

# Кандесартана цилекситил як патогенетичний засіб у лікуванні вторинного синдрому Рейно

З.Р. ЛЕОНТ'ЄВА

/Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького/

## Резюме

### Кандесартана цилекситил как патогенетическое средство в лечении вторичного синдрома Рейно

З.Р. Леонтьева

Изучались изменения показателей гуморальной регуляции сосудистого тонуса у пациентов с вторичным синдромом Рейно различной степени тяжести до лечения и в динамике терапии препаратом с группы блокаторов рецепторов ангиотензина II кандесартаном цилекситилом. Установлено, что у больных с легкой, средней и тяжелой степенью течения до лечения наблюдались повышенные уровни эндотелина-1, ангиотензина II, а также несколько пониженный уровень простагландина  $F_{2\alpha}$ . После длительной терапии на протяжении четырех месяцев произошло достоверное снижение показателя эндотелина-1, а также увеличение уровня ангиотензина II, как следствие способности кандесартана цилекситила необратимо вытеснять это биологически активное вещество из его связей с рецепторами. Содержание простагландина  $F_{2\alpha}$  после длительного лечения был снижен при тяжелом течении вторичного синдрома Рейно. Таким образом, можно утверждать о позитивной динамике сдвигов факторов гуморальной регуляции сосудистого тонуса под влиянием лечения препаратом из группы блокаторов рецепторов ангиотензина II кандесартаном цилекситилом. Данный препарат, изменяя концентрацию в плазме крови сосудосуживающих факторов, благоприятно влияет на сосудистый тонус периферического русла, уменьшая частоту, продолжительность и интенсивность приступов синдрома Рейно.

**Ключевые слова:** вторичный синдром Рейно, лечение, кандесартана цилекситил.

## Summary

### Candesartan Cilxetil as the Pathogenetic Means in the Treatment of the Secondary Raynaud's Syndrome

Z.R. Leontyeva

The therapy with the medicine from the group of receptor blockers to angiotensin II candesar has been conducted among the patients with the secondary Raynaud's syndrome with the different rate of complications in the dynamics of with the changes of the indicators of the humoral regulation of the vessel tonus have been studied.

It has been ascertained that in the cases of the patients with the low, medium and severe levels of the course the increased levels of endothelin-I, angiotensin II and also a little decreased level of prostaglandin  $F_{2\alpha}$  were observed before the treatment. After the prolonged four months treatment a reliable decrease of endothelin- I and also the increase of the level of angiotensin II has been as the result of the ability of candesar to supplant this biological active substance from its strong connections with the receptors.

After the prolonged treatment in the groups with low and medium levels of the course the level of prostaglandin  $F_{2\alpha}$  was increased but in severe level cases it was decreased in comparison to treatment which indicated the adjusting effect of candesar when influencing the vessels.

Thus, it can be asserted that there is a positive dynamics of the changes of factors of the humoral regulation of the vessel tonus under the influence of treatment of the medicine from the group of receptor blockers to angiotensin II candesar. This medicine due to changing effect of the concentration of vasoconstrictive factors blood plasma facilitates the vessel tonus of the peripheral course decreasing the frequency, duration and intensity of the Raynaud's syndrome attacks.

**Key words:** secondary Raynaud's syndrome, treatment, candesartan cilxetil

Поширеність вторинного синдрому Рейно (СР) за результатами епідеміологічних досліджень коливається від 2,1 до 16,8% у різних країнах [1]. Пік захворюваності припадає на 2–3 декади життя, причому серед пацієнтів із вторинним синдромом Рейно переважають жінки. За даними різних авторів співвідношення чоловіків і жінок коливається від 2:1 до 8:1 [11, 14].

Вторинний СР зустрічається у більш як 70 захворюваннях [5], в першу чергу, при дифузних захворюваннях сполучної тканини (системній склеродермії, системному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті), нейро-циркуляторній астенії, есенціальному криоглобулінемічному васкуліті, облітеруючому атеросклерозі, а також при професійних, нейрогенних і медикаментозних впливах

[2, 3, 5, 7, 9]. Проте, незважаючи на розповсюдженість СР, методи діагностики і лікування цієї патології не є досконалими. Вкрай важливо на ранніх стадіях розпізнати вторинний СР, оскільки при вираженому СР внаслідок ішемії тканин можуть розвиватися судинно-трофічні порушення у вигляді дигітальних виразок, некрозів і гангрен [2, 3, 5, 7]. У патогенезі СР чималу роль відіграють порушення ендотеліальної функції судин, зміни рівнів різних гуморальних факторів регуляції судинного тонусу, таких як ендотелін-1, ангіотензин II, простагландину  $F_{2\alpha}$  (ET-1, AT II, PGF $_{2\alpha}$ ) [2, 4].

Лікування СР і профілактика його ускладнень є особливо важливим питанням сучасної медицини, вирішення котрого залежить від можливості усунення причинних факторів і ефективного

впливу на провідні патогенетичні механізми розвитку судинних порушень [3, 5, 7, 15]. Незважаючи на наявність багатьох груп препаратів для лікування СР, ефективність терапії цієї патології залишається низькою. Немає чітких рекомендацій щодо вибору середника для лікування вторинного СР залежно від клінічного перебігу та його патогенетичних особливостей, тривалості курсу терапії [2, 5, 6, 8, 10, 12, 13].

**Метою** проведених досліджень було визначення ефективності застосування препарату з групи блокторів рецепторів ангіотензину II кандесартана цилекситилу в пацієнтів із вторинним СР.

## Матеріали та методи дослідження

В нашому дослідженні приймали участь 120 осіб із вторинним СР різного ґенезу, серед яких була 101 жінка і 19 чоловіків від 17 до 72 років, середнім віком 48,5 (17–73) [34–56] років. Середня тривалість захворювання становила 9 (1–46) [4–15] років (дані подані у вигляді медіани (мінімум-максимум) [нижній-верхній кuartилі]).

Хворі були поділені нами на три групи залежно від важкості клінічних проявів СР. До першої групи входили пацієнти з легким ступенем перебігу, у яких були лише зміни кольору шкіри без трофічних порушень – 44 пацієнти (36,67%), до другої – хворі з середнім ступенем перебігу, у яких під час нападу були суб'єктивні порушення у вигляді оніміння чи поколювання в пальцях, а також поодинокі дигітальні рубці – 53 хворих (44,17%), і до третьої групи – особи з важким ступенем перебігу, напад спазму в яких супроводжувався вираженими больовими відчуттями або були присутні поодинокі активні виразки чи зміни кінцевих фаланг пальців – 23 особи (19,16%). Діагностика вторинного синдрому Рейно проводилася за допомогою критеріїв E. Allen, G. Brown [Перли П.Д., Пупурыня І.Я., 1980]. До контролю було залучено 30 добровольців обох статей і того ж віку, що і хворі.

У пацієнтів проводився первинний огляд та збір анамнестичних даних. У хворих визначали наявність чи відсутність ознак вегетативної дисфункції. У всіх пацієнтів при першому візиті здійснювався забір крові для загальних лабораторних досліджень, згідно зі стандартно прийнятими методиками призначалися імунограма, протеїнограма, якісне і кількісне визначення С-реактивного білка, серомукоїдів. Також пацієнтам систематично проводився загальний аналіз сечі. Вміст у крові ревматоїдного фактору визначався за допомогою латекс-тесту і в реакції Ваалера-Роуза.

Також всім пацієнтам тричі (на початку лікування, після одного та чотирьох місяців проведеної терапії) визначалися рівні ендотеліну-1 (Biomedica, Австрія), ангіотензину II (DRG, США) та простагландину  $F_{2\alpha}$  (Assay designs, США) на аналізаторі SUNRISE (TECAN, Австрія). Кріоглобуліни у пацієнтів визначали за стандартно прийнятими методиками.

Усім пацієнтам із урахуванням клінічних проявів призначався кандесартан цилекситил у дозі 2–8 мг на добу. Безпосередній та віддалені результати лікування оцінювали через місяць та чотири місяці шляхом визначення в сироватці крові факторів гуморальної регуляції, таких як ендотеліну-1 (ET-1), ангіотензин II (AT II) і простагландину  $F_{2\alpha}$  (PGF<sub>2α</sub>).

Статистичний аналіз виконували з використанням пакета STATISTICA for Windows 5.5 (Statsoft, USA). У зв'язку з негаусівським характером розподілу характеристик у групах (перевірка за допомогою критерію Шаппіро-Вілкса) їх подавали як медіану (мінімум-максимум) [нижній-верхній кuartилі]. Порівняння між групами

**Таблиця 1.** Рівні показників ендотеліну-1, ангіотензину II і простагландину  $F_{2\alpha}$  у пацієнтів із вторинним синдромом Рейно до лікування та у порівнянні з контрольною групою

Показник	Легкий ступінь перебігу (n=44)	Середній ступінь перебігу (n=53)	Важкий ступінь перебігу (n=23)	Контрольна група (n=23)
Ендотелін-1	0,345 (0,02–1,12) [0,1–0,435]	0,56 (0,1–26,2) [0,15–1,34]*	0,705 (0,06–14,36) [0,175–1,985]*	0,2 (0,01–1,23) [0,1–0,52]
Ангіотензин II	0,1275 (0,036–0,198) [0,0735–0,17]	0,1615 (0,035–0,58) [0,097–0,3]*	0,1665 (0,046–0,5) [0,1245–0,299]*	0,087 (0,027–0,36) [0,063–0,17]
Простагландин $F_{2\alpha}$	1026 (412,09–10612) [742,76–3630]	3630 (729,24–10612) [1077–8927]	3136,5 (11,23–12922) [1409,5–5669]	4334 (277,58–5960) [2175–4810]

Примітки: \* $p < 0,1$  (критерій Манн-Вітні) порівняно з контролем – погранична значущість різниці; n – кількість пацієнтів.

Дані подані у вигляді медіани (мінімум-максимум) [нижній-верхній кuartилі].

**Таблиця 2.** Зміни ендотеліну-1 після одно- та чотирьохмісячних курсів терапії кандесартаном цилекситилом

Показник	Легкий ступінь (n=44)	Середній ступінь (n=53)	Важкий ступінь (n=23)
ET-11	0,083 (0,02–0,31) [0,028–0,1]*	0,25 (0,045–13,84) [0,09–0,59]†	0,1 (0,02–12,3) [0,052–0,56]*
ET-12	0,08 (0,07–0,09) [0,07–0,34]	0,15 (0,03–11,96) [0,08–0,45]	0,21 (0,01–9,09) [0,02–6,58]

Примітки: \* $p < 0,05$  (зміни достовірні) – критерій Манн-Вітні порівняно з контролем; † –  $p < 0,05$  (зміни достовірні) – порівняно з легким ступенем перебігу; ET-11 – рівень ET-1 після одного місяця терапії кандесартаном цилекситилом; ET-12 – рівень ET-1 після чотирьох місяців терапії кандесартаном цилекситилом; n – кількість пацієнтів.

Дані подані у вигляді медіани (мінімум-максимум) [нижній-верхній кuartилі].

проводили за допомогою критерію Манн-Вітні, а динаміку всередині груп – парного критерію Вілкоксона. Корелятивні зв'язки оцінювали за допомогою рангового коефіцієнту Кендала.

## Результати та їх обговорення

До лікування у пацієнтів першої групи з легким ступенем перебігу характерним було підвищення вмісту ET-1 та AT II, а також значно знижений рівень PG  $F_{2\alpha}$  у порівнянні з контрольною групою. У хворих другої групи (середній ступінь перебігу) до лікування спостерігалось ще більше зростання показників ET-1 та AT II, у порівнянні з контрольною групою, рівень PGL  $F_{2\alpha}$  підвищувався від легкого ступеня до середнього більш як у два рази, проте залишався нижчим, ніж аналогічний показник контрольної групи. У пацієнтів третьої групи з важким ступенем перебігу спостерігалися максимальні рівні ET-1, AT II у порівнянні з першою, другою і контрольною групами, показник PG  $F_{2\alpha}$  практично не відрізнявся від аналогічного в групі з середнім ступенем перебігу (табл. 1).

Після проведеного місячного курсу терапії кандесартаном цилекситилом відбулося достовірне зниження рівня ET-1 у всіх трьох групах. Найбільш значні зміни спостерігалися у пацієнтів третьої групи з важким ступенем перебігу, в яких його рівень наблизився до аналогічного показника контрольної групи. Після лікування цим препаратом протягом чотирьох місяців рівень ET-1 у всіх групах пацієнтів достовірно не змінювався по відношенню до такого ж показника після короткого курсу лікування (протягом одного місяця). Таким чином, відносно ET-1 можуть бути виправдані короткотривалі курси лікування, так як його рівень значно знижується при

**Таблиця 3.** Зміни рівня артеріального тиску другого ступеня після одної чотирьохмісячних курсів терапії кандесартаном цилекситилом

Показник	Легкий ступінь (n=44)	Середній ступінь (n=53)	Важкий ступінь (n=23)
АТ II 1	0,15 (0,032–0,25) [0,045–0,242]	0,2 (0,023–0,47) [0,107–0,335] *	0,195 (0,072–3,114) [0,1–0,357] *
АТ II 2	0,235 (0,17–0,3) [0,02–0,5]	0,19 (0,13–0,54) [0,17–0,28] *	0,19 (0,11–0,57) [0,18–0,51] *

Примітки: \*  $p < 0,05$  (зміни достовірні) – критерій Манн–Вітні порівняно з контролем; АТ II 1 – рівень АТ II після одного місяця терапії кандесартаном цилекситилом; АТ II 2 – рівень АТ II після чотирьох місяців терапії кандесартаном цилекситилом; n – кількість пацієнтів.

Дані подані у вигляді медіани (мінімум-максимум) [нижній-верхній квартилі].

**Таблиця 4.** Зміни рівня  $PG F_{2\alpha}$  після одно- та чотирьохмісячних курсів терапії кандесартаном цилекситилом

Показник	Легкий ступінь (n=44)	Середній ступінь (n=57)	Важкий ступінь (n=19)
$PG F_{2\alpha} 1$	1797 (756,61–6782) [1123–4810]	4572 (940,2–12922) [3093–5960]	5669 (940,22–10612) [2008,5–6782] *
$PG F_{2\alpha} 2$	5960 (880,36–6214) [2058–4960]	4856 (790,26–7814) [2158–5960]	1490 (790,26–4810) [1077–2482] *

Примітки: \*  $p < 0,05$  (зміни достовірні).  $PG F_{2\alpha} 1$  – рівень  $PG F_{2\alpha}$  після одного місяця лікування кандесартаном цилекситилом;  $PG F_{2\alpha} 2$  – рівень  $PG F_{2\alpha}$  після чотирьох місяців лікування кандесартаном цилекситилом; n – кількість пацієнтів.

Дані подані у вигляді медіани (мінімум-максимум) [нижній-верхній квартилі].

лікуванні протягом одного місяця і залишається практично незмінним протягом тривалих курсів терапії. Зміни показника ET-1 протягом всього періоду лікування можна спостерігати в таблиці 2.

Після лікування кандесартаном цилекситилом протягом 1 місяця зростала величина показника АТ II, котра була вища за контроль на усіх етапах, особливо у групах із середнім і важким ступенем перебігу (до лікування –  $p=0,07$ , після лікування протягом одного і чотирьох місяців –  $p < 0,05$ ). Причому, АТ II більш достовірно зростав після короткотривалого курсу терапії, після лікування протягом 4 місяців його величина статистично не відрізнялася від такого лікування протягом 1 місяця. Зростання рівня АТ II упродовж всього періоду спостереження за пацієнтами, на нашу думку, можна пояснити міцністю зв'язків кандесартана (активної форми кандесартана цилекситила) з АТ1-рецепторами, здатністю витіснити АТ II з його зв'язків із рецепторами, що, в свою чергу, веде до реактивної гіперактивації ренінаангіотензинової системи і підвищеного утворення АТ II. Ці дані відображені у таблиці 3.

При вивченні динаміки змін показника  $PG F_{2\alpha}$  було виявлено, що у першій групі (легкий ступінь перебігу) рівень  $PG F_{2\alpha}$  зростав протягом всього курсу лікування, у другій групі – спочатку підвищувався, а після місяця терапії – практично не змінювався і залишався на одному рівні до кінця лікування. У пацієнтів із важким ступенем перебігу рівень цього показника значно знижувався протягом усього періоду лікування і спостереження, що підтверджувало доцільність довготривалих курсів терапії кандесартаном цилекситилом у хворих з важким ступенем перебігу СР. Динаміку змін рівня  $PG F_{2\alpha}$  можна спостерігати у таблиці 4.

На основі змін досліджуваних показників до лікування і після проведеної терапії можна стверджувати про позитивну динаміку змін чинників гуморальної регуляції судинного тону у всіх групах під впливом лікування кандесартаном цилекситилом. У всіх трьох

групах після лікування відбулося статистично достовірне зменшення рівня ET-1, вміст АТ II зростав внаслідок здатності кандесартана цилекситила незворотно витіснити цю біологічно активну речовину з її міцних зв'язків із рецепторами. Рівень  $PG F_{2\alpha}$  після довготривалого лікування зменшувався лише у групі з важким ступенем перебігу.

Таким чином, можна стверджувати про позитивну динаміку змін факторів гуморальної регуляції судинного тону під впливом лікування препаратом з групи блокаторів рецепторів ангіотензину II кандесартана цилекситила. Цей препарат, в першу чергу, змінюючи концентрацію у плазмі крові судинозвужуючих факторів, сприятливо впливає на судинний тонус периферичного русла, зменшуючи частоту, тривалість й інтенсивність нападів СР, покращуючи трофіку шкіри. Також він не викликає значних побічних ефектів, тому може застосовуватись в амбулаторних умовах, що зменшує частоту і тривалість госпіталізації в лікувальні заклади. Рекомендовано застосування кандесартана цилекситила в дозі 4–8 мг на добу навіть в осіб із нормальним артеріальним тиском чи незначною схильністю до гіпотонії, оскільки цей препарат коригуюче діє на різні ланки регуляції тиску крові, не викликаючи вираженої гіпотонії. В осіб із важким ступенем перебігу даний препарат рекомендовано застосовувати в комплексній терапії базової патології.

## Література

- Алекперов Р. Т. Синдром Рейно в практиці терапевта / Р.Т. Алекперов, М.Н. Старовойтова // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, №27. – С. 1695.
- Гусева Н.Г. Синдром Рейно в ревматологии / Н.Г. Гусева // Врачебная практика. – 2002. – №4. – С. 5–15.
- Гусева Н.Г. Кисти – зеркало феномена Рейно / Н.Г. Гусева // Consilium practica. – 2005. – №4 (2). – С. 90–94.
- Лупинская З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока / З.А. Лупинская // Вестник КРСУ. – 2003. – №7. – С. 23–24.
- Лысенко Н.В. Синдром Рейно / Н.В. Лысенко // Medicus Amicus. – 2001, №1.
- Надашкевич О.Н. Застосування антагоністів кальцію в терапії вторинного синдрому Рейно при системній склеродермії / О.Н. Надашкевич // Український кардіологічний журнал. – 2001. – №1. – С. 76–77.
- Надашкевич О.Н. Феномен Рейно як невирішена проблема сучасної медицини / О.Н. Надашкевич, З.Р. Дутка // Аптека Галицька. – 2006. – №8 (171). – С. 8–9.
- Патогенетическая терапия синдрома Рейно / С.А. Козлов, А.Н. Селезнев, А.А. Савин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1996. – Т. 96, №1. – С. 92–94.
- Табеева Г.Р. Неврологические аспекты феномена Рейно / Г.Р. Табеева // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4, №8. – С. 438–442.
- Хвороба Рейно як невирішена проблема сучасної медицини / І.В. Арбузов, О.О. Землянікін, Ю.С. Спірін [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2003. – №4. – С. 78–82.
- Harada N. Prevalence of Raynaud's phenomenon in Japanese males and females / N. Harada, A. Ueda, S. Takegata // J. Clin. Epidemiol. – 1991. – Vol. 44, №7. – P. 649–655.
- Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma / M. Dziadzio, C.P. Denton, R. Smith [et al.] // Arthritis&Rheumatism. – 1999. – Vol. 42, №12. – P. 2646–2655.
- Matucci Cerinic M. New approaches to the treatment of Raynaud's phenomenon / M. Matucci Cerinic, S. Generini, A. Pignone // Curr. Opinion in Rheumatology. – 1997. – Vol. 9. – P. 544–556.
- Prevalence of raynaud's phenomenon in a healthy Spanish population / G. Riera, M. Vilardell, J. Vague [et al.] // J. Rheumatol. – 1993. – Vol. 20, №1. – P. 66–69.
- Wigley F.M. Raynaud's phenomenon / F.M. Wigley, N.A. Flavahan // Rheum. Dis. Clin. North. Am. – 1996. – Vol. 22. – P. 765–781.