

# Вплив інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту та блокаторів рецепторів ангіотензину II на показники нейрогуморальної активації, цитокінового профілю та ступінь легеневої гіпертензії у хворих з декомпенсованим хронічним легенеvim серцем

В.Н. Середюк

Івано-Франківський національний медичний університет

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічне легенеve серце, лікування, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II

Активация ренин-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), яку спостерігають при хронічному легенеvому серці (ХЛС) із серцевою недостатністю (СН) супроводжується підвищенням рівня мінералокортикоїду альдостерону. Останній не лише викликає затримку натрію і води та посилює виведення калію і магнію, а й стимулює розвиток фібротичних процесів, що зумовлюють погіршення систолічної й діастолічної функцій правого шлуночка (ПШ) та його ремоделювання [6, 8]. Терапія інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) та блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА II) сприяє зниженню рівня альдостерону й нівелюванню його системних нейрогуморальних ефектів [10].

З метою первинної діагностики СН, а також оцінки прогнозу відповідно до Рекомендацій з діагностики та лікування гострої і хронічної серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (2012) [16] і Рекомендацій з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності Асоціації кардіологів України й Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (2012) [2] використовують визначення мозкового натрійуретичного пептиду в крові. Підвищення концентрації мозкового натрійуретичного пептиду і його неактивного фрагмента – N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) – це незалежний та досить вагомий предиктор несприятливого прогнозу у хворих із СН будь-якої етіології [7, 15].

При правошлуночкової СН зростання рівня в крові NT-proBNP у послідовних вимірюваннях відображає прогресування дилатації ПШ і погіршення його систолічної функції [1, 13, 20]. Це дозволяє використовувати NT-proBNP для верифікації діагнозу й оцінки ефективності лікування хворих з правошлуночковою СН.

В окремих дослідженнях показано, що активация системи цитокінів з надмірною експресією фактора некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) у разі хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) [3, 11] призводить до пошкодження кардіоміоцитів, ремоделювання серця та прогресування СН [5, 12].

Останніми роками з'явилися суперечливі й нечисленні повідомлення про те, що несприятливий прогноз ХЛС при ХОЗЛ, з одного боку, пов'язаний із активациєю апоптозу альвеолярних клітин [9], що сприяє прогресуванню легеневої гіпертензії [19], а з другого – із апоптозом кардіоміоцитів, маркером якого є індуктор Fas-Ligand (FasL) [17]. Ці механізми ведуть до ремоделю-

вання правих відділів серця та прогресування СН у таких пацієнтів [6, 17]. Незважаючи на потенційний ризик підвищення реактивності бронхів під впливом ІАПФ у хворих з ХЛС унаслідок ХОЗЛ, чітких доказів підвищення респіраторних ускладнень, які були б встановлені в плацебо-контрольованих дослідженнях, немає [4]. Застосування БРА II взагалі не супроводжується накопиченням у бронхолегеневій системі брадикініну та субстанції P і розвитком гіперреактивності бронхів.

З огляду на це доцільним є вивчення впливу ІАПФ еналаприлу та блокатора БРА II кандесартану на показники нейрогуморальної активації, цитокінового профілю та ступінь легеневої гіпертензії у хворих з декомпенсованим ХЛС.

Мета роботи – дослідити вплив терапії інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту еналаприлом і блокатором рецепторів ангіотензину II кандесартаном на динаміку рівнів альдостерону, N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду, фактора некрозу пухлини  $\alpha$ , індуктора апоптозу FasL та систолічного тиску в легеневій артерії у хворих на декомпенсоване хронічне легеневе серце.

## Матеріал і методи

Обстежено 74 хворих з некомпенсованим ХЛС: 11 жінок та 63 чоловіків віком у середньому ( $62,8 \pm 3,7$ ) року. Діагноз ХОЗЛ встановлювали згідно з рекомендаціями Міжнародного консенсусу Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2013) [14]. Діагноз ХЛС верифікували за критеріями ВООЗ [6].

У всіх хворих з декомпенсованим ХЛС відповідно до Рекомендацій з діагностики та лікування гострої і хронічної серцевої недостатності (2012) Європейського товариства кардіологів [16] та Рекомендацій з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) Асоціації кардіологів України і Української асоціації фахівців з серцевої недостатності [2] було верифіковано СН IIA стадії.

Усі пацієнти отримували базову терапію ХЛС згідно з рекомендаціями Міжнародного консенсусу Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2013) [14], яка передбачала тривалу оксигенотерапію, застосування інгібіторів фосфодіестерази, блокаторів

кальцієвих каналів і протаноїдів (за фінансових можливостей хворого).

Обстежених розподілили на дві клінічні групи: основна – 39 пацієнтів, які, крім еналаприлу, додатково отримували БРА II кандесартан (кандесар, Ranbaxy) і контрольна – 35 хворих, що отримували лише базову терапію та еналаприл (енап, KRKA).

Досліджувані препарати еналаприл та кандесартан призначали методом титрування, відповідно від 2,5 та від 4 мг/добу до максимально переносної дози, оптимізувавши підбір дози індивідуально для кожного пацієнта під контролем гемодинамічних показників. Доза еналаприлу в контрольній групі становила в середньому ( $18,5 \pm 6,3$ ) мг/добу, в основній – ( $10,8 \pm 4,1$ ) мг/добу, а кандесартану в основній групі – ( $15,7 \pm 5,4$ ) мг/добу. Призначення інгібіторів РААС (еналаприл, кандесартан) у хворих з ХЛС унаслідок ХОЗЛ погоджували з локальною етичною комісією.

За допомогою імуноферментного методу визначали концентрації в крові альдостерону (DSL, США), NT-proBNP (Peninsula, США), прозапального цитокіну ФНП- $\alpha$  (Diacclone, США) та індуктора апоптозу FasL (Diacclone, США).

Також реєстрували систолічний тиск у легеневій артерії (СТЛА) доплерехокардіографічним методом (апарат Logic 500, Німеччина) за величиною транстрикуспідального градієнта ( $\Delta p$ ) за наявності трикуспідальної регургітації. Для розрахунків використовували формулу:  $СТЛА = \Delta p + \text{тиск у правому передсерді (ПП)}$ . Вважали, що тиск у ПП дорівнює 5 мм рт. ст. за умови, якщо спадання нижньої порожнистої вени (НПВ) після глибокого вдиху становило більше 50 %. Якщо спадання НПВ було менше 50 %, вважали, що тиск у ПП дорівнює 15 мм рт. ст. [6].

Всі параметри оцінювали на початку дослідження та через 6 міс лікування. За норму приймали показники 27 здорових осіб віком ( $28,4 \pm 2,9$ ) року.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням персонального комп'ютера і пакетів програм Statistica v 8.0 (Stat Soft Inc., США) та Clin Tools v 4.1 (Psytek Ltd, Австралія). Обчислювали середню арифметичну величину (M); стандартне відхилення від середньої арифметичної величини (m); t-критерій Стьюдента для залежних і незалежних варіант; коефіцієнт достовірності – P (відмінність вважали достовірною при  $P < 0,05$ ); критерій відповідності Пірсона ( $\chi^2$ ); точний критерій Фішера (P).

Таблиця

Динаміка показників нейрогуморальної активації, цитокинового профілю під впливом ІАПФ еналаприлу та його комбінації з БРА II кандесартаном у хворих з декомпенсованим ХЛС та СН ІІА стадії

Показник	Величина показника (M±m) у групах					
	контрольній (n=35)			основній (n=39)		
	до лікування	після лікування	Δ, %	до лікування	після лікування	Δ, %
Альдостерон, пг/мл	189,4±14,2	147,6±9,1*	-22,1±7,1	201,8±15,6	119,1±8,3**	-40,1±7,6
NT-proBNP, фмоль/мл	591,9±12,6	435,7±11,8*	-26,4±7,3	603,2±15,7	324,6±10,5***	-46,2±8,9
ФНП-α, пг/мл	21,4±3,8	15,8±2,5*	-26,1±6,5	26,3±4,1	13,6±3,9***	-48,3±8,7
FasL, пг/мл	376,9±18,5	245,1±17,3**	-34,9±8,4	398,5±20,9	204,7±19,6***	-48,6±9,5

**Примітка.** Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування: \* P<0,05; \*\* P<0,01; \*\*\* P<0,001.

## Результати та їх обговорення

При аналізі досліджуваних показників встановлено, що на стадії декомпенсації ХЛС з СН ІІА стадії рівень альдостерону підвищувався до (197,9±18,3) проти (56,8±6,9) пг/мл у здорових осіб (P<0,001). Такі результати узгоджуються з даними [6, 8] про зростання продукції альдостерону внаслідок активації РААС у хворих з ХЛС та СН.

Поряд із активацією РААС, яка супроводжувалася збільшенням рівня альдостерону, у таких хворих спостерігали зростання вмісту у крові маркера СН NT-proBNP до (598,3±19,1) проти (95,2±7,4) фмоль/мл у здорових осіб (P<0,001), прозапального цитокину ФНП-α до (24,8±5,6) проти референтного значення (4,5±2,1) пг/мл та індуктора апоптозу FasL до (382,6±35,9) проти (115,9±12,3) пг/мл у здорових осіб (P<0,01).

У результаті множинного кореляційного аналізу встановлено чіткий позитивний кореляційний зв'язок між підвищенням вмісту в крові рівнів альдостерону та NT-proBNP (r=0,73; P<0,01), ФНП-α (r=0,68; P=0,02) і FasL (r=0,59; P<0,05).

Отримане збільшення концентрації в крові NT-proBNP при декомпенсованому ХЛС узгоджується з даними [1, 13] про значення NT-proBNP як маркера прогресування дилатації та дисфункції ПШ при правощлуночкової СН.

Виявлене збільшення рівня ФНП-α вказує на активацію системи цитокинів у хворих на ХОЗЛ, що підтверджується даними інших авторів [3, 4]. Своєю чергою це зумовлює пошкодження кардіоміоцитів, ремоделювання серця та прогресування СН [11, 18], що й було доведено в нашому дослідженні, оскільки у хворих з декомпенсованим ХЛС спостерігали СН ІІА стадії.

Збільшення експресії FasL у пацієнтів з декомпенсованим ХЛС вказує на активацію апоптозу альвеолярних клітин [9] та кардіоміоцитів [17].

Зміни досліджуваних показників під впливом лікування у хворих основної та контрольної груп представлено в таблиці. У пацієнтів основної групи поєднана терапія ІАПФ еналаприлом та БРА II кандесартаном через 6 міс зумовила зниження концентрації альдостерону в крові в середньому на 40,1 % (P<0,01), у хворих контрольної групи – в середньому на 22,1 % (P<0,05). Отже, при поєднаній блокаді РААС як на етапі утворення, так і зв'язування ангіотензину II з рецепторами синтез альдостерону зменшується майже вдвічі (P<0,05).

Через 6 міс лікування в основній групі констатовано зниження концентрації в крові маркера СН NT-proBNP у середньому на 46,2 % (P<0,001), а прозапального цитокину ФНП-α – на 48,3 % (P<0,001). У контрольній групі відзначено позитивну, але менш виразну динаміку змін зазначених показників. Так, через 6 міс рівні в крові NT-proBNP знизилися в середньому на 26,4 % (P<0,05), а ФНП-α – на 26,1 (P<0,05).

Рівень у крові індуктора патологічного апоптозу FasL у хворих основної групи зменшився в середньому на 48,6 % (P<0,001), а контрольної – на 34,9 % (P<0,01).

При аналізі ефективності лікування непараметричними статистичними методами виявлено позитивний вплив поєданого застосування ІАПФ еналаприлу та БРА II кандесартану. Так, в основній групі щодо контролю динаміки альдостерону критерій Пірсона  $\chi^2$  становив 4,36 (P=0,034), а точний критерій Фішера – P=0,036; щодо динаміки NT-proBNP:  $\chi^2=6,35$  (P=0,011), точний критерій Фішера – P=0,018; щодо динаміки ФНП-α:  $\chi^2=4,19$  (P=0,040), точний критерій Фішера – P=0,034; щодо динаміки FasL: критерій Пірсона  $\chi^2=5,60$  (P=0,017), точний критерій Фішера – P=0,046.

Зменшення рівнів нейрогуморальних медіаторів супроводжувалося зниженням ступеня

легеневої гіпертензії. Зокрема, у хворих основної групи через 6 міс лікування СТЛА знизився з  $(76,83 \pm 5,31)$  до  $(50,76 \pm 4,23)$  мм рт. ст. (у середньому на 32,7 %;  $P < 0,001$ ), а в контрольній групі – з  $(72,59 \pm 4,86)$  до  $(53,62 \pm 4,95)$  мм рт. ст. (у середньому на 26,1 %;  $P < 0,01$ ).

Упродовж 6 міс спостереження констатовано зменшення функціонального класу СН за NYHA в основній групі в середньому з  $2,5 \pm 0,6$  до  $1,6 \pm 0,4$  ( $P < 0,05$ ), у контрольній – з  $2,3 \pm 0,5$  до  $1,7 \pm 0,4$  ( $P < 0,05$ ). Проте один хворий основної групи та три пацієнти контрольної групи були госпіталізовані з приводу появи ознак декомпенсації СН протягом зазначеного періоду.

Отримані дані свідчать про більш значний позитивний вплив на вміст у крові нейрогуморальних медіаторів і цитокінів поєднаного застосування ІАПФ еналаприлу та БРА II кандесартану у хворих з декомпенсованим ХЛС та СН ІІА стадії. В жодному з наших спостережень не зафіксовано серйозної побічної дії, обидва досліджувані лікарські засоби добре поєднувалися зі стандартною базовою терапією ХЛС і СН.

## Висновки

1. Для хворих з хронічним легеневою серцем на стадії декомпенсації характерно зростання активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, активація цитокінової системи та патологічного апоптозу.

2. Поєднане застосування інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту еналаприлу та блокатора рецепторів ангіотензину II кандесартану упродовж 6 міс сприяє зниженню рівнів альдостерону, N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду, прозапального цитокіну фактора некрозу пухлини  $\alpha$ , індуктора апоптозу Fas-Ligand, що приводить до зниження систолічного тиску в легеневій артерії і поліпшує перебіг хронічного легеневого серця.

3. Тривале поєднане застосування інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту еналаприлу з блокатором рецепторів ангіотензину II кандесартаном на тлі базової терапії хронічного легеневого серця і серцевої недостатності (за динамікою рівнів альдостерону, N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду, фактора некрозу пухлини  $\alpha$ , Fas-Ligand та систолічного тиску в легеневій артерії) має переваги над застосуванням такого ж лікування лише з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту.

## Перспективи подальших досліджень.

Необхідно провести рандомізоване дослідження із вивченням взаємозв'язку рівнів альдостерону, N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду, фактора некрозу пухлини  $\alpha$ , Fas-Ligand та систолічного тиску в легеневій артерії з іншими патогенетичними чинниками розвитку хронічного легеневого серця, зокрема, з рівнями ендотеліну-1 і фактора росту фібробластів. Це дозволить відкрити новий напрямок у діагностиці й лікуванні синдрому хронічного легеневого серця.

## Література

- Амосова К.М., Конопльова Л.Ф., Гонза О.О., Руденко Ю.В. Клініко-гемодинамічні особливості серцевої недостатності, що верифікована за сироватковим вмістом NT-proBNP, у хворих із хронічним легеневою серцем васкулярного генезу. Матеріали IV з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 3 (Додаток). – С. 51–54.
- Воронков Л.Г., Амосова К.М., Багрій А.Е. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) Асоціації кардіологів України і Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності // Серцева недостатність. – 2012. – № 3. – С. 60–96.
- Калініченко Ю.М., Островський М.М. Оцінка інтерлейкінового профілю при хронічному обструктивному захворюванні легень // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – № 1. – С. 33–34.
- Матова Е.А., Коваленко В.Н., Свищенко Е.П. Артеріальна гіпертензія і хронічна обструктивна легочна хвороба // Артеріальна гіпертензія у особливих категорій больних. – К.: Морион, 2009. – С. 310–319.
- Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Цитокини и их роль в патогенезе заболеланий сердца // Клиническая медицина. – 2004. – № 5. – С. 4–7.
- Середюк Н.М., Середюк В.Н. Синдром хронічного легеневого серця — це кардіологічна, пульмонологічна проблема чи проблема лікаря інтерніста? // Внутрішня медицина. – 2007. – № 1. – С. 20–27.
- Терещенко С.Н., Павлікова Е.П., Мерай І.А. Место мозгового натрийуретического пептида в диагностике сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 2. – С. 103–104.
- Федорова Т.А., Химочко Т.Г., Ройтман А.П. и др. К вопросу о состоянии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных хроническими обструктивными болезнями легких с легочным сердцем // Московск. мед. журн. – 2001. – № 1. – С. 23–25.
- Aoshi K., Yokohori N., Nagai A. Alveolar wall apoptosis causes lung destruction and emphysematous changes // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2003. – Vol. 28. – P. 555–562.
- Atlas S.A. The Renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition // J. Managed Care Pharmacy. – 2007. – Vol. 13, N 8 (Suppl. B). – P. 9–20.
- Broger J., Steen V.M., Eiken H.G. et al. Genetic association between COPD and polymorphisms in TNF, ADRB2 and EPHX1 // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 27 (4). – P. 682–688.
- Budev M.M., Arroliga A.C., Wiedemann H.P., Matthay R.A. Cor pulmonale: an overview // Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. – 2003. – Vol. 24 (3). – P. 233–244.
- Gan C.T., McCann G.P., Marcus J.T. et al. NT-proBNP reflects right ventricular structure and function in pulmonary hypertension // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 28 (6). – P. 1190–1194.
- Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease: (Updated 2013)

[Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.gold-copd.org>.

15. McDonagh T.A., Holmer S., Raymond I. et al. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies // *Eur. J. Heart Failure* – 2004. – Vol. 6. – P. 269–273.

16. McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1787–1847.

17. Stephanou A., Scarabelli T.M., Brar B.K. et al. Induction of apoptosis and Fas receptor / Fas ligand expression by ischemia/reperfusion in cardiac myocytes requires serine 727 of the STAT-

1 transcription factor but not tyrosine 701 // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276 (30). – P. 28340–28347.

18. Vaghasiya N.B. Vaghasiya N.B., Trivedi V.R., Chorawala M.R. Molecular mechanisms of myocardial remodeling // *Am. J. Pharm. Tech. Res.* – 2012. – Vol. 2 (2). – P. 53–74.

19. Wright J.L., Kerstjens H.A., Timens W.P. What is new in chronic obstructive pulmonary disease? // *Eur. Resp. Mon.* – 2007. – Vol. 39. – P. 153–169.

20. Wu A., Harrison A., Maisel A. Reduced readmission rate for alternating diagnoses of heart failure and pulmonary disease after implementation of B-type natriuretic peptide testing // *Eur. J. Heart Fail.* – 2004. – Vol. 6. – P. 309–312.

Надійшла 14.06.2013 р.

## Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II на показатели нейрогуморальной активации цитокинового профиля и степень легочной гипертензии у больных с декомпенсированным хроническим легочным сердцем

В.Н. Середюк

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет*

Цель работы – исследовать влияние терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) эналаприлом и блокатором рецепторов ангиотензина II (БРА II) кандесартаном на динамику уровней альдостерона, N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), индуктора апоптоза Fas-Ligand (FasL) и систолического давления в легочной артерии у больных с декомпенсированным хроническим легочным сердцем (ХЛС). Обследовано 74 больных с декомпенсированным ХЛС и сердечной недостаточностью (СН) IIA стадии – 11 женщин и 63 мужчины в возрасте в среднем ( $62,8 \pm 3,7$ ) года. Больных рандомизировали на две группы: основная – 39 пациентов, получавших ИАПФ эналаприл и дополнительно БРА II кандесартан, и контрольная – 35 больных, получавших только базовую терапию и ИАПФ эналаприл. У больных с декомпенсированным ХЛС и СН IIA стадии отмечено увеличение в крови уровней альдостерона, маркера СН NT-proBNP, провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  и индуктора апоптоза FasL по сравнению со здоровыми лицами. Сочетанное применение ИАПФ эналаприла и БРА II кандесартана в течение 6 мес способствует снижению уровней в крови альдостерона, NT-proBNP, ФНО- $\alpha$ , FasL и систолического давления в легочной артерии, что ведет к замедлению прогрессирования СН у больных с декомпенсированным ХЛС.

**Ключевые слова:** хроническое легочное сердце, лечение, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II.

## Effect of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor blockers on the indexes of neurohumoral activation, cytokine profile and level of pulmonary hypertension in patients with decompensated chronic pulmonary heart disease

V.N. Seredyuk

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine*

The aim of the research was to investigate the effects of prolonged use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor enalapril and angiotensin II receptor blocker (ARB) candesartan on the levels of aldosterone, N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), tumor necrotic factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), apoptosis inducer Fas-Ligand (FasL) and pulmonary artery systolic pressure in patients with decompensated chronic pulmonary heart disease (CPHD). 74 patients (11 women and 63 men) with decompensated CPHD with heart failure (HF) NYHA Class III were examined. Their average age was  $62.8 \pm 3.7$  years. The patients were randomized into two clinical groups: the first (main) group consisted of 39 patients which received ACE inhibitor enalapril and additionally the ARB candesartan, while the second (control) group consisted of 35 patients which received only basic therapy and ACE inhibitor enalapril. Increase in blood levels of aldosterone, marker of HF NT-proBNP, proinflammatory cytokine TNF- $\alpha$ , and apoptosis inducer FasL is marked in patients with decompensated CPHD with HF NYHA Class III, in comparison with healthy individuals. The combined use of ACE inhibitor enalapril and the ARB candesartan within 6 months promotes reduction of levels of aldosterone, NT-proBNP, TNF- $\alpha$ , FasL and pulmonary artery systolic pressure, that leads to the delay of HF progression in patients with decompensated CPHD.

**Key word:** chronic pulmonary heart disease, treatment, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers.