

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ II-III ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Евдокимова А.Г., Радзевич А.Э., Кувырдина Н.О., Терещенко О.И., Коваленко Е.В., Чуркина Н.В., Комиссарова Т.А., Евдокимов В.В., Шахова Н.И.

Московский государственный медико-стоматологический университет; кафедра терапии № 1 ФПДО, ГKB № 52, Москва

Патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем имеют огромное медико-социальное значение, определяя высокий уровень заболеваемости, инвалидности и смертности во всем мире.

В России за последние 30 лет показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний не имеют тенденции к снижению. Около 90 % всех случаев смерти от сердечно-сосудистой патологии приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) и мозговой инсульт, в развитии которых ведущую роль играет атеросклероз и артериальная гипертензия [1]. Что касается хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), то она занимает 4-е место в структуре причин смертности, и прогнозируется дальнейшее увеличение смертности от ХОБЛ [2].

Многочисленные клинические наблюдения показывают, что сочетание ИБС и ХОБЛ, особенно у злостных курильщиков, — явление распространенное, и в старших возрастных группах сочетание дыхательной и коронарной недостаточности превосходит частоту любой другой нозологической констелляции [3, 4, 5]. Отмечено, что клинические проявления ИБС на фоне хронических заболеваний легких отличаются от классического описания симптомов коронарного заболевания и определяют известные трудности в диагностике, требуя более тщательного обследования и затрудняя выбор адекватной терапии [3, 4]. Кроме того, имеются данные о том, что у больных ИБС выявляются респираторные нарушения в 30-90 % случаев, особенно тяжелые расстройства наблюдаются у больных острым инфарктом миокарда. В плане прогноза судьбу таких больных определяет скорость прогрессирования сердечной недостаточности и легочной гипертензии.

На сегодняшний день важным достижением кардиологии является широкое внедрение в практику лечения больных ИБС с ХСН ингибиторов АПФ, эффективность которых с благоприятным влиянием на клиническое течение, прогноз и качество жизни, доказана крупномасштабными исследованиями (CONSENSUS, SOLVD, V-HeFT). В то же время, согласно статистическим данным, достоверное снижение

смертности у больных ХСН вызывает лишь эналаприл, тогда как влияние других иАПФ на выживаемость проявляется на уровне положительной тенденции, не достигая статистически значимых величин [14].

Проблема диагностики и лечения ХСН в отдельности у больных ИБС и у больных с хроническим легочным сердцем (ХЛС) изучена достаточно полно. Однако, практически нет исследований, посвященных ведению больных с сочетанными формами коронарной, сердечной и дыхательной недостаточности. По мнению некоторых авторов, сочетание ХОБЛ и ИБС приводит к развитию синдрома взаимного отягощения и требует особых подходов в лечении данной патологии [6, 9, 10].

К настоящему времени установлено, что гипоксия у больных ХОБЛ приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Негативные эффекты ангиотензина II (АП) — основного действующего начала РААС, опосредуемые через АТ1-рецепторы: системная вазоконстрикция, ведущая к увеличению нагрузки на сердце и повышение потребности миокарда в кислороде, ишемия почек, задержка натрия и воды, развитие отеочного синдрома, потенцирования активации альдостерона, симпато-адреналовой системы (САС), вазопрессина, эндотелина, оказывая непосредственно токсическое повреждающее действие на кардиомиоциты, стимулируя реакцию генетического ответа и клеточного роста, ведущие к гипертрофии кардиомиоцитов и гиперплазии фибробластов, активации апоптоза [16]. Все перечисленное способствует прогрессированию системной и легочной гипертензии, вызывая структурно-функциональные изменения сердечной мышцы обоих желудочков. Исходя из этого, патогенетически оправдано применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в терапии больных с сочетанной кардиопульмональной патологией.

Действительно, имеются данные о положительном влиянии иАПФ лизиноприла на течение ХСН у пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС [9].

В представленном исследовании мы оценили эф-

фективность включения Берлиприла (Berlin-Chemie, Германия) — эналаприла малеата — липофильного ингибитора АПФ в комплексную терапию ХСН у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ. Эналаприл обладает пролонгированным действием (в течение 12–24 ч.). Биодоступность препарата составляет 40% и не зависит от приема пищи. Эналаприл всасывается (до 60%) в желудочно-кишечном тракте, метаболизируется в печени, где образуется активный метаболит — эналаприлат. Начало действия обусловлено самим эналаприлом и проявляется через 1–2 ч., а затем наступает действие эналаприлата, которое становится максимальным через 3–4 ч. Стабильные концентрация и эффект наблюдаются к концу 1-й недели и сохраняются в дальнейшем. Выводятся эналаприл и эналаприлат почками [14].

Цель исследования: комплексное изучение клинической эффективности применения берлиприла в составе комбинированной терапии (диуретики, М-холинолитики, сердечные гликозиды и нитраты при необходимости), его влияние на качество жизни, показатели безболевого ишемии миокарда (ББИМ), гемодинамики, ремоделирования, на тромбоцитарный гемостаз, реологические свойства крови и липидный спектр у больных ИБС с ХСН II–III функционального класса (ФК) в сочетании с ХОБЛ.

Материал и методы

Обследовано 42 больных (33 мужчин и 9 женщин) с ХСН II–III ФК по классификации NYHA, в возрасте от 50 до 75 лет, средний возраст — $65,1 \pm 2,7$ года. У всех обследованных больных была диагностирована ХОБЛ среднего и тяжелого течения, в соответствии с GOLD (2003 г.) и ИБС с постинфарктным кардиосклерозом. Дыхательная недостаточность I степени была зарегистрирована у 30 больных, II степени — у 12 больных. Для наблюдения отбирались больные с исходной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 45 % по данным эхокардиографии.

На первом этапе, проходившем в условиях стационара, достигалась стабилизация клинического состояния больного, появлялся стабильно положительный диурез, не возобновлялись приступы кардиальной астмы и возникала возможность эффективной терапии *per os*. На этом этапе пациенты распределялись в две группы.

Первую группу составили 32 пациента (24 мужчины и 8 женщин) в возрасте $63,1 \pm 4,7$ лет, из них 20 (62,5%) больных — курящие.

Больные 1-й группы получали эналаприла малеат (Берлиприл, «Берлин-Хеми/Группа Менарини», Италия-Германия) в таблетках по 5 мг в дополнение к комплексной терапии. Подбор дозы препарата проводился методом титрования. Берлиприл назначался в условиях стационара с начальной дозы 2,5 мг, а у 11

больных (из-за склонности к гипотонии) — с 1,25 мг, под тщательным контролем клинического состояния пациента, с учетом цифр артериального давления (АД) и суточного диуреза. Целевой была доза 10 мг в сутки (средняя по группе доза — $7,8 \pm 1,1$ мг/сут). Сердечные гликозиды назначались 15 больным (46,9%) с тахисистолической формой мерцательной аритмии. Стенокардия II–III ФК была определена у 9 (28,1%) больных.

Вторая группа (контрольная) состояла из 10 человек, средний возраст — $65,3 \pm 3,5$ года (9 мужчин и 1 женщина, из них 7 больных были курящими), которым назначалась стандартная терапия ИБС и ХОБЛ без добавления берлиприла (из-за непереносимости иАПФ). Дигоксин получали 5 больных с тахисистолической формой мерцательной аритмии. Стенокардию II–III функционального класса имели 6 человек. Период наблюдения за пациентами составлял 4 месяца. Больные обеих групп исходно по основным клиническим характеристикам не отличались между собой, что позволило нам сравнивать их в дальнейшем.

Клиническая эффективность различных схем терапии изучалась на основании динамики проявлений ХСН по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю.Мареева и функционального класса ХСН (по NYHA).

Толерантность к физической нагрузке определялась в пробе с 6-минутной ходьбой. Качество жизни пациентов оценивалось с помощью опросника Миннесотского Университета (MLHFQ).

Исследование параметров центральной гемодинамики, ремоделирования ЛЖ осуществлялось эхокардиографическим методом на аппарате VOLUSON 730 Expert (General Electric, США), с использованием двухмерной (В-режим) и одномерной (М-режим) эхокардиографии и доплерографии.

Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась на спирометре открытого типа Spiro USB, работающего с компьютерной программой Spida 5.

Для оценки эпизодов безболевого ишемии миокарда ББИМ проводилось суточное мониторирование ЭКГ с использованием портативного регистратора ЭКГ и АД (осциллометрическим методом) CardioTens (Meditech, Венгрия). Определялись количество и продолжительность эпизодов ББИМ. В качестве признаков ББИМ использовали депрессию или подъем сегмента ST ишемического типа на 1 мм и более через 0,08 с после точки J продолжительностью не менее 1 мин.

Изучение тромбоцитарного гемостаза проводилось по методу Борна в модификации В.Г. Лычева.

Для определения реологических свойств крови, плазмы использовали вискозиметр ротационного типа АКР-2. Показатели липидного спектра крови определяли ферментативным методом.

Таблица 1

Динамика клинического состояния, функционального класса сердечной недостаточности, толерантности к физической нагрузке на фоне терапии (M±m)

Показатель	Группа 1 (n=32)		Группа 2 (n=10)	
	Исходно	Через 4 месяца	Исходно	Через 4 месяца
ФК ХСН (NYHA)	2,6 ±0,2	1,9±0,1*	2,4±0,1	2,2±0,1
Качество жизни (MLHFQ), баллы	55±5,2	32±6,4**	53±6,0	50±5,8
Тест 6-минутной ходьбы, метры	300±30	395±25*	325±25	375±25

Примечание: *p<0,05, ** p<0,01 - достоверность изменений относительно исходных значений.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ “STATISTICA 5.1” (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

Берлиприл хорошо переносился больными. Отказов от приема препарата не было.

За время наблюдения в обеих группах отмечалось улучшение клинического течения заболевания, улучшение качества жизни, увеличение толерантности к физической нагрузке, уменьшение функционального класса сердечной недостаточности по NYHA, однако положительная динамика показателей была более выраженной в 1-й группе и носила достоверный характер (табл. 1).

К концу наблюдения на фоне приема Берлиприла достоверно уменьшились систолическое и диастолическое артериальное давление на 9,4% и 9,2%, соответственно, при этом средние показатели не выходили за пределы нормальных значений, что важно для больных с ХСН, склонных к гипотонии.

По данным суточного мониторингирования ЭКГ, эпизоды ББИМ исходно зарегистрированы у 29 (69%) больных. К завершению этапа наблюдения на фоне дополнительного приема Берлиприла отмечалось достоверное уменьшение как количества, так и продолжительности эпизодов ББИМ на 23% и 18%, соответственно. В контрольной группе динамика указанных показателей носила недостоверный характер. Полученные результаты указывают на то, что Берлиприл обладает антиишемическим эффектом, связанным с вазопротективными свойствами препарата. Ангиопротекция осуществляется за счет уменьшения гиперплазии и пролиферации гладкомышечных клеток, улучшения функции эндотелия в результате снижения АП, альдостерона, вазопрессина и повышения брадикинина, простагландинов и предсердно-натрийуретического фактора [15].

По результатам эхокардиографического исследования можно констатировать, что у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ наблюдаются выраженные процессы дезадаптивного ремоделирования обоих желудочков, снижение сократительной функции миокарда левого желудочка. При прогрессировании ХСН у больных с кардиопульмональной патологией еще

больше нарастает нагрузка на сердце, обусловленная повышением общего периферического сосудистого сопротивления, сопротивления легочных и коронарных сосудов, что приводит к дальнейшей гипертрофии миокарда. Кроме того, прогрессирующая альвеолярная гипоксия выступает как самостоятельный фактор формирования легочной гипертензии.

К концу периода наблюдения в 1-й группе терапия Берлиприлом способствовала уменьшению размеров левого и правого желудочков, индекса массы миокарда (ИММ), улучшению систолической функции левого желудочка, уменьшению степени легочной гипертензии. Отмечалось увеличение ФВ ЛЖ, в среднем на 20,1%, по сравнению с контролем (12,5%); уменьшение степени легочной гипертензии в группе Берлиприла составило 16,7%, а в контрольной группе – 5,7%, что свидетельствует о способности Берлиприла влиять на структурно-функциональное состояние сердца (табл. 2).

Таким образом, Берлиприл оказывает положительное влияние на центральную и периферическую гемодинамику, уменьшая пред- и постнагрузку, снижает давление в артериях большого и малого кругов кровообращения.

В изученных группах больных ИБС в сочетании с ХОБЛ были резко снижены максимальные объемные скорости выдоха, что свидетельствует об обструкции как центральных, так и периферических дыхательных путей. Кроме того, отмечалось снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), что может быть обусловлено рестриктивными процессами в легких.

При оценке динамики показателей ФВД в обеих группах под влиянием терапии наблюдалось улучшение показателей ФВД, однако в 1-й группе отмечалась более выраженная динамика основных параметров ФВД: так, прирост ОФВ1 составил 14,8%, а во 2-й группе – 12,6% (табл. 3).

Положительная динамика показателей функции внешнего дыхания, по данным спирометрии, на фоне приема иАПФ, по-видимому, обусловлена снижением давления в легочной артерии, что приводит к улучшению капиллярно-альвеолярных взаимоотношений и повышению эластичности бронхолегочной ткани.

Нами исследовались агрегационные свойства тромбоцитов, реологические показатели крови у 40

Таблица 2

Изменение показателей гемодинамики и ремоделирования у больных ИБС с ХСН II-III ФК через 4 месяца лечения ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 (n=32)		Группа 2 (n=10)	
	Исходно	Через 4 месяца	Исходно	Через 4 месяца
ЛП, мм	4,0±0,1	3,82±0,05	4,1±0,02	4,0±0,01
КДР, мм	6,6±0,15	5,9±0,12	6,7±0,16	6,2±0,14
КСР, мм	5,2±0,12	4,6±0,11	5,3±0,12	4,9±0,12
ИКДО, (мл/м ²)	121,5±10,4	103,4±6,7*	123,8±12,4	117,4±10,3
ИКСО, (мл/м ²)	83,0±8,5	68,6±5,3*	86,4±9,3	77,8±9,1
ФВ, %	35,5±0,7	42,4±3,2*	32,8±4,3	35,4±4,0
ПЖ, мм	3,01±0,02	2,8±0,05*	3,1±0,08	3,0±0,06
ИММ, (г/м ²)	134,8±8,6	115,9±6,7*	136,3±10,1	129,7±9,4
сДЛА, мм рт.ст.	22,2±0,8	18,5±1,0**	21,0±0,5	19,8±0,7
ОПСС (дин*с/см ⁵)	1371,9±69,8	1221,1±65,2*	1348,1±89,3	1301,5±87,2

Примечание: *p<0,05; ** p<0,01 - достоверность изменений относительно исходных значений.

Таблица 3

Динамика показателей функции внешнего дыхания на фоне комплексной терапии ($M \pm m$)

Показатель (%)	Группа 1 (n=32)		Группа 2 (n=10)	
	Исходно	Через 4 месяца	Исходно	Через 4 месяца
ФЖЕЛ	64,4±4,2	69,3±3,9	63,3±3,9	70,1±4,0*
МОС 25	63,2±3,0	72,5±3,0*	65,1±3,2	72,1±4,0
МОС 50	53,8±3,0	61,8±2,7*	51,6±2,0	60,2±2,5*
МОС 75	39,5±2,5	64,9±2,4*	42,8±2,3	65,2±2,0*
ОФВ 1	48,4±2,8	55,6±2,0*	47,8±1,5	54,7±1,8*
ОФВ1/ ФЖЕЛ	72,9±3,4	80,2±3,1*	74,0±3,5	80,1±2,9

Примечание: *p < 0,05 - достоверность изменений относительно исходных значений.

больных с ХСН II-III ФК на фоне сочетанной кардиореспираторной патологии. Исходно наблюдалось повышение интенсивности спонтанной и индуцированной АДФ (2 мкМ) агрегации. Через четыре месяца комплексной терапии в 1-й группе отмечено достоверное снижение спонтанной и индуцированной агрегационной активности тромбоцитов на 25,8% и 18,0%, соответственно. Во 2-й группе изменения указанных показателей не достигли статистической значимости.

На фоне проводимой терапии отмечалось улучшение реологических свойств крови. Вязкость крови на больших и средних скоростях сдвига (200 и 100 об/с), характеризующая состояние в артериях крупного и среднего калибра, изначально умеренно повышенная, в 1-й группе уменьшилась на 8,3% и 8,2%, соответственно. Во 2-й группе отмечалось менее выраженное уменьшение этих показателей — на 4,9% и 5,1%, соответственно. На скорости сдвига 20 оборотов в секунду, характеризующей состояние микроциркуляторного русла, до начала терапии в обеих группах отмечалось существенное увеличение вязкости крови. После 4-х месяцев лечения в 1-й группе произошло более выраженное уменьшение этого показателя, которое составило 23%. Одновременно наблюдалось улучшение исходно нарушенных показателей агрегации эритроцитов на 9,3%. Увеличилась де-

формируемость эритроцитов на 4,0%, что, по-видимому, связано с улучшением вязкоэластических свойств мембран клеток. Однако в целом показатели вязкости крови не достигли нормальных величин ни на одной из скоростей сдвига.

Изменения агрегационной активности тромбоцитов и реологических свойств крови, по-видимому, можно объяснить как улучшением показателей центральной гемодинамики, так и антиагрегационным эффектом Берлиприла, который связан с угнетением активности циклооксигеназы тромбоцитов и способностью тормозить деградацию брадикинина.

У 34 больных были исходно выявлены нарушения липидного спектра крови. Учитывая потребность в постоянной терапии диуретиками, которая, как известно, может привести к прогрессированию дислипидемии, нами изучалась динамика показателей липидного спектра плазмы крови на фоне комплексной терапии. К окончанию периода наблюдения ни в одной из групп не выявлено статистически достоверных изменений липидного профиля. Однако в 1-й группе наблюдалась благоприятная тенденция в виде снижения общего холестерина (ОХС) на 6,7%, триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и низкой плотности (ЛПНП) — на 3,6%, 2,5% и 6,7%, соответственно, повысилось содержание липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на

8,1%. Во 2-й группе отмечалась статистически недостоверная тенденция к негативным изменениям уровня липидов крови. Уровень ОХС, ЛПНП и ЛПОНП повысился на 4,2%, 3,1% и 2,4%, соответственно, ЛПВП и триглицеридов остался без изменений. Таким образом, отсутствие негативных изменений липидного спектра у больных ИБС с исходным нарушением липидного обмена и получающих постоянную терапию диуретиками, мы сочли проявлением благоприятного влияния Берлиприла.

Выводы

1. Включение иАПФ Берлиприла в состав комплексной терапии ХСН на фоне ИБС и ХОБЛ повышает эффективность лечения, улучшая клиническое состояние больных, их качество жизни, повышая толерантность к физической нагрузке, уменьшает коли-

чество и продолжительность эпизодов ББИМ.

2. Применение Берлиприла в составе комплексной терапии ХСН на фоне ИБС и ХОБЛ способствует улучшению показателей центральной и периферической гемодинамики и параметров структурно-функционального состояния сердца, приостанавливая процессы дезадаптивного ремоделирования, уменьшает выраженность легочной гипертензии.

3. Берлиприл улучшает исходно измененные показатели тромбоцитарного гемостаза, липидного спектра и реологических свойств крови у больных с ХСН на фоне ИБС и ХОБЛ.

4. Применение Берлиприла в составе комплексной терапии ХСН на фоне ИБС и ХОБЛ способствует приросту показателей функции внешнего дыхания, достоверно увеличивая объем форсированного выдоха за 1с и максимальные объемные скорости.

Литература

1. Оганов Р. Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике // Кардиология. — 1999. - №2. — с. 4-10.
2. Чучалин А. Г. Хронические обструктивные болезни легких. — М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 1999. — 512 с.
3. Карпов Р. С., Дудко В. А., Кляшев С. М. Сердце — легкие. — Томск, 2004, 605 с.
4. Синопальников А. И., Алексеев В. Г. Особенности клинического течения ИБС у больных с сопутствующей бронхальной астмой старших возрастных групп // Терапевтический архив. — 1989. - № 3. — с. 114-118.
5. Кулешов Н. И. Особенности гемодинамика кардиореспираторной системы и коррекции гипертензии малого круга кровообращения у лиц с ХНЗЛ в ассоциации с ИБС: автореферат дисс. к.м.н. — Омск, 1999.
6. Лазебник Л. Б. Диагностика и лечение ИБС у больных с ХОБЛ: автореферат дисс. д.м.н. — Москва, 1990.
7. Филиппова Е. В., Маев И. В., Выгонова Е. С. Функция легких при ИБС // Кардиология. — 1993. - № 2. — с. 66-71.
8. Сыркин А. Л. Инфаркт миокарда — 2-е изд. — М., 1998. - 398 с.
9. Цветкова О.А. Лечение легочного сердца у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС // Русский медицинский журнал. — 2005.- т.13.-№7.- 425-427.
10. Цветкова О.А. Лечение хронического легочного сердца у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС лизиноприлом и амлодипином // Сердечная недостаточность. 2004 — т.5.-№2.- с. 89.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHU workshop report. Publication Number 2701, 2003: 1-100.
12. Орлова Я.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Регулирующее влияние терапии иАПФ на процессы ремоделирования левого желудочка у больных с ХСН // Кардиология. — 1996. - №10. — с.57-62.
13. Орлова Я.А., Мареев В.Ю., Синицин В.Е. и соавт. Влияние иАПФ эналаприла и сердечного гликозида дигоксина на ремоделирование левого желудочка // Кардиология. — 1997. - №2. — с.4-9.
14. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Хроническое легочное сердце. — М.: «Риафарм», 2001. - 342 с.
15. Зиц С.В. Диагностика и лечение застойной сердечной недостаточности. — М.: «МЕДпресс», 2000. — 125 с.
16. Swedberg K., Eneroth P. et al. Hormones regulating cardiovascular function in with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. //Circulation. -1990. 82. 1730-36 p.

Поступила 4/10-2005