



В.-С.М. Галіч, Н.М. Кобиляк

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Системна модуляція запалення та судинного ремоделювання у стабільній постінфарктній когорті під впливом лозартану

Мета роботи — оцінити ефективність додавання лозартану до стандартної терапії в пацієнтів з ішемічною хворобою серця та полівазкуляричним атеросклерозом після інфаркту міокарда в межах багатокомпонентної стратегії вторинної профілактики під час 4-місячного курсу лікування.

Матеріали та методи. У проспективне контрольоване дослідження було залучено 59 пацієнтів із підтвердженим діагнозом інфаркту міокарда, яких розподілили на дві групи: перша група — стандартна терапія (антитромбоцитарні засоби, статини, антигіпертензивні препарати, контроль чинників ризику), друга група — стандартна терапія + лозартан. Усім пацієнтам проводили визначення ліпідограми, рівня матриксних металопротеїназ (ММП-2, ММП-9), інтерлейкіну-1 β , інгібітора активатора плазміногену-1 (РАІ-1), інгібітора фібринолізу, що активується тромбінами (ТАФІ), і фактора некрозу пухлин- α на початку та через 4 міс терапії.

Результати та обговорення. Додавання лозартану до стандартної терапії в стабільних постінфарктних пацієнтів супроводжується багаторівневою модуляцією запальних, протеолітичних і фібринолітичних каскадів, що формує фенотип зниженої залишкової вразливості судинної стінки. Зареєстровано статистично значуще зниження рівня фактора некрозу пухлин- α ($p < 0,001$), інтерлейкіну-1 β ($p < 0,001$) і ММП-9 ($p < 0,001$), що свідчить про виразне пригнічення прозапальної та протеолітичної активності. Вміст ММП-2 продемонстрував лише трендову динаміку ($p = 0,09$), що узгоджується з її повільнішими ремоделювальними властивостями. Показники РАІ-1 зменшувалися ($p < 0,05$), тоді як ТАФІ — статистично значущо підвищувалися ($p < 0,05$), що свідчить про нормалізацію фібринолітичного балансу. Сукупність зазначених змін підкреслює потенціал ренін-ангіотензин-альдостеронової системної (РААС) модуляції як ключового елементу персоналізованої стратегії вторинної профілактики кардіocerebrovasкулярних подій.

Висновки. Додавання лозартану до стандартної терапії забезпечує багаторівневу корекцію запальних, протеолітичних та фібринолітичних механізмів, сприяє стабілізації атеросклеротичних бляшок і формує фенотип зниженої залишкової судинної вразливості, що потенційно зменшує ризик повторних кардіocerebrovasкулярних подій.

Ключові слова

Ішемічна хвороба серця, генералізований атеросклероз, інфаркт міокарда, лозартан, вторинна профілактика, ММП-2, ММП-9, ІЛ-1 β , РАІ-1, ТАФІ, ФНП- α .

Незважаючи на значний прогрес у фармакотерапії та інтервенційній кардіології, пацієнти, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ), залишаються в групі високого ризику повторних кардіocerebrovasкулярних подій (повторний інфаркт,

ішемічний інсульт, декомпенсація серцевої недостатності та серцево-судинна смерть). За даними міжнародних реєстрів, протягом першого року після ІМ комбінований ризик несприятливих подій перевищує 10 %, а протягом наступних п'яти

років становить 20–25 % навіть за суворого дотримання стандартної терапії [7, 12].

Постінфарктне ремоделювання є системним процесом, що виходить за межі перебудови міокарда й супроводжується активацією прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α)), що персистує, дисфункцією ендотелію, змінами в системі фібринолізу (підвищення рівня інгібітора активатора плазміногену-1 (РАІ-1), зменшення вмісту інгібітора фібринолізу, що активується тромбінами (ТАFI)) та дисбалансом матриксних металопротеїназ (ММП-2, ММП-9) [11]. Підвищена активність ММП-2 і ММП-9 асоціюється з деградацією позаклітинного матриксу, ремоделюванням лівого шлуночка та підвищеною вразливістю атеросклеротичних бляшок, що збільшує ризик повторних подій [20]. З огляду на це актуальним є пошук терапевтичних стратегій, здатних модифікувати зазначені патофізіологічні каскади. Антагоністи рецепторів ангіотензину II (ARB), зокрема лозартан, завдяки блокаді AT1-рецепторів пригнічують активацію NF- κ B, зменшують продукцію прозапальних цитокінів, знижують оксидативний стрес і можуть регулювати експресію ММП. Експериментальні дослідження показали, що лозартан значно пригнічує активність ММП-9, тоді як вплив на ММП-2 є менш виразним і менш вивченим [10, 13].

Модуляція ММП-2/ММП-2 потенційно сприяє стабілізації атеросклеротичних бляшок, обмеженню дилатації лівого шлуночка та зменшенню ризику повторних подій. Таким чином, вивчення впливу лозартану на динаміку цих біомаркерів у пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС), генералізованим атеросклерозом та давнім ІМ сприятиме оптимізації стратегії вторинної профілактики і може мати важливе прогностичне значення для персоналізованого підходу до лікування.

Мета роботи — оцінити ефективність додавання лозартану до стандартної терапії у пацієнтів після перенесеного інфаркту міокарда з ІХС та полівазкулярним атеросклерозом у межах багатокомпонентної стратегії вторинної профілактики протягом 4-місячного курсу лікування.

Матеріали та методи

Проспективне відкрите порівняльне паралельне клінічне дослідження проведено в Комунальному некомерційному підприємстві «Київська міська клінічна лікарня № 12» у період із листопада 2023 р. до листопада 2024 р. При проведенні дослідження дотримувалися принципів Гельсінської декларації (Всесвітня медична асоціація, 2013) та вимог етичного комітету Національного

медичного університету імені О.О. Богомольця. Протокол дослідження був розглянутий та затверджений місцевим етичним комітетом. Письмова інформована згода отримана від усіх учасників дослідження.

У дослідження було залучено 59 пацієнтів із підтвердженим діагнозом ІМ. Усі пацієнти перебували в хронічній фазі захворювання (від 1 до 7 років після ІМ). Період спостереження становив 4 міс і передбачав два візити: первинне обстеження — у перші години після госпіталізації та по завершенні курсу терапії.

Пацієнтів розподілили на дві порівнянні за основними характеристиками групи: контрольна група отримувала стандартну терапію відповідно до чинних національних клінічних протоколів, пацієнти експериментальної групи — додатково лозартан у дозі 50 мг, яку індивідуально титрували.

Критерії залучення:

- вік \geq 60 років;
- стабільна ІХС (зокрема постінфарктний кардіосклероз);
- перенесений ІМ у період від 12 міс до 7 років до залучення в дослідження;
- підтвердження ІМ за даними виписки;
- генералізований атеросклероз (товщина інтима-медіа \geq 1,2 мм, наявність атеросклеротичних бляшок або стеноз \geq 30 % у 2 судинних басейнах або більше);
- хронічна серцева недостатність не вище II функціонального класу за NYHA (New York Heart Association Functional Classification);
- стабільний клінічний стан;
- можливість дотримання протоколу дослідження;
- підписана інформована згода.

Критерії вилучення:

- гостре порушення мозкового кровообігу;
- вроджені або набуті вади серця;
- кардіоміопатії;
- неішемічні ураження міокарда;
- фібриляція/тріпотіння передсердь, що персистує;
- серцева недостатність III–IV функціонального класу за NYHA;
- гематологічні захворювання, коагулопатії, анемія, тромбофілія;
- тяжка венозна недостатність;
- цукровий діабет 1 або 2 типу;
- недавні травми, хірургічні втручання або кровотечі;
- хронічні захворювання печінки з порушенням її функції;
- хронічна ниркова недостатність;
- активні інфекційні захворювання;
- зловживання психоактивними речовинами;

- імуносупресивна терапія протягом останніх 3 міс;
- вік < 60 років.

Дослідження проводили за чітко структурованим планом, що передбачав етап скринінгу пацієнтів на відповідність критеріям залучення/вилучення, рандомізацію з урахуванням клініко-демографічного балансу, первинне обстеження учасника (клінічна оцінка, ехокардіографія, доплерографія судин, холтерівський моніторинг, лабораторне визначення запальних, гемостатичних і ремодельовальних біомаркерів).

Протягом наступних 4 міс пацієнти отримували стандартну терапію (з лозартаном або без нього). Потім здійснювали повторну оцінку за аналогічним протоколом.

Інструментальні методи дослідження: доплерографію та ехокардіографічні дослідження проводили з використанням системи Hitachi Ltd, Aloka, Arietta S-70 (Японія). Методика відповідає рекомендаціям Society for Vascular Ultrasound (SVU) Professional Performance Guidelines [19]. Добове холтерівське монітування виконували на апараті SDM3 («ІКС-Техно», Україна) з використанням стандартизованих методів аналізу даних.

Лабораторні дослідження передбачали забір венозної крові одразу після госпіталізації та повторно через 4 міс. Отриману плазму центрифугували при 900 g протягом 40 хв і зберігали за температури -20°C . Концентрації TAFI, PAI-1, ММР-2, ММР-9, ІЛ-1 β та ФНП- α у плазмі визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням комерційних тест-систем виробництва Santa Cruz Biotechnology (США) відповідно до методики, описаної S. Audin [1]. Ліпідний профіль (загальний холестерин (ЗХС), ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), тригліцериди (ТГ)) оцінювали стандартним ензиматичним методом.

Статистичний аналіз проводили за допомогою стандартного програмного забезпечення SPSS версії 21.0 (SPSS, Inc., США) та GraphPad Prism версії 6.0 (GraphPad Software, Inc., США). Кількісні змінні представлені у вигляді середнього арифметичного значення та стандартного відхилення ($M \pm SD$). Для доведення гіпотези нормального розподілу використовували одновибірковий тест Колмогорова—Смирнова. Зміни результатів порівнювали за допомогою парного вибіркового t-тесту Стьюдента (внутрішньогруповий аналіз). Для виявлення будь-яких відмінностей між двома групами після втручання використовували коваріаційний аналіз (ANCOVA) з урахуванням вихідних показників і чинників, що впливають на

результат (міжгруповий аналіз). Статистично значущими вважали результати при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Середній вік пацієнтів становив ($74,6 \pm 6,4$) року в групі стандартної терапії та ($75,1 \pm 6,2$) року в групі лозартану. У загальній вибірці переважали чоловіки (53,3 %). Не виявлено клінічно чи статистично значущих відмінностей між групами за віком, співвідношенням статей, тривалістю післяінфарктного періоду, поширеністю артеріальної гіпертензії та вихідними показниками ліпідного профілю, що підтверджує порівнянність груп і коректність подальшого аналізу.

Протягом 4-місячного періоду спостереження в обох групах лікування відзначалася узгоджена позитивна динаміка ліпідного спектра, що підтверджує ефективність використаної стратегії вторинної профілактики. Рівень ЗХС знизився суттєво та майже однаково в обох групах: на 18,9 % у пацієнтів, які отримували стандартну терапію, та на 20,5 % у групі з додаванням лозартану, що свідчить про виразний гіполіпідемічний ефект (табл. 1, рис. 1). Також відзначено зменшення вмісту тригліцеридів на 23,6 і 18,6 % відповідно, що відображує поліпшення метаболічного контролю. Аналіз ліпопротеїнів виявив, що рівень ЛПВГ зріс на 23,1 % у групі стандартної терапії ($p = 0,185$), що узгоджується з потенційним підсиленням зворотного транспорту холестерину, тоді як у групі лозартану спостерігалася помірне зниження на 9,8 % ($p = 0,199$). Також зареєстровано зменшення вмісту ЛПНГ в обох групах, більш виразне при стандартній терапії (26,6 та 6,9 %, $p = 0,327$). Отримані результати свідчать про поліпшення ліпідного профілю, з домінуючим зниженням ЛПНГ у пацієнтів, які отримували стандартну терапію.

Для з'ясування того, чи сприяє додавання лозартану додатковій модуляції запального каскаду, було проаналізовано динаміку ключових прозапальних цитокінів (ФНП- α та ІЛ-1 β) в обох групах. Результати продемонстрували значуще зменшення рівнів цитокінів, що свідчить про пригнічення хронічного судинного запалення (табл. 2, рис. 2).

У групі стандартної терапії концентрація ФНП- α знизилася з ($6,97 \pm 0,39$) до ($5,23 \pm 0,41$) пг/мл, тоді як у пацієнтів, які отримували лозартан, — з ($6,92 \pm 0,41$) до ($4,62 \pm 0,47$) пг/мл. Додавання лозартану до стандартної терапії асоціювалося зі статистично значущо більшим зниженням рівня цього цитокіну ($p = 0,031$). Це свідчить про підсилений ефект комбінації, що можна пояснити блокадою АТ₁-рецепторів і зниженням активації NF- κ B, які відіграють ключову роль у регуляції синтезу ФНП- α .

Таблиця 1. Зміна ліпідограми під впливом лікування (M ± SD)

Показник	Група стандартного лікування (n = 29)	P ₁	Лозартан (n = 30)	P ₂	P ₃	P ₄
ЗХС, ммоль/л						
• Вихідний рівень	5,02 ± 1,25		4,82 ± 1,21		0,599	
• Після лікування	4,07 ± 0,84	< 0,001	3,83 ± 0,73	< 0,001		
• Середні зміни	-0,95 ± 0,95		-0,98 ± 0,92			0,913
ТГ, ммоль/л						
• Вихідний рівень	2,25 ± 0,91		2,1 ± 1,1		0,630	
• Після лікування	1,72 ± 0,47	< 0,001	1,71 ± 0,74	0,075		
• Середні зміни	-0,53 ± 0,63		-0,39 ± 0,92			0,571
ЛПВГ, ммоль/л						
• Вихідний рівень	1,08 ± 0,29		1,02 ± 0,52		0,170	
• Після лікування	1,33 ± 0,81	0,185	0,9 ± 0,39	0,199		
• Середні зміни	0,24 ± 0,8		0,12 ± 0,42			0,556
ЛПНГ, ммоль/л						
• Вихідний рівень	2,71 ± 1,02		2,9 ± 1,6		0,664	
• Після лікування	1,99 ± 1,43	0,035	2,7 ± 1,21	0,646		
• Середні зміни	-0,72 ± 1,42		-0,19 ± 0,95			0,327

Примітка. p₁, p₂ — різниця між групами стандартного лікування та лозартану до та після втручання (внутрішньогруповий аналіз); p₃ — відмінності між вихідними характеристиками груп стандартного лікування та лозартану; p₄ — різниця між групами протягом дослідження (міжгруповий аналіз ANCOVA). Значущість установлена при p < 0,05. Так само в табл. 2—4.

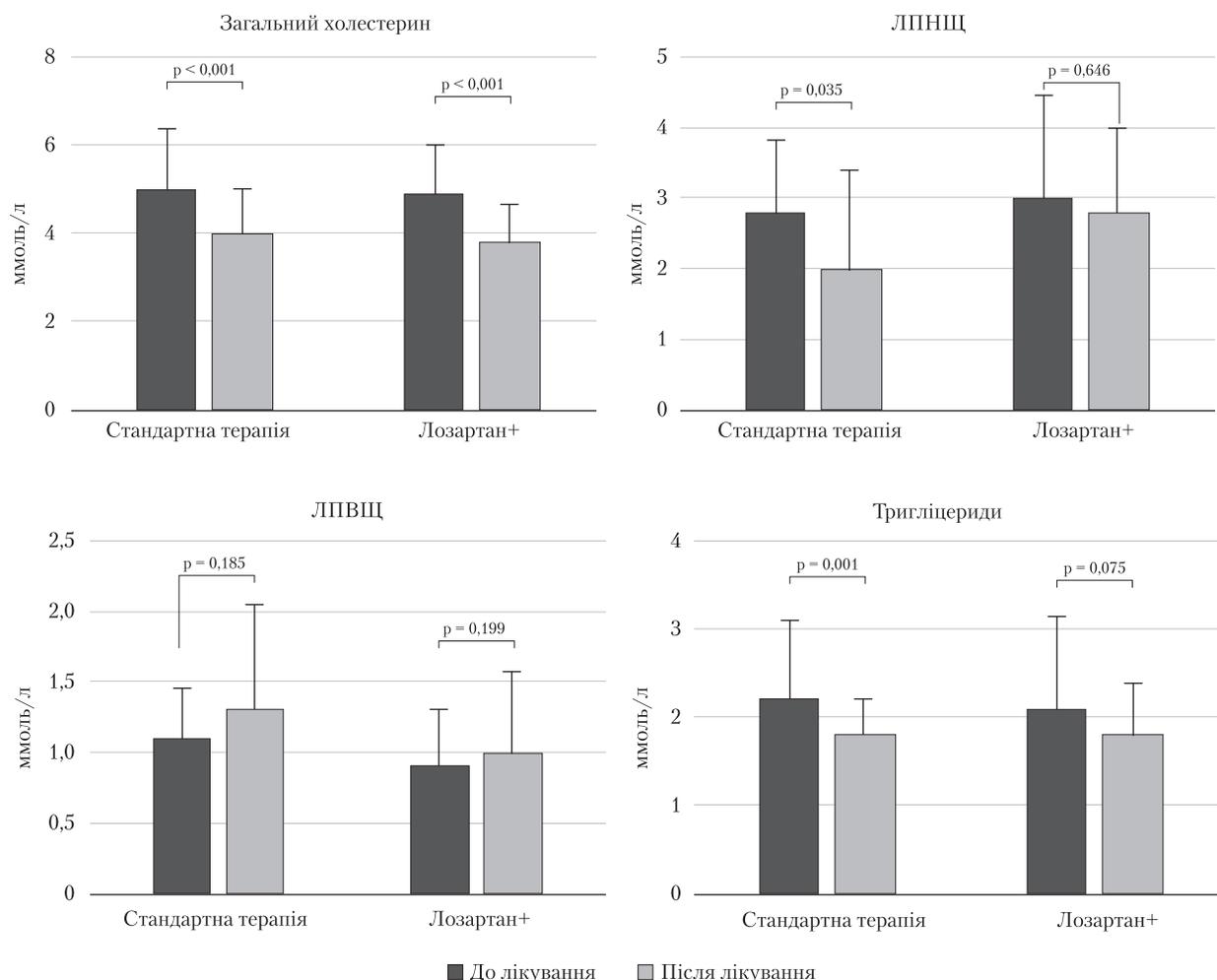


Рис. 1. Рівень показників ліпідного профілю до та після лікування

Таблиця 2. Динаміка вмісту прозапальних маркерів, пг/мл ($M \pm SD$)

Показники	Група стандартного лікування (n = 29)	p ₁	Лозартан (n = 30)	p ₂	p ₃	p ₄
ФНП-α						
• Вихідний рівень	6,97 ± 0,39		6,92 ± 0,41		0,722	
• Після лікування	5,23 ± 0,14	< 0,001	4,38 ± 0,87	< 0,001		
• Середні зміни	-1,74 ± 1,15		-2,54 ± 1,12			0,031
ІЛ-1β						
• Вихідний рівень	6,32 ± 0,48		6,21 ± 0,36		0,417	
• Після лікування	5,0 ± 1,07	< 0,001	4,27 ± 0,78	< 0,001		
• Середні зміни	-1,31 ± 1,18		-1,93 ± 0,95			0,077

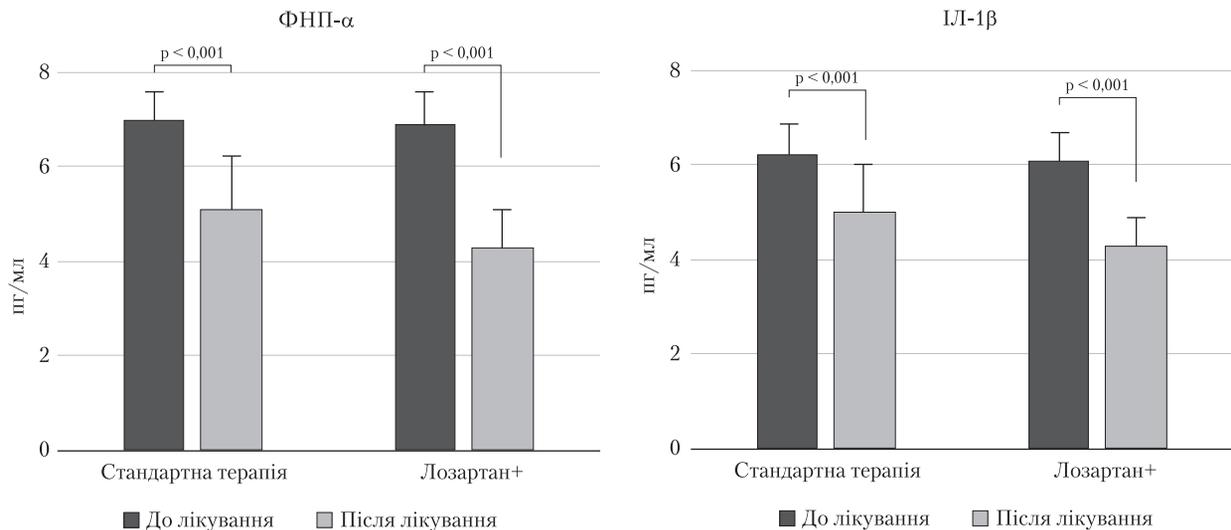


Рис. 2. Рівень прозапальних маркерів до та після лікування

Щодо ІЛ-1β виявлено аналогічну динаміку: у групі стандартної терапії його рівень зменшився з (6,32 ± 0,48) до (5,01 ± 0,57) пг/мл, тоді як у групі лозартану — з (6,28 ± 0,36) до (4,21 ± 0,55) пг/мл. Така різниця може свідчити про вплив лозартану на механізми активації інфламасоми та глибшу модуляцію прозапальної відповіді.

Варто уваги, що зниження рівня прозапальних маркерів відбувалося одночасно зі зменшенням вмісту атерогенних фракцій ліпідів, що підсилює концепцію єдиного патофізіологічного ланцюга «ліпідне навантаження — запальна активація — судинне ремоделювання».

Повна динаміка показників, що наведена у табл. 2 та візуалізована на рис. 2, чітко показує більш виражене зниження ФНП-α та ІЛ-1β у пацієнтів, які отримували лозартан у складі комбінованої терапії.

Також було досліджено, як лікування впливає на систему фібринолізу, адже саме дисбаланс у ній часто підтримує резидуальний тромбогенний ризик у пацієнтів після ІМ.

Установлено зростання вмісту TAFI в обох групах: із (2,75 ± 0,58) до (4,53 ± 0,61) мкг/мл

у групі стандартної терапії ($p < 0,001$) та з (3,05 ± 0,52) до (4,70 ± 0,38) мкг/мл у групі лозартану ($p < 0,001$). Це свідчить про відновлення антифібринолітичного резерву, що важливо для стабілізації системи гемостазу. Цікаво, що показники після лікування були дещо вищими в пацієнтів, які отримували лозартан, що можна розцінювати як потенційну перевагу комбінованої терапії, навіть якщо статистично відмінності не досягли рівня значущості в міжгруповому аналізі ($p = 0,582$). Концентрація PAI-1 закономірно зменшувалася в обох групах: з (5,33 ± 0,46) до (3,24 ± 0,53) нг/мл ($p < 0,001$) у групі стандартної терапії та з (5,30 ± 0,49) до (3,41 ± 0,71) нг/мл ($p < 0,001$) у групі лозартану. Проте, як і у випадку TAFI, зміни цього показника в міжгруповому аналізі були статистично незначущі ($p = 0,454$). Така динаміка вказує на зниження протромботичного потенціалу та фізіологічнішу роботу фібринолітичної системи (рис. 3).

Загалом отримані результати демонструють, що обидві стратегії лікування ефективно коригують дисбаланс фібринолізу, а додавання лозартану формує тенденцію до повнішого відновлен-

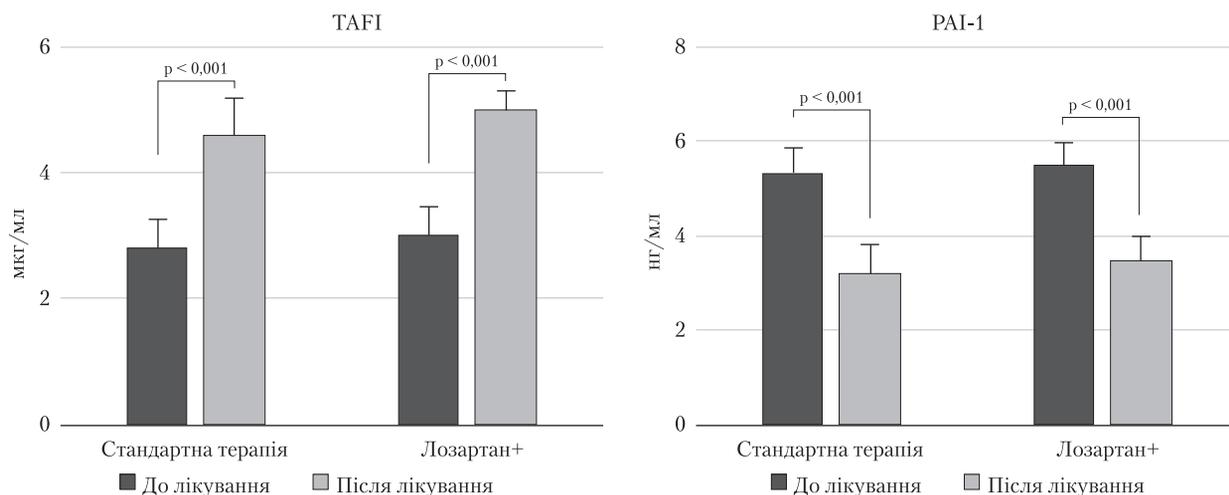


Рис. 3. Рівень TAFI та PAI-1 до та після лікування

Таблиця 3. Динаміка вмісту маркерів активації протеолітичного каскаду (M ± SD)

Показник	Група стандартного лікування (n = 29)	p ₁	Лозартан (n = 30)	p ₂	p ₃	p ₄
TAFI, мкг/мл						
• Вихідний рівень	2,75 ± 0,58	< 0,001	3,05 ± 0,52	< 0,001	0,104	
• Після лікування	4,53 ± 0,61		4,7 ± 0,38			
• Середні зміни	1,77 ± 0,85		1,65 ± 0,57			0,582
PAI-1, нг/мл						
• Вихідний рівень	5,33 ± 0,46	< 0,001	5,3 ± 0,49	< 0,001	0,922	
• Після лікування	3,24 ± 0,53		3,41 ± 0,7			
• Середні зміни	-2,08 ± 0,61		-1,9 ± 0,93			0,454

ня цього механізму. Синхронна нормалізація вмісту TAFI та зниження рівня PAI-1 може мати довгострокове клінічне значення, зокрема щодо профілактики повторних тромботичних подій (табл. 3).

У пацієнтів, які отримували лише стандартну терапію, рівень ММП-2 знижувався незначно ($p = 0,354$). У групі комбінованої терапії з додаванням лозартану також спостерігалася тенденція до зменшення вмісту цього маркера ($p = 0,099$), але міжгрупові відмінності не були статистично значущими. Такий результат узгоджується з відомими даними про повільніший характер змін рівня ММП-2, що бере участь у ремоделюванні інтими й медії та зазвичай потребує тривалішого періоду спостереження для фіксації клінічно значущих зрушень.

Щодо рівня ММП-9 виявлено статистично значуще зниження в обох групах ($p < 0,001$ для внутрішньогрупового аналізу), причому в пацієнтів, які отримували лозартан, воно було виразнішим. Міжгруповий аналіз із використанням ANCOVA підтвердив статистично значущу різницю на користь комбінованої терапії ($p = 0,030$). Більш різке зниження рівня ММП-9 у групі

лозартану (рис. 4) свідчить про виразний вплив РААС-блокади на зменшення протеолітичної активності.

Таким чином, з усіх досліджуваних маркерів протеолітичної активності найінформативнішим була ММП-9, зниження рівня якої може відображувати зменшення деградації позаклітинного матриксу й потенційну стабілізацію атеросклеротичних бляшок. Тенденція до зниження ММП-2, попри відсутність статистичної значущості, вказує на можливий позитивний вплив комбінованої терапії на тривалі процеси ремоделювання судинної стінки. Отримані результати свідчать про те, що додавання лозартану до стандартного лікування може сприяти зниженню протеолітичного навантаження, уповільненню прогресування атеросклерозу та зменшенню ризику дестабілізації бляшок у пацієнтів після ІМ (табл. 4).

Отримані результати свідчать про узгоджені зміни відразу кількох ключових патофізіологічних ланок у стабільних пацієнтів із ІХС, генералізованим атеросклерозом та перенесеним понад 12 міс тому ІМ. Відзначено значуще поліпшення ліпідного профілю, зменшення концентрацій прозапальних цитокінів, нормалізацію системи

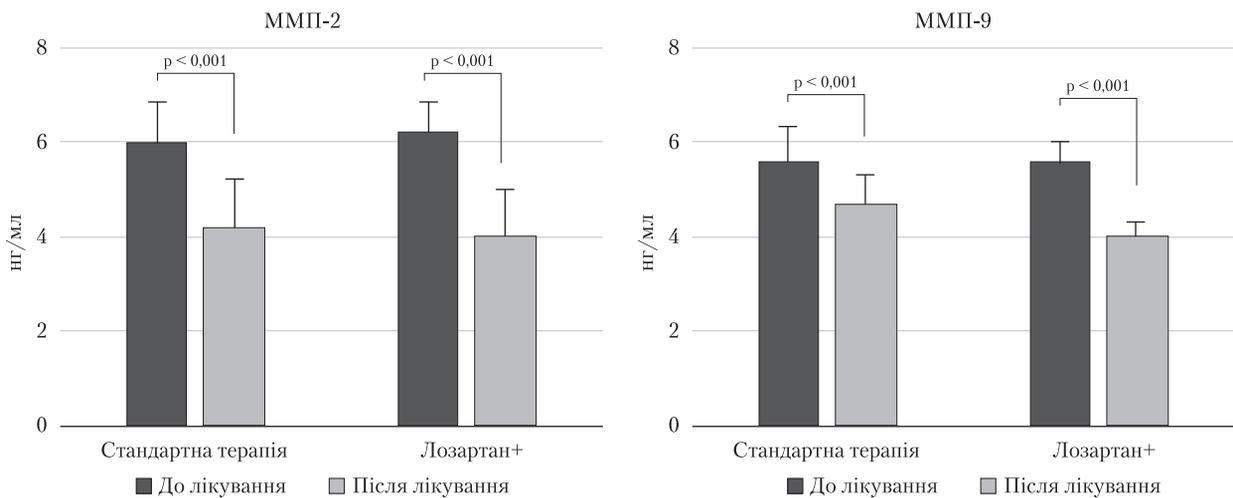


Рис. 4. Рівень ММП-2 та ММП-9 до та після лікування

Таблиця 4. Динаміка вмісту матриксних металопротеїназ, нг/мл ($M \pm SD$)

Показник	Група стандартного лікування (n = 29)	p ₁	Лозартан (n = 30)	p ₂	p ₃	p ₄
ММП-2						
• Вихідний рівень	6,06 ± 0,72	< 0,001	6,24 ± 0,46	< 0,001	0,354	
• Після лікування	4,44 ± 0,77		4,13 ± 0,83			
• Середні зміни	-1,62 ± 0,77		-2,1 ± 1,01			0,099
ММП-9						
• Вихідний рівень	5,66 ± 0,76	< 0,001	5,65 ± 0,39	< 0,001	0,990	
• Після лікування	4,69 ± 0,54		4,12 ± 0,44			
• Середні зміни	-0,96 ± 0,88		-1,53 ± 0,70			0,030

фібринолізу та зниження рівня маркерів протеолітичної активності. Усі ці зміни вказують на зменшення залишкового ризику за межами ліпідного контролю, що є основною проблемою сучасної вторинної профілактики.

Поліпшення ліпідного профілю (зниження рівня ЗХС, ЛПНЩ і ТГ та збільшення вмісту ЛПВЩ) створює сприятливе метаболічне тло, що знижує стимуляцію ендотелію та макрофагів окисдованими ліпопротеїнами, зменшуючи активацію прозапальних каскадів. Відзначено статистично значуще зниження рівнів ФНП- α та ІЛ-1 β , більш виразне при додаванні лозартану, що узгоджується з механізмом блокади АТ1-рецепторів. Ангіотензин ІІ, активуючи АТ1-рецептори, стимулює продукцію прозапальних цитокінів через NF- κ B і ROS-залежні шляхи. Інгібування цього процесу лозартаном пригнічує транскрипцію ФНП- α та ІЛ-1 β і модифікує прозапальне мікросередовище. Цей ефект підтверджений у клінічних й експериментальних роботах, зокрема в дослідженні В. Schieffer та співавт. [17], де продемонстровано, що блокада АТ1-рецепторів знижує вміст ММП-9 і прозапальних

цитокінів у пацієнтів з ішемічною дисфункцією міокарда.

Показовими також є зміни в системі фібринолізу. Установлено значуще зростання вмісту ТАІІ та зниження рівня РАІ-1, що відображує відновлення рівноваги між профібринолітичними та антифібринолітичними механізмами. Відомо, що висока концентрація РАІ-1 асоціюється з підвищеним ризиком повторних подій після ІМ, тому її зниження можна розглядати як зменшення тромбогенного потенціалу. Підвищення вмісту ТАІІ у поєднанні зі зменшенням рівня РАІ-1, імовірно, відображує регуляцію фібринолізу в бік фізіологічного рівня, а не патологічну антифібринолітичну активацію, що відповідає даним сучасних досліджень у пацієнтів із хронічною ІХС [14]. Вартий уваги той факт, що саме лозартан продемонстрував виразнішу тенденцію до відновлення цього балансу порівняно з іншими блокаторами АТ1-рецепторів. Лозартан утворює активний метаболіт EXP3174, який має високу афінність до АТ1-рецепторів і триваліший біологічний ефект [2, 21]. Крім того, він є єдиним блокатором рецепторів ангіотензину ІІ (БРА) з доведеним

урикозуричним ефектом, який асоціюється зі зменшенням оксидативного стресу й прозапальної активації, що додатково пом'якшує вплив ангіотензину II на судини. Ці фармакодинамічні особливості можуть пояснювати дещо глибшу модуляцію фібринолітичних показників і прозапальних маркерів саме при застосуванні лозартану, а не інших БРА, що підтверджено в порівняльних клінічних спостереженнях.

Найпоказовішими в нашому дослідженні є дані щодо ММП-9 та ММП-2, оскільки вони відображують ключові процеси ремоделювання судинної стінки та залишкового запального ризику. Дедалі частіше ММП-9 (gelatinase B) розглядають як центральний маркер активного запалення й вразливості атеросклеротичної бляшки. Її підвищений рівень у плазмі асоціюється з прогресуванням «несприятливих» (adverse) бляшок і резидуальною запальною активністю в стабільних пацієнтів з ІХС [4]. Узагальнення клінічних даних підтверджує, що ММП-9 є незалежним предиктором повторних подій і може розглядатись як сурогатний маркер активного атеросклеротичного процесу [3]. Підтвердження каузальної ролі ММП-9 надали сучасні генетичні підходи: менделівська рандомізація показала, що підвищений рівень циркулюючої ММП-9 має прямий причинний зв'язок із розвитком коронарного атеросклерозу [9]. Сучасні просторові транскриптомні підходи доповнили цю картину: ММП-9 експресується в «гарячих зонах» запалення бляшки, зокрема в плечових ділянках, що корелює з нестабільністю і ризиком розриву [5, 6]. Клінічні спостереження показали, що підвищення вмісту ММП-9 як у плазмі, так і локально в бляшках асоціюється з наявністю симптоматичних уражень та майбутніми подіями [15, 18]. Таким чином, накопичені дані свідчать про те, що ММП-9 може бути не лише біомаркером запалення, а й потенційною терапевтичною мішенню.

На відміну від ММП-9 ММП-2 (gelatinase A) має «повільнішу» динаміку. Вона задіяна в процесах ремоделювання інтими й медії та перебуває міокарда після ішемічного ушкодження. Залежно від контексту підвищення рівня ММП-2 може мати як негативне прогностичне значення (підсилення ремоделювання та прогресування атеросклерозу), так і бути частиною адаптивної репарації, спрямованої на відновлення тканини [16]. Тому в стабільних пацієнтів після ІМ плазмовий рівень ММП-2 змінюється поступово. Це пояснює, чому в нашій когорті виявлено виразне зниження вмісту ММП-9 і лише тенденцію до зменшення для ММП-2.

Механістично такі результати узгоджуються з біологією ангіотензину II—AT1—NF-κB-каскаду.

Ангіотензину II активує AT1-рецептор, стимулює NF-κB-залежну транскрипцію ММП-9, підсилює NADPH-оксидазозалежний оксидативний стрес і збільшує продукцію реактивних форм кисню (ROS), що сприяє секреції ММП-9 макрофагами та нейтрофілами [8]. Блокада AT1-рецептора лозартаном гальмує ці сигнальні шляхи, знижуючи транскрипцію ММП-9 і нормалізуючи рівень оксидативного стресу. Активний метаболіт лозартану EXP3179 специфічно інгібує протеїнкіназу C (PKC)-залежну активацію NADPH-оксидази та пригнічує секрецію ММП-9 у фагоцитарних клітинах, створюючи прямий зв'язок між антиоксидантним ефектом і зменшенням протеолітичної агресії [8].

Таким чином, зниження ММП-9 у нашій когорті є не лише логічним із погляду біології, а й клінічно значущим, оскільки може бути сурогатним маркером стабілізації бляшки та зниження ризику повторних подій. Водночас тенденцію до зміни вмісту ММП-2 можна розглядати як відображення повільних структурних процесів, для об'єктивізації яких слід використовувати довші періоди спостереження.

Сумарна відповідь, яку ми спостерігаємо, — поліпшення ліпідного профілю, зниження рівня прозапальних цитокінів, пригнічення ММП-9 (з наміченою динамікою ММП-2) та відновлення фібринолітичного балансу чинить багаторівневу протективну дію на судинну стінку й потенційно знижує залишковий ризик у постінфарктних пацієнтів.

Отримані дані слід інтерпретувати з урахуванням певних обмежень: обмежений розмір вибірки, короткий (4-місячний) період спостереження, відсутність візуалізаційних показників стабілізації бляшок і даних про тканинні інгібітори ММП (TIMP). Проте вони відкривають перспективу для подальших досліджень — багатопланових рандомізованих контрольованих досліджень із довшим наглядом, візуалізацією судинної стінки, оцінкою активності ММП/TIMP і стратифікацією пацієнтів за вихідним рівнем запалення.

Висновки

У стабільній постінфарктній когорті додавання лозартану до стандартної терапії супроводжується системною багаторівневою модуляцією патофізіологічних каскадів, що визначають залишковий ризик. Зниження рівнів ФНП-α та ІЛ-1β ($p < 0,001$) вказує на гальмування NF-κB-опосередкованої активації та зменшення ендотеліальної дисфункції, що відображує зниження прозапального тла. Виразне зменшення вмісту ММП-9 ($p < 0,001$) і тенденція до зниження рівня ММП-2

($p = 0,09$) свідчать про зменшення протеолітичного тиску на позаклітинний матрикс та можуть бути маркером стабілізації фіброзної капсули атеросклеротичних бляшок. Паралельне зниження рівня PAI-1 ($p < 0,05$) і підвищення вмісту TAFI ($p < 0,05$) узгоджується з нормалізацією фібринолітичного балансу та потенційним зменшенням тромботичної готовності судинного русла. Сукупність цих змін відображує інтегрований ефект комбінованої терапії: поліпшення ліпідного профілю, пригнічення запальної активації, коригування протеолітичних і фібринолітичних процесів. Таку відповідь можна розглядати як сурогатну ознаку стабілізації судинної стінки та зниження ризику повторних кардіocerebroваскулярних подій. Ефект лозартану доповнює плейотропні властивості статинів, підтверджуючи доцільність багатокомпонентних стратегій вторинної профілактики у цієї категорії пацієнтів.

Отримані нами результати узгоджуються з клінічними та експериментальними даними про

роль РААС-модуляції в корекції запальних та протеолітичних каскадів і розширюють їх, оскільки отримані в стабільній когорті пацієнтів після ІМ.

Незважаючи на обмеження, зокрема відносно невелику вибірку та відсутність візуалізаційних кінцевих точок, отримані дані можуть слугувати підґрунтям для майбутніх багатоцентрових досліджень із довшим періодом спостереження та розширеним набором біомаркерів, зокрема з оцінкою співвідношення MMP-9/TIMP-1, та інструментальними методами оцінки стабільності атеросклеротичних бляшок.

Перспективи подальших досліджень: проведення тривалих клінічних досліджень для підсилення доказової бази ефективності лозартану, визначення оптимальних схем лікування, розширення панелі біомаркерів та розробки комбінованих терапевтичних підходів для підвищення ефективності вторинної профілактики кардіocerebroваскулярних та цереброваскулярних подій.

Фінансування. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри.

Етичні аспекти. Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації (Всесвітня медична асоціація, 2013) та з дотриманням вимог Комісії з питань етики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Протокол дослідження було розглянуто та схвалено локальним комітетом з питань етики. Письмова інформована згода була отримана від усіх учасників до їхнього включення в дослідження.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: усі автори здійснили суттєвий внесок у формування концепції та дизайну дослідження, виконали аналіз літератури, інтерпретацію отриманих даних та підготовку рукопису. Усі автори провели критичне наукове рецензування тексту з огляду на його змістовну значущість та надали остаточне схвалення версії, поданої до публікації.

Список літератури

- Aydin S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides*. 2015 Oct;72:4-15. doi: 10.1016/j.peptides.2015.04.012. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25908411.
- Bradstreet DC, Berman RS, Jallard N, Saenz A, Weidler DJ. Pharmacodynamic activity of intravenous E-3174, an angiotensin II antagonist, in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1994 Dec;7(12):1035-40. doi: 10.1093/ajh/7.12.1035. PMID: 7702795.
- Bräuninger H, Krüger S, Bacmeister L, et al. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease and myocardial infarction. *Basic Res Cardiol*. 2023 May 9;118(1):18. doi: 10.1007/s00395-023-00987-2. PMID: 37160529.
- Caselli C, Di Giorgi N, Ragusa R, et al. Association of MMP9 with adverse features of plaque progression and residual inflammatory risk in patients with chronic coronary syndrome (CCS). *Vascul Pharmacol*. 2022 Oct;146:107098. doi: 10.1016/j.vph.2022.107098. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36100166.
- Chen R, Zhang H, Tang B, et al. Macrophages in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 May 31;9(1):130. doi: 10.1038/s41392-024-01840-1. PMID: 38816371; PMID: PMC11139930.
- Cole JE, Monaco C. Spatial transcriptomics: a new frontier in atherosclerosis research? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2024 Nov;44(11):2291-3. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.321652. Epub 2024 Oct 23. PMID: 39441914.
- Del Monte-Nieto G, Fischer JW, Gorski DJ, Harvey RP, Kovacic JC. Basic biology of extracellular matrix in the cardiovascular system. Part 1/4: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 5;75(17):2169-88. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.024. PMID: 32354384; PMID: PMC7324287.
- Fortuño A, Bidegain J, Robador PA, et al. Losartan metabolite EXP3179 blocks NADPH oxidase-mediated superoxide production by inhibiting protein kinase C: potential clinical implications in hypertension. *Hypertension*. 2009 Oct;54(4):744-50. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129353. Epub 2009 Aug 17. Erratum in: *Hypertension*. 2010 Jul;56(1):e17. PMID: 19687351.
- Giannarelli C. Single-point vulnerabilities in atherosclerotic plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Jun 13;81(23):2228-30. doi: 10.1016/j.jacc.2023.05.001. PMID: 37286251.
- Guo YS, Wu ZG, Yang JK, Chen XJ. Impact of losartan and angiotensin II on the expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in rat vascular smooth muscle cells. *Mol Med Rep*. 2015 Mar;11(3):1587-94. doi: 10.3892/mmr.2014.2952. Epub 2014 Nov 14. PMID: 25405958; PMID: PMC4270314.
- He W, Chen P, Chen Q, Cai Z, Zhang P. Cytokine storm: behind the scenes of the collateral circulation after acute myocardial infarction. *Inflamm Res*. 2022 Nov;71(10-11):1143-58. doi: 10.1007/s00011-022-01611-0. Epub 2022 Jul 25. PMID: 35876879; PMID: PMC9309601.
- Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Fail*. 2021 Feb;8(1):222-37. doi: 10.1002/ehf2.13144. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33319509; PMID: PMC7835562.
- Liang C, Wu ZG, Ding J, et al. Losartan inhibited expression of matrix metalloproteinases in rat atherosclerotic lesions and angiotensin II-stimulated macrophages. *Acta Pharmacol Sin*. 2004 Nov;25(11):1426-32. PMID: 15525463.
- Marinšek M, Sinkovič A. Ramipril and losartan exert a similar long-term effect upon markers of heart failure, endogenous fibrinolysis, and platelet aggregation in survivors of ST-elevation myocardial infarction: a single centre randomized trial. *Biomed Res Int*. 2016;2016:9040457. doi: 10.1155/2016/9040457. Epub 2016 Mar 15. PMID: 27064499; PMID: PMC4811062.
- Nishiguchi T, Tanaka A, Taruya A, et al. Local matrix

- metalloproteinase 9 level determines early clinical presentation of ST-segment-elevation myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016 Dec;36(12):2460-7. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308099. Epub 2016 Sep 29. PMID: 27687605.
16. Samah N, Ugusman A, Hamid AA, Sulaiman N, Aminuddin A. Role of matrix metalloproteinase-2 in the development of atherosclerosis among patients with coronary artery disease. *Mediators Inflamm.* 2023 Jul 7;2023:9715114. doi: 10.1155/2023/9715114. PMID: 37457745.
 17. Schieffer B, Bunte C, Witte J, et al. Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jul 21;44(2):362-8. doi: 10.1016/j.jacc.2004.03.065. PMID: 15261932.
 18. Sundström J, Evans JC, Benjamin EJ, et al. Relations of plasma matrix metalloproteinase-9 to clinical cardiovascular risk factors and echocardiographic left ventricular measures: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004 Jun 15;109(23):2850-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000129318.79570.84. Epub 2004 Jun 1. PMID: 15173025.
 19. SVU Professional Performance Guidelines – Society for Vascular Ultrasound [Internet]. [cited 2025 Aug 25]. Available from: https://www.svu.org/practice-resources/professional-performance-guidelines/?utm_source.
 20. Taherkhani S, Sheibani M, Mohammadkhanizadeh A, et al. Metalloproteinases (MMPs) in hypertensive disorders: role, function, pharmacology, and potential strategies to mitigate pathophysiological changes. *Front Pharmacol.* 2025 May 26;16:1559288. doi: 10.3389/fphar.2025.1559288. PMID: 40492135; PMCID: PMC12146787.
 21. Wani TU, Mir KB, Raina A, et al. Simultaneous quantification of losartan potassium and its active metabolite, EXP3174, in rabbit plasma by validated HPLC-PDA. *Biomed Chromatogr.* 2023 Aug;37(8):e5645. doi: 10.1002/bmc.5645. Epub 2023 Apr 22.

V.-S.M. Halich, N.M. Kobyljak

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Systemic Modulation of Inflammation and Vascular Remodelling in a Stable Post-Infarction Cohort under the Influence of Losartan

Objective – to assess the effectiveness of adding losartan to standard therapy in patients after myocardial infarction with ischaemic heart disease (IHD) and polyvascular atherosclerosis as part of a multi-component secondary prevention strategy over a 4-month treatment course.

Materials and methods. A prospective controlled study enrolled 59 patients, divided into two groups: (1) standard therapy (antiplatelet agents, statins, antihypertensive drugs and risk factor management); (2) standard therapy plus losartan. All participants underwent assessment of lipid profile, matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9), interleukin-1 β (IL-1 β), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and tumour necrosis factor- α (TNF- α) at baseline and after a 4-month course of therapy.

Results and discussion. The addition of losartan to standard therapy in stable post-infarction patients is accompanied by multilevel modulation of inflammatory, proteolytic and fibrinolytic cascades, forming a phenotype of reduced residual vulnerability of the vascular wall. A significant decrease in TNF- α ($p < 0.001$), IL-1 β ($p < 0.001$) and MMP-9 levels ($p < 0.001$) was observed, indicating pronounced suppression of pro-inflammatory and proteolytic activity. MMP-2 demonstrated only a trend ($p = 0.09$), which is consistent with its slower remodelling properties. PAI-1 levels decreased ($p < 0.05$), whereas TAFI significantly increased ($p < 0.05$), together reflecting normalisation of the fibrinolytic balance. The totality of these changes underscores the potential of RAAS modulation as a key element of a personalised strategy for secondary prevention of cardiocerebrovascular events.

Conclusions. The addition of losartan to standard therapy provides multilevel correction of inflammatory, proteolytic, and fibrinolytic mechanisms, promotes stabilisation of atherosclerotic plaques and forms a phenotype of reduced residual vascular vulnerability, which potentially decreases the risk of recurrent cardiocerebrovascular events.

Keywords: ischaemic heart disease, polyvascular atherosclerosis, myocardial infarction, losartan, secondary prevention, MMP-2, MMP-9, IL-1 β , PAI-1, TAFI, TNF- α .

Контактна інформація / Corresponding author

Галіч Вікторія-Світлана Миколаївна, асист. кафедри внутрішньої медицини № 4
<https://orcid.org/0009-0006-6242-4097>
 Scopus ID: 59168312500
 E-mail: hvika00@gmail.com

Стаття надійшла до редакції / Received 04.08.2025.
 Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 18.09.2025.
 Стаття опублікована / Published 30.10.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Галіч В-СМ, Кобыляк НМ. Системна модуляція запалення та судинного ремоделювання у стабільній постінфарктній когорті під впливом лозартану. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2025;4:51-60. doi: 10.30978/TB2025-4-51.
- Halich V-SM, Kobyljak NM. [Systemic Modulation of Inflammation and Vascular Remodelling in a Stable Post-Infarction Cohort under the Influence of Losartan]. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine).* 2025;4:51-60. <http://doi.org/10.30978/TB2025-4-51>. Ukrainian.