

РЕГИОНАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ

ББК 54.101.4-5+54.123-5

УДК 616.12+616.24

и 75

**Э.К. ИОСИФОВА,
М.А. ПОПОВА****E.K. IOSIFOVA,
M.A. POPOVA****ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА
И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ****INTENSIFYING EFFECTIVENESS
OF TREATING ISCHEMIC HEART
DISEASE OF PATIENTS SUFFERING FROM
ISCHEMIC HEART DISEASE
COMBINED WITH CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

В настоящее время наблюдается неуклонное возрастание контингента больных с сочетанной патологией. В связи с этим представляется интерес изучения влияния петлевого диуретика торасемида на системную и легочную гемодинамику у больных с хронической сердечной недостаточностью при сочетании ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

At present there is a steady growth of the contingent of patients with combined pathology. In this connection it can be interesting to study the influence of torasemid on system and pulmonary hemodynamics of patients with chronic cardiac insufficiency combined with ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, торасемид, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, фуросемид, легочная гипертензия, систолическая дисфункция, диастолическая дисфункция.

Key words: chronic cardiac insufficiency, torasemid, ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, furosemid, pulmonary hypertension, systolic dysfunction, diastolic dysfunction.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания, в частности, ишемическая болезнь сердца (ИБС) остаются главной причиной смертности в большинстве развитых стран [8]. Примерно в 60% случаев ИБС клинически

проявляется острым инфарктом миокарда, в 24% – стабильной стенокардией, в остальных 16% случаях – внезапной коронарной смертью [4]. Наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями, одно из ведущих мест среди всех причин смерти занимает и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), что подчеркивает большое медицинское и социально-экономическое значение этой патологии [1, 5, 6]. При этом одной из основных причин снижения качества жизни, утраты трудоспособности и преждевременной смерти данной категории больных является стабилизация легочной гипертензии (ЛГ) и развитие декомпенсированного хронического сердца (ХЛС), частота возникновения которого у пациентов с ХОБЛ достигает по меньшей мере 25–30% [1; 3].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой синдром, возникающий при наличии у человека систолической и (или) диастолической дисфункции, сопровождающийся хронической гиперактивацией нейрогормональных систем, и клинически проявляющийся одышкой, слабостью, сердцебиением, ограничением физической активности, а также патологической задержкой жидкости в организме [2]. В настоящее время ХСН остается одним из самых распространенных, тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений всех заболеваний сердечно-сосудистой системы. По данным исследований SOLVD и «Эпоха ХСН», ишемическая болезнь сердца является наиболее частой причиной развития ХСН и составляет 60–68% [3; 7].

Прогрессирующее старение населения, увеличение числа лиц, перенесших инфаркт миокарда, значительное число больных с неадекватным контролем АД, а также неуклонное возрастание контингента больных с сочетанной патологией, делают проблему оптимизации лечения ХСН одной из важнейших и ведут к активному поиску новых подходов в лечении ХСН.

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями часто встречаются нарушения функции почек, что существенно ухудшает прогноз у данной категории больных. Снижение скорости клубочковой фильтрации, микроальбуминурия, протеинурия являются доказанными факторами, повышающими риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Понимание тесной двусторонней взаимосвязи между функцией почек и сердечно-сосудистой заболеваемостью, смертностью нашло отражение в существующей концепции кардиоренальных взаимоотношений. Это обуславливает важность оценки функционального состояния почек для выбора профилактических и терапевтических мер.

Поскольку почки являются составной и значительной частью микроциркуляторной системы организма, а также важным органом метаболизма и гуморальной регуляции различных процессов, естественным образом почки влияют на формирование сердечно-сосудистой патологии и страдают при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Этот момент особенно важен, поскольку одной из рекомендованных групп препаратов, входящих в стандарт лечения больных с хронической сердечной недостаточностью являются петлевые диуретики.

В 2006 году в России был зарегистрирован петлевой диуретик торасемид (диувер®, Плива Хорватска), который в Национальных Рекомендациях ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (2006) обозначен как средство выбора, особенно в случаях длительного лечения клинически выраженной декомпенсации. Преимущества данного препарата складываются из нескольких составляющих: лучшего всасывания, вследствие более высокой биодоступности; более выраженной липофильности препарата; стабильной фармакокинетики; стабильного диуретического эффекта на протяжении длительного

течения; более благоприятного эффекта на концентрацию калия и магния в сыворотке крови.

В настоящее время наблюдается неуклонное возрастание контингента больных с сочетанной патологией. В связи с этим представляется интерес изучения влияния петлевого диуретика торасемида на системную и легочную гемодинамику у больных с хронической сердечной недостаточностью при сочетании ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Цель исследования: оценка эффективности применения торасемида на системную и легочную гемодинамику у больных с ХСН при сочетании ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Критерии включения: возраст до 80 лет, мужской и женский пол, наличие у больных ИБС и документированной ХОБЛ средней степени тяжести по показателю ОФВ₁ согласно Рекомендациям Европейского Респираторного Общества (хронического обструктивного бронхита вне обострения), документированное снижение фракции выброса ЛЖ менее 50%, хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК.

Критерии исключения: сопутствующая бронхиальная астма, ХОБЛ тяжелой степени тяжести, тяжелый сахарный диабет, тяжелые заболевания печени, сопутствующие онкологические и гематологические заболевания, терминальная почечная и печеночная недостаточность.

Материал и методы исследования: В группах больных с ХСН III–IV ФК с сочетанием ИБС и ХОБЛ (n=42) было проведено проспективное сравнительное параллельное 8-месячное исследование влияния петлевого диуретика торасемида (диувер®) и петлевого диуретика фуросемида на клиническое течение ХСН, систолическую и диастолическую функцию миокарда левого желудочка, давление в легочной артерии, биохимические показатели, показатели функции внешнего дыхания, динамику числа эпизодов ишемии, наджелудочковых, желудочковых экстрасистол, а также качество жизни больных. Рандомизация проведена методом «слепых конвертов». Обследовано: 21 больной ХСН при сочетании ИБС и ХОБЛ – инициация лечения с применением оригинального петлевого диуретика торасемида 20 мг ежедневно (средний возраст 64,75±3,29 лет), из них: 12 женщин (средний возраст 72,6±3,9 лет) и 9 мужчин (средний возраст 55,1±3,6 лет). 21 больной ХСН при сочетании ИБС и ХОБЛ – инициация лечения с применением оригинального диуретика фуросемида 40 мг через день (средний возраст 64,55±0,91 лет), из них: 12 женщин (средний возраст 72,8±3,9 лет) и 9 мужчин (средний возраст 56,1±3,8 лет).

Оценивали эхокардиографические показатели аппаратами ультразвукового исследования «Acuson Sequoia» (USA), «Aloca 5500» (Japan) в М-, В- и доплеровском режимах по стандартной методике с учетом рекомендаций Американского эхокардиографического общества. Оценивали показатели функции внешнего дыхания с использованием программ спирометрии и бронхопровокационной пробы диагностического комплекса «Jager Master Lab» (Германия) и спирографа «Fucuda» (Япония). По рекомендациям Европейского респираторного общества динамику степени обструкции оценивали по объему форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁). Суточное мониторирование ЭКГ проводили на системе холтеровского анализа ЭКГ «Astrocard R Holtersustem-2F ЗАО МЕДИТЕК», Россия. Исследовали динамику ЧСС за 24 часа (средняя, максимальная, минимальная), фиксировали выявленные нарушения ритма и проводимости, изменения конечной части желудочкового комплекса (ST), ана-

лизировали вариабельность ритма сердца. Определяли число эпизодов ишемии за 24 часа ($ЭИ_{24ч}$), число эпизодов ишемии в утренние часы ($ЭИ_{6-12ч}$). Диагностику нарушений ритма и проводимости осуществляли по общепринятым критериям.

Систематизация материала выполнялась с применением программного пакета электронных таблиц Microsoft EXCEL, статистические расчеты – с применением пакета программ «Statistic 6.0».

Выбор препаратов для повышения эффективности лечения больных ХСН при сочетании ИБС и ХОБЛ был обусловлен тем, что торасемид и фуросемид сохраняют свою эффективность тогда, когда другие средства с мочегонным действием ее полностью или частично утрачивают. При этом мы учитывали, что торасемид был синтезирован с целью получения препарата, диуретическое действие которого превосходило бы фуросемид, в первую очередь, при трудных для лечения вариантах отеков, сочетающихся с гипоальбуминемией и/или существенным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [3 ТА6, 2008, с. 77]. Современные возможности клинико-фармакологических и патогенетических исследований позволили подробно изучить торасемид не только с точки зрения диуреза при его назначении, но и с позиций его влияния на долгосрочный прогноз и тканевое ремоделирование при наиболее распространенных формах отеков.

Для чистоты исследования торасемид или фуросемид назначали после предварительной отмены в течение суток с учетом периодов полувыведения применяемых пациентами диуретиков. Проводили комплекс биохимических и инструментальных исследований на фоне отмены препаратов. До и после назначения торасемида и фуросемида пациенты получали аспирин (кардиомагнил®, Никомед) в дозе 75–100 мг, бисопролол (конкор®, Никомед), эналаприл (Энап®, Озон), дигоксин (Фармстандарт). В период исследования пациенты не принимали статины и другие гиполипидемические препараты.

Динамику показателей через 2, 4 и 8 месяцев применения торасемида и фуросемида оценивали по критерию Вилкоксона. Различия между подгруппами мужчин и женщин, а также между группами, получавшими торасемид и фуросемид, определяли по критерию Крускала-Уоллиса.

Результаты исследования.

Клиническая характеристика больных с сочетанием ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных с сочетанием ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких с применением торасемида и фуросемида

Показатели	Торасемид		Фуросемид	
	До лечения	Через 8 месяцев	До лечения	Через 8 месяцев
Количество больных	21	21	21	20
Женщины	12	12	12	12
Мужчины	9	9	9	8
Возраст, лет	64,75±3,29	64,75±3,29	64,55±0,91	64,63±0,96

Анализ характеристики больных ИБС с сочетанием ХОБЛ показал, что по количеству ($n=21$), по половому различию (мужчины $n=9$, женщины $n=12$) и по возрастной принадлежности различий в сравниваемых группах больных не было.

Следует отметить тот факт, что к восьмому месяцу исследования в группе больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ на фоне использования в лечении фуросемида количество исследуемых пациентов уменьшилось на одного человека (мужчину) вследствие смерти по причине декомпенсации ХСН.

У всех пациентов с сочетанием ИБС и ХОБЛ диагностирована ХСН ФК III и ХСН ФК IV.

В селективных группах больных с применением торасемида и фуросемида частота ХСН ФК III и ХСН ФК IV не различалась и составила ХСН ФК III ($n=14$) – 66,66%; ХСН ФК IV ($n=7$) – 33,33% (рис. 1).

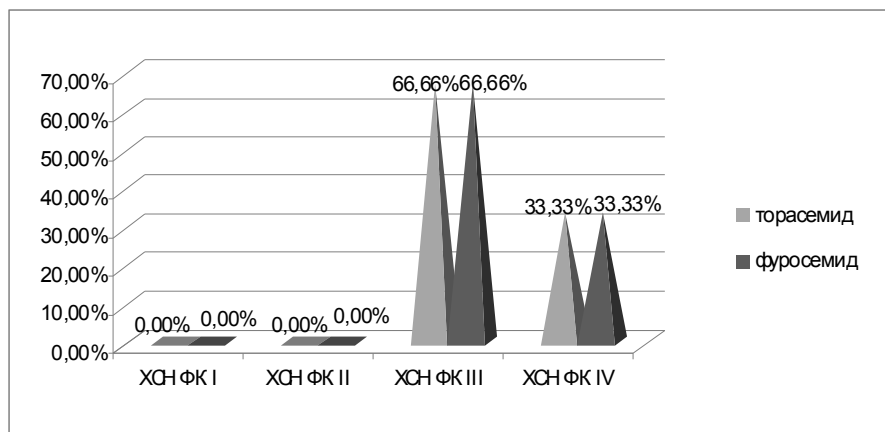


Рис. 1. Частота ХСН в селективных группах больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ с применением торасемида и фуросемида

При этом у данной категории исследуемых ХСН ФК III у женщин зарегистрирована в 42,85% случаев ($n=6$), у мужчин – в 57,14% ($n=8$); ХСН ФК IV соответственно у женщин в 42,85% ($n=3$) и у мужчин в 57,14% ($n=4$) (рис. 2).

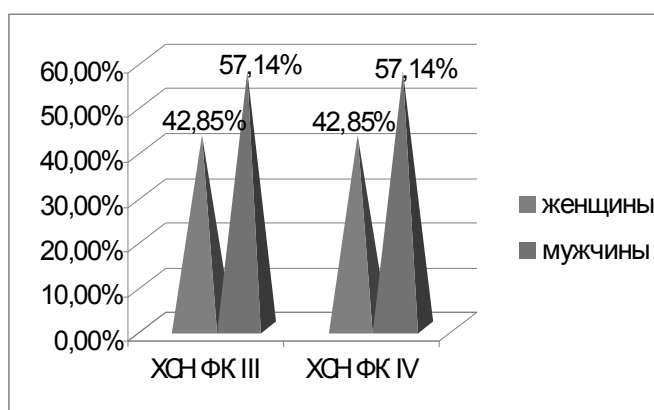


Рис. 2. Частота ХСН ФК III и ХСН ФК IV у мужчин и женщин с сочетанием ИБС и ХОБЛ с применением торасемида и фуросемида

При анализе структуры ИБС в селективных группах больных с применением торасемида и фуросемида при сочетании с ХОБЛ, значимых различий по клиническому течению ИБС не выявлено (табл. 2).

Таблица 2

Клиническое течение ИБС в селективных группах больных с применением торасемида и фуросемида при сочетании с ХОБЛ

ИБС	торасемид		фуросемид		χ ²	р
	n=21		n=21			
	абс.	%	абс.	%		
ПИКС	16	76,19	15	71,42	0,010	0,920
Стенокардия:						
ФК II (+ПИКС)	3	14,28	4	19,04	0,003	0,953
ФК III (+ПИКС)	1	4,76	1	4,76	0,524	0,469
ХФП (+ПИКС)	1	4,76	1	4,76	0,524	0,469

Примечание: χ^2 – критерий хи-квадрат, p – достоверность различий.

Клиническое течение ХОБЛ в селективных группах больных с применением торасемида и фуросемида при сочетании с ИБС по степени тяжести не различалось. В 100% случаев отмечено среднетяжелое течение ХОБЛ.

Результаты исследования показали, что в сравнительных группах больных ХСН с сочетанием ИБС и ХОБЛ применение торасемида достоверно сопровождалось более высокими показателями ФВ_{лж} по сравнению с фуросемидом. Отмечено увеличение ФВ_{лж} через 8 месяцев применения торасемида с $39,86 \pm 1,58\%$ до $51,75 \pm 1,91\%$, по сравнению с использованием фуросемида в комплексной терапии ХСН (табл. 3).

Таблица 3

Динамика изменения основных показателей у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ, которым проводилось лечение петлевыми диуретиками торасемидом и фуросемидом в комплексной терапии ХСН

Показатели	До начала лечения		Через 8 месяцев	
	Торасемид 20 мг ежедневно	Фуросемид 40 мг через день	Торасемид 20 мг ежедневно	Фуросемид 40 мг через день
ХСН ФК III	12 (57,1%)	16 (76,1%)	16 (76,1%)	15 (71,41%)
ХСН ФК IV	9 (42,8%)	5 (23,8%)	5 (23,8%)	6 (28,5%)
ФВ лж, %	$39,86 \pm 1,58$	$42,83 \pm 1,11$	$57,1 \pm 2,03$	$43,7 \pm 0,96$
КДО, мм	$135,45 \pm 7,98$	$124,1 \pm 6,95$	$125,35 \pm 7,5$	$123,15 \pm 6,82$
ПП, мм	$34,3 \pm 3,15$	$33,4 \pm 2,45$	$32,83 \pm 2,86$	$32,3 \pm 2,21$
ЛП, мм	$39,84 \pm 1,72$	$39,9 \pm 1,82$	$37,84 \pm 1,53$	$38,8 \pm 1,72$
МЖП, мм	$10,14 \pm 0,92$	$10,09 \pm 0,72$	$10,09 \pm 0,72$	$10,03 \pm 0,68$
КДР, мм	$52,1 \pm 2,43$	$51,0 \pm 1,77$	$51,2 \pm 1,81$	$50,78 \pm 1,53$
ЗСЛЖ, мм	$10,51 \pm 0,86$	$10,44 \pm 0,53$	$10,37 \pm 0,56$	$10,38 \pm 0,37$
СДЛА, мм.рт.ст	$30,35 \pm 1,76$	$28,4 \pm 1,24$	$22,3 \pm 1,09$	$26,6 \pm 1,1$
ОФВ ₁ , %д	$73,37 \pm 0,87$	$73,25 \pm 0,89$	$74,9 \pm 0,78$	$73,14 \pm 0,88$

Кроме того, отмечено уменьшение КДО_{лж} в группе пациентов, получавших торасемид к концу 8-го месяца его применения на $10,1 \pm 0,48\%$. Отмечено достоверное улучшение диастолической функции левого желудочка и снижение СДЛА через 8 месяцев после применения торасемида в комплексной терапии ХСН при сочетании ИБС и ХОБЛ.

Функциональные изменения сопровождались улучшением клинического состояния, снижением тяжести проявлений хронической сердечной недостаточности, уменьшением отеочного синдрома.

Существенной динамики показателей функции внешнего дыхания в процессе наблюдения отмечено не было.

По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ отмечено достоверное уменьшение числа эпизодов ишемии в течение суток, а также в утренние часы (6–12 ч.), а также уменьшение числа наджелудочковых и желудочковых экстрасистол на фоне приема торасемида в комплексной терапии ХСН (рис. 3).

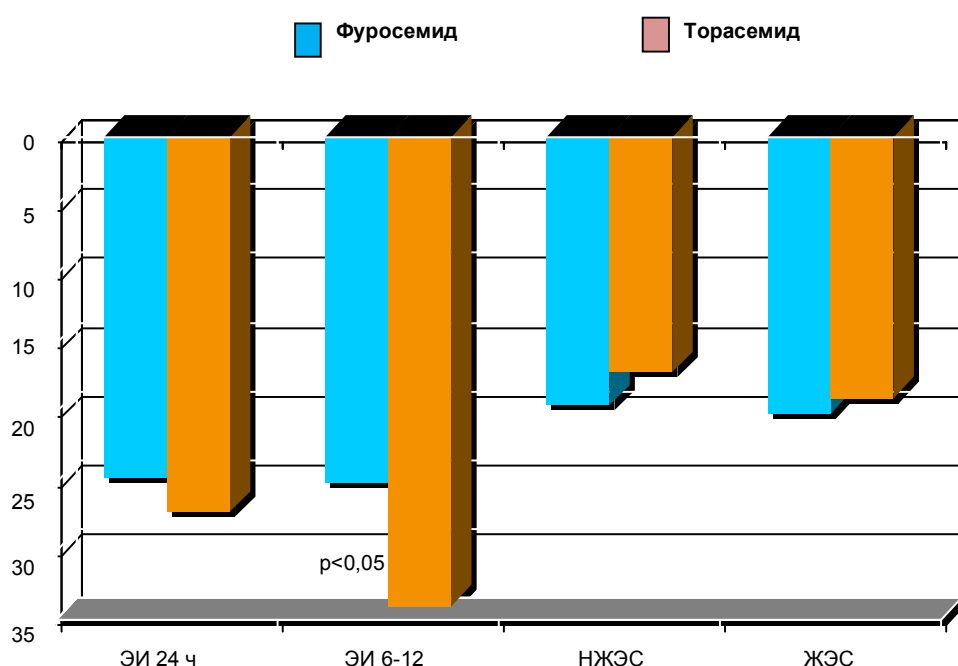


Рис. 3. Динамика эпизодов ишемии и частоты экстрасистол через 8 месяцев применения торасемида и фуросемида у больных ХСН с сочетанием ИБС и ХОБЛ

Результаты исследования показали, что на фоне приема фуросемида уже через 2 месяца, а также через 4 и 8 месяцев отмечалось значительное снижение уровня калия в крови как у мужчин, так и женщин. В связи с этим, дополнительно к комплексной терапии ХСН при сочетании ИБС и ХОБЛ на фоне приема фуросемида, применяли препараты калия. В то время, как на фоне приема торасемида – уровень калия в крови не изменился и в комплексной терапии ХСН при сочетании ИБС и ХОБЛ на фоне приема торасемида дополнительных назначений не понадобилось.

Учитывая высокую частоту нарушений функции почек у больных ХСН при сочетании ИБС и ХОБЛ, также проанализировали динамику скорости клубочковой фильтрации после применения фуросемида и торасемида. Отмечена тенденция к повышению скорости клубочковой фильтрации у мужчин на фоне приема фуросемида на $2,34 \pm 0,89\%$ ($W=-1$, $p>0,054$), у женщин – на $1,42 \pm 0,42\%$ ($W=-3$, $p>0,048$). На фоне приема торасемида – у мужчин на $2,48 \pm 1,19\%$ ($W=-1$, $p>0,054$), у женщин – на $1,68 \pm 0,58\%$ ($W=-3$, $p>0,048$).

Следует отметить тот факт, что в группах больных, получавших торасемид, отмечено достоверное улучшение показателей качества жизни через 8 месяцев применения: показателей психического состояния ($\Delta MH=18,9 \pm 2,4\%$), физического ($\Delta RF=10,5 \pm 1,1\%$) и социального ($\Delta SF=5,4 \pm 0,4\%$) функционирования.

Выводы.

1. У больных ХСН с сочетанием ИБС и ХОБ, применение торасемида сопровождается более высокими показателями ФВЛЖ по сравнению с фуросемидом.

2. Отмечено увеличение ФВЛЖ через 8 месяцев применения торасемида с $39,86 \pm 1,58\%$ до $51,75 \pm 1,91\%$, по сравнению с периодом использования фуросемида в комплексной терапии ХСН.

3. Кроме того, отмечено уменьшение КДО_{лж} в группе пациентов, получавших торасемид к концу 8-го месяца его применения на $10,1 \pm 0,48\%$.

4. Кроме того, отмечено достоверное улучшение диастолической функции левого желудочка у пациентов с ХСН при сочетании ИБС и ХОБЛ через 8 месяцев после применения торасемида в комплексной терапии ХСН.

5. Результаты исследования показали достоверное снижение СДЛА через 8 месяцев после применения торасемида у пациентов с ХСН при сочетании ИБС и ХОБЛ.

6. Через 8 месяцев после применения торасемида у пациентов с ХСН при сочетании ИБС и ХОБЛ влияние на показатели функции внешнего дыхания отмечено не было.

7. Функциональные изменения сопровождались улучшением клинического состояния, снижением тяжести проявлений хронической сердечной недостаточности.

8. По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ отмечено достоверное уменьшение числа эпизодов ишемии в течение суток и в утренние часы (6–12 ч.), а также уменьшение числа наджелудочковых и желудочковых экстрасистол на фоне приема торасемида в комплексной терапии ХСН.

9. На фоне приема фуросемида, в отличие от торасемида, уже через 2 месяца отмечалось значительное снижение уровня калия в крови как у мужчин, так и женщин.

10. Отмечена незначительная тенденция к повышению скорости клубочковой фильтрации у мужчин на фоне приема как торасемида, так и фуросемида.

11. В группах больных, получавших торасемид, отмечено достоверное улучшение показателей качества жизни через 4 месяца применения: показателей психического состояния ($\Delta MH=18,9 \pm 2,4\%$), физического ($\Delta RF=10,5 \pm 1,1\%$) и социального ($\Delta SF=5,4 \pm 0,4\%$) функционирования.

Литература

1. Архипова, Д.В. Легочная гипертензия при интерстициальных болезнях легких [Текст] / Д.В. Архипова, Б.М. Корнев, Е.Н. Попова и др. // Клиническая медицина. – 2002. – № 6. – С. 28–32.
2. Беленков, Ю.И. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности [Текст] // Сердечная недостаточность – 2001. – № 1. – С. 6–8.
3. Беленков, Ю.И. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) ЭПОХА-О-ХСН [Текст] / Ю.И. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, М. Данивян // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 3. – С. 116–120.
4. Иванов, Г.Г. Основные механизмы, принципы прогноза и профилактики внезапной сердечной смерти [Текст] / Г.Г. Иванов, А.С. Сметнев, А.Л. Сыркин и др. // Кардиология. – 1998. – № 12. – С. 64–66.
5. Струтынский, А.В. Влияние изосорбид-5-мононитрата на гемодинамику малого и большого кругов кровообращения у больных с легочным сердцем [Текст] / А.В. Струтынский, А.Б. Глазунов, Р.Г. Бакаев и др. // Реабилитология: Сборник научных трудов. – 2003. – С. 238–242.
6. Струтынский, А.В. Изменение систолической и диастолической функции правого желудочка у больных ХОБЛ и хроническим легочным сердцем под влиянием длительного лечения периндоприлом [Текст] / А.В. Струтынский, А.Б. Глазунов, Р.Г. Бакаев и др. // Материалы Всероссийской ежегодной научной конференции «Спорные и нерешенные вопросы сердечной недостаточности». – 2003. – С. 43.
7. Bourassa, M.G. Natural history and patterns of current practice in heart failure. The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators [Text] / M.G. Bourassa, O. Gurne, S.I. Bangdivala et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1993. – № 22 (suppl. A). – P. 14–19.
8. Nicus, K.C. Mortality of patients with acute coronary syndromes still remains high: A follow-up study of 1188 consecutive patients admitted to a university hospital [Text] / K.C. Nicus, M.J. Escola, V.K. Virtanen et al. // Ann Med. – 2007. – № 39 (1). – P. 63–71.