

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE EFFECT OF THERAPY WITH THE INCLUSION OF DILTIAZEM, ATENOLOL AND CELIPROLOL ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WHO SUFFERED FROM ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT Q WAVE, ACCORDING TO THE FINDINGS OF A 6-MONTH OBSERVATION

K.M.Amosova, E.V.Khodakiys'ka, L.O.Tkachenko, Y.V.Andreiev

Abstract. The authors have carried out a correlation analysis between the factors of cardiovascular risk and endothelium dependent vasodilatation and a comparative assessment of the efficacy of therapy, employing diltiazem, atenolol and celiprolol on endothelial dysfunction in patients who suffered from acute coronary syndrome. It has been demonstrated that in patients with acute coronary syndrome without Q-wave an inverse correlation of medium force between endothelium dependent vasodilatation and the level of total cholesterol, systemic systolic arterial pressure and age has been detected. It has been corroborated that therapy with diltiazem and celiprolol exerts an equally normalizing effect on the condition of the endothelial function, according to an assessment of the vasomotoric function of the brachial artery. Atenolol therapy does not influence on the endothelial function.

Key words: acute coronary syndrome, endothelium dependent vasodilatation, diltiazem, atenolol, celiprolol.

National Medical University (Kyiv),
Central Clinical Municipal Hospital (Kyiv)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №3. - P.3-8

Надійшла до редакції 2.05.2006 року

УДК 616.12-008.331.1: 615.357.014.4

Т.В.Ащеулова

ПОТЕНЦІЙНІ МОЖЛИВОСТІ ВПЛИВУ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ НА АКТИВНІСТЬ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН- α

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 (зав. – проф. О.М.Ковальова)
Харківського державного медичного університету

Резюме. Досліджено активність прозапального цитокіну – фактора некрозу пухлин- α у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від обраної комбінації препаратів. Отримані результати свідчать про те, що антигіпертензивні препарати можуть мати анти-ФНП- α властивості. Більше зниження рівня цитокіну спостері-

гали з призначенням комбінації кандесартан 4 мг/ лацидипін 2 мг у порівнянні з комбінацією бісопролол 5 мг/індапамід 2,5 мг.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, запалення, цитокіни, фактор некрозу пухлин- α , протизапальна терапія.

Вступ. Прогрес у розумінні деяких патофізіологічних механізмів розвитку серцевої дисфункції при артеріальній гіпертензії (АГ) під впливом прозапальних цитокінів зумовив необхідність пошуку нових терапевтичних стратегій. Останніми роками зібрано докази того, що цитокіни є вагомими медіаторами серцево-судинних захворювань (ССЗ). Фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) є одним з найбільш плейотропних цитокінів, завдяки здатності чинити широкий спектр активності на різноманітні типи клітин. Серед кардіальних ефектів цей “стрес-активований цитокін” здатний модулювати структуру та функцію серця через ряд механізмів, результатом яких є гіпертрофія, фіброз міокарда, прогрес дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), набряк легень та кардіоміопатія [3,5]. Існують експериментальні та незначна кількість клінічних даних щодо впливу антигіпертензивної терапії на імунзапальні процеси, але їх ефективність як антицитокінових препаратів ще недостатньо доведена на клінічному рівні [7].

Мета дослідження. Вивчити активність прозапального цитокіну ФНП- α у пацієнтів з АГ у зіставленні з клінічними проявами захворювання

та залежно від обраної комбінації антигіпертензивних препаратів.

Матеріал і методи. Обстежено 50 хворих на АГ (середній вік $55,64 \pm 1,43$ року). Серед них чоловіків – 12 (24%), жінок – 38 (76%). Середня тривалість захворювання становила $10,65 \pm 1,15$ року. Концентрацію ФНП- α у плазмі крові хворих визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів „ProCon TNF- α ” («Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия). У дослідження не включали пацієнтів із супутньою онкопатологією, запальними захворюваннями та цукровим діабетом.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено з використанням програми Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення. При первинному обстеженні загальної групи пацієнтів на АГ середній систолічний артеріальний тиск (САТ) становив $174,44 \pm 3,52$ мм рт.ст., діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) – $105,72 \pm 1,65$ мм рт.ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) – $80,30 \pm 1,30$ уд/хв, рівень ФНП- α у плазмі крові – $198,66 \pm 13,44$ пкг/мл. У подальшому частину хво-

Таблиця 1

**Гемодинамічні показники та рівень ФНП-α
в динаміці лікування комбінацією бісопролол 5 мг/індапамід 2,5 мг (M±m)**

Показники	До лікування	Після лікування
САТ, мм рт.ст.	172,67±5,81	129,33±1,71
ДАТ, мм рт.ст.	107,87±3,17	83,87±0,88
ЧСС, уд/хв	82,60±2,18	76,61±2,36
ФНП-α, пкг/мл	220,72±24,0	88,81±15,59

Примітка: розбіжності між усіма показниками, які порівнювалися, вірогідні ($p < 0,05$)

Таблиця 2

**Гемодинамічні показники та рівень ФНП-α
в динаміці лікування комбінацією кандесартан 4 мг/лацидипін 2 мг (M±m)**

Показники	До лікування	Після лікування
САТ, мм рт.ст.	178,67±6,49	133,87±1,71
ДАТ, мм рт.ст.	106,80±2,99	82,67±1,28
ЧСС, уд/хв	77,47±2,38	76,12±2,16
ФНП-α, пкг/мл	248,75±22,4	79,14±5,14

Примітка: розбіжності між усіма показниками, які порівнювалися, вірогідні ($p < 0,05$)

рих розподілено на дві групи, залежно від призначеної комбінації антигіпертензивних препаратів. Групу 1 склали пацієнти ($n=15$), які отримували бісопролол 5 мг та індапамід 2,5 мг один раз на добу, групу 2 ($n=15$) – кандесартан 4 мг та лацидипін 2 мг на добу.

Середній вік пацієнтів групи 1 становив $54,0 \pm 2,86$ року, тривалість АГ – $9,67 \pm 1,90$ року. Характеристику гемодинамічних показників та рівнів ФНП-α до та після чотирьох тижнів лікування наведено в таблиці 1.

Рівень САТ знизився в середньому на 43,34 мм рт.ст., ДАТ – на 24,40 мм рт.ст., ЧСС – на 3,99 уд/хв. При аналізі активності ФНП-α встановлено зниження його рівня в середньому на 131,91 пкг/мл, що узгоджується з існуючими експериментальними даними щодо здатності деяких β-адреноблокаторів впливати на рівень цитокінів при ССЗ. Так, експерименти на тваринах показали, що адренергічна активація призводить до зростання міокардіальної експресії цитокінів, а β-адренергічна блокада метопрололом знижує міокардіальну експресію генів ФНП-α, інтерлейкіну (ІЛ) -1β, але не ІЛ-6 [6]. З'ясовано, що ізопроterenол пригнічує продукцію та викид ФНП-α з ізольованих сердець щурів та утворення цитокіну в міокардіальній тканині людини [4].

Ефективність терапії β-адреноблокаторами в додаток до інших препаратів вивчалась і в клінічних дослідженнях. Однак існують деякі протиріччя щодо результатів. В одному дослідженні в 32 пацієнтів із дилатаційною кардіоміопатією та хронічною серцевою недостатністю (ХСН) встановлено зниження рівня циркулюючих ФНП-α, рФНП-Р2 та ІЛ-10 через 12 тижнів лікування β-адреноблокаторами. В іншому, дещо більшому дослідженні, що включало 81 хворого на ХСН, виявлено тимчасові зміни рівня розчинних рецепторів ІЛ-2 під впливом тривалого лікування метопрололом. Вміст інших цитокінів та імунна активність залишалися незмінними в групі хворих, які

отримували метопролол. Дане дослідження є частиною клінічного випробовування MERIT-HF (Metoprolol Controlled-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure) [1].

Експериментальні дослідження *in vitro* та *in vivo* показали здатність антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРА II) впливати на активність прозапальних цитокінів. Існують дані про те, що вальсартан спричинює потужне пригнічення продукції ФНП-α та ІЛ-1β *in vitro*. У невеликому дослідженні, яке включало 32 пацієнти з ХСН, вивчалися ефекти препарату з групи АРА II – кандесартану. Після 14 тижнів лікування спостерігалось зниження циркулюючих рівнів ФНП-α, ІЛ-6 [8]. Зниження плазматичного рівня ФНП-α та покращання систолічної функції ЛШ встановлено при лікуванні пацієнтів з проявами ХСН лозартаном [2].

Подібні дані одержані в нашому дослідженні в пацієнтів 2-ї групи, які отримували кандесартан 4 мг/ лацидипін 2 мг на добу (табл. 2), середній вік яких становив $57,65 \pm 1,78$ року, тривалість АГ – $14,0 \pm 2,22$ року.

Показники АТ знизилися та досягли цільових (САТ – на 44,80, ДАТ – на 24,13 мм рт.ст.), ЧСС – на 1,35 уд/хв, що суттєво не відрізнялося від аналогічних показників хворих 1-ї групи. У той же час, спостерігалось більш істотне зниження рівня ФНП-α – на 169,61 пкг/мл.

Висновки

1.Результати нашого дослідження свідчать про здатність антигіпертензивних препаратів впливати на активність прозапального цитокіну – ФНП-α.

2.Більш виражене зниження рівня цитокіну спостерігалось при призначенні комбінації кандесартан 4 мг/лацидипін 2 мг у порівнянні з комбінацією бісопролол 5 мг/індапамід 2,5 мг.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення нейрогуморальних детермінант, системи вторинних месенджерів, цитокінової ланки пору-

шень гомеостазу з огляду на їх роль у дестабілізації судинного компонента формування АГ дозволить оптимізувати антигіпертензивне лікування.

Література

1. Gulestad L., Ueland T., Brunsvig A. et al. Effect of metoprolol on cytokine levels in chronic heart failure – a substudy in the Metoprolol Controlled-Release Randomised Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF) // *Am. Heart J.* – 2001. – Vol. 141. – P. 418-421.
2. Gurlek A., Kilickap M., Dincer I. et al. Effect of losartan on circulating TNF-alpha levels and left ventricular systolic performance in patients with heart failure // *J. Cardiovasc. Risk.* – 2001. – Vol. 8, N5. – P.279-282.
3. Mann DL. Recent insights into the role of tumor necrosis factor in the failing heart // *Heart Failure Reviews.* – 2001. – Vol. 6. – P. 71-80.
4. Newman W.H., Castresana M.R., Webb J.G. et al. Stimulation of beta-adrenergic receptors inhibits the release of tumor necrosis factor-alpha from isolated rat heart // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28, N11. – P.3593-3598.
5. Niebauer J. Inflammatory mediators in heart failure // *Int. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 72. – P. 209-213.
6. Prabhu S.D., Chandrasekar B., Murray D.R., Freeman G.L. β -adrenergic blockade in developing heart failure. Effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 2103-2109.
7. Tabet J.Y., Lopes M.E., Champagne S. et al. Inflammation, cytokines and anti-inflammatory therapies in heart failure // *Arch. Mal. Coeur.* – 2002. – Vol. 95. – P. 204-212.
8. Tsutamoto T., Wada A., Maeda K. et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist decreases plasma levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and soluble adhesion molecules in patients with chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 714-721.

POTENTIAL POSSIBILITIES OF THE EFFECT OF ANTIHYPERTENSIVE AGENTS ON THE ACTIVITY OF TUMOR NECROSIS FACTOR- α

T.V.Ashcheulova

Abstract. The activity of proinflammatory cytokine – tumor necrosis factor- α (TNF α) has been studied in patients with arterial hypertension, depending on a chosen drug combinations. The obtained findings suggest that antihypertensive agents may possess anti-TNF- α properties. On prescribing a combination of candesartan - 4 mg/lacidipine - 2 mg in comparison with a combination of bisoprolol - 5 mg/indapamide - 2.5 mg, a greater reduction of the cytokine level was observed.

Key words: arterial hypertension, inflammation, cytokines, tumor necrosis factor- α , anti-inflammatory therapy.

State Medical University (Kharkiv)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №3. - P.8-10

Надійшла до редакції 2.05.2006 року

УДК 616.12-008.331.1-07:616.15

И.В.Бабкина, Н.А.Иванова, Н.Е. Кушлинский

SVCAM-1 И VEGF В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики (зав. – проф. Н.Е.Кушлинский)

Московского государственного медико-стоматологического университета;

кафедра неврологии и нейрохирургии (зав. – проф. Н.Н.Маслова) Смоленской государственной медицинской академии

Резюме. Обследовано 110 больных гипертонической болезнью (ГБ): 70 мужчин и 40 женщин в возрасте 51- 75 лет ($66,5 \pm 0,5$ лет); ГБ I ст. выявлена у 52 больных, ГБ II ст. – у 58. sVCAM-1 и VEGF определяли иммуноферментным методом с использованием готовых наборов реактивов фирмы «BenderMed System» (Австрия) для sVCAM-1 и «R&D» (США) для VEGF. Все образцы содержали sVCAM-1 и VEGF. Уровень sVCAM-1 у больных ГБ равен $652,6 \pm 35,0$ нг/мл, VEGF – $322,9 \pm 22,9$ пг/мл. Достоверных различий в уровнях sVCAM-1 с учетом стадии заболевания не отмечено. При содержании sVCAM-1 в крови более 800 нг/мл жалобы на головную боль отмечали чаще, чем при уровне sVCAM-1 менее 800 нг/мл. Взаимосвязи между уровнями sVCAM-1 и VEGF в крови больных

ГБ не выявлено. Как показал статистический анализ, достоверные различия в уровнях VEGF с учетом стадии заболевания у пациентов, предъявлявших жалобы на головную боль, отсутствовали. У больных ГБ с головной болью уровни VEGF в сыворотке крови зависели от стадии заболевания и были достоверно выше при ГБ II ст., чем при ГБ I ст. ($p=0,003$). При содержании VEGF в крови более 200 пг/мл головную боль пациенты с АГ отмечали реже, чем при уровне VEGF менее 200 пг/мл (в 47,9% и 71,1% случаев, соответственно, $p=0,01$).

Эти данные свидетельствуют о возможном участии sVCAM-1 и VEGF в патогенезе развития головной боли у больных с ГБ.

Ключевые слова: sVCAM-1, VEGF, гипертоническая болезнь, головная боль.

Вступление. Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место среди причин смерти населения развитых и большинства разви-

вающихся стран [1]. В числе первых из множества факторов риска их развития – артериальная гипертензия (АГ). Патогенез АГ до конца не изу-