

© Довгань Р. С.

УДК 616. 127: 616. 124. 2: 57. 012. 4] – 085: 616. 12 – 008. 331. 1: 57. 085

**Довгань Р. С.**

## **ЕНЕРГЕТИЧНИЙ І МЕТАБОЛІЧНИЙ ОБМІН В АНТИГІПЕРТЕНЗИВНІЙ ФАРМАКОТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ**

**Національний медичний університет імені О. О. Богомольця**

**(м. Київ)**

**lizaa@meta.ua**

Дана робота є фрагментом НДР «Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування кардіотропних препаратів», № держ. реєстрації 0111U 009417.

Гіпертонічна хвороба залишається важливою і невирішеною медико-соціальною проблемою. Постійне підвищення артеріального тиску несе небезпеку порушення мозкового кровообігу, мозкових крововиливів, розвитку інфаркту міокарда, серцевої або ниркової недостатності [7,20]. Розвиток артеріальної гіпертензії обумовлено складною взаємодією метаболічних, нейрофізіологічних і нейрогуморальних факторів, вивчення яких надзвичайно важливо і актуально, так як саме ці зміни є ключовими терапевтичними мішенями у лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ).

Згідно сучасним уявленням, однією з ланок патогенезу АГ вважається порушення балансу між основними функціями ендотелію – вазодилатацією і вазоконстрикцією, тобто формування ендотеліальної дисфункції, яку більшість фахівців розцінюють як предиктор високого ризику серцево-судинної патології [36]. Ендотеліальну дисфункцію пов'язують з порушенням синтезу оксиду азоту, активних радикалів, простагліцинів, цитокинів і адгезивних молекул [11]. Іншим тригерним фактором гіпертонічної хвороби є порушення системи нейрогуморальної регуляції і, перш за все, це відноситься до гіперактивації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

У сучасній фармакології та патофізіології інтенсивно вивчаються патогенетичні особливості розвитку ендотеліальної дисфункції, проте тривають дискусії на предмет первинності або вторинності цих порушень по відношенню до АГ. Увага дослідників акцентується лише на метаболічній дисфункції, зокрема зміни рівня нітратів і нітритів як кінцевих продуктів перетворення оксиду азоту, а зміна їх рівня розглядають тільки лише як компенсаторну реакцію ендотелію на підвищення артеріального тиску. У цьому ж контексті метаболічної дисфункції судинної стінки розглядають активацію процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) клітинних мембран, плазми крові і порушення в системі гемостазу, які призводять до супутніх патофізіологічних змін судинної стінки і міокарда [38].

Як правило, артеріальна гіпертензія не розвивається як самостійне захворювання і часто характеризується перебігом станом коморбідності: ішемічної хвороби серця (ІХС), дисліпідемії, цукрового діабету,

атеросклерозу, захворювання нирок, легенів і церебральної гемодинаміки і потребує комплексного підходу у вирішенні проблеми високого артеріального тиску [30]. Так, зростаюча частота метаболічного синдрому, будучи одним з несприятливих прогностичних чинників формування і лікування артеріальної гіпертензії, характеризується порушенням ліпідного обміну, толерантності до глюкози і ендотеліальної дисфункції, а рівень ПОЛ при порушеному синтезі оксиду азоту чинить негативний вплив на систему гемокоагуляції [51].

### **Стандартна терапія гіпертензії**

Основна мета лікування хворих на артеріальну гіпертензію полягає в максимальному зниженні ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і смерті від них. Лікування артеріальної гіпертензії дозволяє запобігти розвитку мозкових інсультів та ускладнень ІХС, а також покращує клінічні прояви серцевої і ниркової недостатності. Після оцінки серцево-судинного ризику розробляється індивідуальна тактика медикаментозної терапії [18]. В даний час можливе використання двох стратегій зниження артеріального тиску: моно- і комбінована терапія. Монотерапія базується на пошуку оптимального препарату; перехід на комбіновану терапію доцільний у разі недосягнення бажаного ефекту.

В даний час для лікування артеріальної гіпертензії рекомендовані п'ять основних груп антигіпертензивних препаратів: інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), антагоністи кальцію, β-адреноблокатори, діуретики [1,54].

На сьогоднішній день комбінована терапія обмежується лише застосуванням декількох специфічних антигіпертензивних засобів метою, якої є посилення ефекту за рахунок різноспрямованої дії препаратів на патогенетичні мішені. До найбільш раціональних комбінацій відносять:

- Інгібітори АПФ + діуретик;
- БРА + діуретик;
- Інгібітори АПФ + антагоністи кальцію;
- БРА + антагоністи кальцію;
- Антагоністи кальцію + β-адреноблокатори;
- Антагоністи кальцію + діуретик;
- В-адреноблокатори + діуретик;
- В-адреноблокатори + α-адреноблокатори.

У комбінації  $\beta$ -адреноблокаторів з діуретиками позитивно зарекомендували себе небіволлол та індапамід, проте є обмеження їх використання у хворих з метаболічним синдромом і цукровим діабетом [2,22].

Крім того, ефективність та фармакологічні характеристики комбінацій селективних антигіпертонічних препаратів залишаються до кінця не вивченими, а їх комбінації поєднуються, як правило, на теоретичній основі. І це має клінічне підтвердження, а саме досягнення цільового рівня артеріального тиску тільки за допомогою трьох і більше препаратів [26,27]. Також необхідно врахувати, що комбінована терапія – це прийом засобів, що впливають на основні рецепторні патогенетичні механізми гіпертонічної хвороби, що не роблять особливого впливу на метаболічну дисфункцію міокарда, м'язову і ендотеліальну стінку судин. Враховуючи цей недолік, наукові пошуки терапії гіпертонічної хвороби та артеріальної гіпертензії сфокусувалися на змінах внутрішньоклітинних сигнальних ланцюгів і клітинної метаболічної дисфункції, як патогенетичних чинників формування та прогресування патологічного процесу при АГ.

### Інноваційні селективні інгібітори

У патогенезі гіпертензії задіяні ендотелій залежні та незалежні зміни. З віком змінюється структура і метаболізм ендотелію судинної стінки, розтягу артерій, слабшає барорецепторна функція, що супроводжується підвищенням рівня норадреналіну в плазмі. Істотно змінюється регуляція цілого ряду інших гормонів (ренін, ангіотензин, альдостерон, вазопресин, натрійуретичний гормон), що також сприяє формуванню артеріальної гіпертонії [6]. Супутні гіпертонічної хвороби захворювання обмежують вибір антигіпертензивних препаратів, створюють протипоказання до застосування деяких з них.

В даній час отримано велику кількість даних, що стосуються комунікації передачі рецепторних сигналів до клітинних мішеней у ендотеліоцитах, гладком'язових клітинах і кардіомиоцитах. Зокрема, ферменти родини аденілатциклази і фосфоліпаз здійснюють передачу сигналів від адренорецепторів до скорочувальних міофібрил, реалізують скорочувальну функцію збудливих клітин; родина ERK і Rho-кіназ ініціюють скоротливих функцію і механізми апоптозу клітин [41,57]. Протеїнкінази регуляторних сигналів (кінази ERK, MAPK) реалізують основний шлях активації скорочення гладких міоцитів і кардіомиоцитів, наприклад, у відповідь на активацію  $\alpha$ 1-блокаторів, що робить їх привабливою мішенню для фармакоterapiї артеріальної гіпертензії. Зокрема ангіотензин, небіволлол, біспролол та інші, також реалізують свої фармакологічні ефекти за рахунок цих внутрішньоклітинних ферментативних «перемикачів» [9].

В експериментальних дослідженнях встановлено, що інгібітори Rho-кіназ показали позитивні результати в порівнянні з БРА або 5-фосфодіестерази (ФДЕ-5), без будь-яких ознак побічних впливів на серцеву діяльність [23]. Пілотні клінічні випробування інгібіторів Rho-кіназ показали позитивну судинорозширювальну тенденцію у пацієнтів, які страждають на церебральний вазоспазм. Тим не менш, дослідження їх комбінованого застосування зі стандартними препаратами не дали бажаних результатів [35].

В інших дослідженнях розроблені селективні інгібітори ERK-кіназ продемонстрували розслаблення гладком'язових клітин судинних стінок і вплив на тканини інших органів [47]. Наприклад, встановлено непряме пригнічення активності ферментів метаболічних ланцюгів, супероксиддисмутази, NO-синтетази, ферментів відновлення глутатіону – ендогенного антиоксиданту, що є істотним недоліком такого класу засобів [55].

Сучасні дослідження довели те, що роз'єднання внутрішньоклітинних ферментативних систем передачі рецепторних сигналів на клітинну (ядерну і скоротливу) відповідь призводять до відсутності відповіді клітин-мішеней на селективні препарати (селективні інгібітори, антагоністи рецепторів та інші) [12]. Зокрема встановлено, що в умовах гіпертензії порушується активність і передача сигналів через ERK1/2 кінази, що асоційоване із зниженням активності НАДФ(Н)-кінази і утворення супероксид радикалів [17]. Прогресуюче збільшення рівня активних форм кисню (АФК) в кардіомиоцитах і гладком'язових клітинах судин при гіпертензії відбувається як з мітохондріального, так і НАДФ-оксидазного джерела, і можуть бути відповідальними за порушення активності ферментів і порушення механізмів вазоконстрикції і вазодилатації.

Таким чином, розроблені в даній час селективні інгібітори внутрішньоклітинних ферментів (кінази кальмодуліну, протеїнкіназ, фосфорилази міозину та інші) знаходяться на різних стадіях наукових та доклінічних випробувань і не можуть бути використані в клінічній практиці. Однак проблема альтернативних шляхів в тактиці терапії АГ з акцентом на метаболічну дисфункцію міокарда та судинної стінки залишається невирішеною.

### Енергетична дисфункція міокарда та метаболітотропна фармакоterapia

Розвиток артеріальної гіпертензії супроводжується структурно-функціональними порушеннями мітохондрій, розвитком окисного стресу і пригніченням антиоксидантної системи [4]. Так, в експериментальних дослідженнях спостерігається пригнічення активності антиоксидантних ферментативних систем (каталази та підвищення рівня маркерів окислювальної модифікації білка альдегідфенілгідрозони (АФГ) і карбоксифенілгідрозони (КФГ)) в міокарді [50]. При енергетичній дисфункції міокарда включаються вторинні компенсаторні регулятори енергообміну, зокрема малат-аспартатний шунт.

Малат-аспартатний шунт здійснює перенесення відновлених еквівалентів, що утворюються в цитоплазмі в ході гліколізу, в мітохондрії. Створина з малата щавелевоуксусна кислота перетворюється в а-кетоглутарат і аспартат, що дозволяє отримати додаткові молекули відновлених еквівалентів [53]. Співвідношення НАДН/НАД<sup>+</sup> і малат/щавелевоуксусна кислота регулюється малатдегідрогеназою (МДГ), активність якої різко збільшена при гіпертензії і з часом знижується в процесі гіпертрофії міокарда [32,45].

Метаболічна дисфункція міокарда посилюється в умовах коморбідності. Виявлено кореляцію змін ферментативних систем енергообміну, рівня лактату, ферментів родини MAPK і гіпертрофічного типу ремоделювання лівого шлуночка у хворих з метаболічним синдромом і гіпертензією [24].

У зв'язку з цим був запропонований альтернативний підхід до лікування артеріальної гіпертензії: зробити акцент на метаболічній дисфункції кардіоцитів як основної мішені вторинних змін серцево-судинної системи [16]. У зв'язку з цим вибрати стратегію захисту міокарда та судинної стінки від оксидативного і дисметаболического пошкодження незалежно від причинного механізму, так як відновлення патобіохімічних ланцюгів міокарда є найважливішою умовою для ефективної терапії і його нормального функціонування.

Тому в якості метаболічної кардіопротекторної терапії у хворих з артеріальною гіпертензією та ІХС були запропоновані засоби, що блокують окислення вільних жирних кислот, відновлювали ендогенний рівень антиоксидантів і блокували утворення активних форм кисню (АФК) і ПОЛ. Так, тіотриазолін зменшував гальмування активності малат-аспартатного шунта, збільшував активність МДГ, вмісту малата, аспартату та глутамату, а також мітохондріального транспорту, про що свідчило збільшення активності мітохондріальної креатинфосфокінази. Введення тіотриазоліну надавало значний антиоксидантний ефект, що проявлялося в зниженні маркерних продуктів – АФГ і КФГ [5].

При артеріальній гіпертонії часто відзначається порушення ліпідного обміну (підвищення тригліцеридів і зниження холестерину, ЛПВЩ). У фізіологічних умовах окислення вільних жирних кислот (ВЖК) в міокарді дає близько 80 % АТФ і тільки 10 % утворюється при окислювальному фосфорилуванні в мітохондріях за рахунок аеробного гліколізу. Однак ВЖК в порівнянні з глюкозою є менш ефективним джерелом АТФ, враховуючи їх прогресуюче окислення в умовах оксидативного стресу [39].

Проведені власні дослідження біохімічного аналізу обміну ВЖК встановили перерозподіл основних ЖК в міокарді та плазмі крові щурів з артеріальною гіпертензією. Загальний рівень насичених ЖК в міокарді знижувався на 25 %, ненасичених і поліненасичених – збільшувався на 10-15 %. У плазмі крові обмін ВЖК був більш вираженим: зміни зазначених показників на 30 % і 17-26 % відповідно [13]. При цьому  $\beta$ -адреноблокатори та тіазидові діуретики можуть надавати несприятливий вплив на ліпідний обмін з розвитком вторинної дисліпідемії. На противагу цьому  $\beta$ 1-адреноблокатори сприятливо впливають на ліпідний обмін і можуть мати певні переваги перед іншими антигіпертензивними засобами у пацієнтів із коморбідними станами. В експериментальних дослідженнях встановлено часткове відновлення жирнокислотного обміну при використанні інгібіторів АПФ (периндоприл), блокаторів кальцієвих каналів (амлодіпін) і адреноблокаторів (небіволол) [13,28].

Флавоноїди і похідні жирних кислот (елагова кислота, кверцетин, рутин) крім метаболітотропного дії надавали і кардіопротекторний ефект [34,37,40,52]. Вітаміни-антиоксиданти відіграють захисну роль щодо пошкодження ендотеліальної стінки судин при гіпертензії та метаболічному синдромі [56]. Відзначено, що вітаміни D і E мають профілактичну дію відносно гіпотонії у вагітних [8,25]. З фармакологічної точки зору вітамін D і B12 знижують утворення АФК в змінених мітохондріях, утворення малонового діальдегіду при гіпертензії та цукровому діабеті [29]. Кверцетин крім

судинорозширювального ефекту, має антитромбоцитарну і антиоксидантну дію, впливає на окислювальний статус в органах-мішенях, пригнічує протеолітичні процеси [19,33,34]. У порівняльних дослідженнях відзначено переважаючу дію кверцетину та рутину над ніфедіпіном у гіпертензивних тварин [40].

Поліфеноли також активують і підвищують ендотеліальний синтез оксиду азоту, збільшують рівень ендогенного антиоксиданту глутатіону, і пригнічують активність ферментів-продуцентів АФК, таких як НАДФН- і ксантин-оксидази [48]. Використання поліфенолів і похідних вітамінів покращує ендотеліальну функцію, подальшу нормалізацію судинного тонуусу і загальний антигіпертензивний ефект, відновлюють енергетичний баланс і активність АТФ-залежних ферментативних систем [31,44]. Експериментальні дослідження демонструють, що метаболічні засоби впливають на ренін-ангіотензивну сигналізацію і активність ангіотензинперетворюючого ферменту [43], утворення натрійуретичного гормону кардіомиоцитами передсердя з відновленням структур міокарда [14]. Молекулярні механізми, за допомогою яких кверцетин регулюють ренін-ангіотензинову систему, повністю не зрозумілі, проте отримані дані підвищують наше розуміння антигіпертензивної дії цих сполук [46].

При цьому в інших дослідженнях показано, що судинорозширювальну дію кверцетину пригнічується деякими антагоністами кальцій-залежних калієвих каналів (iberiotoxin) [10] і антагоністами кальцію (нефедіпін) [49]. Також проведеними власними дослідженнями встановлено, що кверцетин в комбінації з антигіпертензивними препаратами відновлює ліпідний обмін і знижує перекисне окислення жирних кислот плазматичних мембран [3,15], поряд з іншим антиоксидантом елаговою кислотою комбінація засобів має кардіопротекторну дію [42].

Таким чином, комбінованою фармакотерапією артеріальної гіпертензії відомими стандартними схемами досягається лише антигіпертензивний ефект без усунення метаболічної дисфункції серцево-судинної системи, не впливають на нормалізацію метаболічних порушень, хоча і має ряд переваг відносно фармакотерапії побічних ефектів і раціонального досягнення бажаного результату. Внесення в стандартні комбінації метаболітотропних препаратів дозволяє істотно обмежити патогенетичні шляхи формування артеріальної гіпертензії та запобігти розвитку ускладнень АГ.

**Висновок.** Представлений аналіз зарубіжних і вітчизняних досліджень дозволив дійти висновку, що лікування артеріальної гіпертензії сприймається тільки з точки зору стандартних схем основних п'яти груп препаратів, при виборі яких мало враховують дисметаболическі зміни міокарда, що не впливає на всі патогенетичні ланки даної патології.

Додаткове застосування метаболітотропних засобів із вираженим антиоксидантним і опосередкованим слабким гіпотензивним впливом робить їх привабливими для комбінованої терапії артеріальної гіпертензії, так як це дозволить надати подвійне пригнічення обох патогенетичних механізмів гіпертензії та серцевої недостатності, а саме вибірково надавати гіпотензивний, енергетичний і метаболітотропний

ефект і реалізувати захисну дію. Стратегія одночасного зниження артеріального тиску і зменшення метаболічних змін дозволяє істотно знизити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення більш досконало вплив антигіпертензивних засобів є

актуальним в плані розуміння формування етіопатогенетичних ланок розвитку артеріальної гіпертензії. А комбіноване застосування антигіпертензивних препаратів разом з метаболітними лікарськими засобами заслуговує на більш детальне вивчення для зменшення негативних змін, які відбуваються при розвитку артеріальної гіпертензії.

### Література

1. Амосова Е. Н. Лечение артериальной гипертензии – 2010: комментарии к основным положениям последних (2009) рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии. Часть I. Консерватизм цели лечения и клиническая эффективность основных классов антигипертензивных препаратов / Е. Н. Амосова // Серце і судини. – 2010. – №3. – С. 5–16.
2. Амосова Е. Н. Лечение артериальной гипертензии – 2010: комментарии к основным положениям последних (2009) рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии. Часть II. Фокус на комбинированную антигипертензивную терапию / Е. Н. Амосова // Серце і судини. – 2010. – №3. – С. 17–28.
3. Експериментальна артеріальна гіпертензія: вплив лікарських засобів / М. І. Загородній, Р. С. Довгань, О. О. Нагорна [та ін.]. – К. : Задруга, 2014. – 280 с.
4. Колесник М. Ю. Особенности функционирования митохондрий миокарда у крыс со спонтанной гипертензией (SHR) на фоне экспериментального сахарного диабета и атеросклероза / М. Ю. Колесник, И. Ф. Беленичев, Г. В. Дзяк, И. С. Чекман // Запорожский медицинский журнал . – 2012. – №2. – С. 26–30.
5. Толстикова Т. Г. Некоторые аспекты метаболитотропного механизма кардиопротективного действия тиотриазолина при артериальной гипертензии / Т. Г. Толстикова, М. В. Хвостов, А. О. Брызгалов [и др.] // Запорожский медицинский журнал . – 2010. – Т. 12, №5. – С. 74–76.
6. Bălan H. «Gender specific medicine»: a focus on gender-differences in hypertension / H. Bălan, L. Popescu // Rom. J. Intern. Med. – 2014. – Vol. 52 (3). – P. 129–141.
7. Campbell P. T. Clinical Characteristics, Treatment Patterns and Outcomes of Hispanic Hypertensive Patients / P. T. Campbell, S. R. Krim, C. J. Lavie, H. O. Ventura // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2014. – Vol. 57(3). – P. 244–252.
8. Cantu J. Laboratory abnormalities in pregnancy-associated hypertension: frequency and association with pregnancy outcomes / J. Cantu, R. G. Clifton, J. M. Roberts // Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 124(5). – P. 933–940.
9. Ceron C. S. Nebivolol attenuates prooxidant and profibrotic mechanisms involving TGF- $\beta$  and MMPs, and decreases vascular remodeling in renovascular hypertension / C. S. Ceron, E. Rizzi, D. A. Guimarras // Free Radic. Biol. Med. – 2013. – Vol. 65. – P. 47–56.
10. Cogolludo A. The dietary flavonoid quercetin activates BKCa currents in coronary arteries via production of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Role in vasodilatation / A. Cogolludo, G. Frazziano, A. M. Briones // Cardiovasc. Res. – 2007. – Vol. 73 (2). – P. 424–431.
11. de Miranda J. A. The effects of endothelial nitric oxide synthase tagSNPs on nitrite levels and risk of hypertension and obesity in children and adolescents / J. A. de Miranda, R. Lacchini, V. A. Belo, C. M. Lanna // J. Hum. Hypertens. – 2015. – Vol. 29 (2). – P. 140.
12. Deres L., PARP-inhibitor treatment prevents hypertension induced cardiac remodeling by favorable modulation of heat shock proteins, Akt-1/GSK-3 $\beta$  and several PKC isoforms / L. Deres, E. Bartha, A. Palfi, K. Eros, A. Riba // PLoS One. – 2014. – Vol. 9 (7). – e102148.
13. Dovgan R. S. Lipid peroxidation of rats heart with hypertension after nebivolol applying / R. S. Dovgan, V. A. Stezhka, I. S. Chekman // J. Pharmacol. – 2014. – Vol. 3. – P. 88–94.
14. Dovgan R. S. Impact of the Elgacin on the Ultrastructure of Left Ventricular in Rats with Spontaneous Arterial Hypertension / R. S. Dovgan // Bulletin of biology and medicine problems. – 2014. – Vol. 1 (106). – P. 236–241.
15. Dovgan R. S. Effect Nifedipine Precautions with Quercetin on Fatty Acid Spectrum of Lipids Cardiomyocytes in Rats with Hypertension / R. S. Dovgan // Bulletin of biological and medicinal problems. – 2014. – Vol. 4 (1). – P. 94–97.
16. Ferdinandy P. Interaction of risk factors, comorbidities, and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning, and remote conditioning / P. Ferdinandy, D. J. Hausenloy, G. Heusch [et al.] // Pharmacol. Rev. – 2014. – Vol. 66 (4). – P. 1142–1174.
17. Garcıa-Redondo A. B. c-Src, ERK1/2 and Rho kinase mediate hydrogen peroxide-induced vascular contraction in hypertension: role of TXA<sub>2</sub>, NAD(P)H oxidase and mitochondria / A. B. Garcıa-Redondo, A. M. Briones, S. Martınez-Revelles [et al.] // J. Hypertens. – 2015. – Vol. 33(1). – P. 77–87.
18. Henskens L. H. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients / L. H. Henskens, R. J. van Oostenbrugge, A. A. Kroon [et al.] // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 846–853.
19. Honcharov S. V. Effect of quercetin on proteasome activity in the aorta and heart tissues of spontaneously hypertensive rats / S. V. Honcharov, H. V. Portnichenko, L. V. Tumanov's'ka [et al.] // Fiziol. Zh. – 2014. – Vol. 60(3). – P. 3–10.
20. Katende G. Hypertension education intervention with ugandan nurses working in hospital outpatient clinic: a pilot study / G. Katende, S. Groves, K. Becker // Nurs. Res. Pract. – 2014. – Vol. 2014. – P. 710702
21. Kemse N. G. A combined supplementation of omega-3 Fatty acids and micronutrients (folic Acid, vitamin B12) reduces oxidative stress markers in a rat model of pregnancy induced hypertension / N. G. Kemse, A. A. Kale, S. R. Joshi // PLoS One. – 2014. – Vol. 9 (11). – e111902.
22. Kobalava Zh. D. Achievement of goal resting heart rate in patients with stable angina and hypertension at the background of therapy with  $\alpha$ -adrenoblockers in real clinical practice / Zh. D. Kobalava, G. K. Kiiakbaev, Iu. V. Khomitskaia, A. A. Shavarov // Kardiologija. – 2013. – Vol. 53 (7). – P. 13–23.
23. Kobayashi N. Involvement of Rho-kinase pathway for angiotensin II-induced plasminogen activator inhibitor-1 gene expression and cardiovascular remodeling in hypertensive rats / N. Kobayashi, S. Nakano, S. Mita [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2002. – Vol. 301 (2). – P. 459–466.

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

24. Kolosov E. Matrix metalloproteinases in hypertensive patients / E. Kolosov, N. Belaya, O. Kovalyova, E. Bolokadze // Fifteen European meeting of hypertension : Abstract book. – Milan, Italy. – 2005. – P. S197.
25. Kuwabara A. The association between vitamin E intake and hypertension: results from the re-analysis of the National Health and Nutrition Survey / A. Kuwabara, M. Nakade, H. Tamai [et al.] // *J. Nutr. Sci. Vitaminol (Tokyo)*. – 2014. – Vol. 60 (4). – P. 239–245.
26. Latfullin I. A. Beta-adrenoblockers for the correction of arterial hypertension in postmenopausal women / I. A. Latfullin, G. P. Ishmurzin, R. F. Gaifullina [et al.] // *Klin. Med. (Mosk)*. – 2010. – Vol. 88 (2). – P. 68–71.
27. Mamedov M. N. Broadened indications for the use of selective  $\beta$ -adrenoblockers / M. N. Mamedov // *Kardiologiya*. – 2012. – Vol. 52(5). – P. 74–76.
28. Mancia G. Comparison of single-pill strategies first line in hypertension: perindopril/amlodipine versus valsartan/amlodipine / G. Mancia, R. Asmar, C. Amodeo [et al.] // *J. Hypertens*. – 2015. – Vol. 33 (2). – P. 401–411.
29. Manucha W. Hypertension and insulin resistance: implications of mitochondrial dysfunction / W. Manucha, B. Ritchie, L. Ferder // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2015. – Vol. 17 (1). – P. 504.
30. Methaneethorn J. A pharmacokinetic drug–drug interaction model of simvastatin and verapamil in humans / J. Methaneethorn, M. Chamnansua, N. Kaewdang, M. A. Lohitnavy // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* – 2014 (Aug. 2014). – P. 5711–5714.
31. Mezesova L. Effect of quercetin on kinetic properties of renal Na,K-ATPase in normotensive and hypertensive rats / L. Mezesova, M. Bartekova, V. Javorkova [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 61 (5). – P. 593–598.
32. Misra M. K. Serum malate dehydrogenase (MDH) in portal hypertension—its value as a diagnostic and prognostic indicator / M. K. Misra, A. K. Khanna, R. Sharma, S. Srinivasan // *Indian J. Med. Sci.* – 1991. – Vol. 45 (2). – P. 31–34.
33. Monteiro M. M. Quercetin improves baroreflex sensitivity in spontaneously hypertensive rats / M. M. Monteiro, M. S. Franca-Silva, N. F. Alves [et al.] // *Molecules*. – 2012. – Vol. 17 (11). – P. 12997–3008.
34. Morales-Cano D. The flavonoid quercetin reverses pulmonary hypertension in rats / D. Morales-Cano, C. Menendez, E. Moreno, J. Moral-Sanz // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9 (12). – e114492. P. 1144–1152.
35. Mouchaers K. T. Endothelin receptor blockade combined with phosphodiesterase-5 inhibition increases right ventricular mitochondrial capacity in pulmonary arterial hypertension / K. T. Mouchaers, I. Schalijs, A. M. Versteilen // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2009. – Vol. 297. – P. 200–207.
36. Narin N. Are endothelial microparticles early markers of pulmonary hypertension? / N. Narin, E. Yilmaz, O. Pamukcu, A. Baykan // *Biomarkers*. – 2014. – Vol. 19 (4). – P. 319–325.
37. Nekooeian A. A. Oleuropein offers cardioprotection in rats with simultaneous type 2 diabetes and renal hypertension / A. A. Nekooeian, A. Khalili, M. B. Khosravi // *Indian J. Pharmacol.* 2014. – Vol. 46 (4). – P. 398–403.
38. Nishijima Y. Characterization of blood pressure and endothelial function in TRPV4-deficient mice with I-NAME- and angiotensin II-induced hypertension / Y. Nishijima, X. Zheng, H. Lund, M. Suzuki // *Physiol. Rep.* – 2014. – Vol. 2 (1). – P. 101–109.
39. Novgorodtseva T. P. Modification of fatty acids composition in erythrocytes in arterial hypertension associated with dyslipidemia / T. P. Novgorodtseva, T. A. Kantur [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2011. – Vol. 10. – P. 18–25.
40. Olaleye M. Rutin and quercetin show greater efficacy than nifedipin in ameliorating hemodynamic, redox, and metabolite imbalances in sodium chloride-induced hypertensive rats / M. Olaleye, O. Crown, A. Akinmoladun, A. Akindahunsi // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2013. – Vol. 33 (6). – P. 602–608.
41. Ong W. Y. Comprehensive gene expression profiling reveals synergistic functional networks in cerebral vessels after hypertension or hypercholesterolemia / W. Y. Ong, M. P. Ng, S. Y. Loke [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8 (7). – P. e68335.
42. Panchal Sunil K. Cardioprotective and hepatoprotective effects of ellagitannins from European oak bark (*Quercus petraea* L.) extract in rats / K. Panchal Sunil, L. Brown // *European Journal of Nutrition*. – 2013. – Vol. 52 (1). – P. 397–408.
43. Parichatikanond W. Blockade of the renin-angiotensin system with delphinidin, cyanin, and quercetin / W. Parichatikanond, D. Pinthong, S. Mangmool // *Planta Med.* – 2012. – Vol. 78 (15). – P. 1626–1632.
44. Perez-Vizcaino F. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin / F. Perez-Vizcaino, J. Duarte, R. Jimenez [et al.] // *Pharmacol. Rep.* – 2009. – Vol. 61 (1). – P. 67–75.
45. Popova N. Changes in myocardial activity of several enzymes of glycolysis, the tricarboxylic acid cycle and pentosephosphate shunt in rats with experimental hypertension / N. Popova, R. Kolarova // *Eksp Med Morfol.* – 1976. – Vol. 15 (4). – P. 223–227.
46. Redondo A. Quercetin and catechin synergistically inhibit angiotensin II-induced redox-dependent signalling pathways in vascular smooth muscle cells from hypertensive rats / A. Redondo, N. Estrella, A. G. Lorenzo [et al.] // *Free Radic. Res.* – 2012. – Vol. 46 (5). – P. 619–627.
47. Roberts R. E. The extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway: a potential therapeutic target in hypertension / R. E. Roberts // *Journal of Experimental Pharmacology*. – 2012. – Vol. 4. – P. 77–83.
48. Rodrigo R. Antihypertensive role of polyphenols / R. Rodrigo, D. Gil, A. Miranda-Merchak, G. Kalantidis // *Adv. Clin. Chem.* – 2012. – Vol. 58. – P. 225–254.
49. Roghani M. The Involvement of L-Type Voltage-Operated Calcium Channels in the Vascular Effect of Quercetin in Male Rats / M. Roghani, T. Baluchnejadmojarad, F. Roghani Dehkordi // *IJPR*. – 2006. – Vol. 3. – P. 199–202.
50. Rubattu S. Pathogenesis of Target Organ Damage in Hypertension: Role of Mitochondrial Oxidative Stress / S. Rubattu, B. Paggiaro, G. Pierelli [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 16 (1). – P. 823–839.
51. Sato R. Exposure of Drugs for Hypertension, Diabetes, and Autoimmune Disease During Pregnancy and Perinatal Outcomes: An Investigation of the Regulator in Japan / R. Sato, M. Ikuma, K. Takagi [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94 (1). – P. e386.
52. Tang B. Ellagic acid prevents monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension via inhibiting NLRP3 inflammasome activation in rats / B. Tang, G. X. Chen, M. Y. Liang [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 180. – P. 134–141.
53. Tolstikova T. G. Complex of nifedipine with glycyrrhizic acid as a novel water-soluble antihypertensive and antiarrhythmic agent / T. G. Tolstikova, M. V. Khvostov, A. O. Bryzgalov [et al.] // *Letters in Drug Design and Discovery*. – 2009. – Vol. 6, №2. – P. 155–158.
54. Trenkwalder P. ACE inhibitors or ARBs for first-line treatment of arterial hypertension—who goes for the victory? / P. Trenkwalder // *MMW Fortschr. Med.* – 2014. – Vol. 156(20). – P. 52–54.
55. Wycicka G. Role of extracellular signal-regulated kinases (ERK) in leptin-induced hypertension / G. Wycicka, A. Jamroz-Wisniewska, S. Widomska [et al.] // *Life Sci.* – 2008. – Vol. 82(7–8). – Vol. 402–412.

56. Xu J. X. Protection from vascular endothelial dysfunction in acute glycemic load-induced primary hypertension by vitamin C and E / J. X. Xu, L. Su, L. Chen, J. X. Lin // Genet. Mol. Res. – 2014. – Vol. 13 (3). – P. 7246–7255.
57. Yang S. Angiotensin II receptor type 1 autoantibodies promote endothelial microparticles formation through activating p38 MAPK pathway / S. Yang, Q. Zhong, Z. Qiu [et al.] // J. Hypertens. – 2014. – Vol. 32 (4). – P. 762–770.

УДК 616. 127: 616. 124. 2: 57. 012. 4] – 085: 616. 12 – 008. 331. 1: 57. 085

### ЕНЕРГЕТИЧНИЙ І МЕТАБОЛІЧНИЙ ОБМІН В АНТИГІПЕРТЕНЗИВНІЙ ФАРМАКОТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Довгань Р. С.

**Резюме.** Гіпертонічна хвороба залишається важливою і невирішеною медико-соціальною проблемою. Постійне підвищення артеріального тиску несе небезпеку порушення мозкового кровообігу, мозкових крово-випливів, розвитку інфаркту міокарда, серцевої або ниркової недостатності. Розвиток артеріальної гіпертензії обумовлено складною взаємодією метаболічних, нейрофізіологічних і нейрогуморальних факторів, вивчення яких надзвичайно важливо і актуально, так як саме ці зміни є ключовими терапевтичними мішенями у лікуванні артеріальної гіпертензії. Згідно сучасним уявленням, однією з ланок патогенезу АГ вважається порушення балансу між основними функціями ендотелію – вазодилатацією і вазоконстрикцією. Увага дослідників акцентується лише на метаболічній дисфункції, зокрема зміни рівня нітратів і нітритів як кінцевих продуктів перетворення оксиду азоту, а зміна їх рівня розглядають тільки лише як компенсаторну реакцію ендотелію на підвищення артеріального тиску.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, дисфункція міокарда, комбінована фармакотерапія артеріальної гіпертензії.

УДК 616. 127: 616. 124. 2: 57. 012. 4] – 085: 616. 12 – 008. 331. 1: 57. 085

### ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ОБМЕН В АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Довгань Р. С.

**Резюме.** Гипертоническая болезнь остается важной и нерешенной медико-социальной проблемой. Постоянное повышение артериального давления несет опасность нарушения мозгового кровообращения, мозговых кровоизлияний, развития инфаркта миокарда, сердечной или почечной недостаточности. Развитие артериальной гипертонии обусловлено сложным взаимодействием метаболитических, нейрофизиологических и нейрогуморальных факторов, изучение которых чрезвычайно важно и актуально, так как эти изменения являются ключевыми терапевтическими мишенями в лечении артериальной гипертонии. Согласно современным представлениям, одним из звеньев патогенеза артериальной гипертонии считается нарушение баланса между основными функциями эндотелия – вазодилатацией и вазоконстрикцией. Внимание исследователей акцентируется на метаболитической дисфункции, в частности изменения уровня нитратов и нитритов как конечных продуктов превращения оксида азота, а изменение их уровня рассматривают только как компенсаторную реакцию эндотелия на повышение артериального давления.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, дисфункция миокарда, комбинированная фармакотерапия артериальной гипертонии.

UDC 616. 127: 616. 124. 2: 57. 012. 4] – 085: 616. 12 – 008. 331. 1: 57. 085

### Energy and Metabolic in Hypertension Antihypertensive Pharmacotherapy

Dovgan R. S.

**Abstract.** Arterial hypertension is one of the major problems of modern medicine due to its widespread and place in the structure of total mortality. Mechanisms of hypertension insufficiently studied. It is recognized that high blood pressure is a result of absolute or relative increase in total peripheral resistance, which, in turn, is closely associated with increasing blood vessels tone. The hypotheses put forward to explain the increase in total peripheral resistance, taking into account factors such as disorders of neurohumoral regulation of vascular tone, the transport of sodium and calcium in vascular smooth muscle cells, structural changes in the vessels and myocardium. The particular significance has the hypothesis of hypertension as a genetically determined cell disorders.

As replenishment evidence the efficacy of combined antihypertensive treatment on the one hand, opening of new mechanisms of development and progression of hypertension, on the other, regularly reviewed list of recommended, rational two-component combinations of antihypertensive drugs that appear in the adopted recommendations of hypertension treatment

Hypertension is an important and unresolved medical and social problem. Continuous high blood pressure is a danger stroke, brain hemorrhage, of myocardial infarction, heart or kidney failure. Development of hypertension due to a complex interaction of metabolic, neurophysiological and neurohumoral factors, all of which are extremely important and relevant, as these changes are key therapeutic targets in the treatment of hypertension.

According to modern concepts, one of the pathogenesis of hypertension is considered to be an imbalance between the basic functions of the endothelium – vasodilation and vasoconstriction, ie the formation of endothelial dysfunction, which most experts regard as high-risk predictor of cardiovascular disease. Endothelial dysfunction is associated with the violation of nitric oxide synthesis, active radicals, prostacyclin, cytokines and adhesion molecules. Another trigger factor is hypertension breach neurohumoral regulation and, above all, it refers to the hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system.

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

---

---

In modern pharmacology and pathophysiology intensively studied pathogenic features of endothelial dysfunction, but there are some discussions on the subject or the secondary priority of these disorders in relation to hypertension. Attention is focused only on the research of metabolic dysfunction, including changes in the level of nitrates and nitrites as end products of nitric oxide conversion and change their level considered only as a compensatory response of the endothelium to increase blood pressure. In the same context metabolic dysfunction of the vascular wall examine activation of lipid peroxidation cell membrane, plasma and disturbances in the hemostatic system, which lead to pathophysiological changes associated vascular wall and myocardium.

Typically, hypertension does not develop as a distinct disease course and is often characterized as comorbidity, coronary heart disease, dyslipidemia, diabetes, atherosclerosis, kidney, lung and cerebral hemodynamics and requires an integrated approach to solving the problem of high blood pressure. Thus, the growing incidence of metabolic syndrome, as one of the adverse prognostic factors in the formation and hypertension are characterized by impaired lipid metabolism, glucose tolerance and endothelial dysfunction and lipid peroxidation level in instituted the synthesis of nitric oxide has a negative impact on the system hemocoagulation.

**Keywords:** hypertension, myocardial dysfunction, combined pharmacotherapy of hypertension.

*Рецензент – проф. Костенко В. О.*

*Стаття надійшла 01. 04. 2015 р.*