

УДК 616.12-008.46-085-092

РОЛЬ ЦИТОКІНІВ В РЕАЛІЗАЦІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ АНТАГОНІСТІВ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Цьока С.А., Когутич І.І.

Ужгородський національний університет, кафедра госпітальної терапії, м. Ужгород

Ключові слова: антагоністи рецепторів ангіотензину II, цитокіни, фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкін-1 β , ендотелін-1, ендотеліальний фактор релаксації, хронічна серцева недостатність

Вступ. Доцільність застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРАII) обумовлена визнанням важливої ролі ренін-ангіотензин-

альдостеронової системи (РААС) у розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) [4, 6, 7].

Активация РААС починається із сироваткового

компоненту як швидка адаптивна реакція у відповідь на гостре порушення серцево-судинного і ниркового гомеостазу, зокрема, на зменшення серцевого викиду. Вона спрямована на забезпечення достатнього перфузійного тиску в життєво важливих органах і складається з вазоконстрикції, затримки натрію і води, інотропної і хронотропної стимуляції. Потім поступово, коли формується морфологічний субстрат пошкодження, настає активація тканинних РААС, що веде до гіпертрофії, гіперплазії кардіоміоцитів, росту фібробластів у міокарді, синтезу колагену і ремоделюванню серця. Формується діастолічна та систолічна дисфункції лівого шлуночка [4].

Крім того, локальна РААС бере участь у регуляції тону судин, скороченні міокарду, внутрішньоклубочкового тиску в нирках, реабсорбції натрію. На пізніх стадіях виражена декомпенсація знову супроводжується активацією циркулюючої РААС, що уже втрачає адаптаційне значення, і є основною причиною прогресування ХСН. Рівень циркулюючої РААС прямо пропорційний функціональному класу ХСН, він повертається до вихідного при клініко-гемодинамічній компенсації, а кількість ангіотензину II і альдостерону – маркер несприятливого прогнозу у таких хворих [7].

Однак невивченими залишаються питання про роль цитокінів та функціонального стану ендотелію в механізмі дії й в реалізації клінічної ефективності АРАІІ.

Метою нашої роботи є вивчення впливу АРАІІ на вміст цитокінів, та їх зв'язок та стан функціонального стану ендотелію у хворих з ХСН.

Матеріали та методи досліджень. В динаміці лікування спостерігалися 65 хворих з ХСН II-IV функціонального класу (ФК), у віці від 42 до 72 років, у тому числі 35 чоловіка і 30 жінок.

Для вивчення впливу лікарської терапії на клінічний перебіг ХСН і досліджувані показники цитокінів та функціонального стану ендотелію хворі були розділені на 2 групи. Хворі 1 групи отримували базисну терапію ХСН діуретиками та серцевими глікозидами (31 хворий); у групі 2 – на фоні базисної терапії хворим призначався антагоніст рецепторів ангіотензину II (АРАІІ) (34 хворих).

З групи АРАІІ застосовували лозартан у дозі 25-50 мг у добу та ірбесартан – 75-150 мг у добу. Курсове лікування продовжувалося протягом 7-8 тижнів.

Активність цитокінів – фактору некрозу пухлин- α та інтерлейкіну-1 β , а також показники ендотеліальної функції – вміст ендотеліну-1 і циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) визначали імуноферментним методом за допомогою наборів реактивів відповідно до прикладеної інструкції.

Групи 1 і 2 обстежених хворих були схожі за основними клініко-анамнестичними показниками.

Отримані результати оброблені методом варіаційної статистики з використанням критерію

Стьюдента. Значимими вважали розходження при $p < 0,05$. Кількісні показники подані у виді $M \pm m$.

Результати досліджень та їх обговорення. Клінічну ефективність терапії стенокардії оцінювали, у першу чергу, по її здібності покращувати функціональний стан хворих з ХСН. Так в результаті застосування АРАІІ перехід до більш низького ФК відбувся у 24 (70,5 %) хворих, не змінився у 10 (29,5 %) хворих. При цьому виявлений достовірний приріст хворих як I-го ФК ($p < 0,01$), так і II-го ФК ($p < 0,05$). З іншого боку, відносно число хворих із вираженою важкістю ХСН (III-IV ФК) істотно ($p < 0,01$) зменшилося з 61,2 % до 34,5 %. Крім того, виявлена тенденція до зниження числа хворих із IV ФК.

При розподілі усіх хворих на альтернативні групи: із відносно легким перебігом ХСН (I і II ФК) і важким перебігом (III і IV ФК) виявлено більш ніж дворазове ($p < 0,001$) збільшення числа хворих із відносно легким перебігом ХСН (I-II ФК) і зниження числа хворих із важким перебігом ХСН (III-IV ФК) ($p < 0,01$).

Спостерігалася позитивна динаміка клінічних симптомів ХСН на фоні терапії АРАІІ: вірогідно зменшилася задишка при фізичному навантаженні й у спочинку ($p < 0,01$), припинилися приступи серцевої астми ($p < 0,01$), зменшилося набрякання шийних вен ($p < 0,01$), набряків ($p < 0,01$), розмірів печінки ($p < 0,01$), застійних хрипів у легких ($p < 0,001$), збільшився діурез у порівнянні з вихідними даними. При цьому ступінь позитивної динаміки клінічної симптоматики під впливом АРАІІ мала більш значимі відмінності в порівнянні з базисною терапією.

У групі хворих, що одержували тільки базисну терапію, перехід у більш низький ФК ХСН відбувся у 12 (38,7 %) хворих. Під впливом базисного лікування відмічалась тенденція до збільшення числа хворих із ХСН I ФК, а також спостерігалось неістотне зниження кількості хворих із III і IV ФК. Проте, під впливом базисної терапії відбулося значиме ($p < 0,05$) зменшення на 23,4 % числа хворих із важким перебігом ХСН (III і IV ФК) і збільшення частини хворих із відносно неважким перебігом захворювання (I і II ФК).

З метою дослідження дії медикаментозної терапії на функціональний стан ендотелію й активність симпатико-адреналової системи нами проаналізована динаміка деяких показників активності цитокінів та функціонального стану ендотелію під впливом лікування (табл.1).

Під впливом АРАІІ (табл.1) у хворих з ХСН відмічалось достовірне зменшення вмісту прозапальних цитокінів: фактору некрозу пухлин (ФНП)- α та інтерлейкіну (ІЛ)-1 β відповідно на 51,7 і 27,1 % ($p < 0,05$).

Про сприятливу дію АРАІІ на функцію ендотелію свідчить значиме зменшення ендотеліального вазоконстриктора ендотеліну-1 на 37,5 % ($p < 0,05$) і підвищення вмісту цГМФ на 33,1 % ($p < 0,01$), що відбиває збільшення активності ендотеліального фактору релаксації.

Динаміка показників активності цитокінів та ендотеліальної функції у хворих з ХСН в динаміці лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II (M±m)

Показник	Базисна терапія (n=31)		Базисна терапія + АРАІІ (n=34)	
	До лікування	Після Лікування	До лікування	Після лікування
ФНО- α , нг/л	58,3±4,6	37,8±5,9*	67,8±6,8	35,5±4,6**
ІЛ-1 β , нг/л	40,2±4,2	34,7±2,9	33,8±3,9	24,6±1,2*
Ендотелін-1, нг/л	13,54±1,06	11,24±1,13	13,29±1,25	8,31±1,05*
цГМФ, нмоль/л	7,12±0,61	7,91±0,64	6,55±0,67	8,72±0,73**

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ – при порівнянні показників до і після лікування.

АРАІІ істотно не впливають на вміст брадикініну й інші компоненти калікреїн-кінінової системи. Відсутність інгібування розпаду брадикініну при використанні АРАІІ може знижувати їхню ефективність у порівнянні з ІАПФ. Однак, експериментальні дані показують, що брадикінін сприяє підвищеному вивільненню норадреналіну із симпатичної нервової системи в ішемізованому міокарді [9]. Акумуляція брадикініну веде до розвитку таких побічних ефектів ІАПФ як сухий кашель і ангіоневротичний набряк [8]. Але з іншого боку, негативний хронотропний ефект брадикініну, опосередкований внутрішніми холінергічними нейронами серця, має велике значення в кардіопротекції [1]. Крім того, стимуляція рецепторів до брадикініну B_2 веде до підвищеного утворення NO і простагліну [3]. Тому, важко говорити про переваги та недоліки брадикініну в цьому контексті.

Поліпшення ендотеліальної вазорелаксації і динаміка рівня ендотеліну-1 припускає, що блокада AT_1 -рецепторів модулює синтез і вивільнення ендотеліну-1.

Продемонстровано важливі взаємні зв'язки між ендотеліном-1 і РААС. Показано, що ангіотензин II сприяє вивільненню ендотеліну-1 з ендотеліальних і мезангіальних клітин в культурі [2]. Стимуляція ангіотензином II продукції ендотеліну-1 дозволяє розглядати його як підсилювач пресорних ефектів РААС [5].

ЛІТЕРАТУРА

1. Barbe F., Su J.B., Guyene T.T. et al. Bradykinin pathway is involved in acute hemodynamic effects of enalaprilat in dogs with heart failure // *Am. J. Physiol.*-1996.-Vol.270.-P.H1985-H1992.
2. Chua B.H.L., Chua C.C., Diglio C.A. et al. Regulation of endothelin-1 mRNA by angiotensin II in rat heart endothelial cells // *Biochim. Biophys. Acta.*-1993.-Vol.1178.-P.201-206.
3. Cornwell T.L., Arnold E., Boerth N.J. et al. Inhibition of smooth muscle cell growth by nitric oxide and activation of cGMP dependent protein kinase by cGMP//*Am.J.Physiol.*-1994.-Vol.267.-P.C1405-C1413.
4. DiCorleto P.E., Gimbrone M.A. Vascular endothelium. In: Ross R., Topol E.J., eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease.* Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.-P.387-399.
5. Dohi Y., Hahn A.W.A., Boulanger C.M. et al. Endothelin stimulated by angiotensin II augments contractility of spontaneously hypertensive rat resistance arteries // *Hypertension.*-1992.-Vol.19.-P.131-137.
6. Hasdai D., Gibbons R.J., Holmes D.R. et al. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects // *Circulation.*-1997.-Vol.96.-P.3390-3395.
7. Ikram H., Low C.J., Shirlaw T.M. et al. Angiotensin converting enzyme inhibition in chronic stable angina: effects on myocardial ischaemia and comparison with nifedipine. //*Br. Heart. J.*- 1994.- Vol. 71.- P. 30-33.
8. Izrailtayan I., Kresh J.J. Bradykinin modulation of isolated rabbit heart function is mediated by intrinsic cardiac neurons // *Cardiovasc. Res.*-1997.-Vol.33.-P.641-649.
9. Seyedi N., Win T., Lander H.M. et al. Bradykinin B_2 -receptor activation augments norepinephrine exocytosis from cardiac sympathetic nerve endings. Mediation by autocrine.

SUMMARY

THE ROLE OF CYTOKINES IN THE REALIZATION EFFICACY OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONISTS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Tsioka S.A., Kohutych I.I.

The study of angiotensin II receptor antagonists influence on clinic parameters and cytokines activity as well as functional condition of endothelium in patients with chronic heart failure is carried out. It has been shown, that use of angiotensin II receptor antagonists alongside with basic therapy of chronic heart failure causes favorable clinical changes. The efficiency of angiotensin II receptor antagonists is accompanied by the decrease in proinflammatory cytokines activity and improvement of a functional condition of endothelium in patients with chronic heart failure by means of normalization of balance between endothelial vasoconstricting and vasodilating factors.

Key words: angiotensin II receptor antagonists, cytokines, tumor necrosis factor- α , interleukin- 1β , functional condition of endothelium, endothelin-1, chronic heart failure