

УДК 616.12-008.331.1-056.52-08-059-07:616.155.3-097.36-07

Є.Я. Склярів, О.М. Бочар

РІВЕНЬ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 У ПАЦІЄНТІВ З ЕСЕНЦІЙНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ ПРИ ПРИЗНАЧЕННІ ТЕЛМІСАРТАНУ АБО ОЛМЕСАРТАНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ З АТОРВАСТАТИНОМ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме. Обстежено 44 пацієнти із II-III стадією есенційної гіпертензії та з ожирінням, яким із метою комплексної терапії призначено впродовж 12 тижнів комбінацію телмісартану або олмесартану з аторвастатином. В обстежуваних осіб визначали показники ліпідного спектра крові, гемодинамічні і ехокардіографічні параметри та рівень інтерлейкіну-6 до і після лікування.

Проведене дослідження показало, що застосування комбінації телмісартану або олмесартану в поєднанні з аторвастатином впродовж 12 тижнів у пацієнтів з есенційною гіпертензією та ожирінням позитивно впливало на їх фізичний стан завдяки підтриманню оптима-

льного артеріального тиску, зменшенню суб'єктивних скарг та покращенню гемодинаміки серця.

Комбінація телмісартану або олмесартану з аторвастатином достовірно покращувала гемодинамічні показники таких пацієнтів, зокрема, за рахунок збільшення фракції викиду.

Порівняння показників інтерлейкіну-6 на тлі призначення як телмісартану, так і олмесартану, виявило достовірне зменшення рівня цього прозапального цитокіну.

Ключові слова: есенційна гіпертензія, ожиріння, телмісартан, олмесартан, аторвастатин, інтерлейкін-6.

Вступ. В Україні в структурі загальної смертності на частку серцево-судинних захворювань (ССЗ) припадає 62,5-63,4 %. Зокрема, не менш ніж 75-80 % випадків смерті від ССЗ пов'язані із атеросклеротичним ураженням кровеносних судин, а саме – з есенційною гіпертензією (ЕГ), інфарктом міокарда, інсультом. Особливо це характерно для країн з низьким та середнім рівнем доходу населення [1, 3, 5, 7, 11, 13].

На сьогодні, за офіційними даними, у понад 12 мільйонів (32,2 %) українців – тобто майже в кожного третього – зареєстровано артеріальну гіпертензію (АГ). На думку вітчизняних епідеміологів, реальна поширеність цієї патології ще більша і становить понад 36 % серед дорослих українців, а також має стійку тенденцію до зростання [11]. Захворюваність на ЕГ підвищує ризик загальної смертності в чоловіків у 4,5 раза, у жінок – у 2,0 раза. За даними останніх вітчизняних епідеміологічних досліджень, у кожного п'ятого жителя України реєструють тяжкий ступінь АГ ($\geq 180/90$ мм рт. ст.). Зокрема, у 63,4 % констатовано гіпертонічну хворобу, у 46,7 % із них – супутню ІХС і в 17,6 % – цереброваскулярну патологію [11]. Інші дослідження, проведені ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» АМНУ, показали, що підвищений АТ ($>140/90$ мм рт. ст.) мають майже 36 % дорослого населення України [10].

Однією з найважливіших патогенетичних ланок виникнення ЕГ є порушення структури і функції ендотелію. Тривалий вплив таких факторів ризику, як АГ та дисліпідемія пригнічує вазодилатуючу здатність ендотелію, збільшує проникність судинної стінки до ліпідів, сприяє розвитку атеросклерозу. Ендотеліальна дисфункція виникає також внаслідок інших причин, тісно пов'язаних із факторами ризику розвитку атеросклерозу, серед яких домінують літній і старечий вік, надмірна маса тіла та ожиріння, цукровий

діабет, тютюнопаління, підвищений артеріальний тиск, оксидативний стрес тощо [6, 9].

Сьогодні відомо, що в ремоделюванні серцево-судинної системи значну роль відіграють імунізапальні процеси. Встановлено, що найбільш потужну ушкоджуючу дію на міокард мають цитокіни (інтерлейкіни-1 β , -6, -8 фактор некрозу пухлини α , тканинний фактор росту β) [4, 6, 8]. Каскадна гіперактивація системи прозапальних медіаторів спричиняє оксидативний стрес. В його основі лежить різкий викид великої кількості вільних радикалів, які руйнують фосфоліпіди мембран кардіоміоцитів і призводять до дисфункції міокарда, ендотелію та гладенької мускулатури судин [4, 8].

Тому на сьогоднішній день є особливо актуальним вивчення імунізапальних механізмів розвитку та прогресування судинної патології при різних захворюваннях [12].

Мета дослідження. Оцінити динаміку гемодинамічних та ехокардіографічних параметрів, а також рівень інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та показників ліпідного спектра крові, у пацієнтів з ЕГ і ожирінням при призначенні їм телмісартану або олмесартану в поєднанні з аторвастатином.

Матеріал і методи. Обстежено 44 пацієнти із II-III стадією ЕГ, які перебували на стаціонарному лікуванні в плановому порядку. Після першого обстеження пацієнтів розподілили на дві групи та було призначено лікування: впродовж наступних 12 тижнів вони приймали телмісартан або олмесартан у поєднанні з аторвастатином. Серед осіб, які пройшли клініко-діагностичне обстеження, було 22 (50 %) жінки та 22 (50 %) чоловіки, середній вік – $55,6 \pm 1,5$ року.

В обстежуваних осіб визначали до і після лікування рівні показників ліпідного спектра крові, гемодинамічні, електрокардіографічні параметри та рівень ІЛ-6.

Діагноз ЕГ встановлювали згідно зі стандартами діагностики та лікування даної патології

відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів (2012), Європейського товариства артеріальної гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC, 2013). Також при виборі тактики лікування та плану обстеження посилалися на «Наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії».

Усім пацієнтам проводили антропометричні, загальноклінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження (електрокардіографію, ехокардіографію, ультрасонографію), проводили огляд офтальмологом та невропатологом.

Пацієнтам вимірювали зріст, визначали масу тіла та розраховували індекс маси тіла згідно зі загальноприйнятими формулами.

Рівень офісного артеріального тиску (АТ) вимірювали вранці у положенні сидячи на одній і тій же руці з інтервалом 2 хв тричі та розраховували середнє значення з трьох вимірювань. Частоту серцевих скорочень (ЧСС) визначали після другого вимірювання.

Вивчали рівні загального холестерину (ХС), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові та рівень ІЛ-6 імуноферментним методом.

За допомогою ехокардіографії оцінювали розміри правого шлуночка (ПШ), міжшлуночкової перегородки (МШП), лівого шлуночка (ЛШ), товщину задньої стінки ЛШ (СЛШ), лівого передсердя (ЛП), фракцію викиду (ФВ), діаметр висхідної аорти.

Пацієнтам першої групи призначали телмісартан по 20 мг і аторвастатин 20 мг 1 раз на добу. Пацієнтам другої групи призначали олмесартан по 10 мг і аторвастатин 20 мг 1 раз на добу. Клініко-гемодинамічну та лабораторну ефективність призначення цих препаратів оцінювали через 12

тижнів лікування. Терапію вважали ефективною, якщо до кінця періоду спостереження цільовий рівень АТ становив 130/85 мм рт. ст. та нижче. Метаболічну ефективність препаратів оцінювали за динамікою рівнів ліпідного спектра крові, ІЛ-6 та гемодинамічних показників.

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми "Microsoft Excel".

Результати дослідження та їх обговорення.

Пацієнти, які були включені у дослідження, надійшли на стаціонарне лікування з II-III стадією ЕГ, 2-3-м ступенем із помірним, високим і дуже високим ризиком. При клінічному обстеженні в пацієнтів були виявлені наступні скарги – тяжкість, біль у потилиці та лобній ділянці, миготіння мушок перед очима, запаморочення, шум у вухах, відчуття перебоїв у роботі серця, задишку, неприємні відчуття в ділянці серця, серцебиття, швидку втомлюваність, кровотечі з носа, загальну слабкість, порушення сну.

Хворих на II стадію ЕГ з першої групи було 12 (54,5 %), з III стадією – 10 (45,5 %). Середні рівні систолічного АТ (САТ) були 156,25±2,33 мм рт. ст., та діастолічного АТ (ДАТ) – 93,40±0,95 мм рт. ст. ЧСС була в межах 82,60±0,93 за 1 хвилину. Пацієнтів другої групи з II стадією ЕГ було 14 (63,6 %) та 8 (36,4 %) – з III стадією. Середні рівні САТ були 158,25±2,55 мм рт. ст., та ДАТ – 94,75±0,89 мм рт. ст. відповідно.

Обтяжену спадковість по відношенню до основного захворювання виявлено у 28 (63,3 %) пацієнтів.

Ожиріння I ступеня виявлено в 16 пацієнтів (72,7 %) I групи та в 10 пацієнтів II групи (45,5 %). Ожиріння II ступеня діагностовано в I групі у 6 (27,3 %) та в II групі – у 12 (54,5 %) пацієнтів.

Через 12 тижнів лікування комбінацією телмісартаном чи олмесартаном з аторвастатином у пацієнтів двох груп відзначено суттєве покращення.

Таблиця 1

Динаміка гемодинамічних вимірювань та показників ліпідного спектра крові в обстежуваних хворих

Показники	I група (телмісартан та аторвастатин)			II група (олмесартан та аторвастатин)		
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p
САТ, мм рт. ст.	156,25±2,33	141,20±1,16	<0,001	158,25±2,55	142,50±1,28	<0,001
ДАТ, мм рт. ст.	93,40±0,95	78,60±0,61	<0,001	94,75±0,89	80,25±0,76	<0,001
ЧСС за хв.	82,60±0,93	72,52±0,80	<0,05	85,20±0,64	75,90±0,79	<0,05
ХС (ммоль/л)	5,99±0,19	4,90±0,22	<0,001	6,11±0,17	4,52±0,04	<0,001
ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	1,23±0,06	1,21±0,06	>0,05	1,11±0,07	1,14±0,05	>0,05
ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	3,93±0,19	3,15±0,19	<0,001	3,75±0,24	2,87±0,13	<0,001
ТГ (ммоль/л)	1,92±0,12	1,67±0,12	>0,05	2,53±0,32	2,21±0,19	>0,05
ІЛ-6	8,85±1,09	3,73±0,57	<0,001	7,60±1,10	3,21±0,44	<0,001

Таблиця 2

Динаміка ехокардіографічних показників в обстежуваних хворих

Показники	I група (телмісартан та аторвастатин)			II група (олмесартан та аторвастатин)		
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p
Правий шлуночок, см	2,31±0,18	2,29±0,18	>0,05	2,78±0,56	2,65±0,18	>0,05
Міжшлуночкова перегородка, см	1,06±0,21	1,06±0,03	>0,05	1,07±0,54	1,07±0,49	>0,05
Лівий шлуночок, см	5,09±0,31	5,07±0,26	>0,05	5,01±0,49	5,02±0,34	>0,05
Стінка лівого шлуночка, см	1,15±0,59	1,16±0,29	>0,05	1,17±0,35	1,17±0,19	>0,05
Фракція викиду, %	57,27±1,02	58,67±0,84	<0,05	56,87±0,84	58,09±0,51	<0,05
Діаметр висхідної артерії, см	3,05±0,20	3,03±0,75	>0,05	3,08±0,32	3,06±0,26	>0,05
Ліве передсердя, см	4,17±0,09	4,12±0,09	>0,05	4,13±0,11	4,09±0,04	>0,05

щення загального стану, яке проявлялося в зменшенні всіх перелічених скарг, а найбільше таких скарг, як біль у потилиці та лобній ділянці, дискомфорт у ділянці серця та серцебиття.

Терапія була ефективною в 17 (77,3 %) пацієнтів I групи обстежуваних і в 13 (59 %) осіб II групи та залежала від стану пацієнтів.

Водночас, об'єктивно відзначено вірогідне зниження гемодинамічних показників (САТ, ДАТ, ЧСС) у пацієнтів як першої, так і другої групи (табл. 1), що збігається з результатами дослідження інших авторів [14].

Призначення аторвастатину в комплексній терапії з олмесартаном чи телмісартаном призвело до суттєвого зменшення рівнів ХС ($p < 0,01$) та ХС ЛПНЩ ($p < 0,05$). У той же час не відзначено значимої різниці в значеннях ТГ та ХС ЛПВЩ ($p > 0,05$) (табл. 1).

Порівняння показників ІЛ-6 на тлі призначення як телмісартану, так і олмесартану, виявило достовірне зменшення рівня цього прозапального цитокіну (табл. 1).

На Ехо-КГ у всіх хворих відзначено збільшення фракції викиду, що співзвучно з результатами інших авторів [2], однак достовірного зменшення розмірів лівого передсердя не виявлено (табл. 2).

Таким чином, 12-тижнева терапія телмісартаном або олмесартаном у поєднанні з аторвастатином призводила до суттєвого покращення стану хворих, зменшенню клінічних ознак захворювання на тлі стабілізації показників САТ, ДАТ, ЧСС.

Відзначено достовірне зростання фракції викиду під впливом тривалого прийому як телмісартану, так і олмесартану. У динаміці виявлена тенденція до нормалізації і інших Ехо-КГ показників, проте вона не була достовірною.

Важливою особливістю даних препаратів є властивість не тільки впливати на гемодинамічні показники та зменшувати систолічний і діастолічний тиск, але і здатність зменшувати рівень про-

запального ІЛ-6, що сприяє покращенню загального стану хворих.

Висновки

Застосування комбінації телмісартану або олмесартану в поєднанні з аторвастатином упродовж 12 тижнів має позитивний вплив на фізичний стан хворих на есенційну гіпертензію та ожиріння, що проявлялося підтриманням оптимального артеріального тиску, зменшенням суб'єктивних скарг пацієнтів та покращенням гемодинаміки серця.

Комбінація телмісартану або олмесартану з аторвастатином достовірно покращувала гемодинамічні показники, зокрема, збільшувала фракцію викиду.

Порівняння показників інтерлейкіну-6 на тлі призначення як телмісартану, так і олмесартану, виявило достовірне зменшення рівня цього прозапального цитокіну.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи здатність олмесартану або телмісартану впливати на рівні адипокінів крові у подальших дослідженнях, перспективним є визначення рівня адипонектину під час проведення комбінованого лікування статинами і сартанами.

Література

- Амосова Е.Н. От лечения атеросклероза к модификации прогноза: фокус на липидоснижающую терапию. Часть I / Е.Н. Амосова // Серце і судини. – 2011. – № 1. – С. 6-19.
- Бабляк С.Д. Досвід застосування комбінованої антигіпертензивної терапії в жінок похилого віку із задоволеною артеріальною гіпертензією / С.Д. Бабляк, А.М. Хомин // Мед. транспорту України. – 2008. – № 2. – С. 64-67.
- Герасимова А.С. Особенности течения артериальной гипертензии и поражения органов-мишеней при метаболическом синдроме / А.С. Герасимова, В.Э. Олейников, И.В. Елисеева // Междунар. мед. ж. – 2008. – № 3. – С. 22-29.
- Гончар О.В. Интерлейкин-33 та особливості ліпідного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням / О.В. Гончар, О.М. Ковальова // Укр. терапевт. ж. – 2013. – № 4. – С. 58-62.

5. Губергриц Н.Б. Статины в гепатологии: «царевна-лягушка» или «жаба»? / Н.Б. Губергриц, Н.В. Ларева // Сучас. гастроентерол. – 2011. – № 6 (62). – С. 78-91.
6. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия / [С.П. Власова, М.Ю. Ильченко, Е.Б. Казакова, и др.]; под редакцией П.А.Лебедева. – Самара: ООО «Офорт», 2010. – 192 с.
7. Долженко М.Н. Нові аспекти застосування урсодексохолієвої кислоти: погляд кардіолога / Н.М. Долженко // Здоров'я України. XXI сторіччя. – 2008. – № 15-16. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://health-ua.com/article/2879.html>
8. Ковальова О.М. Интерлейкін-33 та особливості структурно-функціонального ремоделювання лівого шлуночка серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ожирінням / О.М. Ковальова, О.В. Гончар // Укр. кардіол. ж. – 2014. – № 1. – С. 56-61.
9. Коноплева Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции / Л.Ф. Коноплева // Therapia. – 2011. – № 3. – С. 26-30.
10. Кравчун П.Г. Взаємозв'язок ступеня виразності інсулінорезистентності з артеріальною гіпертензією у хворих на цукровий діабет 2-го типу / П.Г. Кравчун, О.І. Кадикова // Мед. сьогодні і завтра. – 2010. – № 4 (49). – С. 49-54.
11. Соломенчук Т.М. Ефективність розувастатину у хворих на артеріальну гіпертензію високого кардіоваскулярного ризику / Т.М. Соломенчук, Н.А. Слаба, Г.В. Чнгрян // Ліки України. – 2013. – № 9-10. – С. 82-89
12. Стан імунізапальної відповіді та ендотеліальної функції у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії у процесі розвитку ішемічної хвороби серця / І.М. Фуштей, В.О. Мочоний, Є.В. Сідь [та ін.] // Запороз. мед. ж. – 2015. – № 4. – С. 40-43.
13. Хухліна О.С. Дослідження впливу розувастатину та мосаприду на зміни ліпідного спектра крові, ступінь інсулінорезистентності та літогенності жовчі у хворих із поєднаним перебігом хронічного некаменевого холециститу з ожирінням та ішемічною хворобою серця / О.С. Хухліна, І.Б. Горбатюк // Клініч. та експерим. патол. – 2011. – Т. X, № 3 (37). – С. 143-147.
14. Comparison of effects of olmesartan and telmisartan on blood pressure and metabolic parameters in Japanese early-stage type-2 diabetics with hypertension / S. Nakayama, H. Watada, T. Mita [et al.] // Hypertens Res. – 2008. – Vol. 31 (1). – P. 7-13.

УРОВЕНЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 У ПАЦИЕНТОВ С ЭСSENЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ТЕЛМИСАРТАНА ИЛИ ОЛМЕСАРТАНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С АТОРВАСТАТИНОМ

Е.Я. Скляр, О.М. Бочар

Резюме. Обследовано 44 пациента с II-III стадией эссенциальной гипертензии и с ожирением, которым с целью комплексной терапии в течение 12 недель назначено телмисартан или олмесартан в сочетании с аторвастатином. В обследуемых больных определяли до и после лечения уровни показателей липидного спектра крови, гемодинамические и Эхо-КГ показатели, а также уровень интерлейкина-6.

Проведенное исследование показало, что применение комбинации телмисартана или олмесартана в сочетании с аторвастатином в течение 12 недель у больных с эссенциальной гипертензией в сочетании с ожирением положительно влияло на их физическое состояние благодаря поддержанию оптимального артериального давления, уменьшению субъективных жалоб и улучшению гемодинамики сердца.

Комбинация телмисартана или олмесартана с аторвастатином достоверно улучшала гемодинамические показатели у всех пациентов, в частности, за счет увеличения фракции выброса.

Сравнение показателей интерлейкина-6 на фоне назначения как телмисартана, так и олмесартана, выявило достоверное снижение уровня этого провоспалительного цитокина.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, ожирение, телмисартан, олмесартан, аторвастатин, интерлейкин-6.

LEVEL OF INTERLEUKIN-6 IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION COMBINED WITH OBESITY AT ADMINISTRATION OF OLMESARTAN OR TELMISARTAN IN COMPLEX THERAPY WITH ATORVASTATIN

E. YA. Sklyarov, O.M. Bochar

Abstract. Forty four patients with stage II-III hypertension combined with obesity were studied. These patients were administered olmesartan or telmisartan for a combined therapy with atorvastatin during 12 weeks.

In these patients comparative analysis of hemodynamic, echocardiographic parameters, biochemical indicators in the lipid profile and level of IL-6 before and after the treatment was performed.

The study showed that the combination of olmesartan or telmisartan with atorvastatin for 12 weeks in patients with essential hypertension combined with obesity have a positive effect on their physical condition through maintenance of optimal blood pressure reduction, decrease of subjective complaints and improving hemodynamic of the heart.

The combination of telmisartan and olmesartan with atorvastatin significantly improved hemodynamic parameters in all patients, in particular by increasing the ejection fraction.

Comparison of level of IL-6 against the background of telmisartan, and olmesartan taking showed a significant reduction of this proinflammatory cytokine.

Key words: essential hypertension, obesity, olmesartan, telmisartan, atorvastatin, interleukin-6

Danylo Halytsky National Medical University (Lviv)

Рецензент – проф. І.А. Плеш

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 2 (78). – P. 162-165

Надійшла до редакції 07.04.2016 року