

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗРУШЕНЬ ВАЗОДИЛЯТУЮЧИХ ГУМОРАЛЬНИХ ЧИННИКІВ ПРОСТАЦИКЛІНУ ТА ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ВТОРИННОМУ СИНДРОМІ РЕЙНО І ЇХ КОРЕКЦІЯ БЛОКАТОРОМ АНГІОТЕНЗИНУ II КАНДЕСАРТАНОМ ЦИЛЕКСИТИЛОМ

Вивчено динаміку змін вазодилатуючих чинників гуморальної регуляції судинного тону, таких як простациклін (його активний метаболіт 6-кето-PG F_{1α}) і оксид азоту у пацієнтів із різними клінічними формами вторинного синдрому Рейно до лікування, а також в його динаміці препаратом з групи блокаторів рецепторів ангіотензину II кандесартаном цилекситилом. Встановлено, що період до проведеної терапії характеризувався підвищеним вмістом оксиду азоту при легкому та середньому ступенях перебігу даної патології. Після проведеного коротко- та довготривалого лікування відбулися позитивні зрушення вищевказаних показників у вигляді зростання значення простацикліну і зниження показника оксиду азоту.

Ключові слова: вторинний синдром Рейно, кандесартан цилекситил, 6-кето-PG F_{1α}, оксид азоту, терапія

Вступ. Патогенетичною ланкою вторинного синдрому Рейно (СР) є структурно-функціональні зміни судинного русла, і в першу чергу фаланг кінцівок [2, 4]. Роль гуморальних чинників є одним з механізмів розвитку даного патологічного процесу. Неоднозначні порушення вазоконстрикторних реакцій, їх зміни в процесі вивчених нами терапевтичних впливів представлені в попередніх наших дослідженнях [3]. Роль вазодилатуючого впливу при вторинному СР є важливою, і корекція його порушень заслуговує на детальний аналіз патогенезу та вибору терапії при досліджуваній патології.

Одним з основних індикаторів судинорозширювального ефекту служить простациклін, який в плазмі крові представлений переважно активним метаболітом 6-кето-PG F_{1α} [8, 9]. Механізм його впливу на вторинний СР полягає як у вазодилатуючій дії на специфічні рецептори гладком'язових клітин судин шляхом активації у них аденілатциклази і зниженням при цьому Ca²⁺, так і безпосередньо у впливі на ряд структурно-функціональних компонентів, здійснюючи антиагрегантну та антигіпоксичну дії, а також гальмуючи проліферацію компонентів судинної стінки [10].

З другого боку доповнює судинорозширювальний ефект також і оксид азоту (NO), який синтезується ендотелієм і є складовою частиною «ендотеліального фактора розслаблення судин» (endothelium-derived relaxing factor, EDRF) [7]. Збільшення його рівня є відповіддю на перевагу вазоконстрикторного впливу при даній патології, в першу чергу через регуляцію Ca²⁺ в бік зменшення його концентрації [5, 6].

Серед сучасних методів корекції змін при вторинному СР звертає на себе увагу вплив блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), які у

зв'язку з даною патологією в літературі представлені в першу чергу лозартаном [1, 11, 12]. Як показали дослідження, даний середник тільки вибірково блокує специфічні ангіозалежні рецептори, що послужило основою для подальшого пошуку та вдосконалення патогенетичної терапії вказаних порушень [12]. У попередніх наших повідомленнях показаний позитивний ефект препарату з групи БРА кандесартана цилекситила на зміни вазоконстрикторних чинників, а також на динаміку параметрів скоротливої функції судин при даній патології [3, 4].

Таким чином, вибрані чинники гуморальної регуляції послужили в нашому дослідженні критеріями ефективності терапії вторинного СР.

Мета дослідження. Вивчити позитивний вплив БРА кандесартана цилекситила на вазодилатуючий ефект 6-кето-PG F_{1α} і NO у пацієнтів з різними клінічними ступенями важкості вторинного СР.

Матеріали та методи. Дані дослідження були проведені у 54 пацієнтів обох статей у віці 48,5 (17-73) [34-56] року у співвідношенні 5:1. Середня тривалість захворювання становила 9 (1-46) [4-15] років. Контрольну групу становило 15 осіб того ж віку, що і хворі. Хворі були поділені на три групи в залежності від ступеня важкості вторинного СР. До першої групи входили пацієнти, у яких були лише зміни кольору шкіри без трофічних змін з мінімальними суб'єктивними порушеннями у вигляді оніміння чи поколювання під час нечастих епізодів вазоспазму, до другої – хворі, у яких під час нападу в основному в холодну пору року були більш виражені суб'єктивні порушення у вигляді оніміння, поколювання чи відчуття болю в

пальцях та могли бути присутні незначні прояви трофічних порушень, і до третьої групи – особи, напад спазму у яких спостерігався як в холодну, так і в теплу пору року та супроводжувався вираженими больовими відчуттями або були присутні дигітальні рубці чи поодинокі активні виразки, а також атрофічні зміни фаланг пальців.

Хворим усіх груп призначався препарат з групи БРА кандесартана цилекситил в дозі від 2 до 8 мг на добу. Безпосередні та віддалені результати лікування вивчали через один та чотири місяці від початку терапії. При цьому тричі в плазмі крові визначали вміст 6-кето-PG $F_{1\alpha}$ (до лікування, через один та чотири місяці після початку терапії), а також двічі рівень NO (до застосування вищевказаного лікувального середника і після довготривалого чотиримісячного лікування). Отримані дані стосовно вищевказаних чинників гуморальної регуляції порівнювали з показниками контрольної групи.

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 квантиль]. Іноді, у зв'язку з негаусівським розподілом і кількістю груп більше двох, порівняння проводили за допомогою непараметричного аналога дисперсійного аналізу – критерію Краскал-Уолліса. Порівняння між групами проводили за допомогою критерію Манн – Вітні, а динаміки всередині груп – парного критерію Вілкоксона. Корелятивні зв'язки оцінювали за допомогою рангового коефіцієнта Кендала (у зв'язку з негаусівським характером розподілу характеристик).

Результати досліджень та їх обговорення. В осіб зі вторинним СР до початку лікування рівні досліджуваних чинників гуморальної регуляції в цілому не залежали від ступеня важкості клінічного перебігу. При легкому ступені перебігу даної патології величина 6-кето-PG $F_{1\alpha}$ дорівнювала його показнику в контрольній групі, тоді як рівень NO при цьому перевищував аналогічний контрольний показник. Середній ступінь важкості характеризувався наближеним рівнем до контролю 6-кето-PG $F_{1\alpha}$, а величина NO відповідала його значенню у пацієнтів першої групи, тобто була підвищеною. В осіб з важким ступенем перебігу досліджуваної патології рівень як 6-кето-PG $F_{1\alpha}$ так і NO відповідав даним контрольної групи.

Таким чином, величина вищевказаних чинників гуморальної регуляції в першу чергу характеризувалася близькими значеннями до контрольних показників рівнями 6-кето-PG $F_{1\alpha}$ у хворих усіх груп, а також підвищеним значенням NO у пацієнтів з легким і середнім ступенями важкості вторинного СР.

У динаміці терапії кандесартаном цилекситилом в осіб з легким ступенем перебігу вміст 6-кето-PG $F_{1\alpha}$ зростав як через один місяць, так і після чотиримісячного курсу терапії у порівнянні як з контролем, так і з періодом до лікування, тоді як значення NO при цьому знижувалося по відношенню до аналогічного його значення до початку терапії, наближаючись до контрольного показника.

У групі пацієнтів із середнім ступенем важкості вторинного СР у процесі короткотривалого лікування протягом одного місяця рівень 6-кето-PG $F_{1\alpha}$ був нижчим контрольної величини, досягаючи погранично значущого збільшення в пізньому періоді лікування, тоді як у порівнянні з періодом до лікування даний показник у цій групі характеризувався зростанням, яке особливо було виражене після чотиримісячного курсу терапії. Зміни кількісних параметрів NO у групі пацієнтів із середнім ступенем перебігу вищевказаної патології характеризувалися достовірним зниженням в порівнянні з періодом до лікування, відповідаючи рівню контрольної величини.

Важкий перебіг вторинного СР супроводжувався достовірним збільшенням 6-кето-PGF $_{1\alpha}$ під впливом як короткотривалої, так і довготривалої терапії кандесартаном цилекситилом у порівнянні з контрольною групою. Особливо звертає на себе увагу значне зростання вищевказаного чинника гуморальної регуляції у пізній період лікування у порівнянні з періодом до початку терапії. Динаміка змін NO у осіб третьої групи характеризувалась його достовірним зниженням у порівнянні з періодом до проведеної терапії, тоді як його рівень відповідав показнику контрольної групи.

Дані вищеприписаних змін, їх порівняння з контрольними величинами, а також з періодом до лікування у вивчених нами клінічних групах вторинного СР представлені у таблиці 1.

Таким чином, вищепредставлений нами чинник гуморальної регуляції судинорозширювальної дії 6-кето-PG $F_{1\alpha}$ зростав у динаміці довготривалої терапії у пацієнтів з вторинним СР особливо у групах з легким та важким ступенями перебігу. Вказані судинні зрушення, правдоподібно, у пацієнтів з легким ступенем перебігу мають зворотний, функціональний характер, тоді як у осіб третьої групи вони структурно залежні.

Динаміка зрушень NO, яка полягає у зменшенні його концентрації в процесі проведеної нами терапії, можливо вказує на зниження активності iNOS (індуцибельної NO-синтетази) в ендотеліоцитах судин, на відміну від зростання його рівня із підвищенням активності iNOS, що є наслідком в першу чергу вазоспазму в періоді до лікування даної патології.

Зміни показників 6-кето-PGF_{1α} та NO у пацієнтів зі вторинним синдромом Рейно до лікування, в динаміці терапії кандесартаном цилекситилом та у порівнянні з контрольною групою (медіана (мінімум-максимум) [нижній-верхній кuartилі])

Рівень судинорозширювальних факторів	Контрольна група (n=15)	Ступені важкості вторинного синдрому Рейно		
		Легкий (n=18)	Середній (n=18)	Важкий (n=18)
6-кето-PGF _{1α} до лікування, пг/мл	1142 (300-3133) [754-1582]	1285,5 (357-3619) [676-1875]	715 (59-6307) [387-1907]	1133 (350-4105) [818-1942]
6-кето-PGF _{1α} після одномісячної терапії, пг/мл		1736,5 (236-7862) [529-4137]	951 (299-4461) [776-1312]	1585 (470-1885) [1115-1604]
6-кето-PGF _{1α} після чотиримісячної терапії, пг/мл		1636 (563-6210) [1352-3526] *	1256 (365-2235) [992-1477] *	2347 (1231-5400) [1786-3133] *
NO до лікування, ммоль/л	1,85 (1,4-2,1) [1,7-1,95]	2 (1,6-3) [1,8-2,2] *	2,25 (1,9-2,9) [2,1-2,5] *	1,8 (1,4-2,4) [1,6-2,3] *
NO після чотиримісячної терапії, ммоль/л		1,7 (1,1-2,1) [1,3-1,9] **	1,8 (1,5-2,2) [1,7-1,9] **	1,4 (0,9-1,9) [1,6-2,3] **

Примітки: * p<0,05 порівняно з контролем (зміни достовірні), критерій Манн-Вітні; ** p<0,1 у порівнянні з контролем (зміни не достовірні), критерій Манн-Вітні; n – кількість пацієнтів.

На нашу думку, вивчені нами чинники гуморальної регуляції доповнюють один одного в плані впливу на судинну стінку, сумарно здійснюючи вазодилатуючу дію в цілому незалежно від клінічного ступеня важкості вторинного СР під впливом терапії препаратом з групи БРА кандесартану цилекситилу. Даний висновок має своє підтвердження в покращенні клінічного стану у досліджуваних нами групах осіб, а також в позитивній динаміці функціональних параметрів судинного руслу.

Отже, ми вважаємо доцільним застосування БРА кандесартана цилекситила в патогенетичній терапії вторинного СР. Подальші дослідження будуть присвячені перевірці ефективності даного препарату при синдромі Рейно, у тому числі при його первинному генезі.

Висновки

1. Особливості параметрів вивчених нами судинних чинників гуморальної регуляції до початку проведеної нами терапії вторинного СР

характеризувалися близьким до контролю рівнем 6-кето-PGF_{1α} при усіх ступенях важкості, а також підвищеним вмістом NO при легкому та середньому ступенях перебігу даної патології.

2. Короткотривалий курс терапії препаратом з групи БРА кандесартаном цилекситилом приводив до збільшення рівня 6-кето-PGF_{1α}, особливо у пацієнтів з легким та важким перебігом вторинного СР.

3. Для пізнього періоду після лікування характерна позитивна динаміка у вигляді зростання рівня 6-кето-PGF_{1α} у всіх групах обстежуваних нами пацієнтів, тоді як рівень NO знижувався порівняно з вихідними показниками.

4. Беручи до уваги позитивні зрушення чинників гуморальної регуляції судинного тону під впливом лікування кандесартаном цилекситилом, ми рекомендуємо вищевказаний середник як патогенетичний засіб у терапії вторинного СР.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Алекперов Р. Т. Синдром Рейно в практиці терапевта / Р. Т. Алекперов, М. Н. Старовойтова // Русский медицинский журнал. — 2010. — Т. 18, № 27. — С. 1695.
2. Гусева Н. Г. Синдром Рейно в ревматології / Н. Г. Гусева // Врачебная практика. — 2002. — № 4. — С. 5 — 15.
3. Леонт'єва З. Р. Обґрунтування використання блокатора рецепторів ангіотензину II кандесартана цилекситила в патогенетичній терапії вторинного синдрому Рейно / З. Р. Леонт'єва // Практична медицина. — 2011. — Т. XVII, № 1. — С. 42—47.
4. Леонт'єва З. Р. Характеристика стану судин передпліччя та кисті при вторинному синдромі Рейно в залежності від ступеня тяжкості / З. Р. Леонт'єва, А. Р. Кучер, Ю. В. Ткаченко // Буковинський медичний вісник. — 2011. — Т. 15, № 2 (58). — С. 226—228.
5. Лупинская З. А. Эндотелий сосудов — основной регулятор местного кровотока / З. А. Лупинская // Вестник КРСУ. — 2003. — № 7. — С. 23—24.

6. Марков Х. М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х. М. Марков // Кардиология. — 2005. — № 12. — С. 62—72.
7. Ослякова А. О. Сосудистые факторы регуляции и их влияние на реологические свойства крови / А. О. Ослякова, И. А. Тихомирова // Ярославский педагогический вестник. — 2010. — Т. 3, № 4. — С. 89—92.
8. Шиффман Ф. Дж. Патофизиология крови / пер. с англ. — Москва — Санкт-Петербург: Издательство Бином. — Невский діалект, 2000. — 448 с.
9. Шуба Н. М. Современный подход к лечению сосудистых поражений при ревматических болезнях / Н. М. Шуба // Здоров'я України. — 2008. — № 10. — С. 47.
10. Эндотелий (Функциональные особенности, дисфункция, способы коррекции) / Л. Б. Корякина, Е. О. Андреева, Э. Э. Кузнецова [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2005. — № 4. — С. 3—11.
11. Dina R. Angiotensin II receptor antagonist: an overview / R. Dina, M. Jafary // Am. J. Health Syst. Phar. — 2000. — Vol. 20. — P. 2293—2300.
12. 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.

R. J. DUTKA, Z. R. LEONTYEVA

Danilo Halitsky National Medical University in Lviv, Chair of Internal Medicine Propedeutics, Lviv

THE CHARACTERISTICS OF CHANGES OF VASODILATATIVE HUMORAL FACTORS OF PROSTACYCLIN AND NITRIC OXIDE IN THE SECONDARY RAYNAUD'S SYNDROME AND ITS CORRECTION WITH ANGIOTENSIN II CANDESARTAN CILEXETIL

The dynamics of the changes of vasodilative factors of humoral regulation of the vessel tonus has been studied such as prostacyclin (its active metabolite 6-keto PG F_{1a}) and nitric oxide in patients with different clinical forms of the secondary Raynaud's syndrome before treatment and also in its dynamics with medicine from group of receptor blockers angiotensin II candesartan cilexetil. It has been ascertained that the period before the therapy is characterized by the increased contents of nitric oxide in mild and average levels in the course of given pathology. After the short and long-term treatment has been conducted positive changes of the above-mentioned factors have happened in the form of the increase of prostacyclin level and the decrease of nitric oxide levels. Thus, the use of medicine from the group of reception blockers angiotensin II candesartan cilexetil is pathogenetically substantiated in patients with different levels of complexity of the secondary Raynaud's syndrome.

Key words: secondary Raynaud's syndrome, candesartan cilexetil, 6-keto-PG F_{1a}, nitric oxide, therapy

Стаття надійшла до редакції: 15.08.2011