

УДК 616.124.3-007.6-002.2 + 616-007.26-616.123-616.124 + 616-08-039.73

Вплив інгібіторів ангіотензинперетворюючого фермента та блокаторів рецепторів ангіотензину-II на стан ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічне легеневе серце

В.Н. Середюк

Івано-Франківський національний медичний університет

Ключові слова: хронічне легеневе серце (ХЛС), інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину-II (БРА-II), ендотелін-1 (ЕТ-1), відношення шансів (OR), абсолютний та відносний ризик (ARR, RRR).

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

В разі тривалої дії на ендотелій пошкоджувальних чинників (гіпоксії, гіперкапнії) у хворих на хронічне легеневе серце поступово змінюються реакції ендотелію з розвитком вазоконстрикції та проліферації, чим створюються умови для ремоделювання судин малого кола кровообігу [4]. Є достатня доказова база того, що наявність і вираженість ендотеліальної дисфункції є встановленим маркером несприятливого прогнозу серцево-судинних захворювань [1, 2, 3]. Значно менше вивчена ця проблема при хронічному легеневому серці. Також остаточно не з'ясованим є питання корекції ендотеліальної дисфункції за допомогою іАПФ та БРА II у хворих на компенсоване і декомпенсоване ХЛС в умовах одно- або двохкомпонентної блокади РААС за наявності ХСН I – II А, II Б стадії. (НК I-III).

Мета роботи

-дослідити динаміку ендотеліну-1 (ЕТ-1) у хворих на ХЛС з різними варіантами перебігу під впливом іАПФ еналаприлу (Е) та БРА-II кандесартану (К). Для досягнення поставленої мети сформульовані завдання: з'ясувати відношення шансів несприятливого/сприятливого прогнозу (Odds Ratio - OR), оцінити критерій незалежності хі-квадрат (χ^2) Пірсона, вивчити динаміку абсолютного (AAR) та відносного (RRR) ризику, показника числа хворих, яких необхідно пролікувати для запобігання одного несприятливого результату (NNT) і розробити рекомендації щодо оптимізації лікування хворих на ХЛС.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 282 хворих на ХЛС. В тому числі – 214 (75,9%) чоловіків та 68 (24,1%) жінок. Середній вік чоловіків – (59,2±10,8) років, жінок –(63,7±4,5) років. Діагноз ХЛС встановлювали за критеріями, наведеними у відповідних протоколах МОЗ України щодо надання медичної допомоги хворим на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) № 128 від 19 березня 2007 р. та № 433 від 03.07.2006 р. та у міжнародному керівництві Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COLD) [5]. За стадією ХСН [згідно рекомендацій Асоціації кардіологів України (2009) та протоколу надання медичної допомоги хворим із хронічною серцевою недостатністю МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р.] і недостатності кровообігу [згідно класифікації III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України (2003) та наказу МОЗ України №499 від 28.10.03 р.] всі хворі були розподілені на наступні групи: I – 55 хворих на компенсоване ХЛС, II – 69 хворих на декомпенсоване ХЛС з ХСН I стадії (НК I); III – 74 хворих на декомпенсоване ХЛС з хсн II а стадії (НК II) та IV – 84 хворих на декомпенсоване ХЛС з хсн II б стадії (НК III).

Основну групу склали 147 хворих на ХЛС. Вони були поділені на підгрупи: 1 – 29 хворих з компенсованим ХЛС, лікованих за схемою базова терапія + кандесартан (БТ+К); 2 – 36 хворих з декомпенованим ХЛС і ХСН І стадії, які крім базової терапії отримували кандесартан (БТ+К); 3 підгрупа – 39 хворих з декомпенованим ХЛС і хсн ІІ а стадії, в яких на тлі базової терапії застосовували іАПФ еналаприл та БРА-ІІ кандесартан (БТ+Е+К); 4 підгрупу склали 43 хворих з декомпенованим ХЛС і хсн ІІ б стадії, що отримували базову терапію та іАПФ еналаприл і БРА-ІІ кандесартан (БТ+Е+К). Отримані результати порівнювали з такими у контрольній групі із 135 пацієнтів, яка була розподілена на підгрупи: 1 – 26 хворих з компенсованим ХЛС, що отримували лише базову терапію (БТ); 2 – 33 хворих з декомпенованим ХЛС і хронічною серцевою недостатністю (ХСН) І стадії, лікованих базовою терапією (БТ); 3 підгрупу склали 35 хворих з декомпенованим ХЛС і хсн ІІ а стадії, в яких на тлі базової терапії застосовували іАПФ еналаприл (БТ+Е); до 4 підгрупи включено 41 пацієнта з декомпенованим ХЛС і хсн ІІ б стадії і призначено базову терапію та іАПФ еналаприл (БТ+Е).

Досліджувані препарати іАПФ еналаприл (Енап, “КРКА”, Словенія) та БРА-ІІ кандесартан (кандесар, “RANBAXY”, Індія-США-Канада) призначали методом титрування, відповідно від 2,5 до 10 мг/добу та від 4 до 32 мг/добу, оптимізувавши підбір дози індивідуально для кожного пацієнта під контролем гемодинамічних показників.

Групу референтного показника ET-1 склали 27 здорових осіб, віком (28,4±2,9) років. Методом імуноферментного аналізу визначали концентрацію у крові ендотеліну-1 (ET-1, пг/мл) за допомогою діагностичного набору компанії “Peninsula Laboratories” (США) до і через 6 місяців лікування.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням персонального комп’ютера і пакетів програм Statistica for Windows v 8.0 (“Stat Soft”, США).

Обчислювали відношення шансів несприятливого/сприятливого прогнозу (Odds Ratio - OR), критерій незалежності хі-квадрат (χ^2) Пірсона, редуцію абсолютного (ARR) та відносного ризику (RRR) несприятливих наслідків лікування та число пацієнтів, яких необхідно лікувати для запобігання 1 несприятливого наслідку (NNT). Для кожного із заданих показників встановлювали 95% індекс конфіденційності – 95% CI.

Результати і обговорення

Насамперед з’ясовано, що рівень гіперендотелінемії суттєво зростає при трансформації компенсованого ХЛС в декомпеноване, а також з розвитком ХСН, досягаючи найвищого значення при декомпенованому ХЛС з хсн ІІ б стадії. Так, на початковому етапі компенсованого ХЛС спостерігалось зростання вмісту у крові ET-1 до (2,07±0,31) пг/мл проти (1,18±0,23) пг/мл у контрольній групі ($p < 0,05$). Натомість, при декомпенсації ХЛС з ХСН І стадії (НК І) та ІІ а стадії (НК ІІ) рівень ET-1 підвищувався більш суттєво відповідно – у 3,9 та 4,6 рази і досягав (4,62±0,25) пг/мл та (5,47±0,36) пг/мл відносно контрольного значення (1,18±0,23) пг/мл ($p < 0,05$). У випадку ж важкої декомпенсації ХЛС із розвитком хсн ІІ б стадії (НК ІІІ) концентрація у крові ET-1 зростала найбільше – понад 6 разів і складала (7,43±0,52) пг/мл проти референтного показника (1,18±0,23) пг/мл ($p < 0,05$). Це підтверджує патогенетичну роль ендотеліальної дисфункції в розвитку і перебігу ХЛС.

При аналізі відношення шансів несприятливого/сприятливого прогнозу встановлено, що лікування за схемою БТ+К ефективно при компенсованому ХЛС (OR = 0,13; 95% CI 0,02-1,09; χ^2 – 3,90; $p = 0,048$) і декомпенованому ХЛС з ХСН І стадії (OR = 0,17; 95% CI 0,02-1,23; χ^2 – 3,33; $p = 0,067$). При декомпенованому ХЛС з хсн ІІ а стадії хороший клінічний ефект відмічався при використанні комплексу БТ+Е+К (OR = 0,12; 95% CI 0,02-0,74; χ^2 – 6,07; $p = 0,014$). В той же час, при декомпенованому ХЛС з хсн ІІ б стадії даний лікувальний комплекс (БТ+Е+К) виявився менш ефективним, ніж у хворих з хсн ІІ а стадії (OR = 0,56; 95% CI 0,09-3,52; χ^2 – 0,38; $p = 0,536$).

У хворих з компенсованим ХЛС, яких лікували за схемою БТ+К редуція абсолютного ризику (ARR – absolute risk reduction) склали 0,44 (при 95% CI 0,037-0,848). За наявності незначно вираженої ХСН І стадії лікування БРА-ІІ кандесартаном на тлі базової терапії також було ефективним (ARR = 0,40 при 95% CI 0,008-0,792). Таким же достовірним було зниження ARR у хворих з декомпенованим ХЛС і хсн ІІ а стадії, однак при цьому необхідною була двохкомпонентна блокада РААС за схемою БТ+Е+К (ARR = 0,45 при 95% CI 0,152-0,758). У випадку наявності хсн ІІ б стадії тенденція позитивної динаміки утримувалась. Лікування іАПФ еналаприлом з БРА-ІІ кандесартаном на тлі базової терапії суттєво зменшувало абсолютний ризик несприятливого наслідку (ARR = 0,12 при 95% CI 0,274-0,529).

Редуція відносного ризику (RRR – relative risk reduction) повторювала динаміку показника ARR при застосуванні у хворих на декомпеноване ХЛС з хсн ІІ а стадії фармакотерапевтичного комплексу БТ+Е+К (RRR = 0,44 при 95% CI 0,240-0,830). При інших варіантах перебігу ХЛС така динаміка була менш достовірною. Так, у хворих на декомпеноване ХЛС з хсн ІІ б стадії, лікованих за схемою БТ+Е+К зниження показника RRR було недостовірним – 95% CI виявився в межах 0,200-2,330, що становить лише 31,8% редуції несприятливого прогнозу проти 55,6% при хсн ІІ а стадії, 66,7% при ХСН І стадії (БТ+К) і 70,9% у хворих на компенсоване ХЛС без ХСН (БТ+К).

Важливою виявилась динаміка показника NNT (number needed for treatment and harm), який характери-

зує число пацієнтів, яких необхідно лікувати для запобігання одного несприятливого наслідку. Зокрема, показник NNT при компенсованому ХЛС склав 2,25 при при 95% СІ 1,17-25,59, а за наявності декомпенсованого ХЛС з ХСН I стадії – 2,5 при 95% СІ 1,26-124,87. Хворі цих обидвох груп отримували базову терапію та БРА-II кандесартан. Найкращою виявилась динаміка NNT у хворих на декомпенсоване ХЛС з хсн II а стадії – 2,2 при при 95% СІ 1,32-6,64, які отримували іАПФ еналаприл і БРА-II кандесартан та базову терапію. Такий результат утримується і в разі ХЛС з хсн II б стадії – 7,85 при 95% СІ 1,89-3,64 на тлі застосування лікувального комплексу БТ+Е+К.

Таким чином, отримані результати вказують на доцільність раннього призначення хворим на компенсоване ХЛС або з незначно вираженою ХСН I стадії (НК I) БРА-II, а з приєднанням хсн II а стадії (НК II) чи хсн II б стадії (НК III) поєднання іАПФ+БРА-II (еналаприл+кандесартан).

Висновки

1. Ендотеліальна дисфункція включається вже на ранніх етапах розвитку хронічного легеневого серця і досягає максимального значення при розвитку хсн II б стадії (НК III).

2. Лікування хворих на компенсоване хронічне легеневе серце і декомпенсоване ХЛС з ХСН I стадії (НК I) ефективно при додаванні до базової (стандартної) терапії БРА-II кандесартану.

3. Лікування хворих на декомпенсоване хронічне легеневе серце з хсн II а стадії (НК II) ефективно за умови дворівневої блокади РААС за допомогою іАПФ еналаприлу та БРА-II кандесартану. Менш ефективно таке лікування за наявності важкої хсн II б стадії (НК III)

4. Зниження абсолютного та відносного ризику несприятливих подій найбільш оптимальне при лікуванні ХЛС з хсн II а стадії (НК II) При цьому число пацієнтів, яких необхідно лікувати для запобігання одного несприятливого наслідку становить 2,2 при 95% СІ 1,31-6,63, що підтверджує достовірність такої динаміки.

Перспективи подальших досліджень

Дослідження впливу іАПФ еналаприлу та БРА-II кандесартану на динаміку васкулоендотеліального фактора росту у хворих на ХЛС та розробка на цій основі лікувальних технологій, скерованих на сповільнення прогресування серцевої недостатності у таких пацієнтів.

Література

1. Денисюк В. І. Дисфункція ендотелію як предиктор виникнення хвороб серцево-судинної системи / В. І. Денисюк, С. В. Валусєва // *Серце і судини*. — 2006. — № 3 (15). — С. 104-107.
2. Мхитарян А. С. Функціональний стан ендотелію при ішемічній хворобі серця в умовах стабільної стенокардії напруж різної вираженості / А. С. Мхитарян, Н. М. Орлова // *Журнал АМН України*. — 2008. — Т. 14. — № 1. — С. 159 — 166.
3. Fox K. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the ESC / K. Fox, M. A. Garcia, D. Ardissino et al. // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 1341 — 1381.
4. Heitzer T. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease / T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn et al. // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104. — № 28. — P. 2673 — 2677.
5. Rabe K. F. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COLD) / K. F. Rabe, S. Hurd, A. Anzueto et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2007. — Vol 176. — P. 532 — 555.

Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина-II на состояние эндотелиальной дисфункции у больных с Хроническим легочным сердцем

В.Н. Середюк

В статье дано новое решение актуальной проблемы внутренней медицины, касающееся коррекции эндотелиальной дисфункции путём раннего применения у больных с хроническим легочным сердцем (ХЛС) ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина-II (БРА-II). Причём при компенсированном ХЛС и декомпенсированном ХЛС с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I стадии [недостаточностью кровообращения – НК I] можно ограничиться базовой терапией в сочетании с БРА-II кандесартаном У больных же с ХЛС и более выраженной хсн ii а стадии (НК II) необходима двухуровневая блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с применением иАПФ эналаприла и БРА-II кандесартана. При развитии у больных с ХЛС тяжёлой хсн ii б стадии (НК III) такая терапия менее эффективна относительно хсн ii а стадии (НК II) Доказано, что применение таких лечебных технологий не только уменьшает уровень гиперэндотелиемии, но и улучшает отношение шансов неблагоприятного/благоприятного результата в сторону последнего, редуцирует абсолютный

и относительный риск неблагоприятного результата лечения и улучшает показатель числа пациентов, которых необходимо лечить для предотвращения одного неблагоприятного результата.

Effect of Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers-II in the state endothelial dysfunction in patients with Chronic cor pulmonale

VN Seredyuk

The paper presents a new approach to solve actual problems of internal medicine, concerning the correction endothelial dysfunction by early use in patients with chronic pulmonary heart of the (CPH), angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor and angiotensin receptor blockers-II (ARB-II). And in compensated and decompensated cph cph with chronic heart failure (CHF) I stage [heart failure - NC I] can be limited to basic therapy in combination with the ARB-II candesartan in patients with CPH is more severe CHF, stage II A (NC II) requires a two-level blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system with ACE inhibitors enalapril and the ARB-II kandesartana. With the development of patients with severe chf ccp ii b stage (NC III), such therapy is less effective on the Stage II and stage (NC II) proved that the application of medical technology not only reduces the level of hyperendotelinemia, but also improves the odds ratio unfavorable / favorable outcome toward the latter, and reduces the absolute risk of adverse outcome comparative treatment and improves the rate of the number of patients needed to treat to prevent one adverse outcome.