

УДК 616.12-008.331.1

# ВПЛИВ БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II — ІРБЕСАРТАНУ ТА ІНГІБІТОРУ АПФ — ПЕРИНДОПРИЛУ НА ПОКАЗНИКИ ЦИТОКІНІВ І РІВЕНЬ АЗОТУ ОКСИДУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

*С.М. Коваль, Г.М. Маловічко*

*ДУ «Інститут терапії АМН України імені Л.Т. Малої», Харків  
Український державний науково-дослідний інститут  
медико-соціальних проблем інвалідності, Дніпропетровськ*

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, цитокіни, ангіотензин II, ірбесартан, периндоприл.

Роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у патогенезі артеріальної гіпертензії (АГ) пояснюється не тільки вираженими вазоконстрикторними властивостями ангіотензину II (АТ-II), а й його здатністю активізувати широкий спектр метаболічних, запальних і прокоагулянтних ефектів [2, 4]. Активізація локальних, тканинних РААС спостерігається на всіх етапах серцево-судинного континууму. Саме тому медикаментозну блокаду РААС нині вважають обов'язковим терапевтичним втручанням практично при всіх варіантах серцево-судинної патології [1, 2, 3].

АТ-II, як відомо, крім вазопресивних ефектів, ініціює оксидантний стрес і запалення в судинній стінці, стимулює утворення активних форм кисню й окиснення ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНШ) макрофагами. Шляхом активізації ядерного фактора транскрипції збільшує експресію прозапальних цитокінів (ЦК) (TNF- $\alpha$ ) і васкулярну проникність [2, 7].

Оксидативний стрес, зокрема активні форми кисню, є причиною руйнування NO. АТ-II багато в чому має протилежну дію стосовно NO, і нині визнається його антагоністом. Інгібування ангіотензинперетворювального ферменту відновлює баланс між двома вазоактивними системами — АТ-II і NO [2, 4, 6, 7, 8].

Відомо, що ІАПФ призводять до збільшення тканинного брадикініну, що є могутнім стимулятором вивільнення ендотеліязалежних розслаблених факторів, таких, як азоту оксид (NO), ендотеліязалежний фактор гіперполяризації і простагліцилін [2, 7].

Усі фізіологічні ефекти АТ-II: могутня вазоконстрикція, секреція альдостерону, активізація симпатикоадреналової системи, стимуляція проліферації міокардіоцитів і несприятливих елементів стінки судин реалізуються через АТ<sub>1</sub>-рецептори. У зв'язку з цим великого значення набувають препа-

рати, які здатні інгібувати цей вид рецепторів, забезпечити не тільки антигіпертензивний ефект, а й мати зручний режим дозування за мінімуму побічних реакцій. Цим вимогам відповідають антагоністи рецепторів АТ-II (АРА-II), які мають велику тривалість дії та плацебоподібну переносність. Одним з найширше застосовуваних у світі представників цієї групи препаратів є ірбесартан. Він високоселективний щодо АТ<sub>1</sub>-рецепторів, зумовлює їхню незворотну блокаду на тривалий час [5].

Дослідження STARLET показало, що широке застосування АРА-II дає надії на поліпшення комплаєнсу хворого з лікарем у вигляді доброї переносності й здатності оптимально знижувати систолічний тиск.

Мета дослідження — провести порівняльний аналіз терапевтичного впливу блокаатора рецепторів АТ-II — ірбесартану та інгібітору АПФ — периндоприлу на показники цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4 та TNF- $\alpha$ ) і NO у хворих на ГХ II ст.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

У процесі дослідження (на базі відділення артеріальної гіпертензії інституту терапії АМН України імені Л.Т. Малої, керівник — д.м.н., проф. С.М. Коваль) хворих було розподілено на дві групи. До I групи включено 28 хворих на ГХ II ст. для проведення медикаментозної терапії ірбесартаном, препарат «Апровель» (фірми «Sanofi») у дозі від 150 до 300 мг/добу. До II групи увійшли 26 хворих, яким призначено периндоприл, препарат «Престаріум» (фірми «Server») 4—8 мг 1 раз/добу. Всім хворим проводили загальне клініко-лабораторне обстеження. Вміст у сироватці крові ЦК: ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4 та TNF- $\alpha$  визначали методом твердофазного імуоферментного аналізу, з використанням наборів реактивів фірми «Протеїновий контур» (виробництва Росії) згідно з інструкцією, що додається до наборів.

Таблиця 1. Показники цитокінів у хворих на ГХ у динаміці лікування ірбесартаном та периндоприлом ( $M \pm m$ )

Показник	Ірбесартан (n = 28)		Периндоприл (n = 26)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
TNF- $\alpha$ , пг/мл	76,91 $\pm$ 4,96	49,24 $\pm$ 3,36*	74,41 $\pm$ 4,98	43,82 $\pm$ 3,32*
ІЛ-4, пг/мл	61,82 $\pm$ 5,06	48,11 $\pm$ 3,95*	63,58 $\pm$ 4,68	44,09 $\pm$ 3,77*
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	37,92 $\pm$ 2,68	32,16 $\pm$ 2,35	38,27 $\pm$ 2,44	28,4 $\pm$ 2,63*

Примітка. \*  $P < 0,05$  — достовірність різниці показників до і після лікування.

Статистичну обробку результатів проводили загальноприйнятими математичними методами з використанням прикладної програми «Microsoft Excel 2003». Використано методи варіаційної статистики з обчисленням парного двовибіркового t-тесту для середніх.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

Після лікування в обох групах хворих спостерігалось значне зниження як САТ, так і ДАТ. Це позначалося на виразності суб'єктивних виявів хвороби: поліпшення загального самопочуття, суб'єктивного підвищення працездатності.

Під час терапії ірбесартаном гіпотензивний ефект розвивався поступово протягом 1—2 тиж з подальшим посиленням до кінця 3—4-го тижня лікування. У хворих на ГХ II стадії середньогрупові значення САТ і ДАТ при початкових відповідно (158,4  $\pm$  12,3) і (98,6  $\pm$  9,4) мм рт. ст. статистично вірогідно ( $P < 0,01$ ) зменшилися при лікуванні ірбесартаном на (19,5  $\pm$  1,5) і (14,8  $\pm$  1,2) мм рт. ст. У процесі лікування цим препаратом спостерігався його позитивний вплив на цитокінову ланку (табл. 1).

Позитивний кореляційний зв'язок між прозапальним ІЛ-1 $\beta$  і протизапальним ІЛ-4 ( $r = +0,46$ ;  $P < 0,01$ ), що простежувався до лікування, після нього став носити менш напружений характер — ( $r = +0,32$ ;  $P < 0,05$ ).

У хворих на ГХ II ст. при початкових значеннях взаємозв'язків співвідношень концентрацій TNF- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$   $r = +0,42$ ;  $P < 0,05$  після лікування отримано  $r = +0,33$ ;  $P < 0,05$ .

Якщо до лікування спостерігався позитивний кореляційний зв'язок між ІЛ-4 і TNF- $\alpha$  ( $r = +0,49$ ,  $P < 0,01$ ), то після слабне напруження кореляційних зв'язків ( $r = +0,30$ ,  $P < 0,05$ ).

Отримані дані в динаміці лікування вказують на позитивну не тільки кількісну, а і якісну перебудову цитокінової ланки завдяки проведеній терапії, що вказує на стабілізацію процесу.

Крім того, завдяки моделювальній дії на ендотелій судин препарату ірбесартану посилюється утворення азоту оксиду ендотелієм за рахунок активізації АТ<sub>2</sub>-рецепторів і брадикінінових рецепторів збільшеним рівнем циркулюючого ангіотензину II (табл. 2).

Терапія периндоприлом мала достовірно ( $P < 0,05$ ) ефективний вплив зі зниженням САТ на (25  $\pm$  1,8) мм рт. ст., ДАТ — на (17,1  $\pm$  1,4) мм рт. ст. на 3-му тижні лікування хворих на ГХ. Причому

більше пацієнтів продовжували отримувати стартову дозу препарату. Терапія периндоприлом позитивно впливала і на показники цитокінової ланки (табл. 1).

Після лікування хворих цієї групи виявлено зменшення кореляційного напруження показників цитокінів: якщо до лікування між прозапальним ІЛ-1 $\beta$  і протизапальним ІЛ-4 ( $r = +0,49$ ,  $P < 0,01$ ), то після лікування —  $r = +0,31$ ;  $P < 0,05$ ; якщо при початкових значеннях взаємозв'язків співвідношень концентрацій TNF- $\alpha$  і ІЛ-1 $\beta$  —  $r = +0,43$ ;  $P < 0,05$ ), то після —  $r = +0,34$ ;  $P < 0,05$ ; якщо до лікування спостерігався позитивний кореляційний зв'язок між ІЛ-4 і TNF- $\alpha$  ( $r = +0,51$ ;  $P < 0,01$ ), то після лікування — ( $r = +0,32$ ;  $P < 0,05$ ). Отримані дані свідчать про поступовий стабілізаційний процес, який відбувається в організмі хворого.

Треба зазначити, що в динаміці проведеної терапії периндоприлом спостерігалось достовірне ( $P < 0,05$ ) підвищення експресії NO у хворих на ГХ, а також встановлено стабілізування активності про- і протизапальних цитокінів (табл. 2).

Таким чином, можна зазначити, що периндоприл у хворих на ГХ достатньо ефективно знижує АТ, впливає на дисбаланс у цитокіновій мережі та ендотеліальну дисфункцію.

### ВИСНОВКИ

У хворих, яких лікували ірбесартаном та периндоприлом, спостерігався позитивний вплив на цитокінову мережу і зниження рівнів TNF- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$ . Завдяки високій специфічності до пригнічення дії АТ-II на рівні тканин периндоприл забезпечив повнішу блокаду РААС порівняно з ірбесартаном.

Ірбесартан і периндоприл сприяли посиленню утворення NO ендотелієм, що збільшувало біодос-

Таблиця 2. Вміст NO в сироватці крові у хворих на ГХ в динаміці лікування ірбесартаном та периндоприлом ( $M \pm m$ ), мкмоль/л

Препарат	До лікування	Після лікування
Ірбесартан	2,68 $\pm$ 0,13	3,59 $\pm$ 0,11*
Периндоприл	2,93 $\pm$ 0,11	4,32 $\pm$ 0,26*

Примітка. \*  $P < 0,05$  — достовірність різниці показників до і після лікування.

тупність NO у хворих на ГХ, однак останній препарат мав виразнішу дію.

Отримані результати свідчать про достатньо високу антигіпертензивну дію ірбесартану та периндоприлу. Кожен з цих препаратів має свою специфічну фармакодинаміку і позитивний клінічний ефект.

Доцільно рекомендувати тривалий прийом ірбесартану та периндоприлу для лікування хворих на ГХ I та II стадії, які мають високий рівень прозапальних цитокинів, порушення ліпідного обміну, ризик розвитку атеросклеротичних змін судин та ремоделювання серцево-судинної системи.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабаджан В.Д. Сравнительная характеристика антагонистов рецепторов к ангиотензину II и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при лечении артериальной гипертензии // Укр. кардіол. журн.— 2000.— № 5—6.
2. Задионченко В.С., Мацневич М.В., Агашева Т.В., Ли В.В. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в кардиологической практике: зофеноприл — новые возможности и перспективы // Артериальная гипертензия.— 2005.— Т. 11, № 4.— С. 34—38.
3. Серик С.А., Волков В.И., Саламех Х.Н. Система цитокинов при сердечной недостаточности — новая терапевтическая мишень? // Укр. тер. журн.— 2002.— Т. 4, № 2.— С. 14—18.
4. Свищенко Е.П., Мищенко Л.А., Матова Е.А. и др. Клиническая эффективность ирбесартана (апроект) по данным суточного мониторирования артериального давления у больных артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования) // Укр. кардіол. журн.— 2001.— № 2.
5. Свищенко Е.П., Гулая Н.М., Безродная Л.В. и др. Влияние ирбесартана на суточный ритм артериального давления и состояние системы оксида азота // Укр. кардіолог. журн.— 2000.— № 5—6.
6. Gohlke P., Pees C., Unger T. AT2-receptor stimulation increases aortic cyclic GMP in SHRSP by a kinin-dependent mechanisms // Hypertension.— 1998.— Vol. 31.— P. 349—355.
7. Pepine C.J., Celermajer D.S., Drexler H. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease // University of Florida.— 1998.
8. Rajagopalan S., Harrison D. Reversing endothelial dysfunction with ACE inhibitors. A new trend? // Circulation.— 1996.— Vol. 94.— P. 240—243.

### ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II — ИРБЕСАРТАНА И ИНГИБИТОРА АПФ — ПЕРИНДОПРИЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВ И УРОВЕНЬ АЗОТА ОКСИДА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

С.Н. Коваль, Г.Н. Маловичко

Рассмотрено влияние препаратов двух групп — антагониста рецепторов ангиотензина II (ирбесартана) и ингибитора АПФ (периндоприла) на уровень артериального давления, содержание цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 и TNF- $\alpha$ ) и азота оксида (NO) в сыворотке крови. Установлено достаточно высокое антигипертензивное действие этих препаратов. В динамике лечения отмечено снижение уровней провоспалительных цитокинов и увеличение синтеза и биодоступности NO.

### EFFECTS OF ANGIOTENSIN II RECEPTORS BLOCKER IRBESARTAN AND ACE INHIBITOR PERINDOPRIL ON CYTOKINES INDICES AND NITRIC OXIDE LEVELS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

S.N. Koval, G.N. Malovichko

The effects of drugs of two groups — angiotensin II receptors blocker irbesartan and ACE inhibitor perindopril on a blood pressure, blood serum cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-4 and TNF- $\alpha$ ) and nitric oxide levels have been considered. The sufficiently high antihypertensive effects of these medications have been established. The decrease of pro-inflammatory cytokines levels and intensification of nitric oxide synthesis and biological availability have been observed in the dynamics of treatment.