

УДК 616.127-005.8-036.11-085.273.53

*П.Г. Кравчун, О.І. Залюбовська, О.І. Шушляпін, О.Ю. Борзова, М.І. Кожин,  
О.П. Сідоров, Г.Ю. Тітова, О.В. Ломакіна, Н.Г. Риндіна, В.І. Золотайкіна,  
П.І. Ринчак, С.О. Лазарева*

*Харківський національний медичний університет  
Харківська міська лікарня № 27*

## **ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ З ПРОЯВАМИ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ТА СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ЗА НАЯВНОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ У РАМКАХ ПОЛІМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ У КЛІНІЦІ ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ**

У роботі подано практичні питання та теоретичне обґрунтування застосування при ішемічній хворобі серця з метаболічним синдромом і цукровим діабетом лікарських засобів, спрямованих на корекцію ендотеліальної дисфункції.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, цукровий діабет, метаболічний синдром, ендотеліозалежні гормони, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, карведилол.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається провідною причиною смерті в розвинених країнах, особливо серед хворих з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. Найпоширенішим, найтяжчим і найнесприятливішим ускладненням ІХС, незважаючи на певний прогрес у вивченні патогенезу, клініки і лікування, залишається хронічна серцева недостатність (ХСН) [1].

Проблема ефективного лікування ХСН у хворих на ІХС з наявністю ЦД 2-го типу нерозривно пов'язана з виявленням особливостей патогенетичних механізмів її прогресування у даній категорії пацієнтів. Основною патогенезу розвитку ІХС з ознаками ХСН у хворих на ЦД 2-го типу є взаємозалежні порушення вуглеводного і ліпідного обміну, регуляції артеріального тиску і функціонування ендотелію, розвиток яких зумовлений зниженням чутливості тканин до інсуліну на тлі дисбалансу в системі прозапальних цитокінів. Окрім цього останніми роками були отримані дані, що свідчать про можливу участь таких цитокінів, як чинник некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) і інтерлейкін-6 (ІЛ-6) у про-

гресуванні інсулінорезистентності у хворих з ЦД 2-го типу, особливо за наявності метаболічного синдрому (МС). Проте повідомлень про дослідження рівня цитокінів у сироватці крові хворих на ІХС з ознаками ХСН за наявності ЦД 2-го типу та їхнього взаємозв'язку з показниками, що характеризують функцію ендотелію, вуглеводний і ліпідний обмін, не знайдено. Це вказує на актуальність досліджень у даному напрямку [2].

Враховуючи цитокінову концепцію розвитку ХСН, правомочно говорити про розробку антицитокінової стратегії лікування даного патологічного стану. Спроможність знижувати активність ФНП- $\alpha$  характерна для препаратів з групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), які окрім цього роблять і прямий модулюючий вплив на синтез ендотеліального чинника релаксації. Але залишається ряд питань, пов'язаних з ефективністю різних доз інгібіторів АПФ при лікуванні хворих на ХСН. На користь застосування високих доз карведилолу з метою нормалізації функціонування лівого шлуночка свідчать результати ряду клінічних досліджень.

© П.Г. Кравчун, О.І. Залюбовська, О.І. Шушляпін та ін., 2015

Таким чином, існуючі дані не дають можливості визначити оптимальні дози інгібітора АПФ для терапії ХСН, а вивчення характеру дозозалежного впливу препаратів цієї групи при лікуванні хворих на ХСН з наявністю ЦД 2-го типу в комплексі з таблетованими цукрознижувальними препаратами взагалі не проводилися. Є повідомлення про ряд випробувань, у яких доведено високу ефективність застосування інгібіторів АПФ у комплексі з  $\beta$ -адреноблокаторами. Проте ще не до кінця з'ясований характер зв'язку позитивного ефекту  $\beta$ -адреноблокаторів при лікуванні хворих на ХСН з підтримуючою дозою препарату. Отже, актуальність роботи обумовлюється відсутністю патогенетично обґрунтованого підходу до призначення ефективних і безпечних доз інгібіторів АПФ, у тому числі і в поєднанні з  $\beta$ -адреноблокатором, у складі комплексної терапії з карведилолом хворих на ІХС з проявами ХСН саме за наявності ЦД 2-го типу.

Мета дослідження – оптимізація діагностики і лікування хворих на ІХС за наявності у них ЦД 2-го типу.

**Матеріал і методи.** Для виконання роботи за принципом рандомізації було відібрано 120 пацієнтів старших за 56 років з проявами ХСН II–III функціональних класів (ФК), що знаходилися на лікуванні в міській клінічній лікарні № 27 м. Харкова. Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб аналогічного віку. У дослідженні не брали участь хворі, що мали печінкову або ниркову недостатність, наявність хронічних запальних процесів. Усі особи належали до європейської популяції і не мали таких чинників ризику розвитку ІХС, як вживання алкоголю, куріння.

За фактом наявності ЦД 2-го типу середньої тяжкості усі 106 хворих на ІХС, які мали ознаки ХСН, були розподілені на дві групи: група А – 15 хворих на ІХС з проявами ХСН і група В – 91 хворий на ІХС з проявами ХСН і супутнім уперше виявленим ЦД 2-го типу з наявністю МС. З метою визначення особливостей перебігу ІХС з ознаками ХСН за наявності ЦД 2-го типу і МС порівняно з хворими на ЦД 2-го типу і МС без наявності ІХС і проявів ХСН була сформована група С – 14 хво-

рих з уперше виявленим ЦД 2-го типу середньої тяжкості з МС без ІХС і проявів ХСН.

Наявність ІХС діагностована згідно з рекомендаціями Європейської організації кардіологів; клінічна стадія ХСН і ФК хворих, що сформували групи В і С, – згідно з класифікацією, прийнятою Національним конгресом кардіологів України у вересні 2000 р. і затвердженою Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14.12.02 № 54; гіпертонічну хворобу діагностували згідно з рекомендаціями Європейської організації гіпертензії; наявність ЦД 2-го типу і МС – згідно з рекомендаціями ВООЗ (1999). До даного дослідження привертали хворих тільки з повним МС. Характер розподілу жирової тканини визначали по відношенню об'єм талії/об'єм стегон (ОТ/ОС).

Середній вік хворих групи А дорівнював (60,90 $\pm$ 1,09) року, хворих групи В – (55,1 $\pm$ 1,1) року, хворих групи С – (61,30 $\pm$ 1,07) року. Давність захворювання на ІХС хворих групи А перевищувала 6,8 року, а групи В – 3,3 року. Тривалість постінфарктного періоду пацієнтів групи А була більше 1,3 року, пацієнтів групи В – більше 1,4 року. Серед хворих групи А стенокардія II ФК була діагностована у 6 пацієнтів (40,0 %), стенокардія III ФК – у 9 пацієнтів (60,0 %). Серед хворих групи В ці показники становили 42 (46,15 %) і 49 чоловік (53,85 %) відповідно. У 4 хворих (26,67 %) групи А діагностована ХСН IIА стадії, у 11 хворих (73,33 %) – ХСН IIВ стадії. Серцева недостатність IIА стадії мала місце у 19 осіб (20,88 %) групи В, серцева недостатність IIВ стадії – у 72 хворих (79,12 %) цієї групи. Гіпертонічна хвороба III стадії діагностована у всіх хворих як групи А, так і груп В та С.

Вміст загального холестерину (ХС) визначали ферментативним методом за допомогою реагентів фірми «НОВОХОЛ» (Росія). Вміст тригліцеридів (ТГ) досліджували ферментативним методом за допомогою реагентів фірми «Lachema» (Чеська Республіка), вміст холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) – за допомогою набору реагентів виробництва ВАТ «Вектор-Бест» (Росія). Рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) розраховували за формулою ХС-ЛПНЩ = ХС–

ХС-ЛПВЩ –  $TG \times 2,29/5$ . Рівень холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ) також визначали за формулою  $ХС-ЛПДНЩ = TG \times 2,29/5$ . Крім того, оцінювали атерогенний коефіцієнт (КА), який розраховували за формулою  $КА = (ХС - ХС-ЛПВЩ)/ХС-ЛПВЩ$ . Стан процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і активність антиоксидантного захисту організму оцінювали за наслідками визначення в сироватці крові обстежуваних осіб вмісту дієнових (ДК), трієнових (ТК), оксидієнових (ОК) та тетраєнових кон'югат (ТРК), малонового діальдегіду (МДА) і за рівнем відновленого глутатіону. Цукор крові (ЦК), оральний тест толерантності до глюкози (ОТТГ), цукор крові натщесерце (ЦК<sub>НС</sub>), цукор крові постпрандіальний (ЦК<sub>ПП</sub>) визначали глюкозооксидазним методом за допомогою апарата «Ексан» і набору «Діабет-тест», вміст глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) – згідно з загальноприйнятою методикою. Інсулінемію оцінювали за рівнем імунореактивного інсуліну (ІРІ) в сироватці крові натщесерце, який визначали радіоімунологічним методом за допомогою набору реагентів РІО-ІНС-ПГ-1125 (Республіка Білорусь). Коефіцієнти інсулінорезистентності розраховували за допомогою алгоритму Homeostatic Model Assessment (НОМА). Вміст ендотеліну-1 у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів Endothelin-1 E/A Kit (Catalog № 58315) виробництва Cayman Chemicals Company (USA) відповідно до інструкцій. Рівень простацикліну вивчали за вмістом його стабільного метаболіту 6-кетопроф<sub>1α</sub>; рівень вазоконстрикторного простаноїду тромбоксану А<sub>2</sub> (ТхА<sub>2</sub>) – за вмістом його стабільного метаболіту (ТхВ<sub>2</sub>). Як і циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ), ці параметри досліджували радіоімунологічним методом за допомогою наборів фірми «Amersham» (Велика Британія). Рівень цитокінів (ФНП-α, ІЛ-6) у сироватці крові також визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-систем фірми «ProCon» (Росія) і «Diaclone» (Франція).

Хворим проводили електрокардіографічне обстеження у спокої з використанням стандартних, посиленних і грудних відведень

(швидкість руху стрічки 50 мм/с) за допомогою електрокардіографа «CARDIMAX» (Японія). Крім того, всім хворим був проведений шестихвилинний тест з ходьбою за загальноприйнятою методикою. Для визначення показників внутрішньосерцевої гемодинаміки обстеженим проводили ехокардіографічне обстеження на апараті фірми ULTIMA-SE (Україна) з лінійним датчиком з частотою 3,5 мГц. Визначали час ізвольомічного розслаблення (IVRT), відношення швидкості раннього швидкого наповнення до швидкості пізнього наповнення (Е/А), час гальмування раннього наповнення (DT) діастолі, кінцево-діастолічний (КДО) і кінцево-систолічний (КСО) об'єми; кінцево-діастолічний (КДР) і кінцево-систолічний (КСР) розміри. Ударний об'єм (УО) розраховували як різницю між КДО і КСО; фракцію викиду (ФВ) – як відношення УО до КДО. Крім того, вимірювали товщину задньої стінки лівого шлуночка і міжшлуночкової перегородки, масу міокарда лівого шлуночка.

Комплексне лікування хворих на ІХС з проявами ХСН за наявності ЦД 2-го типу і МС включало: інгібітор АПФ лізиноприл, аспірин (100 мг у добу), діуретики (фуросемід, гіпотіазид), ізосорбіту динітрат (20–40 мг у добу), метформін (500–850 мг у добу), аторвастатин (10 мг у добу). Крім того, 40 хворим призначали β-адреноблокатор карведилол. Залежно від призначеної дози лізиноприлу і карведилолу хворі були розподілені на п'ять груп: 1-ша – 18 хворих, що отримували лізиноприл у добовій дозі 2,5–5,0 мг на добу; 2-га – 20 хворих – 7,5–10,0 мг лізиноприлу на добу; 3-тя – 17 пацієнтів – 15–20 мг лізиноприлу на добу; 4-та – 18 хворих разом з 2,5–5,0 мг лізиноприлу отримували карведилол у добовій дозі 12,5–25,0 мг; 5-та – 18 хворих, яким карведилол призначали в дозі 37,5–50,0 мг на тлі прийому 2,5–5,0 мг лізиноприлу. Підбір дози лізиноприлу проводили методом титрування починаючи з 2,5 мг з поступовим збільшенням дози до максимально переносимої для кожного пацієнта індивідуально. Стартова доза карведилолу була 3,125 мг 2 рази на добу, дозу препарату збільшували кожні сім днів при за-

довільній переносимості попереднього етапу титрування до дози, максимально наближеної до цільової. Групи не розрізнялись за віком та статтю пацієнтів – всі чоловіки, тривалістю захворювання ІХС, ФК ХСН. Обстеження хворих проводили до і після 12 тижнів лікування, включаючи період титрування.

Дизайн дослідження вибраний як інформативний щодо визначення дозозалежних ефектів лізиноприлу і карведилолу, що доведено попередніми дослідженнями. Дослідження проводили за умов амбулаторного лікування хворих при їх згоді і з виконанням правил уживання ліків і терміну повторного обстеження. Аналізували в динаміці клінічні, імунологічні, гормональні та біохімічні параметри, а також результати ультразвукового дослідження.

Результати оброблені за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2000. Статистичну достовірність отриманих результатів визначали за допомогою параметричного критерію дисперсійного аналізу Ст'юдента (Гланц С., 1998). Достовірною вважали різницю при  $p < 0,05$ . Аналіз асоціації між ознаками, які нормально розподіляються, проводили шляхом параметричного кореляційного аналізу Пірсона.

**Результати та їх обговорення.** Дослідження проводили у два етапи. Метою першого етапу було охарактеризувати особливості ліпідного, вуглеводного обмінів, функціонування ендотелію і цитокінового балансу у хворих на ІХС з ознаками ХСН і наявністю ЦД 2-го типу і МС порівняно як з хворими окремо з ІХС і ознаками ХСН, так і окремо з ЦД 2-го типу і МС. На їх основі був запропонований метод комплексної терапії з використанням різних доз інгібітора АПФ лізиноприлу і  $\beta$ -адреноблокатора карведилолу (другий етап дослідження). Завершуючим етапом роботи став аналіз ефективності і безпеки комплексного лікування за даними клінічного, сонографічного та біохімічного досліджень.

Уперше було охарактеризовано особливості функціонального стану ендотелію осіб, що мають разом з ХСН і ІХС ЦД 2-го типу і МС. Доведено, що ендотеліальна функція таких хворих характеризується порушенням співвідношення між релаксуючи-

ми і констрикуючими чинниками, що секретиються ендотелієм, в основному за рахунок посилення дії останніх. При цьому у хворих на ІХС з ознаками ХСН і наявністю ЦД 2-го типу і МС має місце якісно інша ситуація щодо рівня параметрів функціонування ендотелію, ніж у пацієнтів як з ІХС без патології вуглеводного обміну, так і з ЦД 2-го типу без наявності ІХС і ХСН. Так, у осіб з ІХС і наявністю ХСН, МС і ЦД 2-го типу найбільших у порівнянні з контролем патологічних змін зазнають такі показники, як  $\text{TxB}_2/6$ -кето-ПГФ $_{1\alpha}$ ,  $\text{TxB}_2$ , цГМФ, тоді як відносно показників хворих на ІХС з явищами ХСН без патології вуглеводного обміну –  $\text{TxB}_2$ , ендотелін-1, цГМФ; а порівняно з показниками хворих на ЦД 2-го типу і МС без ІХС – ендотелін-1,  $\text{TxB}_2$ ,  $\text{TxB}_2/6$ -кето-ПГФ $_{1\alpha}$ . Таким чином, у осіб з сумісною патологією має місце більш суттєвий зрив регуляції судинного тону, а отже, наростання навантаження на серце, більш виражене порушення морфофункціональних властивостей судинної стінки. Отже, можна припустити, що у цієї категорії пацієнтів ризик прогресування гіпертонічної хвороби, ІХС і ХСН вищий, ніж у хворих окремо з ХСН, окремо з ЦД 2-го типу і МС [3].

При дослідженні особливостей вуглеводного обміну у пацієнтів усіх груп встановлено достовірне збільшення середнього по групі В постпрандіального рівня цукру крові в порівнянні з аналогічним показником групи С. Даний факт може бути ще одним доказом важливої ролі постпрандіальної гіперглікемії в розвитку макросудинних ускладнень у хворих на ЦД 2-го типу. Що ж до порівняння рівня інсулінорезистентності (ІРІ) у хворих груп В і С, то даний показник достовірний ( $p < 0,001$ ) вище у хворих групи В, що вказує на наявність у них більш вираженої інсулінорезистентності.

За індексом інсулінорезистентності за допомогою алгоритмів НОМА було підтверджено істотне зниження чутливості до інсуліну у хворих групи В порівняно з показником осіб без кардіальної патології і контролем, про що свідчило підвищення відповідного показника майже на 42,31 і 46,88 % ( $p < 0,001$ ) [4].

При проведенні порівняльного аналізу рівня ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6 у сироватці крові пацієнтів

з усіх обстежуваних груп отримано, що у осіб з сумісною патологією рівні даних цитокінів статистично значущо відрізняються від рівня здорових обстежених. У хворих групи С достовірних відмінностей рівня ІЛ-6 у порівнянні з контролем відмічено не було. Найбільших патологічних змін у порівнянні зі здоровими особами у хворих груп А і С зазнає такий показник, як ФНП- $\alpha$ . В ході дослідження у хворих групи В виявленій чіткій позитивний взаємозв'язок рівня ФНП- $\alpha$  зі ступенем тяжкості ХСН. Відмічено істотне підвищення рівня ФНП- $\alpha$  починаючи з І ФК ХСН до ІІ ФК. Підвищення вмісту ФНП- $\alpha$  було максимально виражене у хворих з ХСН ІІ ФК і перевищувало в 1,6 разу його показник за наявності ХСН ІІ ФК. Виявлена зворотна кореляційна залежність між зниженням фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка і підвищенням рівня ФНП- $\alpha$  в периферичній крові ( $r=0,42$ ;  $p<0,05$ ) хворих з ХСН ІІ ФК групи В, причому ця залежність більш виражена, ніж у хворих групи А ( $r=0,23$ ;  $p<0,05$ ). У пацієнтів групи С таких кореляційних залежностей немає. У хворих групи В зареєстровано і позитивний взаємозв'язок між ФНП- $\alpha$  і  $TxB_2$  ( $r=0,73$ ;  $p<0,001$ ), менш виражений у хворих груп А ( $r=0,17$ ;  $p>0,05$ ) і С ( $r=0,29$ ;  $p<0,05$ ). Наявність даного взаємозв'язку може побічно свідчити про значний вплив ФНП- $\alpha$  на розвиток ендотеліальної дисфункції, а отже, і на прогресування ХСН у осіб з сумісною патологією. Встановлена пряма кореляційна залежність між підвищенням рівня ФНП- $\alpha$  і рівнями загального ХС і ТГ у пацієнтів групи В ( $r=0,27$ ;  $p<0,05$ ), групи А ( $r=0,27$ ;  $p<0,05$ ), групи С ( $r=0,74$ ;  $p<0,001$ ). Концентрація ФНП- $\alpha$  прямо корелює з масою тіла пацієнтів у групі В ( $r=0,29$ ;  $p<0,05$ ), у хворих з абдомінальним ожирінням (у групі С) вона перевищує рівень у хворих з геноїдним типом ожиріння в 1,4 раз-у, у групі В – в 1,8 раз-у. Отримані факти підкреслюють значення ФНП- $\alpha$  в розвитку ожиріння і порушенні ліпідного обміну, ендотеліальної дисфункції та прогресуванні ХСН [5].

Узагальнюючи результати дослідження, необхідно констатувати, що у хворих з сумісною патологією ефективним може бути тільки

комплексне лікування, здатне крім нормалізації параметрів ліпідного і вуглеводного обмінів, артеріального тиску відновлювати і баланс у системі цитокінів і ендотеліозалежних медіаторів.

Результати клінічного дослідження доводять, що при використанні вказаної комплексної терапії у хворих з серцевою недостатністю (СН), зменшився ФК, що оцінювали за допомогою тесту шестихвилинної ходьби, у хворих усіх обстежених груп. Зниження ФК СН на один у 7 чоловік (38,89 %) групи 1 відбулося вже при прийомі мінімальної дози лізиноприлу. При переході до середньої дози ФК СН додатково зменшився у 9 чоловік (45,00 %) групи 2. У хворих, лікованих лізиноприлом, у дозі, максимально наближеній до цільової, зареєстровано зниження ФК СН у 15 чоловік (88,24 %) групи 3. Додавання мінімальних доз карведилолу до комплексного лікування, що включало прийом лізиноприлу в дозі 2,5–5,0 мг, приводило до додаткового збільшення кількості хворих, у яких відмічено зменшення ФК СН, на 8 чоловік (44,45 %) групи 4. У групі хворих, які отримували карведилол у дозі, максимально наближеній до цільової (група 5), зниження ФК виявилось ще більшим. Різниця в зменшенні кількості хворих, у яких ФК СН знизився на один клас, у групах 4 і 5 становила 6 чоловік. Поліпшення ФК СН у 82 (90,11 %) обстежених груп 1–5 не супроводжувалося побічними ефектами від застосування запропонованого комплексного лікування. Лише у 2 хворих при прийомі лізиноприлу в дозі 7,5–10,0 мг/добу відмічено виникнення сухого кашлю. У 7 пацієнтів на етапі титрування зменшився артеріальний тиск до 90/60 мм рт. ст., що супроводжувалося запамороченням. Дані прояви були усунені корекцією дози лізиноприлу. Випадків повної відміни препарату в даному дослідженні не було. Вказані факти свідчать про безпеку збільшення дози лізиноприлу до цільових рівнів при правильній технології титрування [6].

Поліпшення загальноклінічного стану обстежених хворих на ІХС з ознаками ХСН і наявністю ЦД 2-го типу і МС було інструментально підтверджено в ході дослідження особливостей впливу лізиноприлу на архітек-

тоніку серця і внутрішньосерцеву гемодинаміку (табл. 1).

Поліпшення систолічної і діастолічної функції лівого шлуночка реєструвалися при призначенні навіть малих доз лізиноприлу. При збільшенні доз від малих до середніх зареєстровано поглиблення позитивних зрушень таких показників, як КДО ( $p < 0,05$ ), КСО ( $p < 0,05$ ) і ФВ ( $p < 0,05$ ). Ефективність застосування лізиноприлу по відношенню до функції діастолі (наявність достовірного поліпшення IVRT, E/A) в ході даного дослідження виявляли тільки при призначенні лізиноприлу в дозах, максимально наближених до цільових. Додавання карведилолу до інгібітора АПФ лізиноприлу при комплексному лікуванні ХСН у хворих на ЦД 2-го типу приводило до поліпшення структурно-функціональних властивостей міокарда порівняно з прийомом лізиноприлу в мінімальних дозах без  $\beta$ -адреноблокатора, а саме: до статистично значущого поліпшення КДР ( $p < 0,05$ ), КДО ( $p < 0,05$ ), КСО ( $p < 0,05$ ) і ФВ ( $p < 0,05$ ). Під впливом карведилолу в дозах, максимально наближених до цільових, у хворих даної категорії відбувалося більш значуще гальмування процесів ремоделювання міокарда лівого шлуночка, ніж при призначенні малих доз препарату: достовірно збільшувались позитивні зміни КСР ( $p < 0,05$ ), КДР ( $p < 0,05$ ), КДО ( $p < 0,05$ ) та КСО ( $p < 0,05$ ). Стабільна позитивна динаміка параметрів систолічної і діастолічної функції лівого шлуночка зберігалася впродовж всього терміну дослідження, що вказує на стабільність позитивного терапевтичного ефекту [7].

При вивченні особливостей дозозалежного впливу лізиноприлу і карведилолу на рівень ендотеліязалежних медіаторів виявлено, що прийом малих доз лізиноприлу сприяє достовірному поліпшенню в порівнянні з початковим рівнем ендотеліну-1 ( $p < 0,05$ ), цГМФ ( $p < 0,05$ ) та інтегрального показника  $\text{TxB}_2/6\text{-кетопГФ}_{1\alpha}$  ( $p < 0,001$ ), табл. 2.

Середні дози лізиноприлу ефективніше за малі дози знижують відносно початкового значення рівень ендотеліну-1 (на 15,02 %),  $\text{TxB}_2/6\text{-кетопГФ}_{1\alpha}$  (8,49 %) і підвищують рівень цГМФ (на 11,44 %), 6-кетопГФ $_{1\alpha}$  (на 6,33 %). Максимальне поліпшення даних

параметрів мало місце у пацієнтів, що отримували лізиноприл у дозах, наближених до цільових. У пацієнтів групи 3 в порівнянні з початковим вміст ендотеліну-1 знизився на 35,85 %,  $\text{TxB}_2$  – на 22,09 %, цГМФ – на 40,30 %, 6-кетопГФ $_{1\alpha}$  – на 29,39 % [8, 9].

Додавання мінімальних доз карведилолу до прийому 2,5–5,0 мг/добу лізиноприлу приводило до додаткового поліпшення функціонування ендотеліну-1 і  $\text{TxB}_2$  ( $p < 0,05$ ).

Слід також зазначити, що збільшення дози карведилолу у даної категорії хворих доцільно, оскільки саме прийом карведилолу в максимальній дозі сприяє поліпшенню ендотеліязалежної вазодилатації, а також достовірному підвищенню в порівнянні з початковим утриманням у сироватці крові 6-кетопГФ $_{1\alpha}$  і цГМФ ( $p < 0,001$ ) [10].

Викладені факти ще раз підтверджують патогенетичну спрямованість використаного терапевтичного комплексу (табл. 2).

Дослідження ліпідного спектра хворих на ІХС з ознаками ХСН і наявністю ЦД 2-го типу і МС у процесі комплексного лікування показало, що прийом даного інгібітора АПФ навіть у мінімальних дозах приводить до достовірного зменшення рівня загального ХС ( $p < 0,05$ ), ТГ ( $p < 0,05$ ), ХС-ЛПНЩ ( $p < 0,05$ ), коефіцієнта атерогенності ( $p < 0,05$ ). Прийом середніх доз підсилює ефективність лікування щодо рівня загального ХС і коефіцієнта атерогенності. При нарощуванні доз лізиноприлу до максимально наближених цільових лікувальний ефект збільшується: достовірно поліпшується в порівнянні з початковою концентрацією ХС-ЛПНЩ ( $p < 0,001$ ) і ХС-ЛПДНЩ ( $p < 0,05$ ). Використання разом з 2,5–5,0 мг/добу лізиноприлу та карведилолу в добовій дозі 12,5–25,0 мг дозволяє додатково статистично значущо знизити рівні загального ХС, ТГ у порівнянні з показниками пацієнтів груп 1–3, а рівні ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПДНЩ – відносно таких у осіб групи 1. Комбінація 2,5–5,0 мг/добу лізиноприлу з карведилолом у дозі 37,5–50,0 мг/добу дозволяє достовірно підвищити рівень ХС в антиатерогенних фракціях ліпопротеїдів (ЛПВЩ) у порівнянні з показником хворих групи 1 і статистично значущо зменшити рівні ХС, ТГ, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПДНЩ у порівнянні з показником пацієнтів груп 1–4 [11, 12].

Таблиця 1. Динаміка показників, що характеризують внутрішньосерцеву гемодинаміку хворих, пролікованих лізиноприлом і карведилолом у різних дозах ( $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ )

Показник	Група				
	1-ша (n=18)	2-га (n=20)	3-тя (n=17)	4-та (n=18)	5-та (n=18)
КДР, см					
до лікування	5,36±0,23	5,37±0,21	5,36±0,22	5,37±0,23	5,35±0,24
після лікування	4,98±0,11 p<0,05	4,84±0,21 p<0,001 p <sub>5</sub> >0,05	4,81±0,24 p<0,001 p <sub>5</sub> , p <sub>6</sub> >0,05	4,40±0,37 p<0,001 p <sub>5</sub> <0,05 p <sub>6</sub> , p <sub>7</sub> >0,05	3,88±0,10 p<0,001 p <sub>5</sub> , p <sub>8</sub> <0,05 p <sub>6</sub> , p <sub>7</sub> >0,05
КДО, мл					
до лікування	134,82±6,50	134,82±6,48	134,87±6,50	134,80±6,48	134,83±6,44
після лікування	123,19±2,45 p<0,05	117,04±2,19 p<0,001 p <sub>5</sub> <0,05	116,47±1,12 p<0,001 p <sub>5</sub> <0,05 p <sub>6</sub> >0,05	114,70±4,06 p<0,001 p <sub>5</sub> <0,05 p <sub>6</sub> , p <sub>7</sub> >0,05	106,42±2,14 p<0,001 p <sub>5</sub> , p <sub>7</sub> , p <sub>8</sub> <0,05 p <sub>6</sub> >0,05
КСР, см					
до лікування	4,23±0,33	4,23±0,31	4,22±0,33	4,24±0,31	4,24±0,33
після лікування	3,60±0,19 p<0,05	3,49±0,12 p<0,001 p <sub>5</sub> >0,05	3,48±0,15 p<0,001 p <sub>5</sub> , p <sub>6</sub> >0,05	3,63±0,10 p<0,05 p <sub>5</sub> , p <sub>6</sub> , p <sub>7</sub> >0,05	3,30±0,16 p, p <sub>7</sub> <0,05 p <sub>5</sub> , p <sub>6</sub> , p <sub>8</sub> >0,05
КСО, мл					
до лікування	92,20±4,29	92,18±4,28	92,18±4,27	92,18±4,29	92,19±4,27
після лікування	73,74±2,30 p<0,001	67,03±0,95 p<0,001 p <sub>5</sub> <0,05	66,40±2,23 p<0,001 p <sub>5</sub> <0,05 p <sub>6</sub> >0,05	68,83±1,12 p<0,001 p <sub>5</sub> <0,05 p <sub>6</sub> , p <sub>7</sub> >0,05	63,50±2,26 p<0,001 p <sub>5</sub> , p <sub>7</sub> , p <sub>8</sub> <0,05 p <sub>6</sub> >0,05
УО, мл					
до лікування	42,77±4,90	42,76±4,88	42,76±4,90	42,78±4,88	42,77±4,87
після лікування	49,60±1,01 p<0,05	49,61±1,89 p<0,05 p <sub>5</sub> >0,05	49,08±1,13 p<0,05 p <sub>5</sub> , p <sub>6</sub> >0,05	47,23±1,08 p<0,05 p <sub>5</sub> , p <sub>6</sub> , p <sub>7</sub> >0,05	47,88±1,19 p<0,05 p <sub>5</sub> , p <sub>6</sub> >0,05 p <sub>7</sub> , p <sub>8</sub> >0,05
ФВ, %					
до лікування	31,13±1,64	31,12±1,62	31,11±1,61	31,14±1,60	31,15±1,64
після лікування	42,44±1,10 p<0,001	41,17±0,13 p<0,001 p <sub>5</sub> <0,05	41,24±1,22 p<0,001 p <sub>5</sub> , p <sub>6</sub> >0,05	39,56±1,04 p<0,001 p <sub>5</sub> <0,05 p <sub>6</sub> , p <sub>7</sub> >0,05	41,76±1,02 p, p <sub>5</sub> , p <sub>7</sub> <0,05 p <sub>6</sub> , p <sub>8</sub> >0,05

Примітка. Різниця достовірна відносно показника: p – цієї групи до лікування; p<sub>1</sub> – групи 2 до лікування; p<sub>2</sub> – групи 3 до лікування; p<sub>3</sub> – групи 4 до лікування; p<sub>4</sub> – групи 5 до лікування; p<sub>5</sub> – групи 1 після лікування; p<sub>6</sub> – групи 2 після лікування; p<sub>7</sub> – групи 3 після лікування; p<sub>8</sub> – групи 4 після лікування.

Тут і в табл. 2, 3.

Таблиця 2. Динаміка показників, що характеризують ендотеліальну функцію хворих, пролікованих лізиноприлом и карведилолом у різних дозах ( $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ )

Показник	Група				
	1-ша (n=18)	2-га (n=20)	3-тя (n=17)	4-та (n=18)	5-та (n=18)
Ендотелін-1, пг/мл					
до лікування	17,77±0,11 p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub> , p <sub>4</sub> >0,05	17,78±0,11 p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub> , p <sub>4</sub> >0,05	17,77±0,10 p <sub>3</sub> , p <sub>4</sub> >0,05	17,77±0,10 p <sub>4</sub> >0,05	17,76±0,11
після лікування	16,04±1,39 p<0,05	13,63±0,95 p<0,001 p <sub>5</sub> <0,05	11,40±0,23 p, p <sub>5</sub> , p <sub>6</sub> <0,001	13,16±1,05 p<0,001 p <sub>5</sub> , p <sub>7</sub> <0,05 p <sub>6</sub> >0,05	14,00±1,20 p<0,001 p <sub>5</sub> , p <sub>7</sub> <0,05 p <sub>6</sub> , p <sub>8</sub> >0,05
цГМФ, пг/мл					
до лікування	4,65±0,10 p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub> , p <sub>4</sub> >0,05	4,64±0,10 p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub> , p <sub>4</sub> >0,05	4,64±0,09 p <sub>3</sub> , p <sub>4</sub> >0,05	4,64±0,10 p <sub>4</sub> >0,05	4,63±0,10
після лікування	5,02±0,23 p<0,05	5,54±0,15 p<0,001 p <sub>5</sub> <0,05	6,51±0,12 p, p <sub>5</sub> , p <sub>6</sub> <0,001	5,01±0,16 p, p <sub>6</sub> , p <sub>7</sub> <0,05 p <sub>5</sub> >0,05	5,98±0,12 p, p <sub>5</sub> , p <sub>6</sub> , p <sub>7</sub> , p <sub>8</sub> <0,001
6-кето-ПГФ <sub>1α</sub> , пг/мл					
до лікування	69,23±0,33 p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub> , p <sub>4</sub> >0,05	69,22±0,33 p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub> , p <sub>4</sub> >0,05	69,21±0,32 p <sub>3</sub> , p <sub>4</sub> >0,05	69,23±0,30 p <sub>4</sub> >0,05	69,23±0,31
після лікування	69,09±1,20 p>0,05	73,61±1,13 p, p <sub>5</sub> <0,05	89,55±4,22 p, p <sub>5</sub> , p <sub>6</sub> <0,001	69,16±0,08 p, p <sub>5</sub> >0,05 p <sub>6</sub> <0,05 p <sub>7</sub> <0,001	78,80±1,30 p, p <sub>5</sub> , p <sub>6</sub> <0,001 p <sub>7</sub> , p <sub>8</sub> <0,001
ТхВ <sub>2</sub> , пг/мл					
до лікування	214,20±14,29 p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub> , p <sub>4</sub> >0,05	214,21±14,30 p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub> , p <sub>4</sub> >0,05	214,20±14,29 p <sub>3</sub> , p <sub>4</sub> >0,05	214,00±14,00 p <sub>4</sub> >0,05	214,10±14,10
після лікування	199,72±12,03 p>0,05	188,77±10,05 p<0,05 p <sub>5</sub> >0,05	166,89±9,03 p, p <sub>5</sub> <0,001 p <sub>6</sub> <0,05	175,81±10,06 p<0,001 p <sub>5</sub> <0,05 p <sub>6</sub> , p <sub>7</sub> >0,05	175,83±12,56 p<0,001 p <sub>5</sub> , p <sub>7</sub> <0,05 p <sub>6</sub> , p <sub>8</sub> >0,05
ТхВ <sub>2</sub> /6-кето-ПГФ <sub>1α</sub>					
до лікування	3,77±0,10 p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub> , p <sub>4</sub> >0,05	3,78±0,09 p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub> , p <sub>4</sub> >0,05	3,78±0,10 p <sub>3</sub> , p <sub>4</sub> >0,05	3,77±0,09 p <sub>4</sub> >0,05	3,77±0,09
після лікування	2,88±0,10 p<0,001	2,56±0,12 p<0,001 p <sub>5</sub> <0,05	1,85±0,12 p, p <sub>5</sub> , p <sub>6</sub> <0,001	2,55±0,19 p<0,05 p <sub>5</sub> , p <sub>6</sub> , p <sub>7</sub> >0,05	2,24±0,09 p<0,001 p <sub>5</sub> , p <sub>7</sub> <0,05 p <sub>6</sub> , p <sub>8</sub> >0,05

В ході роботи було вперше доведено, що достовірне поліпшення показників, що характеризують активність процесів ПОЛ, у порівнянні з початковими значеннями при прийомі лізиноприлу у хворих на ІХС з ознаками ХСН і наявністю ЦД 2-го типу реєструється тільки при використанні його в середніх і максимальних дозах. При призначенні лізиноприлу в максимальних дозах рівень ДК, ТК, ОК та МДА в порівнянні з аналогічними показниками хворих, що лікуються середніми дозами лізиноприлу, додатково знижувався на

24,10; 19,34; 16,74; 23,10 та 21,22 % відповідно. Ступінь зменшення даних параметрів при призначенні доз лізиноприлу, максимально наближених до цільових, збільшувався в порівнянні з переходом від малих доз до середніх на 12,00; 5,59; 7,74; 10,56 та 11,25 % відповідно. Це вказує на дозозалежність впливу лізиноприлу на процеси вільнорадикального окиснення. При додаванні карведилолу рівень ДК, ТК, ОК і МДА у сироватці крові зменшувався в порівнянні з рівнем даних параметрів хворих, що приймали мінімальні дози лізино-



прилу, на 33,93; 37,93; 24,64; 43,48 та 27,96 % відповідно. При збільшенні дози карведилолу до максимальної позитивний ефект посилювався: параметри, що характеризують процеси вільнорадикального окиснення, були достовірно краще в порівнянні з показниками у пацієнтів, що приймали лізиноприл у максимальних дозах. Статистично значущих відмінностей показників, що характеризують дані процеси, між пацієнтами, що приймали різні дози карведилолу, не зареєстровано. У осіб груп 3 та 4 вказані показники також достовірно не розрізнялися. Це вказує на рівнозначність ефективності мінімальних доз лізиноприлу в комплексі з карведилолом і використання лізиноприлу в максимальних дозах. Здатність лізиноприлу і карведилолу нормалізувати баланс у системі пероксидації ліпідів підтверджують і результати дослідження динаміки рівня відновленого глутатіону в сироватці крові хворих груп 3–5. Саме у осіб цих груп зареєстровано достовірно збільшення даного показника в порівнянні з початковими значеннями. При цьому у обстежених груп 5 даний показник статистично значущо ( $p < 0,05$ ) перевищував аналогічний показник хворих групи 3. Окрім того, ступінь підвищення рівня відновленого глутатіону в порівнянні з початковим значенням у пацієнтів групи 5 перевищував динаміку цього показника у представників групи 3 на 11,43 % [13].

При збільшенні доз до середніх рівень ІЛ-6 достовірно знижується в порівнянні з початковим на 16,15 % ( $p < 0,05$ ) і ФНП- $\alpha$  – на 18,05 % ( $p < 0,001$ ). В порівнянні з показниками хворих, що лікуються мінімальними дозами лізиноприлу, достовірних змін зазнає рівень ФНП- $\alpha$  в сироватці крові. Максимальний ступінь зниження вмісту ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$  зареєстрований у групі хворих, що отримували наближені до цільових дози лізиноприлу: рівні даних цитокінів у сироватці крові хворих цієї групи були статистично значущо менше, ніж у групах осіб, що використали мінімальні і середні дози цього препарату (табл. 3) [14].

Посилення позитивного впливу комплексної терапії при додаванні карведилолу проявляється зменшенням концентрації ІЛ-6 ( $p < 0,001$ ) і ФНП- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ) в сироватці крові у порівнянні з показниками осіб, лікованих мінімальними дозами лізиноприлу і карведилолу, що свідчить про поліпшення балансу в системі цитокінзалежних регуляторних систем. Нарощування дози карведилолу до цільової сприяє поглибленню позитивного ефекту, що характеризується зменшенням вмісту ІЛ-6 [15].

Порівнявши динаміку концентрації прозапальних цитокінів у хворих, що отримували комплексну терапію з використанням лізиноприлу в різних дозах, ми встановили, що при прийомі лізиноприлу у малих дозах від-

Таблиця 3. Динаміка вмісту прозапальних цитокінів у хворих, які приймали лізиноприл та карведилол у різних дозах, ( $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ ) пг/мл

Показник	Група				
	1-ша (n=18)	2-га (n=20)	3-тя (n=17)	4-га (n=18)	5-та (n=18)
<b>ФНП-<math>\alpha</math></b>					
до лікування	169,40 $\pm$ 12,01	169,39 $\pm$ 9,00	169,40 $\pm$ 11,03	169,41 $\pm$ 12,03	170,01 $\pm$ 11,02
після лікування	$p_1, p_2, p_3, p_4 > 0,05$ 167,78 $\pm$ 9,17 $p > 0,05$	$p_2, p_3, p_4 > 0,05$ 138,82 $\pm$ 8,09 $p, p_5 < 0,001$	$p_3, p_4 > 0,05$ 122,30 $\pm$ 7,30 $p, p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,05$	$p_4 > 0,05$ 136,09 $\pm$ 7,05 $p, p_5 < 0,001$ $p_6 > 0,05$ $p_7 < 0,05$	$p_5 < 0,001$ 135,00 $\pm$ 6,11 $p_6, p_7 < 0,05$ $p_8 > 0,05$
<b>ІЛ-6</b>					
до лікування	15,99 $\pm$ 1,00	15,98 $\pm$ 0,98	15,99 $\pm$ 1,00	16,00 $\pm$ 0,71	15,99 $\pm$ 1,00
після лікування	$p_1, p_2, p_3, p_4 > 0,05$ 13,91 $\pm$ 0,71 $p < 0,05$	$p_2, p_3, p_4 > 0,05$ 13,40 $\pm$ 0,82 $p < 0,05$ $p_5 > 0,05$	$p_3, p_4 > 0,05$ 12,70 $\pm$ 0,70 $p < 0,001$ $p_5, p_6 > 0,05$	$p_4 > 0,05$ 12,95 $\pm$ 0,71 $p < 0,05$ $p_5, p_6, p_7 > 0,05$	$p_5, p_6, p_7, p_8 > 0,001$ 9,02 $\pm$ 0,42

бувається статистично значуще зниження вмісту в сироватці крові ІЛ-6 на 13,01 % [16].

У всіх обстежених мало місце статистично значуще зниження базального рівня ІРІ, ЦК<sub>НС</sub>, ЦК<sub>ПІІ</sub> та НbA<sub>1с</sub>, причому у хворих групи 3 зниження ІРІ в порівнянні з початковим значенням було високодостовірним ( $p < 0,001$ ), чого не спостерігалося ні в одній з решти груп. Аналогічно змінювався і індекс НОМА. У хворих групи 3 після лікування його рівень став достовірно ( $p < 0,05$ ) нижче за аналогічний показник у групах 1, 2, 4, 5. Отримані результати свідчать, ймовірно, про здатність лізиноприлу в цільових дозах покращувати чутливість до інсуліну хворих на ЦД 2-го типу і МС з наявністю ХСН. Механізм даного ефекту до кінця не ясний і вимагає подальшого експериментального підтвердження [17].

Аналіз викладених даних свідчить про ефективність і безпеку комплексної терапії з використанням лізиноприлу і карведилолу у різних дозах у хворих на ІХС з наявністю ЦД 2-го типу. Доведена необхідність індивідуального підбору доз інгібітора АПФ лізиноприлу, в тому числі і в комбінації з карведилолом, залежно від особливостей метаболічної й імунологічної ситуації. Обґрунтовані патогенетичні підходи до підбору доз даних препаратів у комплексній терапії.

### Висновки

1. За особливостями ліпідного і вуглеводного обмінів, внутрішньосерцевої гемодинаміки, функціонування ендотелію і рівня прозапальних цитокінів у хворих на ішемічну хворобу серця і цукровий діабет 2-го типу

відмічено підвищення рівня атерогенних ліпопротеїдів у сироватці крові, погіршення діастолічної функції серця, активації процесів ендотеліальної вазоконстрикції, накопичення фактора некрозу пухлин-альфа та імунореактивного інсуліну.

2. Показано, що рівень фактора некрозу пухлин- $\alpha$  в сироватці крові побічно характеризує ендотеліальну вазоконстрикцію у хворих з хронічною серцевою недостатністю і наявністю цукрового діабету 2-го типу, динаміка даного показника може використовуватися як один з критеріїв функціонального класу хронічної серцевої недостатності у даній категорії хворих.

3. Інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту лізиноприл у поєднанні з карведилолом найефективніше знижує концентрацію ангіотензину II (і, відповідно, позитивно впливає на функціональний стан ендотелію) у хворих на ХСН у дозах, наближених до цільових.

4. Виявлена нормалізація вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих на хронічну серцеву недостатність з наявністю цукрового діабету 2-го типу під впливом комплексного лікування з використанням лізиноприлу. Титрування дози карведилолу до цільової сприяє поглибленню позитивного ефекту, що проявляється зменшенням вмісту інтерлейкіну-6 у сироватці крові.

5. На тлі застосування вказаних препаратів рівень як систоли, так і діастоли артеріального тиску у денний і нічний час достовірно знизився вже через 8 тижнів від початку терапії. При цьому частота серцевих скорочень, як мінімальна, так і максимальна, теж достовірно знижувалася і досягала нормальних значень.

### Список літератури

1. Аметов А. С. Актуальные вопросы терапии сахарного диабета 2-го типа / А. С. Аметов, К. В. Овсянников // Междунар. журнал мед. практики. – 2000. – № 12. – С. 40–43.
2. Амосова Е. Н. Актуальные вопросы лечения больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом / Е. Н. Амосова // Український медичний часопис. – 2001. – Т. V/VI, № 3 (23). – С. 12–17.
3. Амосова Е. Н. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца / Е. Н. Амосова // Журнал АМН України. – 2000. – № 3. – С. 508–517.
4. Амосова Е. Н. Сердечная недостаточность: от новых аспектов патогенеза к совершенствованию диагностики и новым целям лечения / Е. Н. Амосова // Лікування і діагностика. – 2000. – № 2. – С. 7–12.

5. Особенности иммунной системы у больных с метаболическим синдромом / В. Д. Забелина, В. М. Земсков, А. М. Мкртумян [и др.] // Тер. архив. – 2004. – № 5 – С. 66–72.
6. *Залюбовская О. И.* Дозозависимое влияние лизиноприла и карведилола на функционирование эндотелия у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, в сочетании с сахарным диабетом второго типа и метаболическим синдромом / О. И. Залюбовская // Вісник ХНУ ім. В. Н. Каразіна. – 2007. – Вип. 14, № 774. – С. 97–102.
7. *Залюбовская О. И.* Дислипидемия у больных ишемической болезнью сердца с признаками хронической сердечной недостаточности, наличием сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома / О. И. Залюбовская // Проблеми сучасної мед. науки та освіти. – 2008. – № 1. – С. 68–71.
8. *Залюбовская О. И.* Влияние комплексной терапии метаболического синдрома на особенности цитокинового обмена / О. И. Залюбовская // Междунар. мед. журнал. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 68–70.
9. *Мітченко О. І.* Патогенетичні основи метаболічного синдрому / О. І. Мітченко // Нова медицина. – 2004. – № 4. – С. 20–24.
10. Эндотелиальная дисфункция и некоторые маркеры иммунной активации при сердечной недостаточности. Влияние длительной терапии ингибиторами АПФ и карведилолом / М. Ю. Ситникова, С. Н. Козлова, Т. А. Максимова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2001 – Т. 7, № 1. – С. 52–56.
11. *Соколов Е. И.* Диабетическое сердце / Е. И. Соколов. – М. : Медицина, 2002. – 416 с.
12. *Талаева Т. В.* Инсулинорезистентность и метаболический синдром: взаимосвязь и роль в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца / Т. В. Талаева, В. А. Шумаков, В. В. Братусь // Журнал АМН України. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 16–34.
13. *Тучинська М. А.* Дозозалежний вплив інгібіторів АПФ та бета-блокаторів на функцію ендотелію та процеси ремоделювання міокарда у хворих, що перенесли інфаркт міокарда : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.11 «Кардіологія» / М. А. Тучинська. – Харків, 2004. – 20 с.
14. *Bristow M.* Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure / M. Bristow, E. M. Gilbert, W. T. Abraham // Circulation. – 1996. – V. 94, № 11. – P. 2807–2816.
15. *Lonn E.* Dose response of ACE inhibitors: implications of the SECURE trial / E. Lonn // Curr. Control Trials. Cardiovasc. Med. – 2001. – V. 2, № 4. – P. 155–159.
16. Outcome of patients with congestive heart failure treated with standard versus high doses of enalapril: a multicenter study / J. N. Nanas, G. Alexopoulos, M. I. Anastasiou-Nana [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – V. 36, № 7. – P. 2090–2095.
17. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure / M. L. Packer, M. R. Bristow, J. N. Conh [et al.] // New Engl. J. Med. – 2000. – V. 40, № 7. – P. 300–305.

***П.Г. Кравчун, Е.И. Залюбовская, О.И. Шушляпин, Е.Ю. Борзова, М.И. Кожин, А.П. Сидоров, А.Ю. Титова, Н.Г. Рындина, О.В. Ломакина, В.И. Золотайкина, П.И. Рыначак, С.А. Лазарева***  
**ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА С ПРОЯВЛЕНИЯМИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА ПРИ НАЛИЧИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ В РАМКАХ ПОЛИМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ**

В работе представлены практические вопросы и теоретическое обоснование использования при ишемической болезни сердца с метаболическим синдромом и сахарным диабетом лекарственных средств, направленных на коррекцию эндотелиальной дисфункции.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, метаболический синдром, эндотелийзависимые гормоны, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, карведилол.

---

*P.G. Kravchun, E.I. Salyubovskaya, O.I. Shushlyapin, E.Yu. Borsova, M.I. Kozhin, A.P. Sidorov, G.Yu. Titova, N.G. Ryndina, V.I. Solotaykina, O.V. Lomakina, P.I. Rynchak, S.A. Lasareva*  
**ISCHEMIC HEART DISEASE WITH MANIFESTATIONS OF CHRONIC HEART FAILURE AND  
THE ACCOMPANYING DIABETES MELLITUS TYPE 2 AT PRESENCE OF METABOLIC SYNDROME:  
MODERN APPROACHES TO TREATMENT OF PATIENTS WITHIN THE POLYMORBID PATHOLOGY  
IN INTERNAL ILLNESSES CLINICAL PICTURE**

In work practical questions and theoretical justification of use at ischemic heart disease with a metabolic syndrome and diabetes mellitus of the medicins, allocated for correction of endothelial dysfunction are presented.

**Key words:** *ischemic heart disease, chronic heart failure, diabetes mellitus, metabolic syndrome, endothelium dependent hormones, inhibitors of angiotensin convertim enzyme, carvedilol.*

*Поступила 03.04.15*