ≤0,05	21,13±2,45 p <sub>1</sub> ≤0,05
ІЛ-10, пг/мл	4,60±0,78	13,1±2,03 p <sub>1</sub> ≤0,05	8,25±2,32 p <sub>1</sub> ≤0,05 p <sub>2</sub> ≤0,05	16,01±2,4 p <sub>1</sub> ≤0,05	11,18±2,92 p <sub>1</sub> ≤0,05 p <sub>2</sub> ≤0,05	28,44±5,44 p <sub>1</sub> ≤0,05	23,26±7,45 p <sub>1</sub> ≤0,05 p <sub>2</sub> ≤0,05	64,3±5,94 p <sub>1</sub> ≤0,05	52,41±7,75 p <sub>1</sub> ≤0,05 p <sub>2</sub> ≤0,05

Примітки: p<sub>1</sub> – у порівнянні з показником до лікування; p<sub>2</sub> – у порівнянні з показником через 2 тижні після лікування

( $p \leq 0,05$ ). При спонтанній ГТ та СН ФК III рівень sVCAM-1 знизився на 17,27% ( $p \leq 0,05$ ). У хворих із СН ФК IV виявлено лише тенденцію до зниження показника ( $p > 0,05$ ).

Під впливом комплексного лікування із включенням раміприлу (2 група) рівень sVCAM-1 також знизився до значень в контролі у хворих без інсулінорезистентності та СН ФК II-III ( $p \leq 0,05$ ). У хворих із реактивною ГТ рівень показника знизився на 21,81% ( $p \leq 0,05$ ). У 12 (86%) із 14 хворих з спонтанною ГТ виявлена лише тенденція до його зниження ( $p > 0,05$ ). У 2 (14%) хворих із спонтанною ГТ та СН ФК IV рівень sVCAM-1 мав негативну тенденцію до зростання. Отже, за показником sVCAM-1 регрес ендотеліальної дисфункції більш виражений під впливом телмісартану порівняно з раміприлом у хворих на АГ із СН та інсулінорезистентністю.

Оцінюючи вплив лікування на стан протизапальної ланки цитокінів за показником IL-10 в крові, виявлено, що у хворих без інсулінорезистентності із СН ФК II-III при зниженні інтенсивності запалення активність протизапальної ланки також знижувалась. У хворих із супутньою реактивною/спонтанною ГТ та СН ФК III-IV інтенсивність зниження IL-10 відрізнялася залежно від схем лікування. Зокрема, у 1 групі хворих без інсулінорезистентності та із СН ФК II-III рівень IL-10 знизився майже в 2 рази, порівняно з базальним значенням ( $p \leq 0,05$ ), проте, в 2 рази перевищував рівень в контролі ( $p \leq 0,05$ ). При реактивній/спонтанній ГТ у хворих із СН ФК III-IV показник IL-10 практично не змінювався після лікування із включенням телмісартану і залишався на базальному рівні ( $p > 0,05$ ), що може свідчити про напруженість протизапальної ланки.

У 2 групі хворих без інсулінорезистентності та з СН ФК II-III були виявлені аналогічні за напрямком та інтенсивністю зміни рівнів IL-10. За наявності інсулінорезистентності при реактивній та спонтанній ГТ із СН ФК III-IV показник знизився майже на 20%, порівняно з базальним рівнем ( $p \leq 0,05$ ). Отже, раміприл виявляє менший вплив на стан протизапальної ланки цитокінів порівняно із телмісартаном у хворих із інсулінорезистентністю.

Таким чином, під впливом лікування знижується активність прозапальної ланки цитокінів у більшій мірі під впливом телмісартану, порівняно з раміприлом. В той же час інтенсивність активності протизапальної ланки цитокінів залишається підвищеною під впливом телмісартану у хворих з інсулінорезистентністю та СН ФК II-IV.

Зміна співвідношення між про- та протизапальними цитокінами в сторону зменшення прозапальної ланки і збереження або підвищення рівня протизапальних цитокінів слід розцінювати як формування прогностично благоприємного компенсаторного типу цитокінового профілю у хворих з інсулінорезистентністю та СН під впливом телмісартану [5].

### Висновки

1. Комплексне лікування із включенням телмісартану/раміприлу ефективніше на початкових стадіях СН, порівняно із хворими в термінальну стадію СН.

2. У хворих без інсулінорезистентності ефект від засто-

сування обох схем лікування із включенням телмісартану/раміприлу був найкращий і майже не відрізнявся між групами.

3. У хворих із інсулінорезистентністю при реактивній та спонтанній гіперінсулінемії краща динаміка показників цитокінового профілю виявилась характерною при застосуванні телмісартану. Під впливом телмісартану інтенсивність зниження показників прозапальної ланки цитокінів більш виражена порівняно із раміприлом.

4. Відсутність динаміки показника IL-10 при застосуванні телмісартану і його зниження під впливом раміприлу у хворих із інсулінорезистентністю та СН ФК III-IV свідчить про збереження протизапальної активності цитокінів під впливом телмісартану і про менш інтенсивну протизапальну дію раміприлу.

### Перспективи подальших досліджень

Подальші наукові пошуки доцільно спрямувати на вивчення взаємозв'язку між ендотеліальною дисфункцією і порушенням ліпідного обміну у хворих на АГ із СН залежно від ступеня інсулінорезистентності та розробити оптимальні схеми лікування для зниження ризику виникнення серцево-судинних подій у таких хворих.

### Література

1. Беленков Ю.Н. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания / Ю.Н.Беленков, Ф.Т.Агеев, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т.1, №4. – С.135-138.
2. Воронков Л.Г. Рекомендації Асоціації кардіологів України з лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих (перегляд 2011) / Л.Г. Воронков, К.М.Амосова, А.Е. Багрий та ін. // Серцева недостатність – 2011. – №1. – С.101-116.
3. Ковалева О.Н. Антиатерогенные эффекты телмисартана / О.Н. Ковалева, С.В. Виноградова // Практична ангіологія. – 2009. – №5/6. – С.5-8.
4. Серебрякова О.В. Роль некоторых цитокинов в формировании диастолической дисфункции при синдроме гипотиреоза / О.В.Серебрякова, А.В.Говорин, В.И.Просьяник // Цитокины и воспаление. – 2008. – №1. – С.45-49.
5. Пат. 69782 UA МПК G01N 33/48 (2006.01) Спосіб оцінки цитокінового дисбалансу / Залюбовська О.І., Кушніренко І.В., Майкова Т.В., Челкан В.В.; заявник Інститут гастроентерології АМН України. – № u201113250; заявл. 10.11.2011; опубл. 10.05.2012, Бюл.№ 9, 2012.
6. Donald G.Vidt. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events / Vidt G.Donald // Current Hypertension Reports. – 2008. – vol.10, №5. – P.343-344.
7. Magee P. PPAR $\alpha$  as a molecular target of EPA anti-inflammatory activity during TNF $\alpha$ -impaired skeletal muscle cell differentiation / P Magee, S Pearson, J Whittingham-Dowd // Nutr. Biochem. – 2012. – №23(11). – P.1440-8.
8. Vijayakumar Sukumaran. Telmisartan, an angiotensin-II receptor blocker ameliorates cardiac remodeling in rats with dilated cardiomyopathy / Sukumaran Vijayakumar, Watanabe Kenichi, Veerav-eedu T Punniyakoti et al. // Hypertension Research. – 2010. – №33. – P.695–702.

Одержано 15.04.2013 року.