

В.А. Визир, А.С. Садовом

## ДИНАМИКА ПЛАЗМЕННОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЕРАПИИ ПЕРИНДОПРИЛОМ

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, натрійуретичний пептид, метаболізм, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, натрийуретические пептиды, метаболизм, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

**Key words:** essential hypertension, natriuretic peptides, metabolism, angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Метою дослідження було вивчення динаміки плазмової концентрації натрійуретичних пептидів у хворих на гіпертонічну хворобу під впливом терапії інгібітором ангіотензин-перетворюючого ферменту периндоприлом. Було обстежено 23 хворих на гіпертонічну хворобу та 17 практично здорових осіб в якості контролю до і після 12 тижневої терапії периндоприлом. Плазмові рівні попередника передсердного натрійуретичного пептиду (proANP), N-кінцевої послідовності попередника мозкового натрійуретичного пептиду (Nt-proBNP) і натрійуретичного пептиду типу C (CNP) були визначені за допомогою імуноферментного аналізу. Початково була виявлена значна елевация плазмового рівня proANP, Nt-proBNP і CNP у хворих на гіпертонічну хворобу в порівнянні з контролем. Через 3 місяці терапії периндоприлом вміст МНП нормалізувався і рівні proANP та Nt-proBNP значно знизилися. Таким чином, терапія периндоприлом сприяє реверсії порушень метаболізму натрійуретичних пептидів у хворих на гіпертонічну хворобу.

Целью исследования явилось изучение динамики плазменной концентрации натрийуретических пептидов у больных гипертонической болезнью под влиянием терапии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента периндоприлом. Было обследовано 23 пациента с гипертонической болезнью и 17 практически здоровых лиц в качестве контроля до и после 12 недельной терапии периндоприлом. Плазменные уровни предшественника предсердного натрийуретического пептида (proANP), N-концевой последовательности предшественника мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) и натрийуретического пептида типа C (CNP) были определены при помощи иммуноферментного анализа. Исходно была обнаружена значительная элевация плазменного уровня proANP, Nt-proBNP и CNP у больных гипертонической болезнью в сравнении с контролем. Через 3 месяца терапии периндоприлом содержание МНП нормализовалось и уровни proANP и Nt-proBNP значительно снизились. Таким образом, терапия периндоприлом способствует реверсии нарушений метаболизма натрийуретических пептидов у больных гипертонической болезнью.

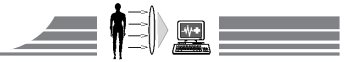
The aim of the study was to assess dynamics of plasma concentration of natriuretic peptides under the influence angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril treatment in patients with essential hypertension. 23 hypertensive patients and 17 practically healthy subjects as control were examined before and 12 weeks after treatment with perindopril. Plasma levels of atrial natriuretic peptide precursor (proANP), N-terminal brain natriuretic peptide precursor (Nt-proBNP) and C-type natriuretic peptide (CNP) were determined by immune enzyme analysis. Significant elevation of proANP, Nt-proBNP and CNP plasma levels had been found in hypertensive patients versus with the controls at the baseline. After 3 month of treatment with perindopril BNP concentration normalized and proANP and Nt-proBNP levels significantly decreased. Thus, treatment with perindopril facilitate the reversion of natriuretic peptides metabolism violations in patients with essential hypertension.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний человечества. По данным официальной статистики в Украине зарегистрировано более 11 млн. людей с повышенными цифрами артериального давления (АД) [1]. В развитии и прогрессировании АГ принимают участие ряд нейрогуморальных систем - симпато-адреналовая, ренин-ангиотензиновая и другие. В настоящее время известно, что важную роль в регуляции гомеостаза играет семейство натрийуретических пептидов. Так, мозговые натрийуретические пептиды (МНП) тесно коррелируют с размерами, функцией и массой левого желудочка [6], имеют важное значение в диагностике сердечной недостаточности и прогнозе у этих больных [5, 7]. МНП являются также чувствительными прогностическими маркерами развития сердечно-сосудистых осложнений в общей популяции [13]. Относительно значимости МНП при гипертонической болезни (ГБ) накоплено недостаточно данных. Имеются сообщения, что у больных с АГ увеличение концентрации МНП свидетельствует о систолической и/или диастолической дисфункции [4].

В связи с этим, динамика содержания натрийуретиче-

ских пептидов в плазме крови под влиянием проводимой терапии может служить в достаточной степени адекватным и точным показателем ее эффективности в плане воздействия на структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, а также на прогноз заболевания.

На сегодняшний день в научной литературе нет однозначного мнения о том, сопровождается ли развитие гипертонической болезни (ГБ) нарушением метаболизма натрийуретических пептидов, а также о том, какое влияние оказывает на него противогипертензивная терапия. В предварительных исследованиях, проведенных на экспериментальных моделях артериальной гипертензии [10], было установлено, что на фоне длительной терапии ингибитором АПФ периндоприлом у спонтанных гипертензивных крыс со злокачественной АГ, индуцированной применением дезоксикортикостерона ацетата и солевой нагрузкой, происходит не только снижение уровня АД и массы желудочков сердца, но и достоверное уменьшение содержания в плазме крови МНП. В то же время, данные о влиянии противогипертензивной терапии на метаболизм натрийуретических пептидов при АГ у человека немногочисленны и противоречивы, что и послужило основанием



для проведения настоящего исследования.

**ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ** явилось изучение динамики плазменной концентрации натрийуретических пептидов у больных гипертонической болезнью под влиянием терапии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента периндоприлом.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 23 больных гипертонической болезнью II стадии с I-III степенью АГ (10 мужчин и 13 женщин), в возрасте от 37 до 64 лет (средний возраст  $54,36 \pm 2,02$  лет). В исследование не включали пациентов с наличием клинически значимой сопутствующей патологии (инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса, дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия, хроническая болезнь почек, цирроз печени, поскольку при этих заболеваниях доказано существенное нарушение метаболизма натрийуретических пептидов). В качестве контрольной группы обследовано 17 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с больными ГБ. Все обследованные выражали добровольное согласие на участие в исследовании.

Для оценки метаболизма натрийуретических пептидов определяли содержание в плазме крови предшественника предсердного натрийуретического пептида (proANP), N-концевой последовательности предшественника мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) и натрийуретического пептида типа C (CNP), которые адекватно характеризуют уровень продукции соответствующих натрийуретических пептидов в организме.

Уровень proANP в плазме крови определяли иммуноферментным методом при помощи набора "proANP(1-98)" фирмы "Biomedica" в соответствии с прилагаемой к набору инструкцией, полученный результат выражали в фемтомоль/л (фмоль/мл). Содержание Nt-proBNP в плазме крови определяли иммуноферментным методом при помощи набора "Nt-proBNP" фирмы "Biomedica". Полученные данные выражались в фмоль/л. Содержание CNP в плазме крови определяли иммуноферментным методом при помощи набора "C-type natriuretic peptide (32-53), h.s." фирмы "Peninsula", BACHEM AG, полученный результат выражали в нг/мл.

Все больные ГБ были обследованы дважды; на момент первичного обследования пациенты не получали систематической эффективной противогипертензивной терапии, второе обследование проводили через 12 недель после назначения пациентам периндоприла аргинина в дозе 5-10 мг («Престариум», Лаборатория Сервье) в виде монотерапии, либо, в случае недостаточного антигипертензивного эффекта, – в комбинации с индапамидом-ретард 1,5 мг («Арифон-ретард», Лаборатория Сервье).

Результаты исследования представлены в виде: выборочное среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего значения. При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости менее 0,05. При сравнении больных ГБ и лиц группы контроля наличие и

достоверность различий между выборочными средними величинами оценивали при помощи критерия Mann-Whitney, при сравнении больных ГБ до начала и через 3 месяца терапии достоверность различий оценивали при помощи критерия Wilcoxon.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных (табл. 1) продемонстрировал, что до начала терапии у больных ГБ содержание proANP, Nt-proBNP и CNP было достоверно выше, чем в группе контроля, на 63,60%, 99,82% и 87,97% соответственно, что свидетельствует о существенном увеличении продукции натрийуретических пептидов у больных ГБ.

Таблица 1

**Плазменная концентрация натрийуретических пептидов у больных гипертонической болезнью и здоровых лиц**

Показатель	Группа контроля (n = 17)	Больные ГБ (n = 23)	
		До начала терапии	Через 12 недель терпии
proANP, фмоль/мл	973,21 $\pm$ 46,15	1592,18 $\pm$ 37,41*	1159,47 $\pm$ 38,29* <sup>1</sup>
Nt-proBNP, фмоль/мл	198,31 $\pm$ 17,46	396,27 $\pm$ 22,86*	238,65 $\pm$ 21,94 <sup>1</sup>
CNP, нг/мл	2,41 $\pm$ 0,09	4,53 $\pm$ 0,10*	3,27 $\pm$ 0,11* <sup>1</sup>

Примечание:

\* - разница с контрольной группой достоверна ( $p < 0,05$ );

<sup>1</sup> - разница с группой больных ГБ до лечения достоверна ( $p < 0,05$ ).

Через 3 месяца терапии периндоприлом у больных ГБ на фоне адекватного противогипертензивного эффекта отмечалось также достоверное уменьшение содержания proANP в плазме крови на 37,32%, Nt-proBNP на 39,78% и CNP на 27,81%. В то же время, если через 3 месяца терапии содержание Nt-proBNP у больных ГБ и лиц группы контроля достоверно не различалось, то по содержанию proANP и CNP в плазме крови между указанными группами были зарегистрированы статистически значимые различия. Таким образом, терапия периндоприлом способствует обратному развитию нарушений метаболизма натрийуретических пептидов у больных ГБ, причем наиболее выраженный эффект периндоприл оказывает на уровень продукции мозгового натрийуретического пептида, что характеризуется отсутствием различий в содержании Nt-proBNP между больными ГБ через 3 месяца терапии и лицами группы контроля.

Полученные в нашем исследовании данные в целом согласуются с некоторыми имеющимися в литературе сведениями о влиянии различных противогипертензивных препаратов на метаболизм натрийуретических пептидов, как у больных ГБ, так и у пациентов с другой сердечно-сосудистой патологией. Так, интересные данные о влиянии различных антигипертензивных препаратов на содержание натрийуретических пептидов в плазме крови больных ГБ



были получены в исследовании А.А. Деару и соавт. [3]. В течение 6 недель в группах пациентов, получавших терапию амлодипином, доксазолином или лизиноприлом, было отмечено достоверное уменьшение содержания ПНП и МНП в плазме крови, тогда как у пациентов, принимавших  $\beta$ -адреноблокатор бисопролол, отмечено достоверное увеличение содержания МНП. Результаты исследования российских авторов, посвященного оценке сравнительной эффективности спираприла, нифедипина и метопролола по отношению к концентрации Nt-proBNP продемонстрировали, что ингибитор АПФ спираприл достоверно снижает уровень данного пептида. Антагонист кальция нифедипин и бета-адреноблокатор метопролол не оказывают влияние на Nt-proBNP у больных ГБ [2].

В ряде работ установлено положительное влияние терапии препаратами, модулирующими активность ренин-ангиотензиновой системы, на метаболизм натрийуретических пептидов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Так, в исследовании Val-HeFT было показано, что на фоне блокады эффектов ренин-ангиотензиновой системы антагонистом рецепторов ангиотензина II валсартаном у больных с застойной сердечной недостаточностью через 2 года терапии наблюдалось достоверное уменьшение содержания МНП в плазме крови [12]. В другом исследовании у пациентов с хронической сердечной недостаточностью через 12 недель лечения ингибитором ангиотензин-превращающего фермента алацеприлом было отмечено достоверное снижение уровня ПНП с  $86,5 \pm 20,3$  до  $43,6 \pm 7,6$  пг/мл и МНП с  $222,7 \pm 59,3$  до  $117,7 \pm 34,3$  пг/мл [9].

Анализируя только эти работы, можно отметить различия в применяемой терапии, значениях МНП, используемых в качестве "cut off", а также конечных точках исследований, что затрудняет осуществление индивидуальной стратификации пациентов. Однако, высокое прогностическое значение МНП несомненно.

В то же время существуют и прямо противоположные данные. В исследовании Р. Котридис и соавт. [11] авторы отметили достоверное увеличение содержания ПНП в плазме крови у больных ГБ на фоне 30-дневной терапии ирбесартаном. В одной из субгрупп исследования ELITE была проведена сравнительная оценка влияния каптоприла и лозартана на гемодинамической и нейрогормональный профиль у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и было установлено, что оба препарата обладают сходным влиянием на центральную и периферическую гемодинамику и не оказывают влияния на содержание натрийуретических пептидов в плазме крови [8].

Таким образом, литературные данные в отношении влияния противогипертензивных препаратов на метаболизм натрийуретических пептидов нельзя назвать однозначными. В то же время, учитывая результаты настоящего исследования, можно сделать вывод о благоприятном влиянии терапии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента периндоприлом на метаболизм натрийуретических пептидов.

## ВЫВОДЫ:

1. Метаболизм натрийуретических пептидов у больных гипертонической болезнью характеризуется увеличением продукции предсердного, мозгового натрийуретических пептидов и натрийуретического пептида типа С.

2. Терапия периндоприлом в течение 12 недель приводит к реверсии нарушений метаболизма натрийуретических пептидов у больных гипертонической болезнью.

Перспективами дальнейших научных изысканий в данном направлении является изучение метаболизма натрийуретических пептидов в качестве высоко чувствительного и специфического маркера кардио-васкулярного ремоделирования у больных гипертонической болезнью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / ННЦ «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска» АМН України. – К., 2008. – 4-те вид. – 79 с.
2. Галявич А.С. N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид у больных гипертонической болезнью и влияние на него антигипертензивных средств. / Галявич А.С., Валиуллина Э.Р. // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 5 (61). – С. 23-28.
3. Deary A.J. Influence of drugs and gender on the arterial pulse wave and natriuretic peptide secretion in untreated patients with essential hypertension. / Deary A.J., Schumann A.L., Murfet H., [et al.]. // J.Clin. Sci. (Lond). – 2002. – Vol. 103(5). – P. 493-499.
4. Furumoto T. Increased plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide reflect the presence of mildly reduced left ventricular diastolic function in hypertension. / Furumoto T., Fujii S., Mikami X. [et al.]. // Coron. Artery. Dis. – 2006. – Vol. 17(1). – P. 45-50.
5. Gardner R.S. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. / Gardner R.S., Ozalp F., Murday A.J. [et al.]. // Eur. Heart. J. – 2003. – Vol. 24(19). – P. 1735-1743.
6. Groenning B.A. Detection of left ventricular enlargement and impaired systolic function with plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide concentrations. / Groenning B.A., Nilsson J.C., Sondergaard L. [et al.]. // Am. Heart. J. – 2002. – Vol. 143(5). – P. 23-29.
7. Gustafsson F. Value of N-terminal proBNP in the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in primary care patients referred for echocardiography. / Gustafsson F., Badsjkj J., Hansen F.S. [et al.]. // Heart. Drug. – 2003. – Vol. 3. – P. 141-146.
8. Houghton A.R. Haemodynamic, neurohumoral and exercise effects of losartan vs. captopril in chronic heart failure: results of an ELITE trial substudy. Evaluation of Losartan in the Elderly. / Houghton A.R., Harrison M., Cowley A.J. // Eur. J. Heart Fail. – 1999. – Vol. 1(4). – P. 385-393.
9. Kinugawa T. Effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor alacepril on exercise capacity and neurohormonal factors in patients with mild-to-moderate heart failure. / Kinugawa T., Osaki S., Kato M., [et al.]. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2002. – Vol. 29(12). P. 1060-1065.
10. Kohno M. Cardiac hypertrophy and brain natriuretic peptide in experimental hypertension AJP. / Kohno M., Fukui T., Horio T., [et al.]. // Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2007. – Vol 266, Issue 2. – P. R451-R457.
11. Kotridis P. Plasma atrial natriuretic peptide in essential hypertension after treatment with irbesartan. / Kotridis P., Kokkas B., Karamouzis M., [et al.]. // Blood Press. – 2002. – Vol. 11(2). – P. 91-94.
12. Latini R. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure. The Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). / Latini R., Masson S., Anand I., [et al.]. // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2454.
13. McDonagh T.A. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. / McDonagh T.A., Cunningham A.D., Morrison C.E. [et al.]. // Heart. – 2001. Vol. 86(1). – P. 21-26.

## Сведения об авторах:

Визир В.А., д.мед.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2 ЗГМУ.

Садонов А.С., к.мед.н., ассистент кафедры внутренних болезней №2 ЗГМУ.

**Адрес для переписки:** Визир Вадим Анатольевич, г. Запорожье, 69035, ул. Маяковского, 26, Запорожский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2. Тел./факс: 8(061)2330125. E-mail: vizir@zsmu.zp.ua