

УДК 616.12-008.46+615.036.8+615.224

## ВПЛИВ ІВАБРАДИНУ ТА $\omega$ -3 ПОЛІЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ НА РІВНІ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ

**С.В.Федоров**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

*Ключові слова:* серцева недостатність; лікування; івабрадин;  $\omega$ -3 поліенасичені жирні кислоти; цитокіни

### THE EFFECT OF IVABRADINE AND $\omega$ -3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS ON THE CYTOKINE LEVELS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART FAILURE

**S.V.Fedorov**

**SHHE "Ivano-Frankivsk National Medical University"**

*Key words:* heart failure; treatment; ivabradine;  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids; cytokines

*The aim of our study was to evaluate of the possible effect of ivabradine and  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids on the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with ischemic heart failure. 357 patients with ischemic HF and the sinus rhythm were observed. In accordance to treatment all patients were divided into four groups. The levels of interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin 6 (IL-6), and interleukin 10 (IL-10) in the serum were determined using commercial ELISA kits according to the manufacturer's instructions. During treatment we observed decrease of the serum IL-1 $\beta$  level in all groups of patients. The medicines of the basic treatment decreased of the serum IL-6 level by 30%. Dynamics in the second group was higher – 37.6%. The more intensive changes were caused by additional use of PUFA (for 45.9%) or their combination with ivabradin (for 48.6%). All therapeutic schemes caused the increase of IL-10 levels in the HF patients blood. But more intensive changes were observed in groups with PUFA: by 26%; and 26.1%, respectively. In the first group this value increased by 21.4%; in the second group – by 20.6%. Conclusions: 1. The PUFA medicines have the immunomodulatory effects: they decrease the levels of the serum pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6) and increase the level of the anti-inflammatory IL-10. 2. Ivabradine reduces the levels of proinflammatory IL-1 $\beta$  and IL-6 in the serum, but does not influence on the anti-inflammatory IL-10 concentration.*

Незважаючи на численні дослідження та появу нових лікарських засобів, хронічна серцева недостатність (СН) залишається значним тягарем у структурі захворюваності та смертності. Синдром проявляється ознаками порушення систолічної чи діастолічної функції міокарда, що клінічно маніфестує слабкістю, задишкою, затримкою рідини в організмі, порушенням трофіки. Роль імунної системи та запалення в патогенезі СН сьогодні не викликає сумніву. Імунні механізми модулюють процеси інтерстиціального фіброзу, гіпертрофії чи апоптозу кардіоміоцитів, кожен з яких є важливим елементом ремоделювання серцевого м'язу у відповідь на численні стимули [6].

Наявні дослідження свідчать про посилення експресії та виділення при СН прозапальних цитокінів: фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіну 1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), інтерлейкіну 6 (ІЛ-6), інтерлейкіну 18 (ІЛ-18), кардіотропіну 1, Fas-ліганд тощо та хемокінів: хемоатрактантного білка моноцитів 1 ((MCP)-1/CCL2, IL-8/CXCL8), макрофагального білка запалення (CCL3) тощо [5].

Рівень прозапальних цитокінів і хемокінів у плазмі крові хворих із СН пропорційно зростає зі збільшенням функціонального класу синдрому та зменшенням величини фракції викиду лівого шлуночка [7].

Фармакологічне лікування СН із включенням  $\beta$ -адреноблокаторів, блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової систе-

ми (інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину, блокатори мінералокортикоїдних рецепторів), сечогінних засобів 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 у рекомендації по лікуванню ішемічної хвороби серця (ІХС) та СН [8];  $\omega$ -3 поліенасичені жирні кислоти ( $\omega$ -3 ПНЖК) проявили себе як потужний проти-запальний чинник і також рекомендовані до використання при синдромі СН [8].

Сьогодні існує незначна кількість даних щодо впливу івабрадину на цитокіновий каскад; результати клінічних та експериментальних досліджень стосов-

Таблиця

**Динаміка рівнів цитокінів у сироватці крові хворих із серцевою недостатністю у процесі лікування, n=357**

Показник, M±m	Хворі зі СН			
	I група, n=89	II група, n=91	III група, n=90	IV група, n=87
ІЛ-1β, пг/мл				
До лікування	47,51±3,68	51,21±3,79	50,13±3,62	48,92±3,81
Після лікування	35,41±3,11**	34,49±2,97***	32,12±3,14***	27,21±3,17***
Δ, абс. (%)	-12,1 (25,5%)	-16,72 (32,6%)	-18,01 (35,9%)	-21,71 (44,4%)
ІЛ-6, пг/мл				
До лікування	14,71±0,71	16,31±0,49	15,11±0,51	15,82±0,47
Після лікування	10,29±0,54*	10,17±0,39**	8,18±0,47**	8,13±0,41**
Δ, абс. (%)	-4,42 (30,0%)	-6,14 (37,6%)	-6,93 (45,9%)	-7,69 (48,6%)
ІЛ-10, пг/мл				
До лікування	3,12±0,31	3,17±0,41	3,10±0,35	3,11±0,35
Після лікування	3,97±0,27*	3,99±0,21*	4,19±0,29**	4,21±0,31**
Δ, абс. (%)	0,85 (21,4%)	0,82 (20,6%)	1,09 (26,0%)	1,10 (26,1%)

Примітки:

1) СН – серцева недостатність;

2) вірогідність різниці між показниками до та після лікування: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001.

но ролі ω-3 ПНЖК при цьому є суперечливими.

Метою роботи є вивчення можливого впливу івабрадину та препарату ω-3 поліненасичених жирних кислот на вміст прозапальних (ІЛ-1β, ІЛ-6) та протизапальних (ІЛ-10) цитокінів у крові хворих із СН ішемічного генезу.

### Матеріали та методи

Обстежені 357 пацієнтів із СН на тлі ІХС та зі збереженим синусовим ритмом. За лікувальними схемами хворі були рандомізовані наступним чином: I група – базова терапія (89 хворих); II група (91 хворий) – базова терапія + івабрадин («Кораксан», виробництво Les Laboratoires Servier Industrie, Франція; затверджено наказом МОЗ України №750 від 01.09.2009 р., 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 + ω-3 ПНЖК («Омакор», виробництво «Abbott Laboratories GmbH», США; затверджено наказом МОЗ України №429 від 08.06.2012 р., реєстраційне посвідчення №UA/10147/01/01) – по 1 кап-

сулі (1000 мг) раз на добу; IV група (87 хворих) – базова терапія + івабрадин + ω-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 (Хельсинська декларація) та положень рекомендацій належної клінічної практики (GCP – Good Clinical Practice) [6]. Дизайн дослідження був затверджений комісією з питань етики ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет». Усі учасники підписували інформовану згоду.

Концентрацію цитокінів у сироватці крові визначали методом імуоферментного аналізу (ІФА) на аналізаторі «Stat Fax 303 Plus» (США) за допомогою наборів реагентів «ProCon IL-1β»,

«ProCon IL-6», (ООО «Протеиновый контур», Росія), «Biotrak IL-10 EIA System» (Amersham Pharmacia Biotech, Великобританія).

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 та їх обговорення

Середній вік обстежених пацієнтів із СН склав (67,98±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 анамнезі 267 (74,78%) хворих виявили інфаркт міокарда, причому у 27 осіб (7,56%) відмічали повторні випадки інфаркту міокарда. Кардіосклероз вогнищевий був діагностований у решти 90 (25,22%) обстежених хворих.

Синдром СН характеризується підвищенням вмісту в сироватці крові прозапальних цитокінів. Так, середні значення рівня інтерлейкіну 1β (ІЛ-1β) у обстежених пацієнтів склали (49,29±

$\pm 3,78$ ) пг/мл проти ( $25,31 \pm 3,71$ ) пг/мл у контрольній групі ( $p < 0,001$ ); інтерлейкіну 6 (ІЛ-6) – відповідно ( $15,47 \pm 0,52$ ) пг/мл проти ( $7,19 \pm 0,67$ ) пг/мл ( $p < 0,001$ ). Причому чітко відмічається зростання їхніх концентрацій по мірі збільшення функціонального класу СН. Рівень у сироватці крові пацієнтів із СН протизапального інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) був дещо нижчим від контрольних значень: ( $3,12 \pm 0,37$ ) пг/мл проти ( $3,46 \pm 0,57$ ) пг/мл ( $p > 0,05$ ).

В усіх обстежених пацієнтів відмічали зменшення титрів сироваткового ІЛ-1 $\beta$  при лікуванні, що може бути свідченням зниження інтенсивності запального процесу при СН (табл.). Так, у першій групі даний показник зменшився на 25,5%: із ( $47,51 \pm 3,68$ ) пг/мл до ( $35,41 \pm 3,11$ ) пг/мл ( $p < 0,01$ ). Більш виразними були зміни в групі хворих із додатковим призначенням івабрадину, де рівень згаданого цитокіну зменшився на 32,6%: із ( $51,21 \pm 3,79$ ) пг/мл до ( $34,49 \pm 2,97$ ) пг/мл ( $p < 0,001$ ). Додаткове до базової терапії призначення препарату  $\omega$ -3 ПНЖК обумовило редукцію концентрації ІЛ-1 $\beta$  на 35,9%: із ( $50,13 \pm 3,62$ ) пг/мл до ( $32,12 \pm 3,14$ ) пг/мл ( $p < 0,001$ ). Нарешті, поєднане застосування досліджуваних ліків призводило до зменшення рівнів вказаного цитокіну на 44,4%: із ( $48,92 \pm 3,81$ ) пг/мл до ( $27,21 \pm 3,17$ ) пг/мл ( $p < 0,001$ ), які вірогідно не відрізнялися від контрольних значень ( $p > 0,05$ ).

Під впливом препаратів базової терапії сироваткові рівні ІЛ-6 у хворих із СН зменшилися на 30%: із ( $14,71 \pm 0,71$ ) пг/мл до ( $10,29 \pm 0,54$ ) пг/мл ( $p < 0,05$ ). Динаміка згаданого показника

за умови додаткового вживання івабрадину була дещо більшою – 37,6%: із ( $16,31 \pm 0,49$ ) пг/мл до ( $10,17 \pm 0,39$ ) пг/мл ( $p < 0,01$ ). Найбільші зміни відбулися за умови призначення  $\omega$ -3 ПНЖК та їх поєднання з івабрадином. Зокрема, в третій групі середнє значення концентрації ІЛ-6 в крові обстежених хворих зменшилося на 45,9%: із ( $15,11 \pm 0,51$ ) пг/мл до ( $8,18 \pm 0,47$ ) пг/мл ( $p < 0,01$ ); у четвертій – на 48,6%: із ( $15,82 \pm 0,47$ ) пг/мл до ( $8,13 \pm 0,41$ ) пг/мл ( $p < 0,01$ ).

Однією з найбільш значущих для гострого та хронічного запалення є родина цитокінів ІЛ-1. Цитозольний сегмент кожного з рецепторів до ІЛ-1 містить домен Toll-ІЛ-1, який також є присутнім у так званих «Toll-like»-рецепторів, що відповідають за запуск антимікробного та противірусного неспецифічного захисту [2]. ІЛ-6 відіграє чималу роль у процесах переключення неспецифічного імунітету на адаптивну (специфічну) імунну відповідь, у процесах болю, метаболізму, гострого та хронічного запалення тощо [11].

Численні дослідження продемонстрували інгібуючий вплив на прозапальні цитокіни блокторів РААС та статинів [1, 3, 10, 12]. Це також відмічається в результатах нашої наукової роботи.

В усіх обстежених пацієнтів відмічали зростання сироваткових рівнів протизапального цитокіну ІЛ-10 у процесі лікування. Проте найбільш виразні зміни відбувалися за умови призначення  $\omega$ -3 ПНЖК. Так, у пацієнтів третьої групи титри згаданого цитокіну зросли на

26%: із ( $3,10 \pm 0,35$ ) пг/мл до ( $4,19 \pm 0,29$ ) пг/мл ( $p < 0,01$ ); у хворих четвертої групи – на 26,1%: із ( $3,11 \pm 0,35$ ) пг/мл до ( $4,21 \pm 0,31$ ) пг/мл ( $p < 0,01$ ). У пацієнтів першої групи даний показник збільшився на 21,4%: із ( $3,12 \pm 0,31$ ) пг/мл до ( $3,97 \pm 0,27$ ) пг/мл ( $p < 0,05$ ); у хворих другої групи – на 20,6%: із ( $3,17 \pm 0,41$ ) пг/мл до ( $3,99 \pm 0,21$ ) пг/мл ( $p < 0,05$ ).

На нашу думку, івабрадин не чинив впливу на рівні ІЛ-10. Зниження даного показника в другій групі є результатом впливу препаратів базової терапії.

Результати ряду експериментальних та клінічних досліджень показали негативну кореляцію концентрації в крові ПНЖК та прозапальних чинників (С-реактивного протеїну, ІЛ-6 та ФНП) та позитивну – із протизапальними маркерами (ІЛ-10, трансформуючий фактор росту) [4]. Проте, існують наукові роботи, в яких дані препарати не чинять жодного впливу на цитокінову мережу [9]. У нашому випадку спостерігали негативний вплив препарату  $\omega$ -3 ПНЖК на рівні прозапальних та позитивний – на рівні протизапальних цитокінів.

#### ВИСНОВКИ

1.  $\omega$ -3 Поліненасичені жирні кислоти володіють імуномодуючими ефектами: зменшують концентрацію в сироватці крові хворих із серцевою недостатністю прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6) та збільшують рівні протизапального ІЛ-10.

2. Івабрадин зменшує рівні прозапальних ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та не впливає на рівень протизапального цитокіну ІЛ-10.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Прасолов А.В. // *Аллергол. и иммунол.* – 2009. – Т. 10, №1. – С. 99-109.
2. Dinarello C. // *Blood.* – 2011. – Vol. 117. – P. 3710-3732.
3. European Medicines Agency. *ICH Harmonised Tripartite Guideline E6: Note for Guidance on Good Clinical Practice (PMP/ICH/135/95).* – London: European Medicines Agency, 2002. – 46 p.
4. Ferrucci L., Cherubini A., Bandinelli S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 439-446.

5. Gullestad L., Ueland T., Vinge L. et al. // *Cardiol.* – 2012. – Vol. 122. – P. 23-35.
6. Hofmann U., Frantz S. // *Basic. Res. Cardiol.* – 2013. – Vol. 108. – P. 2-19.
7. Lecour S., James R.W. // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 680-685.
8. McMurrey J., Adamopoulos S., Anker S. et al. // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1787-1847.
9. Prabhakar U., Conway T.M., Murdock P. et al. // *DNA Cell Biol.* – 2005. – Vol. 24. – P. 410-431.
10. Sola S., Mir M., Rajagopalan S. et al. // *J. Card. Fail.* – 2005. – Vol. 11. – P. 607-612.
11. Sheller J., Charalis A., Smidt-Arras D. et al. // *BBA.* – 2011. – Vol. 1813. – P. 878-888.
12. Tikiz C., Ufuk O., Pirildar T. et al. // *The J. Rheum.* – 2011. – Vol. 32. – P. 2095-2101.

#### **ВПЛИВ ІВАБРАДИНУ ТА $\omega$ -3 ПОЛІЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ НА РІВНІ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ**

**С.В.Федоров**

**ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»**

*Ключові слова:* серцева недостатність; лікування; івабрадин;  $\omega$ -3 поліенасичені жирні кислоти; цитокіни

Метою дослідження було вивчення можливого впливу івабрадину та препарату  $\omega$ -3 поліенасичених жирних кислот на вміст прозапальних (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6) та протизапальних (ІЛ-10) цитокінів у крові хворих із серцевою недостатністю ішемічного генезу. Були обстежені 357 пацієнтів із СН на тлі ІХС зі збереженим синусовим ритмом. За лікувальними схемами хворі були розділені на 4 групи залежно від терапевтичних схем. Концентрацію цитокінів у сироватці крові чи супернатанті культури моноцитів/макрофагів визначали методом ІФА. В усіх обстежених пацієнтів відмічали зменшення титрів сироваткового ІЛ-1 $\beta$  при лікуванні, що може бути свідченням зниження інтенсивності запального процесу при СН. Під впливом препаратів базової терапії сироваткові рівні ІЛ-6 у хворих із СН зменшилися на 30%; при додатковому призначенні івабрадину – на 37,6%;  $\omega$ -3 ПНЖК – на 45,9%; комбінації досліджуваних ліків – на 48,6%. Усі терапевтичні схеми призводили до зростання сироваткових рівнів протизапального цитокіну ІЛ-10. Проте найбільш виразні зміни відбувалися за умови призначення  $\omega$ -3 ПНЖК. Доведено, що омега-3 поліенасичені жирні кислоти володіють імуномодулюючими ефектами: зменшують концентрацію прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6) в сироватці крові хворих із серцевою недостатністю та збільшують рівні протизапального ІЛ-10; івабрадин зменшує рівні прозапальних ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та не впливає на рівень протизапального цитокіну ІЛ-10.

#### **ВЛИЯНИЕ ИВАБРАДИНА И $\omega$ -3 ПОЛИЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА УРОВНИ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА**

**С.В.Федоров**

**ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»**

*Ключевые слова:* сердечная недостаточность; лечение; ивабрадин;  $\omega$ -3 полиенасыщенные жирные кислоты; цитокины

Целью исследования было изучение вероятного влияния ивабрадина и препарата  $\omega$ -3 ПНЖК на уровни провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов в крови больных с СН ишемического генеза. Были обследованы 357 пациентов с СН. По лечебным схемам больные были разделены на 4 группы в зависимости от лечебных схем. Уровни цитокинов определяли методом ИФА. Во всех группах отмечали уменьшение уровня ИЛ-1 $\beta$  в динамике, что может быть свидетельством снижения уровня воспалительного процесса. Под влиянием препаратов базовой терапии сывороточные уровни ИЛ-6 уменьшились на 30%; при дополнительном использовании ивабрадина – на 37,6%;  $\omega$ -3 ПНЖК – на 45,9%; их комбинации – на 48,6%. Все терапевтические схемы обуславливали повышение уровня ИЛ-10, но более интенсивно эти изменения происходили в группе  $\omega$ -3 ПНЖК. Доказано, что препараты  $\omega$ -3 ПНЖК имеют иммуномодулирующие свойства: уменьшают концентрацию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6) и увеличивают уровни противовоспалительного ИЛ-10; ивабрадин уменьшает уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6) и не влияет на уровень противовоспалительного ИЛ-10.

Адреса для листування:  
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.  
Тел. (66) 801-95-04. Е-mail: serfed@i.ua.  
ДВНЗ «Івано-Франківський національний  
медичний університет»

Надійшла до редакції 19.12.2014 р.