

УДК: 616.1+616.248 - 085: 615.357

В.П.Колосов, С.В.Нарышкина, Т.И.Тюрикова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КАПТОПРИЛА В ЛЕЧЕНИИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**РЕЗЮМЕ**

В работе представлены результаты исследования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ее коррекции каптоприлом у больных бронхиальной астмой. Установлено, что повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных бронхиальной астмой является ключевым звеном в формировании и прогрессировании хронического легочного сердца. Показано, что эффективность применения каптоприла у больных бронхиальной астмой определяется исходным функциональным состоянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

SUMMARY

V.P.Kolosov, S.V. Narishkina, T.I.Turikova

CAPTOPRIL EFFICACY IN TREATMENT OF CARDIO-RESPIRATORY DISTURBANCES IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Captopril correction of renine-angiotensin-aldosterone system in patients with bronchial asthma was studied. It was established that renine-angiotensin-aldosterone system activity increase was the main cause of chronic pulmonary heart. It was shown that captopril efficacy in patients with bronchial asthma depends on the initial functional condition of renine-angiotensin-aldosterone system.

Эпидемиологические исследования, проведенные в различных регионах в последние годы, свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости бронхиальной астмой (БА). Эта тенденция особенно характерна для экономически развитых стран, где распространенность БА составляет до 10% [7, 9]. Нарастает частота клинически тяжелых вариантов БА с развитием легочно-сердечной недостаточности и, вследствие этого, инвалидизации и летальности. Бронхиальная астма занимает одно из главных мест среди причин развития легочной гипертензии (ЛГ) и формирования хронического легочного сердца (ХЛС). Эти данные свидетельствуют о том, что БА для многих стран стала национальной проблемой, и ее медико-социальное значение будет возрастать.

В связи с наблюдающейся в последнее время тенденцией к увеличению частоты тяжелых форм БА, ведущих к летальному исходу, важной задачей является совершенствование методов диагностики и лечения ХЛС.

Механизмы развития кардиореспираторных нарушений при БА до настоящего времени остаются недостаточно изученными.

По данным литературы и собственным наблюдениям, в лечении больных бронхиальной астмой с кардиореспираторными нарушениями все большее значение следует придавать коррекции нарушений экстракардиальных механизмов.

В исследованиях ряда авторов отмечено, что в патогенезе многих заболеваний легких важную роль играет активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) легких, что позволяет патогенетически обосновать применение ингибиторов АПФ, обладающих большим спектром биологических эффектов. Подавляя активность АПФ (или кининазы II), эти препараты могут оказывать значительное влияние на активность различных нейрогуморальных систем, функционирование которых нарушено при бронхиальной астме.

Внедрение ингибиторов АПФ в лечение недостаточности кровообращения требует определить пределы и возможности их использования. До сих пор не решен вопрос о целесообразности назначения ингибиторов АПФ на ранних стадиях недостаточности кровообращения [3, 6].

Основной целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности ингибиторов АПФ у больных бронхиальной астмой на различных стадиях формирования легочно-сердечной недостаточности и легочной гипертензии в зависимости от функционального состояния ренин-ангиотензиновой системы и усовершенствование на основе полученных закономерностей существующих методик лечения препаратами этой группы.

Материал и методы исследования

В условиях специализированного пульмонологического отделения обследовано 83 больных бронхиальной астмой, которым в комплекс лечения был включен каптоприл (опытная группа). Первоначальная доза препарата составляла 6,25-12,5 мг и затем увеличивалась до 25 мг в сутки. Препарат назначался натошак 3 раза в день.

Длительность лечения каптоприлом составляла 3-4 недели, а у части больных (33 человека) - 15-16 недель. В зависимости от выраженности кардиореспираторных нарушений все больные были разделены на 3 группы [5]. Первую группу составили 24 больных бронхиальной астмой, у которых легочная гипертензия в покое не регистрировалась (среднее давление в легочной артерии (СДЛА) менее 30 мм рт.ст.). Во вторую группу вошли 28 больных с наличием легочной гипертензии в покое, третью группу составили 31 больной, у которых отмечалась легочная гипертензия и недостаточность кровообращения по правожелудочковому типу.

Контрольная группа была представлена 68 больными бронхиальной астмой, получавшими стандартную терапию. Из них 21 больной вошел в 1-ю группу, 25 больных - во 2-ю группу, 22 больных - в 3-ю группу. Возраст больных колебался от 27 до 62 лет. Мужчин было 84, женщин - 67. Существенных различий по возрасту и полу между группами не было.

Все больные были комплексно обследованы с использованием общеклинических, бронхологических, бактериологических, функциональных, лабораторных, радионуклидных и статистических методов.

Диагностику БА, выделение ее форм, стадий, степени тяжести проводили согласно рекомендациям Международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения бронхиальной астмы.

Активность ренина плазмы (АРП), ангиотензина (A_{II}), альдостерона определяли радиоиммунологическими методами с использованием стандартных наборов. Состояние контрактильной способности правого желудочка изучали комплекснографическим методом с использованием синхронной записи ЭКГ во II стандартном отведении, фонокардиограммы, кинетокардиограммы ускорения (ККГУ) правого желудочка, реопульмонограммы (РПГ) и флебограммы давления яремной вены. Систолическое давление в легочной артерии определяли косвенно-расчетным методом с использованием формулы Л.И.Левиной (1974). Кардиодинамика ПЖ и состояние малого круга кровообращения оценивались по следующим показателям: период напряжения (Т), период изгнания (Е), отношение фактической длительности Е к должной (E/E_d), T/E , фактической продолжительности механической систолы к должной (МС%) по М.Б.Кубергеру (1978), индекс напряжения миокарда (ИНМ, %) и внутрисистолический показатель (ВСП, %). Должные величины периода изгнания и механической систолы для данной частоты сердечных сокращений рассчитывали по формулам И.Е.Оранского (1973). Оценка кардиодинамических сдвигов проводилась по методике В.Ф.Кубышкина (1982), В.Л.Карпмана (1965) с выделением общепринятых фазовых синдромов.

Интегральный легочный кровоток изучался с помощью следующих реопульмонографических показателей: реографический индекс (РИ), систоло-диастолический коэффициент (СДК), максимальная скорость притока

($V_{пр}$), средняя скорость в фазе медленного систолического притока ($V_{ср.м.}$) и оттока ($V_{от.}$).

Функцию внешнего дыхания оценивали на функционально-диагностическом комплексе фирмы «Эрих Егер» (Германия). Эндоскопическое исследование проводилось с использованием бронхофиброскопа BF-T10 фирмы "Olimpus" (Япония) под местной анестезией. Парциальное напряжение кислорода (PO_2) и углекислого газа (PCO_2) изучалось на аппарате Микро-Аструп фирмы "Радиометр" (Дания).

Оценка эффективности применения ингибиторов АПФ была проведена как по каждой из анализируемых систем, так и по интегральным показателям, охватывающим весь спектр рассматриваемых параметров.

В зависимости от достигнутых результатов все пациенты были разделены на следующие группы: со значительным эффектом, с хорошим эффектом, без эффекта. К положительным результатам лечения были отнесены пациенты с наблюдаемым значительным и хорошим эффектом.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами дисперсионного, корреляционного, регрессионного и дискриминантного анализов [8].

Результаты исследования и их обсуждение

Нами проведена сравнительная оценка изменений ренин-ангиотензин-альдостероновой системы больных бронхиальной астмой с различной степенью кардиореспираторных нарушений под влиянием каптоприла и традиционной терапии. Исходные параметры состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в опытных и соответствующих контрольных группах были аналогичными ($p > 0,1$).

Показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных 1 группы после проведенного лечения представлены в табл. 1.

Изменения изучаемых параметров сохранялись у 5 из 24 больных в опытной группе и у 10 из 21 в контрольной ($P_{\text{тмф}} < 0,044$). При этом активность ренина плазмы (АРП) оставалась повышенной у 5 из 21 больного в контрольной группе и, соответственно, у 12 из 24 в опытной ($P_{\text{тмф}} < 0,05$).

Это объясняется компенсаторным возрастанием АРП в ответ на блокаду образования ангиотензина II под влиянием каптоприла. Средние показатели АРП в опытной группе к моменту выписки из стационара возросли по сравнению с исходными данными и составили $1,69 \pm 0,058$ нг/мг/ч, ($p < 0,05$) и достоверно превышали таковые в контрольной группе ($1,45 \pm 0,084$ нг/мг/ч; $p_1 < 0,05$) и у здоровых лиц ($p_2 < 0,05$). Показатели ангиотензина II снизились относительно исходного уровня в обеих группах, однако существенные изменения ($p < 0,002$) отмечались только в опытной группе. В процессе лечения уровень ангиотензина II в среднем по группе снизился на $5,45 \pm 1,14$ нг/л.

Таблица 1
Изменения показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных бронхиальной астмой 1 группы после лечения каптоприлом

Показатели	Клинические группы		
	здоровые (n=21)	контрольная (n=21)	опытная (n=24)
АРП, нг/мл/ч	1,21±0,051	$\frac{1,58 \pm 0,063}{1,45 \pm 0,084}$ p>0,05 p ₂ <0,05	$\frac{1,50 \pm 0,42}{1,69 \pm 0,058}$ p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
A _{II} , нг/л	18,51±1,24	$\frac{25,31 \pm 1,90}{22,63 \pm 1,47}$ p>0,05 p ₂ <0,05	$\frac{23,20 \pm 1,51}{17,74 \pm 0,60}$ p<0,002 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05
A, нг/л	120,7±11,2	$\frac{121,82 \pm 10,05}{119,81 \pm 12,71}$ p>0,05 p ₂ >0,05	$\frac{122,23 \pm 12,72}{120,7 \pm 13,54}$ p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05

Примечание: здесь и далее: в числителе - показатели до лечения, в знаменателе - после лечения. p - достоверность различий между показателями до и после лечения; p₁ - достоверность различий между показателями в опытной группе и контрольной после лечения; p₂ - достоверность различий с показателями у здоровых лиц.

Изменения содержания ангиотензина II (ΔA_{II}) к окончанию курса лечения каптоприлом находились в прямой зависимости от исходного его уровня ($r=0,94$; $p<0,01$). Эти изменения были тем вероятнее и значительнее, чем выше был исходный уровень ангиотензина II.

Ряд авторов отмечают, что исходные величины АРП и ангиотензина II по данным регрессионного анализа не были связаны с выраженностью наблюдаемого при этом клинического эффекта каптоприла [1]. Лопатин Ю.М.(1996) установил, что нейрогуморальные эффекты ингибиторов АПФ характеризуются блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при условии ее исходно высокой активности, однако возможность оценки эффективности терапии путем измерения активности нейрогуморальных систем автору представляется сомнительной [2]. По нашим данным, наибольшее воздействие каптоприла на состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных 1 группы было отмечено у лиц с исходным высоким уровнем ангиотензина II. После применения каптоприла положительные ближайшие результаты получены у 14 из 24 пациентов в опытной группе и, соответственно, у 7 из 21 - в контрольной ($P_{\text{тмф}}<0,034$). При этом у больных первой группы, получавших каптоприл с положительными результа-

тами лечения, наблюдалось более существенное снижение показателя ангиотензина II (соответственно, $9,16 \pm 1,02$ и $0,26 \pm 0,83$ нг/л, $p<0,001$) при достоверно более высоком исходном его уровне (соответственно, $28,43 \pm 1,20$ и $19,26 \pm 0,64$ нг/л, $p<0,01$).

Средние данные содержания альдостерона в обеих группах были аналогичными и не имели значительной динамики в процессе лечения ($p>0,05$). Положительные ближайшие результаты лечения у лиц 1 группы в значительной степени зависели от исходного функционального состояния ренин-ангиотензиновой системы.

Проведенный пошаговый дискриминантный анализ показал, что наиболее информативным показателем разделения лиц, получавших каптоприл по конечным результатам лечения, является исходный уровень ангиотензина II. Разделение осуществляется по формуле:

$$D = -0,797 \cdot A_{II},$$

где A_{II} - ангиотензин II, в нг/л; граничное значение дискриминантной функции равно - 17,74. Вероятность ошибочной классификации составляет 8,4%.

Отмеченные статистические закономерности имеют под собой патофизиологическую основу. Известно, что ангиотензин II является основным источником патофизиологических эффектов, которые мы наблюдаем в клинике и на подавление которых мы и рассчитываем при лечении ингибиторами АПФ.

Изменения эндоскопической картины бронхиального дерева у больных бронхиальной астмой 1 группы под влиянием лечения с использованием каптоприла представлено в табл. 2.

Применение каптоприла в комплексной терапии бронхиальной астмы позволило у 16 из 21 пациента и, соответственно, у 9 из 19 в контрольной группе достигнуть ликвидации признаков обострения эндобронхита ($P_{\text{тмф}}<0,047$). В 20,8% случаев в опытной группе и у 47,6% в контрольной ($P_{\text{тмф}}<0,044$) отмечалась положительная динамика с сохранением остаточных явлений обострения воспалительного процесса. Регрессия признаков обострения эндобронхита находилась в прямой зависимости от степени интенсивности воспаления ($\chi^2=3,90$; $p<0,05$). Более выраженная положительная динамика наблюдалась при II и III степени интенсивности воспаления.

В результате проведенного комплексного лечения с включением каптоприла, наряду с регрессией признаков обострения эндобронхита, в опытной группе наблюдалась значительная положительная динамика показателей функции внешнего дыхания (табл. 3).

Как следует из приведенных данных, исходные показатели в опытной и контрольной группах существенно не отличались. Применение каптоприла позволило у 21 из 24 больных в основной группе и у 17 из 21 в контрольной ($P_{\text{тмф}}>0,05$) добиться улучшения функции внешнего дыхания. Сравнительно редко, у 2 пациентов из 24 в основной группе и у 3 из 21 в контрольной, к концу лечения наблюдалось некоторое снижение абсолютных спирометрических показателей (ЖЕЛ, ОФВ₁).

Таблица 2
Динамика эндоскопической картины
бронхиального дерева у больных
бронхиальной астмой 1 группы,
леченных каптоприлом

Показатели	Клинические группы	
	опытная (n=24)	контрольная (n=21)
Нормальная картина бронхиального дерева	$\frac{3}{19}$	$\frac{2}{11}$
Ограниченный эндо- бронхит	$\frac{2}{\text{нет}}$	$\frac{1}{\text{нет}}$
Диффузный эндо- бронхит	$\frac{19}{5}$	$\frac{18}{10}$
Степень интенсивно- сти воспаления		
I	$\frac{7}{3}$	$\frac{9}{8}$
II	$\frac{12}{2}$	$\frac{7}{2}$
III	$\frac{2}{\text{нет}}$	$\frac{2}{\text{нет}}$

В результате комплексной терапии с использованием каптоприла у больных бронхиальной астмой в опытной группе наблюдалось существенное снижение степени артериальной гипоксемии (табл. 4).

Известно, что уже ранние стадии развития сердечной недостаточности сопровождаются включением ряда механизмов, обуславливающих самостоятельные расстройства периферической гемодинамики и кислородного режима тканей. Установлено, что при бронхиальной астме одним из них является резкая активация ренин-ангиотензин-альдостероно-вой системы, приводящая к повышению сосудистого тонуса на периферии, увеличению пред- и постнагрузки на сердце. В связи с этим воздействие на экстракардиальные факторы патогенеза кардиореспираторных нарушений при бронхиальной астме приобретает определенную значимость.

С целью изучения регулирующего влияния ингибиторов АПФ на легочный кровоток и сократительную способность правого желудочка сердца произведен анализ показателей легочной гемодинамики и кардиодинамики.

Исходные показатели в соответствующих опытных и контрольной группах были практически одинаковыми. После проведенного лечения каптоприлом у больных 1 группы отмечалась положительная динамика изучаемых показателей (табл. 5). При этом ряд показателей, отражающих сократительную способность правого желудочка сердца, достоверно отличались от таковых в контрольной группе. Так, Т и ИНМ существенно уменьшились по сравнению с исходным до $0,09 \pm 0,001$ сек ($p < 0,05$) и $23,9 \pm 0,99\%$ ($p < 0,05$), а Е и ВСП, соответственно, возросли до

$0,31 \pm 0,002$ сек ($p < 0,05$) и $90,9 \pm 2,07\%$ ($p < 0,05$). У больных опытной группы достоверно возрос по сравнению с исходными данными систолический артериальный приток в системе легочной артерии, о чем свидетельствовало увеличение РИ ($2,22 \pm 0,02$; $p < 0,05$) и Vб.м. ($2,03 \pm 0,013$ Ом/сек; $p < 0,05$). Кроме того, существенно снизилось легочное сосудистое сопротивление на уровне легочных артериол и прекапилляров, на что указывает увеличение Vср.м. по сравнению с исходными показателями ($0,63 \pm 0,025$ Ом/сек; $p < 0,05$).

Для оценки отдаленных вазопротекторных и кардиопротекторных эффектов применения каптоприла у больных бронхиальной астмой 1 группы показатели гемодинамики и сократительной способности правого желудочка были исследованы в динамике после курса лечения. Продолжительность наблюдения составила 1 год. Первичной конечной точкой исследования было появление легочной гипертензии больше 30 мм рт.ст. в покое. Частота выявления легочной гипертензии у наблюдаемых больных представлена в табл. 5.

Исследование показало, что применение каптоприла у больных бронхиальной астмой приводит к достоверному уменьшению риска появления легочной гипертензии. Отмеченный клинический эффект, по всей видимости, связан с уменьшением активности ангиотензина II.

Установленное превентивное действие каптоприла в отношении формирования легочной гипертензии у больных бронхиальной астмой с исходным измененным состоянием ренин-ангиотензиновой системы, а именно повышенным уровнем ангиотензина II, послужило основанием для разработки способа профилактики легочной гипертензии при бронхиальной астме (заявка на изобретение № 971045514/20 (004547)).

Суть способа заключается в том, что в качестве средства профилактики используется каптоприл. При этом с целью повышения эффективности лечения предварительно с помощью дискриминантного уравнения прогнозируют положительный эффект от его применения в зависимости от функционального состояния ренин-ангиотензиновой системы.

Заявляемый способ содержит следующие приемы:

а) с помощью радиоиммунологического метода определяют уровень ангиотензина II в нг/л;

б) наличие положительного эффекта от приема каптоприла прогнозируют с помощью решения дискриминантного уравнения:

$$D = -0,797 \times A$$

где D - дискриминантная функция, граничное значение которой составляет - 17,34.

Наличие положительного лечебного эффекта прогнозируется при D меньше -17,34, а при D равной или больше -17,34 прогнозируется отсутствие лечебного эффекта от приема каптоприла. Ошибка прогнозирования составляет до 9%. Каптоприл назначается в суточной дозе 25 мг в течение 3-4 недель.

Таблица 3

Динамика показателей функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой 1 группы, леченных каптоприлом

Показатели	Клинические группы	
	опытная (n=24)	контрольная (n=21)
ЖЕЛ, % долж.	$74,3 \pm 3,33$	$72,8 \pm 3,09$
	$92,9 \pm 3,62^*$	$80,1 \pm 4,25$
ОФВ ₁ , % долж.	$64,3 \pm 2,85$	$65,4 \pm 1,99$
	$90,5 \pm 4,04^*$	$87,4 \pm 3,22^*$

Примечание. Здесь и далее: * – достоверность различий между показателями до и после лечения.

Таблица 4

Динамика показателей газообмена у больных бронхиальной астмой 1 группы, получавших каптоприл

Показатели	Клинические группы	
	опытная (n=10)	контрольная (n=11)
Р _а O ₂ , кПа	$11,34 \pm 0,22$	$11,29 \pm 0,35$
	$11,98 \pm 0,19^*$	$11,72 \pm 0,21$
Р _а CO ₂ , кПа	$5,11 \pm 0,44$	$5,27 \pm 0,35$
	$4,96 \pm 0,34$	$5,12 \pm 0,23$

Таблица 5

Динамика показателей легочного кровотока и кардиодинамики правого желудочка сердца у больных бронхиальной астмой 1 группы, леченных каптоприлом

Показатели	Клинические группы	
	опытная (n=24)	контрольная (n=21)
Т, сек	$0,101 \pm 0,002$	$0,100 \pm 0,002$
	$0,096 \pm 0,001^*$	$0,099 \pm 0,002^*$
Е, сек	$0,28 \pm 0,003$	$0,29 \pm 0,002$
	$0,31 \pm 0,002^*$	$0,28 \pm 0,006$
Е/Е _д , %	$97,4 \pm 2,31$	$96,5 \pm 1,98$
	$99,1 \pm 2,51$	$98,4 \pm 1,82$
Т/Е,	$0,29 \pm 0,073$	$0,31 \pm 0,041$
	$0,31 \pm 0,089$	$0,32 \pm 0,021$
ИНМ, %	$28,61 \pm 1,12$	$27,95 \pm 1,34$
	$23,9 \pm 0,99$	$26,2 \pm 1,55$
ВСП, %	$84,75 \pm 2,13$	$85,61 \pm 1,73$
	$90,9 \pm 2,07^*$	$88,9 \pm 1,35$
МС, %	$97,6 \pm 2,78$	$99,4 \pm 2,73$
	$98,7 \pm 3,07$	$99,1 \pm 2,95$
СДЛА, мм рт.ст.	$22,5 \pm 2,19$	$22,6 \pm 2,98$
	$23,1 \pm 2,28$	$22,8 \pm 3,22$
РИ	$1,51 \pm 0,34$	$1,64 \pm 0,28$
	$2,22 \pm 0,02^*$	$2,18 \pm 0,84$
СДК	$0,57 \pm 0,074$	$0,54 \pm 0,063$
	$0,55 \pm 0,096$	$0,56 \pm 0,071$
V _{пр.} , Ом/сек	$1,19 \pm 0,076$	$1,23 \pm 0,064$
	$1,23 \pm 0,082$	$1,25 \pm 0,057$
V _{от.} , Ом/сек	$0,43 \pm 0,071$	$0,39 \pm 0,061$
	$0,42 \pm 0,096$	$0,41 \pm 0,072$
V _{б.м.} , Ом/сек	$1,87 \pm 0,075$	$1,84 \pm 0,054$
	$2,03 \pm 0,013^*$	$1,98 \pm 0,095$
V _{ср.м} , Ом/сек	$0,55 \pm 0,018$	$0,59 \pm 0,013$
	$0,63 \pm 0,025^*$	$0,60 \pm 0,014$

Таблица 6

Отдаленные результаты применения каптоприлом у больных бронхиальной астмой 1 группы

Результаты наблюдения	Клинические группы		p
	опытная (n=14)	контрольная (n=13)	
Легочная гипертензия (>30 мм рт.ст.)	2	7	$p_{\text{тмф}} < 0,034$

Таблица 7

Изменения показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных бронхиальной астмой в зависимости от длительности курса лечения каптоприлом

Показатели	Клинические группы		
	здоровые (n=21)	Длительность курса	
		3-4 недели (n=59)	15-16 недель (n=33)
АРП, нг/мл/ч	1,21±0,051	$\frac{1,45 \pm 0,12}{1,37 \pm 0,08}$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	$\frac{1,42 \pm 0,09}{1,30 \pm 0,03}$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
A _{II} , нг/л	18,51±1,24	$\frac{37,65 \pm 2,13}{23,31 \pm 2,067}$ $p < 0,001$ $p_2 < 0,05$	$\frac{37,12 \pm 1,70}{18,08 \pm 1,16}$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
A, нг/л	120,7±11,2	$\frac{211,4 \pm 18,2}{152,3 \pm 14,1}$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$\frac{204,3 \pm 19,1}{124,2 \pm 12,9}$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$

Таблица 8

Эффективность применения каптоприла у больных бронхиальной астмой 2-ой и 3-ей групп по сравнению с традиционной комплексной терапией

Показатели эффективности	Клинические группы		P _{тмф}
	опытная (n=91)	контрольная (n=47)	
Положительные результаты	52	16	$< 0,006$
значительный эффект	17	5	$> 0,097$
хороший эффект	35	11	$< 0,032$
Отрицательные результаты	40	31	$< 0,008$
незначительный эффект	26	23	$< 0,010$
без эффекта	13	8	$> 0,177$

Примечание: P_{тмф} – достоверность различий с использованием точного метода Фишера.

Таблица 9

Эффективность применения каптоприла у больных бронхиальной астмой при длительном (15-16 недель) и коротком (3-4 недели) курсе его применения

Показатели эффективности	Клинические группы		P _{тмф}
	3-4 недели (n=91)	15-16 недель (n=47)	
Положительные результаты	29	23	$< 0,036$
значительный эффект	9	8	$> 0,121$
хороший эффект	20	15	$> 0,086$
Отрицательные результаты	30	10	$< 0,036$
незначительный эффект	19	7	$< 0,116$
без эффекта	11	3	$> 0,133$

У больных бронхиальной астмой 2-й и 3-й групп проведена сравнительная оценка применения каптоприла при длительном (15-16 недель) и коротком (3-4 недели) курсах лечения. В группу пролонгированного курса вошли 18 пациентов из 2-й группы и 15 - из 3-й группы. Короткий курс лечения получили 28 больных из 2-й группы и 31 - из 3-й группы. Контрольную группу составили 47 человек, в том числе 25 из 2-й группы и 22 из 3-й группы. По исходным изучаемым параметрам сравниваемые группы были аналогичными и существенно ($p > 0,1$) не отличались друг от друга.

Изменения показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в процессе лечения каптоприлом при различных по длительности курсах представлены в табл. 7.

Как следует из представленных в таблице данных, средние показатели АРП в процессе лечения каптоприлом в сравниваемых группах существенно ($p > 0,05$) не изменились и после лечения достоверно не отличались от показателей здоровых лиц ($p > 0,05$).

Обращает на себя внимание значительная вариабельность изменений АРП в процессе лечения каптоприлом независимо от сроков его применения. Так, средние показатели изменений (Δ АРП) к окончанию пролонгированного курса терапии каптоприлом составили $-0,081 \pm 0,04$ нг/мг/ч при коэффициенте вариабельности, равном 3,998. Статистический анализ показал, что разнонаправленность сдвигов динамики АРП в процессе терапии каптоприлом в значительной степени определялась исходным его уровнем. Эта тенденция четко прослеживается при дифференцированном рассмотрении динамики АРП в группах в зависимости от выраженности кардиореспираторных нарушений.

Средние показатели ангиотензина II после лечения независимо от применяемого курса достоверно снизились ($p < 0,001$). Однако в группе с коротким курсом средние показатели ангиотензина II достоверно превышали таковые у здоровых лиц ($p < 0,05$). В группе с длительным применением каптоприла средняя концентрация ангиотензина II нормализовалась и достоверно не отличалась от показателей контроля ($p > 0,05$). Изменения средних данных альдостерона в сравниваемых группах были аналогичными динамике ангиотензина II.

В контрольной группе больных, получавших традиционную комплексную терапию, в процессе лечения существенных изменений ($p > 0,05$) изучаемых показателей не произошло. При этом средние значения ангиотензина II и альдостерона после лечения достоверно не отличались от таковых у здоровых лиц ($p > 0,05$).

Включение каптоприла в комплексную терапию бронхиальной астмы независимо от сроков его применения по сравнению с традиционным

лечением сопровождается более существенным положительным клиническим эффектом (табл. 8).

Клинические результаты лечения больных бронхиальной астмой были лучше при использовании 15-16 недельного курса лечения каптоприлом по сравнению с коротким (табл. 9).

Так, из 59 больных, получавших пролонгированную терапию каптоприлом, с положительными результатами было выписано 29 больных, что было достоверно выше ($P_{\text{тмф}} < 0,036$), чем в группе с коротким (3-4 недельным) курсом, где соответствующие показатели были у 23 из 32 пациентов.

Сравнительный анализ влияния длительного курса лечения каптоприлом по сравнению с комплексной традиционной терапией на легочной кровотоки и хронокардиограмму правого желудочка сердца представлен в табл. 10.

Применение каптоприла у лиц со стабильной легочной гипертензией и выраженной легочно-сердечной недостаточностью, по сравнению с контролем, сопровождалось более выраженной положительной динамикой изучаемых показателей.

В основной группе больных заметно возросла по сравнению с контролем сократительная способность правого желудочка сердца.

Так, Т и ИНМ существенно уменьшились (соответственно, $0,106 \pm 0,003$ сек и $25,8 \pm 2,54\%$), а МС увеличилась ($92,9 \pm 3,02\%$). У больных опытной группы после курса лечения значительно уменьшилось, по сравнению с исходными значениями, сосудистое сопротивление в системе легочной артерии, о чем говорит достоверная разница показателей РИ ($2,13 \pm 0,18$), Vпр. ($1,28 \pm 0,04$ Ом/сек), Vот. ($0,42 \pm 0,07$ Ом/сек) по сравнению с исходными. Также существенно снизилось легочное сосудистое сопротивление на уровне легочных артериол и прекапилляров, на что указывает существенное увеличение Vср.м. ($0,61 \pm 0,07$ Ом/сек).

Улучшение показателей легочного кровотока сопровождалось уменьшением легочной гипертензии, об этом свидетельствует достоверное уменьшение величины СДЛА до $26,5 \pm 1,67$ мм рт.ст. Число больных, имевших легочную гипертензию, в опытной группе после лечения каптоприлом было достоверно меньше, чем в контроле; соответственно у 14 из 33 и у 10 из 47 ($P_{\text{тмф}} < 0,032$). Показатель венозного оттока также характеризовался существенной положительной динамикой ($0,42 \pm 0,07$ Ом/сек).

К механизмам, которые непосредственно участвуют в развитии периферической вазодилатации при блокаде АПФ каптоприлом, помимо прочих следует отнести также наблюдаемое в этих условиях снижение активности α_1 -адренорецепторов, что обусловлено, по-видимому, уменьшением влияния ангиотензина II на эфферентное звено нейрогенного контура регуляции кровообращения.

Таблица 10
Влияние длительного курса лечения
каптоприлом на легочный кровоток и
хронокардиограм-му правого желудочка
при бронхиальной астме

Показатели	Клинические группы	
	опытная (n=33)	контрольная (n=47)
T, сек	$\frac{0,118 \pm 0,005}{0,106 \pm 0,003^*}$	$\frac{0,121 \pm 0,003}{0,110 \pm 0,004^*}$
E, сек	$\frac{0,272 \pm 0,006}{0,285 \pm 0,004}$	$\frac{0,251 \pm 0,004}{0,271 \pm 0,005}$
E/E _д , %	$\frac{82,6 \pm 4,96}{93,4 \pm 5,78}$	$\frac{81,5 \pm 4,71}{90,4 \pm 5,82}$
T/E,	$\frac{0,52 \pm 0,071}{0,34 \pm 0,056^*}$	$\frac{0,58 \pm 0,063}{0,41 \pm 0,051}$
ИНМ, %	$\frac{32,5 \pm 2,03}{25,8 \pm 2,54^*}$	$\frac{34,1 \pm 3,12}{28,1 \pm 2,36}$
ВСП, %	$\frac{76,5 \pm 4,13}{85,6 \pm 4,91}$	$\frac{75,9 \pm 5,12}{81,9 \pm 4,51}$
МС, %	$\frac{84,2 \pm 2,96}{92,9 \pm 3,02^*}$	$\frac{81,4 \pm 3,11}{90,4 \pm 2,91^*}$
СДЛА, мм рт.ст.	$\frac{37,8 \pm 1,73}{26,5 \pm 1,67^*}$	$\frac{39,1 \pm 1,83}{33,4 \pm 1,59}$
РИ	$\frac{1,65 \pm 0,15}{2,13 \pm 0,18^*}$	$\frac{1,69 \pm 0,17}{1,88 \pm 0,21}$
СДК	$\frac{0,62 \pm 0,05}{0,57 \pm 0,03}$	$\frac{0,59 \pm 0,04}{0,54 \pm 0,06}$
V _{пр.} , Ом/сек	$\frac{1,14 \pm 0,05}{1,28 \pm 0,04^*}$	$\frac{1,19 \pm 0,06}{1,21 \pm 0,05}$
V _{от} , Ом/сек	$\frac{0,25 \pm 0,04}{0,42 \pm 0,07^*}$	$\frac{0,29 \pm 0,05}{0,41 \pm 0,04^*}$
V _{б.м.} , Ом/сек	$\frac{1,81 \pm 0,05}{1,98 \pm 0,07^*}$	$\frac{1,79 \pm 0,06}{1,85 \pm 0,07}$
V _{ср.м} , Ом/сек	$\frac{0,44 \pm 0,04}{0,61 \pm 0,07^*}$	$\frac{0,46 \pm 0,05}{0,59 \pm 0,06}$

У больных бронхиальной астмой со стабильной легочной гипертензией перегрузка объемом создается в результате изменений функции почек,

активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (усиление антидиуретического и антинарийуретического влияния) и активностью калликреин-кининовой системы (влияние на сосудистую проницаемость и секрецию антидиуретического гормона).

Ряд исследователей полагают, что вазодилатирующий эффект ингибиторов АПФ обусловлен не только нарушением образования ангиотензина II, но и в определенной мере связан с повышением концентрации брадикинина, поскольку АПФ является одновременно и кининазой II - ферментом, расщепляющим брадикинин [4].

Увеличение МС, РИ, максимальной скорости в фазе быстрого систолического притока, уменьшение T/E указывают на улучшение сократительной способности правого желудочка сердца у больных бронхиальной астмой с выраженной легочно-сердечной недостаточностью и стабильной легочной гипертензией.

Для изучения вопроса о дифференцированном назначении ингибиторов АПФ при бронхиальной астме с выраженной легочно-сердечной недостаточностью и стабильной легочной гипертензией проведен математический анализ результатов лечения в группе больных, получавших длительный курс лечения каптоприлом в зависимости от исходного функционального состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. По конечным результатам лечения изучаемая группа была разделена на две подгруппы. Лица с положительным клиническим эффектом составили I подгруппу, соответственно, с отрицательным - II подгруппу.

Проведенный пошаговый дискриминантный анализ показал, что наиболее информативными показателями разделения подгрупп является исходный уровень ангиотензина II и АРП. Разделение осуществлялось по формуле:

$$D = +3,262 \times X + 0,476 \times Y,$$

где X - исходный уровень АРП; Y - исходный уровень ангиотензина II.

Граничное значение дискриминантной функции равно 19,81, вероятность ошибочной классификации составляет для лиц с положительными результатами лечения 15% и, соответственно, с отрицательными - 5%, вероятность различия выборок равна 100,0%.

Наиболее информативным тестом, определяющим исходы лечения, по данным пошагового дискриминантного анализа, является исходный уровень ангиотензина II. Разделение осуществляется по формуле:

$$D = +0,362 \times X,$$

где X - исходный уровень А_{II}.

Граничное значение дискриминантной функции составляет 12,3, вероятность различия выборов равна 100,0% при вероятности ошибочной классификации - 12%.

Установленные закономерности послужили основой для разработки способа лечения стойкой легочной гипертензии и выраженной легочно-сердечной недостаточности у больных бронхиальной астмой с использованием ингибиторов АПФ (патент РФ № 96123552/14 (1030187)).

Выводы

1. Повышение активности ренин-альдостероновой системы у больных бронхиальной астмой является одним из механизмов стабилизации ЛГ и формирования легочно-сердечной недостаточности.

2. Дискриминантное уравнение, полученное с учетом функциональной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, может служить математической моделью прогнозирования развития ЛГ у больных бронхиальной астмой и явиться основой для дифференцированного вмешательства в нейроэндокринное звено регуляции с целью профилактики ЛГ.

3. Каптоприл является патогенетически обоснованным высокоэффективным препаратом для профилактики и лечения ЛГ и легочно-сердечной недостаточности у больных бронхиальной астмой. При этом положительный эффект каптоприла в отношении легочной гемодинамики прогнозируется с помощью дискриминантного уравнения в зависимости от исходного уровня A_{II} .

4. При выраженной легочно-сердечной недостаточности у больных бронхиальной астмой более эффективным является пролонгированный курс лечения каптоприлом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Фундаментальные исследования - основа синтеза новых гипотензивных средств // Кардиология. - 1991. - № 12. - С.24-28.
2. Лопатин Ю.М. Человек и лекарство: Российский национальный конгресс. - М., 1996. - 156 с.
3. Метелица В.И., Островская Т.П., Дуда С.Г. и др. Основные антигипертензивные средства для длительной вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Тер. архив. - 1994. - Т. 67, № 9. - С.78-81.
4. Ольбинская Л.И., Пинская Э.В., Большакова Т.Д. и др. Активность некоторых систем нейрогуморальной регуляции, состояние электролитного баланса и клиническая эффективность ренитека у больных гипертонической болезнью // Тер. архив. - 1996. - Т. 69, № 4. - С.54-57.
5. Палеев Н.Р., Царькова Л.Н., Черейская И.К. Легочная гипертензия при хронических obstructивных заболеваниях легких // Советская медицина. - 1986. - № 6. - С.39-44.
6. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Лекарственные средства, применяемые при лечении хронической сердечной недостаточности // Кардиология. - 1995. - № 2. - С.81-93.
7. Солдатов Д.Т., Авдеев С.Н., Кусакина И.А. Ретроспективный анализ эпидемий бронхиальной астмы // Пульмонология. - 1996. - № 4. - С.84-88.
8. Ульяничев Н.В., Безрукова Т.В., Целуйко С.С., Автоматизированная система для научных исследований в физиологии и патологии дыхания: Препринт. - Благовещенск, 1984. - 52 с.
9. Чучалин А.Г. Новые подходы к теории и лечению бронхиальной астмы // Тер. архив. - 1989. - Т. 61, № 3. - С.3-8.

