



Г.М. Маловічко

**РІВНІ В КРОВІ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1В, ІНТЕРЛЕЙКІНУ-4
ТА ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН-А В ДИНАМІЦІ МОНОТЕРАПІЇ АНТАГОНІСТОМ КАЛЬЦІЮ
ЛАЦИДИПІНОМ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ***Український державний науково-дослідний інститут
медико-соціальних проблем інвалідності, м. Дніпропетровськ***Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, цитокини, антагоністи кальцію, лацидипін.**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, цитокины, антагонисты кальция, лацидипин.**Key words:** hypertension, cytokines, calcium channels antagonists, lacidipine.

У представленому дослідженні розглянуто вплив препарату із групи антагоністів кальцію лацидипіну на рівень артеріального тиску, цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4 і ФНО- α) та оксиду азоту (NO) у сироватці крові хворих на гіпертонічну хворобу. Показано досить високу антигіпертензивну дію даного препарату, а також його задовільну клінічну оцінку. У динаміці лікування відзначено зниження рівня потужного прозапального цитокіну ФНП- α , збільшення синтезу та біодоступності NO.

В представленном исследовании рассмотрено влияние препарата из группы антагонистов кальция лацидипина на уровень артериального давления, цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ФНО- α) и оксида азота (NO) в сыворотке крови. Показано достаточно высокое антигипертензивное действие данного препарата, а также его хорошая переносимость. В динамике лечения отмечено снижение уровня мощного провоспалительного цитокина ФНО- α и отмечено увеличение синтеза и биодоступности NO.

In the presented research it was considered the influence of lacidipine (calcium channels antagonist) on blood pressure level, cytokines (IL-1 β , IL-4 and TNF- α) and nitrogen oxide (NO) in blood serum. It was shown the active antihypertensive effect of such medication and also good drug tolerance. It was marked the decreasing of powerful proinflammatory cytokine's TNF- α level and decreasing of synthesis and bioavailability of nitrogen oxide.

Одними з найпотужніших представників антигіпертензивних препаратів на теперішній час продовжують вважатися антагоністи кальцію (АК). АК пролонгованої дії входять до групи препаратів «першої лінії» для лікування артеріальної гіпертензії (АГ). Є велика кількість багаточисельних досліджень, які впевнено продемонстрували високу ефективність цих препаратів у відношенні до зниження серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ [5, 12]. Однак у зв'язку з тим, що для АГ характерні різні клініко-патогенетичні варіанти перебігу, велике значення для досягнення ефективного результату лікування має диференційований підхід до призначення окремих груп препаратів і навіть їх окремих представників [1, 4, 10].

В останні роки в патогенезі АГ все більший інтерес викликають дані про роль запалення та значення цілого ряду цитокінів (Цк) у розвитку вазоконстрикції, в ушкодженні ендотелію, атерогенезі, підсиленні агрегації тромбоцитів, гіперкоагуляції, а також у розвитку потовщення судинної стінки з подальшою активацією процесів фіброзу. До таких Цк зокрема відносять такі прозапальні інтерлейкіни (ІЛ) як ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, а також потужний прозапальний Цк – фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) [8, 9, 13].

В останні роки показано (передусім в експериментальних роботах), що ряд антигіпертензивних препаратів (інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту та деякі β -адреноблокатори) можуть мати протизапальну дію [1, 3, 4, 6].

У зв'язку з вищевикладеним, **МЕТОЮ** даної **РОБОТИ** було вивчення впливу АК третього покоління лацидипіну на клінічні, гемодинамічні показники та стан таких представників системи Цк, як ІЛ-1 β , ІЛ-4 та ФНП- α , у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ).

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 43 хворих на ГХ 1 та 2 ступеня на базі відділення гіпертензій та захворювань нирок клініки ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України» (м.

Харків). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб з нормальним рівнем артеріального тиску (АТ) без обтяженої спадковості за ГХ. Ступінь, стадію захворювання та сумарний ризик серцево-судинних ускладнень у хворих на ГХ визначали відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів (2008). В дослідження не включали пацієнтів із симптоматичними АГ, гострими та хронічними запальними процесами, хворих на цукровий діабет, а також пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда та гострі порушення мозкового кровообігу.

Серед обстежених було 26 (61%) чоловіків та 17 (39%) жінок віком від 39 до 58 років (середній вік – 47,1 \pm 10,4 років). За рівнем АТ у 20 (46%) хворих встановлено діагноз ГХ 1 ступеня, у 23 (54%) – ГХ 2 ступеня. Тривалість захворювання більше 10 років була у 11 (25%) хворих, від 5 до 10 років – у 18 (41%) і менше 5 років – у 14 (34%) хворих. Обтяжена спадковість за ГХ виявлена у 19 (44%) хворих. У 17 хворих на ГХ було діагностовано метаболічний синдром (МС) (Рекомендації Української асоціації кардіологів, 2008). Дисліпідемію (ДЛП) було виявлено у 22 (51%) хворих, з них 2 (9%) пацієнта з гіперхолестеринемією (ГХС), у 8 (38%) пацієнтів – комбінована ДЛП, а у 12 (53%) – гіпертригліцеридемія (ГТГ) (класифікація ДЛП Асоціації кардіологів України, 2007).

У 17 (39%) хворих діагностовано ішемічну хворобу серця – стабільну стенокардію І-ІІ функціонального класу, у 6 (14%) хворих – серцеву недостатність (СН) І та ІІ функціонального класу за NYHA.

Серед обстежених хворих «помірний» ступінь ризику виявлено у 11 (25%) пацієнтів, «високий» ризик – у 25 (60%) хворих, «дуже високий» сумарний ризик – у 7 (15%) хворих. Хворих з «низьким» ризиком серед обстежених не було.

Обсяг обстеження включав загальноприйняті методи клінічного, лабораторного та інструментального обстеження, у тому числі ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ) на



апараті «Aloka SSD – 280LS» (Японія) за загальноприйнятою методикою в М-режимі, тест з фізичним навантаженням на велоергометрі 380 В (Simens, Німеччина), визначення параметрів ліпідного спектра крові за Фредріксоном, рівнів Цк: ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНП- α – твердофазним імуноферментним методом з використанням стандартних тест-систем фірми «ProCon» (Росія), вимірювання вмісту метаболіту оксиду азоту NO₂ фотометричним методом за реакцією Гріса.

Вивчення впливу антигіпертензивної монотерапії АК лацидипіном (препарат «Лаципіл» фірми «GlaxoSmithKline») на клінічні, гемодинамічні, метаболічні показники та рівні Цк проводили у 26 хворих на ГХ. Антигіпертензивну монотерапію проводили протягом 5 тижнів. Дози препаратів підбирали індивідуально з метою досягнення «цільового» АТ – менше 140/90 мм рт. ст. Лацидипін використовувався у вигляді монотерапії в дозі від 2 до 6 мг на добу.

Отримані дані були оброблені методами варіаційної статистики за допомогою стандартних пакетів програм «Microsoft Excel'2003» та «Statistica» for Windows vs.5.5 на IBM PC, з використанням параметричних та непараметричних методів [2, 7].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих на ГХ 1 ступеня виявлено достовірне ($p < 0,05$) підвищення у сироватці крові рівня ІЛ-4 ($58,71 \pm 4,29$ пг/мл), у хворих на ГХ 2 ступеня – рівнів усіх трьох Цк (ІЛ-1 β – $41,82 \pm 4,83$ пг/мл; ІЛ-4 – $64,31 \pm 5,97$ пг/мл; ФНП- α – $70,42 \pm 4,51$ пг/мл) у порівнянні з практично здоровими особами (ІЛ-1 β – $28,32 \pm 3,15$ пг/мл; ІЛ-4 – $43,18 \pm 3,41$ пг/мл; ФНП- α – $41,28 \pm 3,34$ пг/мл).

Монотерапія лацидипіном у хворих на ГХ не викликала негативних ефектів відносно метаболічних показників. Рівні ліпідів крові, глікемії натще, рівень в сироватці крові сечової кислоти, показники функціонування печінки та нирок не змінилися під впливом даного препарату, як у хворих на ГХ в цілому по групі, так і у хворих з проявами МС.

Вплив лацидипіну на рівні досліджених цитокінів у обстежених хворих був таким. Встановлено достовірне зниження в сироватці крові вмісту тільки ФНП- α ($p < 0,05$). Рівні інших цитокінів – ІЛ-1 β та ІЛ-4 під впливом лацидипіну достовірно не змінилися (табл. 1).

Таблиця 1

Показники рівнів цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-4 та ФНП- α в сироватці крові у хворих на ГХ 1 та 2 ступеня в динаміці лікування лацидипіном (M \pm m)

Показники	Контрольна група n=20	Хворі на ГХ	
		до лікування, n=26	після лікування, n=26
ІЛ-1 β , пг/мл	28,32 \pm 3,15	38,37 \pm 3,32	32,65 \pm 3,58
ІЛ-4, пг/мл	43,18 \pm 4,52	62,13 \pm 3,62	67,24 \pm 4,74
ФНП- α , пг/мл	41,28 \pm 4,34	76,34 \pm 4,46	47,15 \pm 3,02*

Примітка: * $p < 0,05$ – достовірність змін показників до та після лікування

Достовірне підвищення рівнів вказаних Цк у порівнянні з такими в контролі ($p < 0,05$) виявлялось при різній тривалості ГХ: менше 5 років (ІЛ-4 – $56,38 \pm 3,21$ пг/мл); від 5 до 10 років (ІЛ-1 β – $39,14 \pm 3,52$ пг/мл; ІЛ-4 – $59,63 \pm 4,29$ пг/мл; ФНП- α – $71,78 \pm 5,63$ пг/мл); більше 10 років (ФНП- α

– $65,16 \pm 4,58$ пг/мл). Встановлено, що рівні всіх трьох Цк (ІЛ-1 β – $37,12 \pm 3,84$ пг/мл; ІЛ-4 – $58,92 \pm 6,61$ пг/мл; ФНП- α – $67,86 \pm 6,72$ пг/мл) у хворих на ГХ з МС були достовірно вищими ($p < 0,05$) від таких у контрольній групі. У хворих на ГХ без МС достовірних змін вказаних Цк не було встановлено.

Достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівнів Цк також виявлялось у хворих на ГХ «високого» ризику (ІЛ-1 β – $38,96 \pm 3,62$ пг/мл; ІЛ-4 – $62,87 \pm 5,83$ пг/мл; ФНП- α – $65,45 \pm 6,82$ пг/мл) і «дуже високого» ризику (ІЛ-1 β – $41,67 \pm 3,95$ пг/мл; ІЛ-4 – $59,34 \pm 5,67$ пг/мл; ФНП- α – $69,17 \pm 7,83$ пг/мл). Слід зазначити, що рівні Цк у хворих на ГХ «помірного» ризику не відрізнялись від таких у контролі.

Дослідження змін рівнів у крові Цк проводилось на фоні вивчення рівня в сироватці крові метаболіту оксиду азоту – NO₂. Встановлено достовірне ($p < 0,05$) зниження рівнів крові NO₂ у сироватці хворих на ГХ 1 та 2 ступеня ($3,12 \pm 0,05$ мкмоль/л та $3,06 \pm 0,04$ мкмоль/л) у порівнянні з таким у практично здорових осіб ($3,32 \pm 0,08$ мкмоль/л). Достовірне зниження рівня цього показника ($p < 0,05$) в порівнянні з таким у контрольній групі виявлено також у хворих з тривалим перебігом ГХ (більше 5 років), у хворих на ГХ в поєднанні з МС та ДЛП, у пацієнтів з «високим» та «дуже високим» ступенем ризику. Динаміка рівнів NO₂ до та після проведення монотерапії була наступною: відмічено статистично значиме ($p < 0,05$) підвищення в крові рівнів NO₂ (із $3,06 \pm 0,04$ до $3,85 \pm 0,03$ мкмоль/л).

Таким чином, виявлено значне підвищення рівнів досліджених Цк у хворих на ГХ з більш важким та тривалим перебігом захворювання, при поєднанні ГХ з МС, з ДЛП, при «високому» та «дуже високому» загальному ризику серцево-судинних ускладнень. Отримані дані також можуть свідчити про пригнічення утворення оксиду азоту у хворих на ГХ.

В результаті проведеного лікування хворих лацидипіном встановлено вірогідне зниження в цілому по групі рівнів АТ: рівнів САТ – з $153,1 \pm 9,9$ мм рт. ст. до $126,2 \pm 6,4$, мм рт.ст. ($p < 0,05$) та рівнів ДАТ – з $99,3 \pm 3,9$ мм рт.ст. до $82,4 \pm 4,3$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). ЧСС до і після терапії лацидипіном вірогідно не змінилась. Більш ніж у 60% хворих виявлено зменшення скарг церебрального, кардіального та астенно-невротичного характеру. Переносимість препарату – задовільна. Побічні ефекти відмічались вкрай рідко: незначні набряки нижніх кінцівок (1 хворий) та головний біль (у 2 хворих).

Під впливом монотерапії лацидипіном встановлено вірогідне зниження в цілому по групі хворих ЗПСО (з $1802,3 \pm 75,20$ Н·с/дм³ до $1254,88 \pm 123,65$ Н·с/дм³, $p < 0,05$). Достовірних змін інших параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціональних показників лівого шлуночка після лікування лацидипіном не виявлено.

Лацидипін при його застосуванні в вигляді монотерапії у хворих на ГХ не викликав негативного впливу на рівні ліпідів, глюкози та сечової кислоти у сироватці крові.

У хворих, які лікувались лацидипіном, виявлено позитивний достовірний кореляційний взаємозв'язок між величиною зниження ЗПСО і величиною зменшення рівня ФНП- α в сироватці крові ($r = +0,34$, $p < 0,05$).

Таким чином, монотерапія АК III покоління лацидипіном є ефективною у значній частини хворих на ГХ 1 та 2 ступенів. Антигіпертензивна дія лацидипіну супроводжувалась



суттєвим зниженням одного з потужних прозапальних Цк – ФНП- α та достовірним підвищенням вмісту в крові метаболіту оксиду азоту NO_2 .

Викликає інтерес те, що АК III покоління і, зокрема, лацидипін не тільки не мають негативних метаболічних ефектів, а й демонструють позитивний вплив на вміст у крові атерогенних ліпідів та покращення чутливості тканин до глюкози. У ряді крупних досліджень показано антиатеросклеротичний ефект амлодипіну (PREVENT, NORMALIZE) та лацидипіну (ELSA): невеликі дози вказаних АК достовірно зменшували швидкість потовщення комплексу «інтима-медіа» сонних артерій – високоінформативного показника атеросклеротичного ураження судинної стінки, який асоціюється з несприятливим серцево-судинним прогнозом [14].

До механізмів антигіпертензивної та антиатерогенної дії лацидипіну відносять позитивний вплив на функцію ендотелію, антиатерогенної – ще й гальмування депонування атерогенних ліпопротеїдів у судинній стінці.

Важливу роль у цих механізмах може відігравати позитивний вплив лацидипіну на синтез оксиду азоту, який показано у ряді досліджень [11], у тому числі і в нашому (підвищення рівнів у крові метаболіту оксиду азоту NO_2 , що може вказувати на покращення стану процесів утворення оксиду азоту).

Одним з потужних факторів, які сприяють реалізації виявленої антигіпертензивної та антиатеросклеротичної дії лацидипіну, можуть бути встановлені в проведеному дослідженні зміни в рівнях ФНП- α – його значне зниження. ФНП- α є одним з найпотужніших прозапальних Цк, який відіграє суттєву роль в пошкодженні судинної стінки, депонуванні в ній атеросклеротичної бляшки, і має пряму гіпертензивну дію [13].

Таким чином, у хворих на ГХ 1 та 2 ступеня встановлено значні зміни утворення та/або метаболізму таких Цк, як ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНП- α . Підвищення рівнів у крові, перш за все, прозапальних Цк (ІЛ-1 β та ФНП- α) в умовах виявлених ознак порушення утворення оксиду азоту у хворих на ГХ може бути одним із важливих факторів прогресування захворювання.

Виявлена в дослідженні нормалізуюча дія лацидипіну на утворення прозапального цитокіну – ФНП- α на фоні позитивного впливу на синтез оксиду азоту, є патогенетично важливою і такою, що сприяє суттєвому покращенню серцево-судинного прогнозу хворих на ГХ.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ГХ 1 та 2 ступенів встановлені достовірні ($p < 0,05$) зміни в рівнях у крові таких Цк, як ІЛ-1 β , ІЛ-4 та ФНП- α . Найбільше підвищення рівнів у крові вказаних Цк виявлено у хворих на ГХ з більш важким та тривалим перебігом захворювання, при поєднанні ГХ з МС, з ДЛП, при «високому» та «дуже високому» загальному ризику серцево-судинних ускладнень. Зміни в рівнях Цк відбува-

лись на фоні достовірного зниження вмісту в крові метаболіту оксиду азоту NO_2 .

2. Підвищення рівнів у крові, перш за все, прозапальних Цк (ІЛ-1 β та ФНП- α) в умовах виявлених ознак порушення утворення оксиду азоту у хворих на ГХ може бути одним із важливих факторів прогресування захворювання.

3. Монотерапія АК III покоління лацидипіном виявила виражений антигіпертензивний ефект у більшості хворих на ГХ 1 та 2 ступенів. Виявлена в дослідженні нормалізуюча дія лацидипіну на утворення прозапального цитокіну – ФНП- α на фоні позитивного впливу на синтез оксиду азоту може у певній мірі обумовлювати антигіпертензивний ефект цього препарату та сприяти суттєвому покращенню серцево-судинного прогнозу хворих на ГХ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ащеулова Т.В., Ковальова О.М. Вплив комбінації бета-адреноблокатора і діуретика на вміст фактору пухлин альфа та С – реактивного білка у хворих з артеріальною гіпертензією. // Укр. кардіологічний журн. – 2007. – №3. – С.71-73.

2. Вашик П.Г. Теорія статистики / Вашик П.Г., Пастер П.І., Сторожук В.П., Ткач Є.І.; навчальне видання. – К.: «Либідь», 2004. – 320с.

3. Дзяк Г.В., Коваль Е.А., Колесник Т.В., Абу Шихаб Н. Ренин-анготензиновая система и гипертрофия левого желудочка: возможности предотвращения и обратного развития с помощью ангиотензинпревращающего фермента // Укр. кардіологічний журн. – 2002. – №6. – С.20-28.

4. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония: новое в диагностике и лечении – М.: «Здоровье», 2006. – 453с.

5. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии / В.Н. Коваленко. – К.: Либідь, 2002. – 504 с.

6. Соловьев А.Г., Резников Л.Л., Назаров П.Г., Dinarello С.А. Провоспалительные цитокины индуцирующие свойства ангиотензина II и механизм антицитокиновых эффектов ингибитора ангиотензин-превращающего фермента каптоприла // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т.5, №3. – С.40-45.

7. Статистика / Головач А.В., Ерина А.М., Козирев О.В. та ін.; К.: «Вища школа», 1993. – 623с.

8. Тумов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза) // Биохимия. – 2000. – № 4. – С.3-10.

9. Шаврин А.П., Головской Б.В. Исследование связи маркеров воспаления с уровнем артериального давления // Цитокины и воспаление. – 2006. – №4, т.5. – С.10-12.

10. ALLHAT Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium canal blocker or diuretic // JAMA. – 2002. – V.288. – P.2981-2997.

11. Dasgupta A., Jeyaseeli L., Dutta N.K., et al. Studies on the antimicrobial potential of the cardiovascular drug lacidipine. In Vivo. – 2007. – Sep–Oct.; 21(5):847–50.

12. Epstein M. Role of a third generation calcium antagonist in management of hypertension // Drugs. – 1999; 57 (suppl. 1): 1-10.

13. Rauchhaus M., Davos C., Sharma R., Al-Nasser F.O., Coats A.J., Anker S.D. High tumor necrosis factor-alpha levels are associated with exercise intolerance and neurohormonal activation in chronic heart failure patients // Cytokine. – 2001. – Vol. 15, № 2. – P.80-86.

14. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. Circulation. – 2002. – Nov 5; 106(19): 2422–7.

Відомості про автора:

Маловічко Г.М., науковий співробітник терапевтичного відділу Українського Державного НДІ медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України.

Адреса для листування:

49027, м. Дніпропетровськ, пров. Радянський, 1-А.
Тел.: (0562) 47-19-34