

times ( $p < 0.001$ ), in COPD patients with excess body weight by 2.3 times ( $p < 0.001$ ). The highest level of TGFI, was in COPD patients with reduced body weight. CRP level was the highest in COPD patients with reduced body weight and obesity. The interrelation between TNF $\alpha$  and the level of visceral fat (positive correlation,  $r = 0,310$ ,  $p < 0.05$ ) was established.

**Conclusions.** In COPD patients with reduced body weight indicators of muscle mass and spirometry were lower but the course and prognosis of the disease was more severe. Systemic inflammation is a characteristic of all COPD patients during exacerbation of the disease, regardless the patient's

nutritional status. The most significant inflammatory process is observed in case of obesity or reduced body weight. The most significant changes in the level of serum TGFI, in COPD patients with reduced body weight are an indicator of both systemic inflammation and probable more evident fibrosing of lung tissue.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, tumor necrosis factor- $\alpha$ , transforming growth factor  $\beta$ , C-reactive protein.

Надійшла 10.11.2014 року.

УДК 616.12-008.46+615.036.8+615.224

Федоров С.В.

### Вплив івабрадину та $\omega$ -3 поліненасичених жирних кислот на клінічні прояви серцевої недостатності ішемічного генезу

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна  
serfed@i.ua

**Резюме.** Серцева недостатність (СН) представляє значну медичну проблему, яка охоплює понад 5,8 мільйонів осіб у США та понад 23 мільйони осіб у світі. Відомо, що ішемічна хвороба серця (ІХС) є найбільш вагомим чинником ризику для розвитку СН. Івабрадин – новий лікувальний засіб, який вибірково блокує нещодавно відкриті  $I_f$ -канали синусового вузла і таким чином зменшує частоту серцевих скорочень. Нині препарат включений до рекомендацій по лікуванню ішемічної хвороби серця (ІХС) та СН.  $\omega$ -3 поліненасичені жирні кислоти ( $\omega$ -3 ПНЖК) є потужним проти-запальним чинником і також рекомендовані до використання при синдромі СН. **Мета дослідження:** вивчити динаміку клінічних проявів СН ішемічного генезу під впливом лікування з використанням івабрадину та препарату  $\omega$ -3 поліненасичених жирних кислот. **Матеріал і методи дослідження.** Обстежені 357 пацієнтів із СН на тлі ІХС та зі збереженням синусовим ритмом. За лікувальними схемами хворі були розділені на 4 групи. Проводили фізикальне обстеження та визначали рівні NT-proBNP у крові. **Висновки.** 1. Додавання івабрадину до лікувальних схем у хворих із серцевою недостатністю виявилось найбільш ефективним стосовно редукції основних ознак та симптомів синдрому. Найвища ефективність івабрадину відзначена щодо зменшення задишки (OR= 1,89; 95% CI 1,04-3,40;  $p=0,05$ ), серцебиття (OR= 5,23; 95% CI 2,07-11,84;  $p<0,001$ ) та болу в ділянці серця (OR= 2,53; 95% CI 1,14-5,34;  $p=0,03$ ). 2. Комбінація івабрадину та препаратів  $\omega$ -3 ПНЖК найбільш ефективна щодо в нормування рівнів сироваткового NT-proBNP.

**Ключові слова:** серцева недостатність, лікування, івабрадин,  $\omega$ -3 поліненасичені жирні кислоти, NT-proBNP.

#### Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Серцева недостатність (СН) представляє значну медичну проблему, яка охоплює понад 5,8 мільйонів осіб у США та понад 23 мільйони осіб у світі [1]. Щорічно в США в понад 550000 осіб уперше діагностують даний синдром, а загальний ризик його виникнення складає від 1 до 5 [7]. Незважаючи на лікування, СН зумовлює високий тягар захворюваності та смертності: понад 2,4 мільйонів госпіталізованих пацієнтів мають первинний чи вторинний діагноз згаданого синдрому та близько 300000 смертей прямо зумовлені ним [1].

Відомо, що ішемічна хвороба серця (ІХС) є найбільш вагомим чинником ризику для розвитку СН [2]. Упродовж 7-8 років після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) в понад третини пацієнтів розвивається СН, головним чином, із систолічною дисфункцією лівого шлуночка [6]. Причому, перенесений ІМ зменшує тривалість життя як у чоловіків, так і в жінок. Дані реєстру OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) свідчать, що ішемія є причиною первинної

госпіталізації 15% пацієнтів із СН, обумовлює зростання внутрішньохпітальної смертності та смертності впродовж 60 і 90 днів після виписки зі стаціонару [5].

Фармакологічне лікування СН із включенням бета-адреноблокаторів, блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину, блокатори мінералокортикоїдних рецепторів), сечогінних середників тощо, зменшує відсоток смертності та покращує якість життя пацієнтів. Івабрадин – новий лікувальний засіб, який вибірково блокує нещодавно відкриті  $I_f$ -канали синусового вузла, призводячи таким чином до зменшення частоти серцевих скорочень. Нині препарат включений до рекомендацій по лікуванню ішемічної хвороби серця (ІХС) та СН [3].  $\omega$ -3 поліненасичені жирні кислоти ( $\omega$ -3 ПНЖК) є потужним проти-запальним чинником і також рекомендовані до використання при синдромі СН [3].

**Мета дослідження:** вивчити динаміку клінічних проявів СН ішемічного генезу під впливом лікування з використанням івабрадину та препарату  $\omega$ -3 поліненасичених жирних кислот.

#### Матеріал і методи дослідження

Обстежені 357 пацієнтів із СН на тлі ІХС та зі збереженням синусовим ритмом. За лікувальними схемами хворі були рандомізовані наступним чином: I група – базова терапія (89 хворих); II група (91 хворих) – базова терапія + івабрадин («Кораксан», виробництво Les Laboratoires Servier Industrie, Франція; затверджено Наказом МОЗ України № 750 від 01.09.2009, реєстраційне посвідчення UA/3905/01/01 та UA/3905/01/02) - по 5 мг або 7,5 мг двічі на добу (залежно від ЧСС); III група (90 осіб) - базова терапія +  $\omega$ -3 ПНЖК («Омакор», виробництво «Abbott Laboratories GmbH», США; затверджено Наказом МОЗ України №429 від 08.06.2012, реєстраційне посвідчення № UA/10147/01/01) – по 1 капсулі (1000 мг) раз на добу; IV група (87 хворих) - базова терапія + івабрадин +  $\omega$ -3 ПНЖК – у наведених вище дозах. Між хворими всіх груп не було суттєвих відмінностей у вікових, гендерних, нозологічних аспектах та коморбідній патології. Усі хворі з синдромом СН, яким проводилось лікування, були обстежені перед початком лікувальних заходів та через 6 місяців. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю. Проведення дослідження ґрунтувалось на засадах етичних принципів щодо наукових досліджень із включенням людей (Хельсінська декларація) та положень рекомендацій належної клінічної практики (GCP – good clinical practice) [4]. Дизайн дослідження був затверджений комісією з питань етики ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет». Усі учасники підписували інформовану згоду.

Оцінювали скарги, проводили загальне фізикальне обстеження пацієнтів. Визначення титрів N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) здійснювали методом ІФА за допомогою набору реагентів "Biomedica Slovakia s.r.o." (Словаччина).

Статистичний аналіз проводили з використанням стандартного пакету програм "Statistica for Windows 12.0" (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Відмінність вважалась вірогідною при рівні значущості  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік обстежених пацієнтів із СН склав  $(67,98 \pm 12,06)$  років. Серед когорти хворих 278 осіб (77,82%) були чоловічої статі. II клас СН (NYHA) був верифікований у 63 пацієнтів (17,65 %); III – у 238 (66,67 %); IV – у 56 (15,68 %).

У процесі лікування частота виявлення та інтенсивність задишки зменшувалися в усіх групах обстеження, проте, більш виразно при додатковому призначенні івабрадину (самостійно чи в поєднанні з препаратом І-3 ПНЖК). Так, даний показник у першій групі знизився на 30,7%; у другій – на 48,2% ( $p < 0,05$  у порівнянні з базовим лікуванням); у третій – на 32,1% ( $p > 0,05$  у порівнянні з базовим лікуванням); у четвертій – на 49,4% ( $p < 0,05$  у порівнянні з базовим лікуванням).

Найбільш інтенсивно зменшувалися ознаки відчуття серцебиття та його інтенсивність у хворих, яким додатково призначали івабрадин ( $p < 0,05$  у порівнянні з базовим лікуванням): на 89,9% - у другій групі та на 92,3% - у четвертій. Разом з тим, препарати  $\omega$ -3 ПНЖК не чинили впливу на дану ознаку ( $p > 0,05$  у порівнянні з базовим лікуванням).

Достовірну редукцію втоми відзначали тільки в пацієнтів із СН, яким додатково була призначена комбінація івабрадину та І-3 ПНЖК – на 49,3% ( $p < 0,05$  у порівнянні з базовим лікуванням). Водночас, у хворих першої групи зазначений показник зменшувався на 27,4%; у хворих другої групи – на 42,3% ( $p > 0,05$  у порівнянні з базовим лікуванням); у хворих третьої групи – на 30,6% ( $p > 0,05$ , порівняно з базовим лікуванням).

Внаслідок проведеного лікування в хворих із СН відзначали зменшення частоти виникнення болю в ділянці серця, проте, найбільш виразно це проявлялося за умови додаткового прийому івабрадину. Зокрема, в другій групі згадана ознака виявлялася на 84,5% рідше, ніж до лікування ( $p < 0,05$  у порівнянні з базовим лікуванням); у четвертій – на 80,0% ( $p < 0,05$  у порівнянні з базовим лікуванням). Водночас, у групі базового лікування та за умови додаткового призначення препарату І-3 ПНЖК кардіалгія відзначалась на 68,1% та 68,7% рідше ( $p > 0,05$  у порівнянні з базовим лікуванням).

Таблиця 1. Ефективність впливу досліджуваних ліків на ознаки СН

Ознака	Співвідношення шансів (OR), 95% CI		
	Івабрадин	$\omega$ -3 ПНЖК	Івабрадин+ $\omega$ -3 ПНЖК
Задишка	1,89 (1,04-3,40) $p=0,05$	0,98 (0,54-1,80) $p=0,92$	1,90 (1,04-3,44) $p=0,051$
Серцебиття	5,23 (2,07-11,84) $p<0,001$	1,20 (0,63-2,28) $p=0,71$	7,14 (2,50-17,46) $p<0,001$
Втома	1,80 (0,99-3,21) $p=0,07$	1,18 (0,65-2,12) $p=0,69$	1,86 (1,0-3,41) $p=0,06$
Нічний кашель	3,14 (0,35-16,91) $p=0,59$	1,01 (0,22-4,58) $p=0,69$	3,0 (0,34-16,17) $p=0,63$
Кардіалгія	2,53 (1,14-5,34) $p=0,03$	1,15 (0,58-2,24) $p=0,83$	1,98 (0,92-4,11) $p=0,11$
Набряки нижніх кінцівок	1,28 (0,51-3,17) $p=0,77$	1,25 (0,49-3,10) $p=0,81$	1,39 (0,54-3,51) $p=0,67$
Вологі хрипи / крепітація	0,82 (0,33-2,06) $p=0,85$	1,01 (0,39-2,62) $p=0,82$	1,11 (0,42-2,93) $p=0,96$

Двобічні набряки кісточок та гомілок, як і застійні явища в малому колі кровообігу, зменшувались однаково в усіх групах обстежених пацієнтів, що було свідченням позитивного впливу сечогінних середників.

Таким чином, додавання івабрадину до лікувальних схем у хворих із СН виявилось найбільш ефективним стосовно редукції основних ознак та симптомів синдрому (табл. 1).

Упродовж лікування всі використані терапевтичні схеми призводили до зменшення концентрації одного з основних маркерів несприятливого прогнозу при СН - N-термінального фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP). Так, у хворих першої групи даний показник зменшився на 23,1%: із  $(347,45 \pm 7,87)$  пг/мл до  $(267,51 \pm 8,92)$  пг/мл ( $p < 0,01$ ); у хворих другої групи – на 28,4%: із  $(351,47 \pm 8,74)$  пг/мл до  $(251,78 \pm 7,97)$  пг/мл ( $p < 0,01$ ); у хворих третьої групи – на 28,4%: із  $(348,78 \pm 9,45)$  пг/мл до  $(249,87 \pm 8,77)$  пг/мл ( $p < 0,01$ ); а в хворих четвертої групи – на 32,1%: із  $(348,47 \pm 8,97)$  пг/мл до  $(236,47 \pm 9,78)$  пг/мл ( $p < 0,01$ ). Відмічено, що тільки комбіноване призначення івабрадину та препарату  $\omega$ -3 ПНЖК достовірно чинить більш виразний вплив на негативну динаміку рівнів сироваткового NT-proBNP у порівнянні з базовим лікуванням СН ( $p < 0,05$ ).

Ефективність призначення різних терапевтичних схем стосовно зниження рівнів згаданого протеїну  $< 300$  пг/мл, порівняно з базовим лікуванням була: для івабрадину – OR=1,81 (95% CI 0,82-4,17;  $p=0,20$ ); для  $\omega$ -3 ПНЖК – OR=1,65 (95% CI 0,74-3,56;  $p=0,30$ ); для комбінації досліджуваних ліків – OR=2,78 (95% CI 1,14-7,34;  $p=0,036$ ). Таким чином, комбінація івабрадину та препарату  $\omega$ -3 ПНЖК виявилась найбільш ефективною щодо в нормування рівнів NT-proBNP у крові хворих із СН.

Згідно з результатами дослідження COPERNICUS, після проведення Cox-регресійного аналізу встановлено, що високі рівні в крові NT-proBNP асоціюються із загальною смертністю (відносний ризик, 2,7; 95% CI, 1,7 - 4,3;  $P=0,0001$ ) та смертністю чи госпіталізацією внаслідок СН (відносний ризик, 2,4; 95% CI, 1,8 - 3,4;  $P=0,0001$ ) [8].

### Висновки

1. Додавання івабрадину до лікувальних схем у хворих із серцевою недостатністю виявилось найбільш ефективним щодо редукції основних ознак та симптомів синдрому. Найвища ефективність івабрадину відзначена стосовно зменшення задишки (OR= 1,89; 95% CI 1,04-3,40;  $p=0,05$ ), серцебиття (OR= 5,23; 95% CI 2,07-11,84;  $p<0,001$ ) та болю в ділянці серця (OR= 2,53; 95% CI 1,14-5,34;  $p=0,03$ ).
2. Комбінація івабрадину та препаратів  $\omega$ -3 ПНЖК найбільш ефективна щодо в нормування рівнів сироваткового NT-proBNP.

**Перспективи подальших досліджень:** оцінити характер впливу зазначених лікувальних схем на показники кардіогемодинаміки в хворих із СН.

### Література

1. Bui A. Epidemiology and risk profile of heart failure /A. Bui, T. Horwich, G. Fonarow //Nat. Rev. Cardiol. -2011. –Vol. 8 (1). –P.30-41.
2. Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction. / J.A. Ezekowitz, P. Kaul, J.A. Bakal [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. -2009. –Vol.53. –P.13–20.
3. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 /J. McMurray, S. Adamopoulos, S. Anker [et al.] // European Heart Journal. – 2012. –Vol. 33. –P.1787–1847.
4. European Medicines Agency. ICH Harmonised Tripartite Guideline E6: Note for Guidance on Good Clinical Practice (GMP/ICH/135/95). -London: European Medicines Agency, 2002. -46 p.
5. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-

HF / G.C. Fonarow, W.T. Abraham, N.M. Albert [et al.] // Arch. Intern. Med. -2008. -Vol.168. -P.847-854.

6. Incidence of heart failure after myocardial infarction: is it changing over time? / J.P. Hellebrandt, T.Y. Goraya, S.J. Jacobsen [et al.] // Am. J. Epidemiol. -2003. -Vol.157. -P.1101-1107.

7. Lloyd-Jones D. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. / D. Lloyd-Jones / Circulation. -2010. -Vol.121. -P.e46-e215.

8. Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. / F. Hartmann, M. Packer, A.J. Coats [et al.] // Circulation. -2004. -Vol. 110. -P. 1780-1786.

*Федоров С.В.*

**Влияние ивабрадина и  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот на клинические проявления сердечной недостаточности ишемического генеза**

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

**Резюме.** Сердечная недостаточность (СН) представляет важную медицинскую проблему, вовлекая 5,8 миллионов человек в США и свыше 23 миллионов человек в мире. Известно, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) – значительный фактор риска для развития СН. Ивабрадин – новое лечебное средство, которое выборочно ингибирует недавно открытые  $I_f$ -каналы синусового узла, что обуславливает снижение частоты сердечных сокращений. Препарат включен в рекомендации по лечению ИБС и СН.  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты ( $\omega$ -3 ПНЖК) также входят к рекомендованным средствам по лечению СН. **Цель исследования:** изучить динамику клинических проявлений СН ишемического генеза под влиянием лечения с использованием ивабрадина и препарата  $\omega$ -3 ПНЖК. **Материал и методы исследования.** Обследованы 357 пациентов с СН на фоне ИБС с сохраненным синусовым ритмом. За лечебными схемами больные были разделены на 4 группы. Проводили физикальное исследование и определяли уровни NT-proBNP в крови. **Выводы.** 1. Назначение ивабрадина к лечебным схемам у больных из СН было более эффективным по отношению к редукции основных признаков и симптомов синдрома. Наиболее выраженная эффективность ивабрадина отмечена относительно уменьшения одышки (OR= 1,89; 95% CI 1,04-3,40; p=0,05), сердцебиения (OR= 5,23; 95% CI 2,07-

11,84; p<0,001) и боли в области сердца (OR= 2,53; 95% CI 1,14-5,34; p=0,03). 2. Комбинация ивабрадина и препарата  $\omega$ -3 ПНЖК более эффективна относительно нормализации уровней нормирования NT-proBNP в крови больных из СН.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, лечение, ивабрадин,  $\omega$ -3 ПНЖК, NT-proBNP.

*S.V. Fedorov*

**The Effect of Ivabradine and  $\omega$ -3 Polyunsaturated Fatty Acids on Clinical Manifestations of Heart Failure of Ischemic Genesis**

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

**Abstract.** Heart failure (HF) is a major public health issue with a current prevalence of over 5.8 million in the USA and over 23 million worldwide. Ischemic heart disease is known to be the most important risk factor for HF. Ivabradine is a new therapeutic agent designed to reduce heart rate at rest and during exercise by selective inhibition of a novel receptor ( $I_f$  channel) located on the pacemaker-cell membrane within the sinoatrial node. As such, ivabradine joins a list of rate-limiting medications already available to prescribers for the control of heart rate in coronary artery disease (CAD) and HF with systolic dysfunction. The  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids (PUFA), such as docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA), are used for HF treatment.

**The objective of the research** was to evaluate dynamics of clinical manifestations and symptoms of ischemic HF by treatment with ivabradine and  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids.

**Material and Methods.** 357 patients with ischemic HF and preserved sinus rhythm were observed. All the patients were divided into four groups according to their treatment. Physical exams were performed. The serum levels of NT-proBNP (N-terminal prohormone brain natriuretic peptide) were measured.

**Conclusions.** 1. Heart failure treatment with ivabradine is effective to reduce the signs and symptoms of syndrome. Ivabradine was the most effective for the relief of dyspnea (OR= 1.89; 95% CI 1.04-3.40; p=0.05), decrease in heart rate (OR= 5.23; 95% CI 2.07-11.84; p<0.001) and when relieving cardialgia (OR= 2.53; 95% CI 1.14-5.34; p=0.03). 2. Combination of ivabradine and  $\omega$ -3 PUFA was more effective for NT-proBNP normalization in HF patients.

**Keywords:** heart failure, treatment, ivabradine,  $\omega$ -3 PUFA, NT-proBNP

Надійшла 10.11.2014 року.

УДК616.233-002:616.329-002

*Шкарівський Ю.Л.*

**Респіраторна м'язова дисфункція за умов коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Україна

**Резюме.** **Мета роботи** — оцінити стан дихальних м'язів у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) при коморбідності з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ).

**Матеріали та методи.** Обстежено 131 хворого на ХОЗЛ (62 особи з ГЕРХ та 69 осіб без ГЕРХ) з II-III стадією захворювання та 34 практично здорові особи контрольної групи. Оцінювали стан дихальних м'язів (вдиху та видиху), функцію зовнішнього дихання (ФЗД), толерантність до фізичного навантаження (6MWD) та стан пацієнтів за шкалами BODE та MRC.

**Результати та обговорення.** У хворих на ХОЗЛ з ГЕРХ сила обох груп дихальних м'язів (вдиху та видиху), показники ФЗД були достовірно меншими на 10-15%, а показники шкал BODE, MRC – на 11-27% вищими, ніж у хворих без ГЕРХ (p<0,05). Виявлені достовірні асоціативні зв'язки між силою дихальних м'язів та показниками ФЗД, толерантністю до фізичного навантаження (6MWD) та значеннями шкал BODE, MRC.

**Висновки.** ГЕРХ є вагомим чинником акселерації респіраторної м'язової дисфункції та погіршення функціонального стану пацієнтів з ХОЗЛ.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, сила дихальних м'язів.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.**

Згідно з останніми даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на сьогодні від 8 до 22 % дорослих страждає на ХОЗЛ [17]. Економічні витрати спричинені ХОЗЛ в різних країнах добре вивчено. В Євросоюзі витрати на лікування респіраторних захворювань склали близько 6% від усього бюджету на охорону здоров'я, причому 56% припадало на лікування ХОЗЛ [12]. European Respiratory Society (ERS) наголошує, що лише у 25% випадків діагноз ХОЗЛ