

больных на ГД наличие ХСН значительно сильнее ограничивает полноценную жизнь, чем у больных с изолированной терминальной хронической болезнью почек. Отмечено более высокий уровень восприятия КЖ у больных на ГД по сравнению с пациентами на ГД с сопутствующей ХСН.

Полученные результаты дают возможность не только констатировать разницу КЖ, но и создают возможность улучшения КЖ скорректировав терапию ХСН и достижения контроля над синдромом хронического воспаления.

T.I. Salyzhyn, R.I. Yatsyshyn

Quality of Life of Patients with Chronic Kidney Disease Receiving Hemodialysis with Concomitant Chronic Heart Failure and without It

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

The Department of Internal Medicine №1, Clinical Immunology and Allergology Named after Academician Y. Neiko

Abstract. Number of patients treated with methods of renal replacement therapy (RRT) in Ukraine is growing faster than world population (growth rate – 7%), while the growth rate of the same indicator in Europe is 2%. Long-term RRT is accompanied by the progression of cardiovascular disease (CVD) in this population of patients. CVD significantly worsens the prognosis of survival and quality of life (QOL) of patients and increases the cost of treatment.

The objective of our research was to investigate the quality of life of patients with chronic kidney disease with concomitant chronic

heart failure and without it who were on hemodialysis (HD) outpatient treatment.

Materials and methods. The study included 88 patients who were treated with outpatient HD in the department of extracorporeal detoxification methods in the Ivano-Frankivsk Regional Hospital. The average age of the patients was 50.8 ± 5.85 , the median of HD treatment duration constituted 5.58 ± 1.32 years. The examined patients included 47 (53.4%) men and 41 (46.65%) women. Patients were divided into two groups. The I group consisted of patients on dialysis with no signs of chronic heart failure (CHF). The II group included patients who needed RRT with defined FC III CHF IIA. A specific questionnaire Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQL - SFTM) was used to assess QOL of patients with lost renal function.

Results of the research. Direct correlation between total QOL index and albumin levels ($r=+0.32$), total protein ($r=+0.54$) was observed. C-reactive protein negatively correlated with QOL ($r=-0.51$). The presence of CHF in patients on HD was found to limit the full life much stronger than in patients with isolated terminal CKD. Higher level of perception of QOL was marked in patients with HD compared with patients on HD with concomitant CHF.

Conclusions. The results make possible not only to ascertain differences in QOL, but also provide an opportunity to improve QOL adjusting CHF therapy and achieve control over the chronic inflammation syndrome.

Keywords: *chronic kidney disease; chronic heart failure; hemodialysis; quality of life.*

Надійшла 02.10.2015 року.

УДК 615.221 + 616.24 + 616.12 + 616.12-008.315

Середюк В.Н.

Динаміка фактора росту фібробластів основного і систолічного тиску в легеневій артерії під впливом інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту еналаприлу, блокатора рецепторів ангіотензину-ІІ кандесартану та їхнього поєднаного застосування у хворих на хронічне легенеve серце з артеріальною гіпертензією

Кафедра внутрішньої медицини №2 та медсестринства (зав. каф. – д.мед.н., професор Вакалюк І.П.)

ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”, Україна

E-mail: vitaliyvseryduk@gmail.com

Резюме. Мета дослідження: вивчення динаміки рівня в крові основного фактора росту фібробластів (bFGF) та систолічного тиску в легеневій артерії (СТЛА) під впливом інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) еналаприлу, блокатора рецепторів ангіотензину-ІІ (БРА-ІІ) кандесартану та їхнього поєднаного застосування на у хворих на хронічне легенеve серце (ХЛС) з артеріальною гіпертензією (АГ).

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 282 хворих на компенсоване і декомпенсоване ХЛС бронхо-пульмонального генезу з АГ ІІ стадії, І – 3 ступеня та хронічною серцевою недостатністю (ХСН) І – ІІ Б стадії [недостатністю кровообігу – НК І – ІІІ], у тому числі – 214 (75,9%) чоловіків та 68 (24,1%) жінок. Середній

вік чоловіків – $(59,2 \pm 10,8)$, жінок – $(63,7 \pm 4,5)$ років.

Результати дослідження. Встановлено, що інгібітор АПФ еналаприл та БРА-ІІ кандесартан на тлі базової терапії інгібують надмірну продукцію bFGF. За умови поєднаного застосування еналаприлу з кандесартаном у хворих на декомпенсоване ХЛС з АГ спостерігається більш суттєве зниження рівня bFGF та СТЛА, ніж під впливом лише одного з цих препаратів. Найбільш виражена редукція абсолютного та відносного ризику негативного результату лікування ХЛС з АГ відмічається під впливом варіанту фармако-терапії з використанням поєднання еналаприлу та кандесартану.

Висновки. На ранніх етапах розвитку ХЛС з АГ до базової терапії слід долучати кандесартан. У подальшому при декомпен-

сованому ХЛС з АГ та ХСН ІА – ІІ Б стадії [НК ІІ – ІІІ] доцільне приєднання до базової терапії еналаприлу в поєднанні з кандесартаном.

Ключові слова: фактор росту фібробластів основний, систолічний тиск в легеневій артерії, інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту еналаприл, блокатор рецепторів ангіотензину-ІІ кандесартан, хронічне легеневе серце, артеріальна гіпертензія.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) і хронічна серцева недостатність (ХСН) є глобальними епідеміями, кожна з яких уражає понад 10 мільйонів хворих. Обидва захворювання призводять до значної захворюваності і смертності населення та представляють труднощі для практичної охорони здоров'я [14, 21]. З іншого боку, ХОЗЛ та ХСН часто співіснують в клінічній практиці, оскільки для них характерні одні й ті ж фактори ризику, в тому числі тютюнопаління, літній вік і системне запалення [6, 16]. При ХОЗЛ серцева недостатність поширена в більш ніж 20% пацієнтів [18, 19]

З іншого боку, за класичними уявленнями, у хворих на ХОЗЛ з часом розвивається ураження правих відділів серця, відоме як ХЛС або *cor pulmonale*. За визначенням Комітету експертів ВООЗ (1963), легеневе серце (*cor pulmonale*) – це гіпертрофія правого шлуночка на ґрунті захворювань, які порушують структуру чи функцію легень, за винятком випадків, коли зміни в легенях самі є результатом первинного ураження лівих відділів серця чи вроджених вад серця або великих кровоносних судин [20]. Оскільки це визначення не вказує на наявність правошлуночкової ХСН, а розвиток набряків у хворих на ХОЗЛ не завжди передбачає, що вони виникли внаслідок серцевої недостатності, терміни *cor pulmonale* і правошлуночкової ХСН не є синонімами. Водночас, легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) – це основний патологічний механізм формування гіпертрофії правого шлуночка і може призвести з часом до правошлуночкової серцевої недостатності [16].

Основний фактор росту фібробластів (bFGF), зберігається в позаклітинному матриксі і відіграє роль у міграції клітин судин, ендотелію та гіпертрофії гладких м'язових клітин, а також у синтезі білків позаклітинного матриксу [4, 7]. З огляду на проліферативні ефекти, цей фактор росту є патологічним чинником формування ЛАГ. Оскільки при ЛАГ відбувається проліферація як ендотеліальних, так і гладком'язових клітин, то bFGF може мати особливу роль через його впливи на обидва типи клітин. У пацієнтів з ЛАГ спостерігається значне підвищення в сечі і в плазмі крові рівнів bFGF. Ця молекула відіграє суттєве значення в якості мітогенного фактора проліферації ендотеліальних і гладких міоцитів при ЛАГ [9, 10].

Артеріальна гіпертензія (АГ) належить до найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи в світі [1]. При цьому, одним із найбільш частих і небезпечних ускладнень АГ є ХСН [3]. В деяких випадках АГ поєднується з ХОЗЛ та ХСН [12].

Залишається недостатньо з'ясованим вплив інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) еналаприлу, блокатора рецепторів ангіотензину-ІІ (БРА-ІІ) кандесартану та їхнього поєданого застосування на динаміку рівня в крові основного фактора росту фібробластів (bFGF) та систолічного тиску в легеневій артерії (СТЛА) у хворих на ХЛС з АГ.

Мета дослідження. Вивчення тривалого впливу інгібітора АПФ еналаприлу, БРА-ІІ кандесартану та їхнього поєданого застосування на динаміку рівня в крові bFGF та СТЛА у хворих на ХЛС з АГ.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 282 хворих ХЛС внаслідок ХОЗЛ ІІ-ІV стадії, у тому числі 55 (19,5%) з компенсованим і 227 (80,5%) з декомпенсованим ХЛС у поєднанні з АГ ІІ стадії, 1 – 3 ступеня. У числі

обстежених хворих 214 (75,9%) чоловіків і 68 (24,1%) жінок. Середній вік чоловіків ($59,2 \pm 10,8$) років (від 48 до 70 років), жінок – ($63,7 \pm 4,6$) років (від 59 до 68 років).

Діагноз ХОЗЛ встановлювали на підставі Міжнародного консенсусу “Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease” (Updated 2015) [13], а ХЛС – на підставі критеріїв ВООЗ (1963) [20].

Діагноз і стадію ХСН встановлювали на підставі Рекомендацій з діагностики та лікування гострої і хронічної серцевої недостатності (2012) Європейського товариства кардіологів [11] та Рекомендацій з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) Асоціації кардіологів України та Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності [3].

Використовували також класифікацію недостатності кровообігу (НК) при ХЛС Асоціації фтизіатрів і пульмонологів України (2003) [2].

Верифікацію діагнозу, ступеня та стадії АГ проводили згідно міжнародних рекомендацій “ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) 2013” [12], а також рекомендацій “Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, Української асоціації кардіологів (2012)” [1].

Для оцінки ефективності лікування в залежності від складу фармакотерапевтичного комплексу всі хворі були розподілені на підгрупи. Основну групу (ОГ) склали 147 хворих на ХЛС з АГ. Вони були поділені на підгрупи: перша підгрупа (Оп₁) – 29 хворих з компенсованим ХЛС та АГ, лікованих за схемою базова терапія та кандесартан (БТ+К); друга підгрупа (Оп₂) – 36 хворих з декомпенсованим ХЛС і АГ та ХСН І стадії [НК І], які крім базової терапії теж отримували кандесартан (БТ+К); третя підгрупа (Оп₃) – 39 хворих з декомпенсованим ХЛС і АГ та ХСН ІІ А стадії [НК ІІ], в яких на тлі базової терапії застосовували еналаприл та кандесартан (БТ+Е+К); четверту підгрупу (Оп₄) склали 43 хворих з декомпенсованим ХЛС і АГ та ХСН ІІ Б стадії [НК ІІІ], що отримували базову терапію та еналаприл і кандесартан (БТ+Е+К).

Отримані результати порівнювали з такими у контрольній групі (КГ) із 135 пацієнтів, яка була розподілена на підгрупи: перша підгрупа (Кп₁) – 26 хворих з компенсованим ХЛС та АГ, що отримували лише базову терапію (БТ); друга підгрупа (Кп₂) – 33 хворих з декомпенсованим ХЛС і АГ та ХСН І стадії [НК І], лікованих БТ з еналаприлом (БТ+Е); третю підгрупу (Кп₃) підгрупу склали 35 хворих з декомпенсованим ХЛС і АГ та ХСН ІІ А стадії [НК ІІ], в яких на тлі базової терапії застосовували еналаприл (БТ+Е); до четвертої підгрупи (Кп₄) включено 41 пацієнта з декомпенсованим ХЛС і АГ та ХСН ІІ Б стадії [НК ІІІ], яким призначено базову терапію та еналаприл (БТ+Е).

Досліджувані препарати інгібітор АПФ еналаприл (Енап, “KRKA”, Словенія) та БРА-ІІ кандесартан (кандесар, “Ranbaxy”, Індія-США-Канада) призначали методом титрування, відповідно від 2,5 мг/добу та від 4 мг/добу до максимальної переносимої дози, оптимізувавши підбір дози індивідуально для кожного пацієнта під контролем гемодинамічних показників. Причому, у випадку поєданого застосування еналаприлу з кандесартаном, спочатку виконували титрування інгібітора АПФ еналаприлу, а згодом за умови стабільної гемодинаміки розпочинали титрування БРА ІІ кандесартану.

Доза еналаприлу в контрольній групі складала в середньому ($18,9 \pm 7,4$) мг/добу, в основній групі – ($11,9 \pm 4,5$) мг/добу, а кандесартану в основній групі – ($17,1 \pm 9,3$) мг/добу.

Для визначення референтної норми bFGF, VEGF та FasL обстежили 27 здорових людей у віці ($28,4 \pm 2,9$) років.

Рівень bFGF в крові визначали імуоферментним методом за допомогою тест-системи компанії “Biosource” (США). Для оцінки динаміки РАН проводили доплерівське визначення *pulmonary artery systolic pressure (PASP)* за стандартною методикою. Дані обстеження здійснювали на початку дослідження та через 6 місяців лікування.

Статистичний аналіз здійснювали на персональному комп'ютері за допомогою прикладних програм статистичного аналізу Statistica v 8,0 (“Stat Soft”, США) та Clin Tools v4.1 (“Psytek Ltd”, Австралія).

Обчислювали наступні показники: середню арифметичну величину – М; стандартне відхилення від середньої арифметичної величини – m; t - критерій Стьюдента для залежних і незалежних варіант; коефіцієнт достовірності – р (відмінність вважали досто-

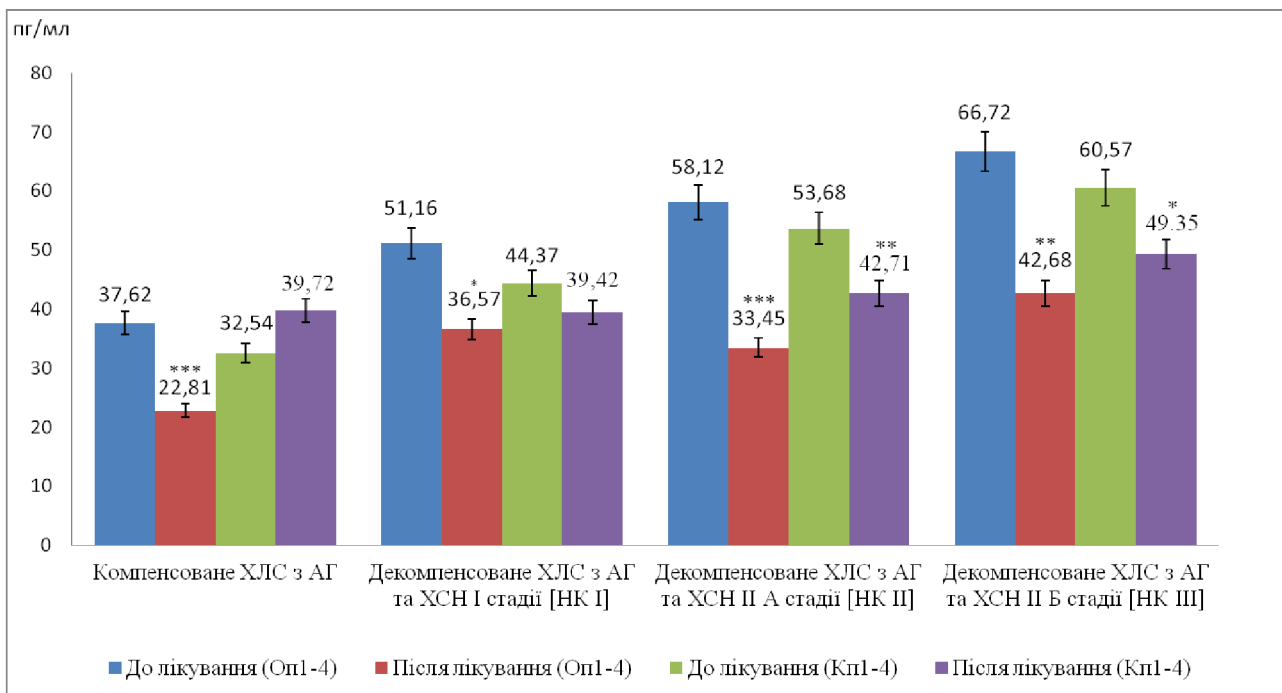


Рис. 1. Динаміка рівнів сироваткового bFGF під впливом різних варіантів фармакотерапії у хворих на ХЛС в поєднанні з АГ
 Примітки: 1. Оп₁₋₄ – основні підгрупи; 2. Кп₁₋₄ – контрольні підгрупи; 3. достовірність відмінності: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001, порівняно з вихідними значеннями

вірною при p<0,05); відношення шансів несприятливого/сприятливого наслідку лікування (Odds Ratio - OR); 95% довірчий інтервал (95% Confidence Intervals – 95% CI); χ^2 – критерій відповідності Пірсона; зниження абсолютного (absolute risk reduction – ARR), відносного ризику негативного результату лікування (relative risk reduction – RRR) та показник числа хворих, яких необхідно пролікувати для запобігання одного негативного результату (number needed for treatment and harm – NNT).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів почали з оцінки рівня bFGF в гемоциркуляції при різних варіантах перебігу ХЛС (рис. 1).

При цьому з'ясувалось, що експресія bFGF зростає вже на ранніх етапах формування ХЛС – при компенсованому ХЛС та декомпенсованому ХЛС з АГ та ХСН I стадії [НК I]. Так, за наявності компенсованого ХЛС з АГ вміст bFGF в крові у 41 хворого (74,5%) склав (35,47 ± 5,84) пг/мл, при декомпенсованому ХЛС з АГ та ХСН I стадії [НК I] у 54 (78,3%) пацієнтів – (48,29 ± 6,73) пг/мл, проти (18,61 ± 4,96) пг/мл у здорових осіб (p<0.01). Найвищих рівнів концентрація FGF в крові досягала при декомпенсованому ХЛС з АГ та ХСН II А стадії [НК II] у 62 (83,8%) хворих – (55,36±9,20) пг/мл і з ХСН II Б стадії [НК III] у 78 (92,8%) пацієнтів – (63,48 ± 8,65) пг/мл на порівняно референтному значенню цього показника (18,61 ± 4,96) пг/мл (p<0,001). У решти хворих на ХЛС рівні bFGF були незначно підвищеними або не перевищували нормальних його значень.

Такі результати співзвучні даним про залежність між надмірною експресією bFGF, яка призводить до вираженої індукції неоангіогенезу та інтерстиціального фіброзу міокарда, і прогресуванням серцевої недостатності у хворих на декомпенсоване ХЛС внаслідок COPD [4, 10, 15].

Аналіз динаміки рівнів bFGF під впливом різних варіантів фармакотерапії (рис. 1) дозволив виявити, що у хворих на компенсоване ХЛС з АГ застосування кандесартану на тлі базової терапії упродовж 6 місяців сприяло значному зниженню концентрації bFGF – з (37,62±4,36) пг/мл до (22,81±3,92) пг/мл, що склало в середньому 39,36% (p<0,001). В той же час, у 1-й контрольній підгрупі рівень bFGF суттєво не змінився – (32,54 ± 5,01) пг/мл у вихідному

стані і (39,72 ± 4,63) пг/мл через 6 місяців (p>0,05). Менш яскравою була динаміка при декомпенсованому ХЛС з АГ та ХСН I стадії [НК I], коли після лікування у основній підгрупі концентрація в крові bFGF зменшилась з (51,16 ± 5,24) пг/мл до (36,57 ± 4,95) пг/мл, тобто в середньому на 28,51% (p<0,05), тоді як у контрольній підгрупі відмічалась тенденція до зниження з (44,37 ± 4,38) пг/мл до (39,42 ± 3,69) пг/мл (p>0,05).

За умови поєданого застосування інгібітора АПФ еналаприлу та БРА-II кандесартану на тлі базової терапії у хворих на декомпенсоване ХЛС з АГ та ХСН II А стадії [НК II] спостерігалось суттєве зниження рівня bFGF – з (58,12±7,83) пг/мл до (33,45 ± 8,61) пг/мл, що склало в середньому 42,44% (p<0,001), проти зниження з (53,68 ± 7,34) пг/мл до (42,71±8,06) пг/мл у 3-й контрольній підгрупі, тобто на 20,43% (p<0.01). Менш виражена динаміка спостерігалась при декомпенсованому ХЛС з АГ та ХСН II Б стадії [НК III], коли під впливом базової терапії з еналаприлом та кандесартаном вміст сироваткового bFGF знижувався з (66,72±8,24) пг/мл до (42,68 ± 7,53) пг/мл, що склало в середньому 36,03% (p<0,01), а під впливом базової терапії лише з еналаприлом – з (60,57 ± 8,93) пг/мл до (49,35 ± 7,61) пг/мл, тобто на 18,52% (p<0,05).

При аналізі відношення шансів несприятливого/сприятливого наслідку лікування під впливом різних фармакотерапевтичних комплексів за динамікою вмісту bFGF в крові (рис. 2, табл. 1) встановлено, що після лікування з використанням інгібітора АПФ еналаприлу та його комбінації з БРА-II кандесартаном на тлі базової терапії спостерігається переважання позитивного результату над негативним.

Зокрема, в разі компенсованого ХЛС з АГ та лікування базовою терапією з кандесартаном відношення шансів OR виявилось меншим за одиницю (OR = 0,14; 95% CI 0,02–1,16; $\chi^2=3,60$; p = 0,028). Подібною була динаміка OR і у хворих з декомпенсованим ХЛС і АГ та ХСН I стадії [НК I], в яких застосовували кандесартан на тлі базової терапії (OR=0,19; 95% CI 0,03 – 1,14; $\chi^2=3,48$; p = 0,030).

Найбільш виражене інгібування надмірної продукції bFGF спостерігалось у хворих на декомпенсоване ХЛС з АГ та ХСН II А стадії [НК II] при лікуванні базовою терапією

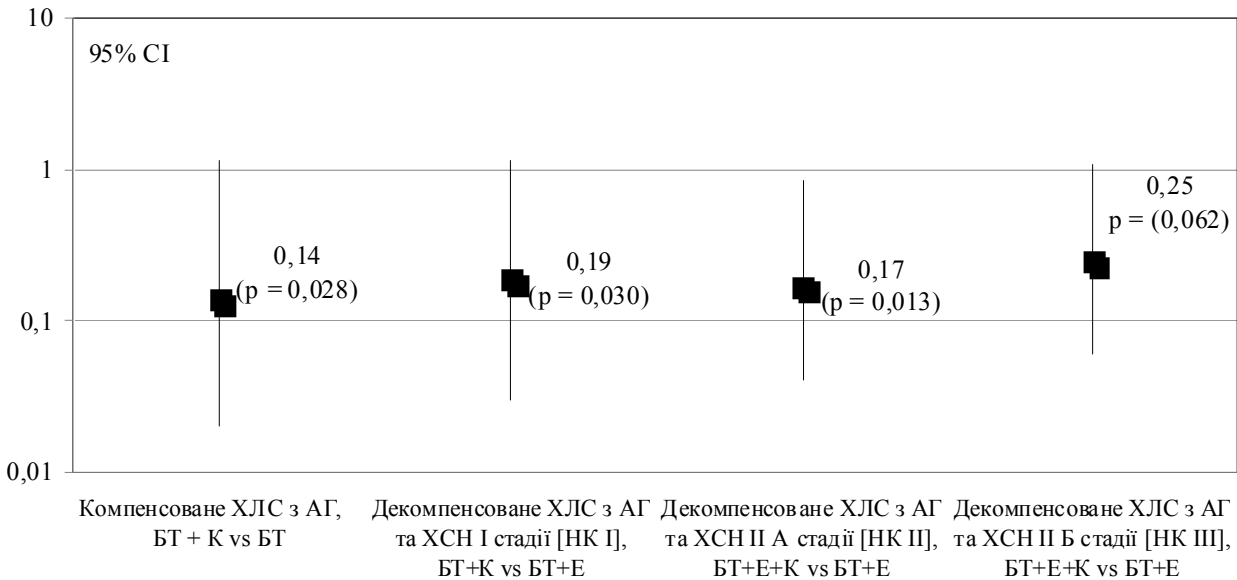


Рис. 2. Відношення шансів несприятливого / сприятливого результату лікування хворих на ХЛС та АГ із використанням інгібітора АПФ еналаприлу та БРА-II кандесартану за динамікою bFGF

Примітка: 1. OR — відношення шансів несприятливого / сприятливого результату лікування; 2. 95 % CI — 95 % довірчий інтервал; 3. БТ — базова терапія; 10. Е — еналаприл; 11. К — кандесартан

з еналаприлом та кандесартаном (OR = 0,17; 95% CI 0,04 – 0,86; $\chi^2=4,91$; p = 0,013). Іншими словами подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) є високоефективною, оскільки при цьому OR вказує на чіткий позитивний результат лікування. Трохи менш ефективним було лікування аналогічним фармакотерапевтичним комплексом (БТ + Е + К) хворих на декомпенсоване ХЛС з АГ та важкою ХСН ІІ Б стадії [НК ІІІ] (OR = 0,25; 95% CI 0,06 – 1,10; $\chi^2=3,47$; p = 0,062).

Важлими виявились результати дослідження ARR, RRR та NNT (табл. 2). Встановлено, що кандесартан на тлі базової терапії суттєво знижує абсолютний ризик несприятливого результату лікування компенсованого ХЛС з АГ (ARR=-0,44; 95% CI -0,85 – -0,03) і декомпенсованого ХЛС з АГ та ХСН І стадії (ARR = -0,38; 95% CI -0,76 – -0,01).

За наявності декомпенсованого ХЛС з АГ і ХСН ІІ А стадії [НК ІІ] та лікування поєднанням еналаприлу з кандесартаном та тлі базової терапії відмічалась висока специфічність позитивної динаміки абсолютного ризику (ARR = -0,39; 95% CI -0,72 – -0,07). У випадку декомпенсованого ХЛС з АГ та ХСН ІІ Б стадії [НК ІІІ] позитивна динаміка ARR також була

достовірною (ARR = -0,32; 95% CI -0,65 – 0,02).

Редукція RRR (відносного ризику) кращою була при компенсованому ХЛС з АГ під впливом базової терапії з кандесартаном (RRR = 0,33; RRR, % = -66,7%; 95% CI 0,09 – 1,23). Менш виражена редукція RRR відмічалась за умови декомпенсації ХЛС з АГ та ХСН І стадії [НК І] (RRR = 0,39; RRR, % = -60,7%; 95% CI 0,13 – 1,15). При поєднаній блокаді РААС еналаприлом з кандесартаном та тлі базової терапії у хворих на декомпенсоване ХЛС з АГ та ХСН ІІ А стадії [НК ІІ] зниження RRR було суттєвим (RRR = 0,36; RRR, % = -63,9%; 95% CI 0,14 – 0,95). Найменш ефективним було зниження RRR у хворих на ХЛС з АГ та ХСН ІІ Б стадії [НК ІІІ] (RRR = 0,46; RRR, % = -53,7%; 95% CI 0,20 – 1,09).

Динаміка показника NNT була аналогічною змінам показників ARR та RRR. Зокрема, найнижче значення NNT (NNT = 2,25; 95% CI 1,16 – 29,57) було в групі хворих на компенсоване ХЛС з АГ, які отримували кандесартан на тлі базової терапії. У пацієнтів з декомпенсованим ХЛС на тлі АГ та ХСН І стадії [НК І] застосування базової терапії з кандесартаном також позитивно впливало на показник NNT (NNT = 2,6; 95% CI 1,31 – 30,24).

При поєднаній блокаді РААС еналаприлом та кандесартаном на тлі базової терапії у хворих на декомпенсоване ХЛС з АГ та ХСН ІІ А стадії [НК ІІ] показник NNT був достатньо низьким (NNT=2,5; 95% CI 1,38 – 15,07). І найвищим виявилось значення NNT у випадку важкої декомпенсації ХЛС з АГ та ХСН ІІ Б стадії [НК ІІІ] навіть при поєднаному застосуванні еналаприлу з кандесартаном (NNT=3,1; 95% CI 1,55 – 44,32).

Враховуючи дані про здатність ангіотензину-II у хворих на COPD активувати експресію bFGF [9, 5], можна пояснити отримані позитивні ефекти впливу інгібітора АПФ еналаприлу, БРА-II кандесартану та їх поєднання на рівень bFGF у хворих на ХЛС.

Зниження рівня в крові bFGF супроводжувалось зниженням рівня РАН. Підтвердженням цього стала динаміка СТЛА. Так, у хворих основної підгрупи з компенсованим ХЛС і АГ показник СТЛА через 6 місяців лікування знизився з (68,45 ± 3,27) мм рт.ст. до (42,71 ± 3,46) мм рт.ст., що склало в середньому 37,6% (p<0,001), а в 1-й контрольній підгрупі – з

Таблиця 1. Вплив інгібітора АПФ еналаприлу та БРА-II кандесартану на відношення шансів несприятливого/сприятливого результату лікування (Odds Ratio) у хворих на ХЛС в поєднанні з АГ за динамікою рівня bFGF в крові

Підгрупи хворих	OR	95% CI	χ^2	p
Компенсоване ХЛС з АГ; БТ+К vs БТ (Op ₁ – n=29 vs Kп ₁ – n=26)	0,14	0,02–1,16	3,60	0,028
Декомпенсоване ХЛС з АГ та ХСН І стадії [НК І]; БТ+К vs БТ+Е (Op ₂ – n=36 vs Kп ₂ – n=33)	0,19	0,03–1,14	3,48	0,030
Декомпенсоване ХЛС з АГ та ХСН ІІ А стадії [НК ІІ]; БТ+Е+К vs БТ+Е (Op ₃ – n=39 vs Kп ₃ – n=35)	0,17	0,04–0,86	4,91	0,013
Декомпенсоване ХЛС з АГ та ХСН ІІ Б стадії [НК ІІІ]; БТ+Е+К vs БТ+Е (Op ₄ – n=43 vs Kп ₄ – n=41)	0,25	0,06–1,10	3,47	0,062

Примітки: 1. OR – відношення шансів несприятливого/сприятливого наслідку лікування; 2. 95% CI – 95% довірчий інтервал; 3. χ^2 – критерій відповідності Пірсона; 4. p – коефіцієнт достовірності; 5. O₁₋₄ – основні підгрупи; 6. K₁₋₄ – контрольні підгрупи; 7. БТ – базова терапія; 8. Е – еналаприл; 9. К – кандесартан

Таблиця 2. Вплив інгібітора АПФ еналаприлу та БРА-II кандесартану на показники ризику несприятливого результату лікування хворих на ХЛС в поєднанні з АГ за динамікою рівня bFGF в крові

Підгрупи хворих	ARR	95% CI	RRR	RRR, %	95% CI	NNT	95% CI
Компенсоване ХЛС з АГ; БТ+К vs БГ (Оп ₁ – n=29 vs Кп ₁ – n=26)	-0,44	-0,85 – -0,03	0,33	-66,7	0,09–1,23	2,25	1,16–29,57
Декомпенсоване ХЛС з АГ та ХСН I стадії [НК I]; БТ+К vs БГ+E (Оп ₂ – n=36 vs Кп ₂ – n=33)	-0,38	-0,76 – -0,01	0,39	-60,7	0,13–1,15	2,6	1,31–30,24
Декомпенсоване ХЛС з АГ та ХСН II A стадії [НК II]; БГ+E+K vs БГ+E (Оп ₃ – n=39 vs Кп ₃ – n=35)	-0,39	-0,72 – -0,07	0,36	-63,9	0,14–0,95	2,5	1,38–15,07
Декомпенсоване ХЛС з АГ та ХСН II Б стадії [НК III]; БГ+E+K vs БГ+E (Оп ₄ – n=43 vs Кп ₄ – n=41)	-0,32	-0,65 – -0,02	0,46	-53,7	0,20–1,09	3,1	1,55–44,32

Примітки: 1. ARR – редукція абсолютного ризику несприятливого наслідку лікування; 2. RRR – редукція відносного ризику несприятливого наслідку лікування; 3. NNT – показник числа хворих, яких необхідно пролікувати для запобігання одного несприятливого результату; 4. 95% CI – 95% довірчий інтервал; 5. Оп₁₋₄ – основні підгрупи; 6. Кп₁₋₄ – контрольні підгрупи; 7. БТ – базова терапія; 8. E – еналаприл; 9. К – кандесартан

(63,92 ± 4,08) мм рт.ст. до (51,67 ± 3,74), в середньому на 19,1% (p<0,05), тобто майже у 2 рази менше. Більш вираженою динаміка СТЛА була у хворих на декомпенсоване ХЛС з АГ та ХСН II A стадії [НК II] під впливом поєднаного застосування інгібітора АПФ еналаприлу з БРА-II кандесартаном на тлі базової терапії, порівняно з таким же лікуванням без кандесартану. Зокрема, у хворих 3-ї основної підгрупи СТЛА через 6 місяців лікування знизився з (76,83±5,31) мм рт.ст. до (51,67 ± 4,23) мм рт.ст., що склало в середньому 32,7% (p<0,001), а в контрольній підгрупі – з (72,59 ± 4,86) мм рт.ст. до (53,62 ± 4,95), в середньому на 26,1% (p<0,01).

Враховуючи роль підвищеного рівня bFGF у патогенезі ЛАГ при ХОЗЛ [7, 9, 10], даний ефект може мати позитивний вплив на розвиток і прогресування правощлуночкової ХСН у хворих на ХЛС на тлі АГ.

Застосування БРА-II кандесартану і, особливо, його поєднання з інгібітором АПФ еналаприлом призводило до покращення клінічного стану хворих та редукції функціонального класу ХСН. Так, через 6 місяців лікування у 35 (97,2%) хворих 2-ї основної підгрупи з декомпенсованим ХЛС і АГ та ХСН I стадії [НК I] констатовано зменшення функціонального класу з ФК II до ФК I NYHA, при цьому аналогічна динаміка відмічалась у 32 (96,9%) хворого 2-ї контрольної підгрупи. При більш важкій ХСН II A стадії на тлі АГ після лікування також відмічалась позитивна динаміка, коли у 34 (87,2%) хворого 3-ї основної підгрупи відбувалась редукція з ФК III до ФК II NYHA, а у 5 (12,8%) випадках вдалось досягнути ФК I NYHA. В 3-ій контрольній підгрупі у 31 (88,6%) пацієнта зменшилась вираженість симптомів ХСН II A стадії [НК II] з ФК III до ФК II NYHA, при чому у 3 (8,5%) констатовано ФК I NYHA. У випадку дуже важкої ХСН II Б стадії [НК III] в поєднанні з АГ виявлялась позитивна динаміка, проте ФК нижче III за NYHA не було досягнуто в жодному випадку. Зокрема, після лікування у 42 (97,7%) хворих 4-ї основної підгрупи ФК знизився з IV до III NYHA, а у 4-ї контрольній групі така динаміка була у 39 (95,1%) хворих.

Разом з тим, 1 (2,3%) хворий 4-ї основної підгрупи з ФК IV NYHA та три контрольних підгруп [1 (2,8%) з ХСН ФК III NYHA та 2 (4,9%) з ХСН ФК IV NYHA] були госпіталізовані з приводу появи ознак декомпенсації серцевої недостатності протягом періоду спостереження.

Крім зменшення суб'єктивних ознак ХСН (задишка, серцебиття), на фоні базової терапії як в основній, так і контрольній групах відмічалось зниження частоти серцевих скорочень та помірне зниження артеріального тиску. Найбільш виражена динаміка цих показників спостерігалась у

випадку поєднаного застосування інгібітора АПФ еналаприлу з БРА II кандесартаном на тлі базової терапії, проте це не супроводжувалось погіршенням клінічного стану хворих.

Упродовж всього періоду спостереження і лікування не було випадків госпітальної чи позагоспітальної летальності.

Отримані дані щодо більш вираженої клінічної ефективності та позитивного впливу на рівні в крові bFGF поєднаного застосування інгібітора АПФ еналаприлу та БРА-II кандесартану у хворих на декомпенсоване ХЛС з АГ узгоджуються з результатами

субдослідження “CHARM-Added”, проведеного в рамках мультицентрового, подвійного, сліпого, рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження “Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM)”, в якому вивчався вплив комбінованого лікування еналаприлом і кандесартаном у хворих із серцевою недостатністю [8].

Також отримані результати щодо позитивного впливу на рівень bFGF і перебіг ХЛС у хворих на ХОЗЛ інгібітора АПФ еналаприлу та БРА II кандесартану узгоджуються з даними про те, що інгібітори АПФ та БРА-II можуть зменшувати захворюваність і смертність хворих з ХОЗЛ [21].

В жодному із наших спостережень не зафіксовано якоїсь серйозної побічної дії, обидва досліджувані препарати добре поєднувались із стандартною базовою терапією.

Висновки

1. Продукція фактору росту фіброblastів залежить від ступеня компенсації ХЛС в поєднанні з АГ та стадії ХСН. У хворих на декомпенсоване ХЛС з АГ та ХСН II Б стадії [НК III] спостерігається найбільш виражене зростання рівня bFGF в крові.

2. Інгібітор АПФ еналаприл та БРА-II кандесартан на тлі базової терапії інгібують надмірну продукцію bFGF, що вказує на доцільність долучення їх до стандартного лікування ХЛС при поєднанні з АГ.

3. Редукція абсолютного та відносного ризику несприятливого перебігу ХЛС з АГ під впливом різних варіантів фармакотерапії з використанням інгібітора АПФ еналаприлу та БРА-II кандесартану є достовірною і достатньо специфічною.

4. На ранніх етапах розвитку ХЛС з АГ до базової терапії слід долучати БРА-II кандесартан. В подальшому при декомпенсованому ХЛС з АГ та ХСН II А – II Б стадій [НК II – III] доцільне поєднання базової терапії з інгібітором АПФ еналаприлом та БРА-II кандесартаном.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень в даному напрямку полягають у з'ясуванні взаємозв'язку рівня в крові bFGF з іншими патогенетичними чинниками розвитку ХЛС, зокрема, з рівнями ендотеліну-1, васкулоендотеліального фактора росту, індуктора апоптозу Fas-Ligand та альдостерону. Це дозволить відкрити новий напрямок в проблемі діагностики і лікування хронічного легеневого серця за умови його поєднання з артеріальною гіпертензією.

Література

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна

настанова, заснована на доказах (2012 рік) / Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів // Артеріальна гіпертензія. 2012. № 1 (21). С. 96–52.

2. Клінічна класифікація дихальних та гемодинамічних порушень при захворюваннях легень / В. К. Гаврисюк, С. С. Солдаченко, В. Ф. Кубишкін [и др.] // Український пульмонологічний журнал. 2003. №2. С. 32–34.

3. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) Асоціації кардіологів України і Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності / Л. Г. Воронков, К. М. Амосова, А. Е. Багрий [та ін.] // Серцева недостатність. — 2012. — №3. — С. 60 — 96.

4. Booz G. W. Molecular signalling mechanisms controlling growth and function of cardiac fibroblasts / G. W. Booz, K. M. Baker // Cardiovasc. Res.— 1995.— Vol. 30.— P. 537 — 543.

5. Bouzeghane F. Is angiotensin II a proliferative factor of cardiac fibroblasts? / F. Bouzeghane, G. Thibault // Cardiovasc. Res. — 2002. — Vol. 53. — P. 304 — 312.

6. Chhabra S. K. Coexistent chronic obstructive pulmonary disease/heart failure: mechanisms, diagnostic and therapeutic dilemmas / S. K. Chhabra, M. Gupta // Indian J. Chest Dis. Allied Sci. 2010. Vol. 52. P. 225–238.

7. Differential Role of TGF- β 1/bFGF and ET-1 in Graft Fibrosis in Heart Failure Patients / S. Aharinejad, K. Krenn, P. Paulus [et al.] // American Journal of Transplantation. — 2005. — Vol. 5. — P. 2185 — 2192.

8. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial / J. J. McMurray, J. Ostergren, K. Swedberg [et al.] for the CHARM Investigators and Committees // Lancet. — 2003. — Vol. 362 (9386). — P. 767 — 771.

9. Elevated basic fibroblast growth factor levels in patients with pulmonary arterial hypertension / J. I. Benisty, V. V. McLaughlin, M. J. Landzberg [et al.] // Chest. — 2004. — Vol. — 126 (4). — P. 1255 — 1261.

10. Enhanced expression of fibroblast growth factors and receptor FGFR-1 during vascular remodeling in chronic obstructive pulmonary disease / A. R. Kranenburg, W. I. De Boer, J. H. Van Krieken [et al.] // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. — 2002. — Vol. 27. — P. 517 — 525.

11. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. J. V. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker [et al.] // European Heart Journal. — 2012. — Vol. 33. — P.1787 — 1847.

12. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) 2013 / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // Eur. Heart J. — 2013. — Vol. 34 (28). — P. 2159 — 2219.

13. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease: (Updated 2015) [Electronic Resource] – Режим доступу: <http://www.goldcopd.org>

14. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology / N. M. Hawkins, M. C. Petrie, P. S. Jhund [et al.] // Eur. J. Heart Fail. - 2009. - Vol. 11 (2). - P. 130–139.

15. Sabbah H. N. Progression of heart failure: a role for interstitial fibrosis / H. N. Sabbah, V. G. Sharov, M. Lesch // Mol. Cell. Biochem. — 1995. — Vol. 147. — P. 29 — 34.

16. Shujaat A. Pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale in COPD / A. Shujaat, R. Minkin, E. Eden // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. — 2007. — Vol. 2 (3). — P. 273 — 282.

17. Suskovic S. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: Two for tea or tea for two? / S. Suskovic, M. Kosnik, M. Lainscak // World J. Cardiol. - 2010. - Vol. 2. - P. 305-307.

18. The burden of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized with heart failure / M. Lainscak, L. M. Hodosecek, H. D. Dьngen [et al.] // Wien. Klin. Wochenschr. - 2009. - Vol. 121. - P. 309-313.

19. The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as ‘common soil’ of heart and lung disease / C. Ukena, F. Mahfoud, M. Kindermann [et al.] // Int. J. Cardiol. - 2010. - Vol. 145. - P. 172-176.

20. World Health Organization. Chronic cor pulmonale / Report of an expert committee // Circulation. - 1963. - Vol. 27. - P. 594-615.

21. Zeng Q. Update in diagnosis and therapy of coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure / Q. Zeng, S. Jiang // J. Thorac Dis. - 2012. - Vol. 4 (3). - P. 310-315.

Середиук В.Н.

Динамика фактора роста фибробластов основного и систолического давления в легочной артерии под влиянием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла, блокатора рецепторов ангиотензина-II кандесартана и их сочетанного применения у больных хроническим легочным сердцем с артериальной гипертензией

ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина

Резюме. Цель исследования: изучение динамики уровня в крови основного фактора роста фибробластов (bFGF) и систолического давления в легочной артерии (СДЛА) под влиянием ингибитора АПФ (АПФ) эналаприла, блокатора рецепторов ангиотензина-II (БРА-II) кандесартана и их сочетанного применения у больных хроническим легочным сердцем (ХЛС) с артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. Обследовано 282 больных компенсированным и декомпенсированным ХЛС бронхо-пульмонального генеза с АГ II стадии, 1–3 степени и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I–II Б стадии [недостаточностью кровообращения – НК I–III], в том числе – 214 (75,9%) мужчин и 68 (24,1%) женщин. Средний возраст мужчин – (59,2±10,8), женщин – (63,7±4,5) лет.

Результаты исследования. Установлено, что ингибитор АПФ эналаприл и БРА-II кандесартан на фоне базовой терапии ингибируют чрезмерную продукцию bFGF. При сочетанном применении эналаприла с кандесартаном у больных декомпенсированным ХЛС с АГ наблюдается более существенное снижение уровня bFGF и СДЛА, чем под влиянием только одного из этих препаратов. Наиболее выраженная редукция абсолютного и относительного риска отрицательного результата лечения ХЛС с АГ отмечается под влиянием варианта фармакотерапии с использованием сочетания эналаприла и кандесартана.

Выводы. На ранних этапах развития ХЛС с АГ к базовой терапии следует прибавлять кандесартан. В дальнейшем при декомпенсированном ХЛС с АГ и ХСН II А–II Б стадии [НК II–III] целесообразным является присоединение к базовой терапии эналаприла в сочетании с кандесартаном.

Ключевые слова: фактор роста фибробластов основной, систолическое давление в легочной артерии, ингибитор АПФ эналаприл, блокатор рецепторов ангиотензина-II кандесартан, хроническое легочное сердце, артериальная гипертензия.

V.N. Serediuk

Dynamics of Fibroblast Growth Factor and Pulmonary Artery Systolic Pressure Under the Influence of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Enalapril, the Angiotensin II Receptor Blocker Candesartan and Their Combined Use in Patients with Chronic Pulmonary Heart Disease with Arterial Hypertension

Department of Internal Medicine No.2 and Nursing (Head of the department – Prof. I.P. Vakaliuk), Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine, e-mail: vitaliyvsredyuk@gmail.com

Abstract. The objective of the research was to study of the dynamics of basic fibroblast growth factor (FGFb) in blood and pulmonary artery systolic pressure (PASP) under the influence of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor enalapril, angiotensin-receptor blocker (ARBs II) candesartan and their combined use in patients with chronic pulmonary heart (CPH) with arterial hypertension (AH).

Materials and Methods. 282 patients with compensated and decompensated CPH broncho-pulmonary origin with hypertension stage II, 1-3 degrees and chronic heart failure (CHF) I - II B stage [heart failure - NC I - III] were involved to this study, including 214 (75.9%) men and 68 (24.1%) women. The average age of men was (59.2±10.8), and women (63.7 ± 4.5) years old.

Results. We found that the ACE inhibitor enalapril and ARB candesartan II on the background of basic therapy inhibit of excessive production of bFGF. The combined use of enalapril with candesartan in patients with decompensated CPH and hypertension caused of significant reduction of bFGF and PASP vs separate treatment. The most expressed reduction of absolute and relative risk of adverse outcome CPH treatment of hypertension was observed under the influence of alternative drug therapy using a combination of candesartan and enalapril.

Conclusions. We concluded that at the early stages of CPH with hypertension candesartan should be added to basic therapy. In the later stages of CPH with decompensated heart failure II A - II B stage [NC II - III] and arterial hypertension the best choice is combination of enalapril and candesartan.

Keywords: basic fibroblast growth factor, pulmonary artery systolic pressure, angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril, angiotensin-II receptor blocker candesartan, chronic pulmonary heart, arterial hypertension.

Надійшла 12.10.2015 року.