

Влияние моэксиприла на функцию внешнего дыхания у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких

Н.В. Иванова¹, В.И. Лазарева², Г.Н. Кованько¹

¹Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, ²Покровская городская больница. Санкт-Петербург, Россия

Moexipril effects on lung function in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease

N.V. Ivanova¹, V.I. Lazareva², G.N. Kovan'ko¹

¹St. Petersburg Continuous Medical Education Academy, ²Pokrov City Hospital. St. Petersburg, Russia.

Цель. Учитывая теоретическую возможность как провоспалительных, так и противовоспалительных эффектов ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, изучить влияние моэксиприла на состояние бронхолегочного дерева у больных артериальной гипертензией (АГ) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ); параллельно оценить антигипертензивный эффект этого препарата.

Материал и методы. В исследование были включены 25 больных гипертонической болезнью II стадии с 3-4 степенями риска при наличии у них ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения. Оценивали эффект добавления моэксиприла к привычной для больных терапии. Динамику показателей функции внешнего дыхания изучали с помощью диагностической системы «Валента». Об антигипертензивном эффекте судили по данным суточного мониторирования артериального давления.

Результаты. Моэксиприл не ухудшает вентиляционные показатели у больных ХОБЛ, а наличие ХОБЛ не может служить противопоказанием для его назначения пациентам с АГ.

Заключение. Исследование подтвердило хорошую антигипертензивную активность моэксиприла. Обнаружена тенденция к улучшению вентиляционных показателей при лечении моэксиприлом, однако для более строгого суждения необходимо более продолжительное наблюдение.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, функция внешнего дыхания, моэксиприл.

Aim. Taking into account a theoretical possibility of pro- and anti-inflammatory ACE inhibitor effects, to study moexipril influence on broncho-pulmonary status in patients with arterial hypertension (AH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD); to assess moexipril antihypertensive effect.

Material and methods. The study included 25 patients with Stage II essential AH, Risk 3-4, and moderate-to-severe COPD. The effects of adding moexipril to standard therapy were assessed. Lung function dynamics was measured by Valenta diagnostic system. Moexipril antihypertensive action was assessed by 24-hour blood pressure monitoring results.

Results. Moexipril did not affect ventilation parameters in COPD patients. Therefore, COPD could not be a contraindication for its administration in AH patients.

Conclusion. The study confirmed good moexipril antihypertensive activity. A tendency for ventilation parameters' improvement during moexipril treatment was observed, but longer observation period is needed for any firm conclusions.

Key words: Arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, lung function, moexipril.

С теоретических позиций применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) может оказывать как противовоспалительное, так и противовоспалительное действие на ткани и органы. Хорошо известно, что назначение ИАПФ влечет за собой не только угнетение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), участвующей в превращении ангиотензина I (АТІ) в ангиотензин II (АТІІ), но и накопление брадикининов, обладающих противовоспалительным эффектом, с чем, в частности связывают появление кашля у некоторых больных, принимающих ИАПФ (накопление кининовой субстанции Р). С другой стороны, ИАПФ замедляют образование в организме фиброзной ткани, напрямую стимулируемое АТІІ. Известны и другие пути влияния ИАПФ на процессы воспаления. На аутокринном уровне РААС участвует в регуляции клеточного метаболизма. АТІІ способствует гликогенолизу и увеличивает образование молочной кислоты в тканях [4]. Такие эффекты дополняются возможными непрямыми действиями, связанными с изменением метаболизма стероидных гормонов [4,5]. Повышение активности РААС может также отрицательно влиять на функцию эндотелия и оказывать протромботическое действие.

Было выполнено исследование по применению ИАПФ моэксиприла (Моэкс®, Шварц Фарма, Германия) у больных гипертензивной болезнью (ГБ), страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Моэксиприл является пролекарством моэксиприлата, который обладает выраженными антигипертензивными свойствами вследствие торможения АПФ. Препарат обычно назначают в дозе 7,5–15,0 мг/сут. однократно. Повышение дозировки препарата > 15 мг/сут. на дальнейшее снижение артериального давления (АД) влияет мало [6].

Материал и методы

В исследовании приняли участие 25 больных, гипертензивной болезнью (ГБ) II стадии по классификации ВОЗ/МОАГ 1999 с 3 или 4 степенью риска при наличии у них ХОБЛ легкого или среднетяжелого течения. Среди больных 13 женщин и 12 мужчин; возраст больных составил 45–76 лет (средний возраст 65); продолжительность артериальной гипертензии (АГ) — 7–25 лет, в среднем 11 лет. У 7 больных в анамнезе имел место неQ-образующий передний инфаркт миокарда (ИМ), у 3 больных — Q-образующий задний ИМ. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ)

фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у всех пациентов была нормальной. Результаты электрокардиографии (ЭКГ) и ЭхоКГ свидетельствовали о наличии у всех пациентов гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ). Сердечные аритмии отмечены у 11 больных.

У 2 пациентов диагностирован сахарный диабет 2 типа (СД-2); у 11 — метаболический X-синдром (МС); у 1 — в анамнезе динамическое нарушение мозгового кровообращения.

Длительность анамнеза ХОБЛ — 1–19 лет (в среднем 3,6). Стаж курения — 23–50 лет, в среднем составил 27 лет; индекс курящего — 30,8 пачки/год. Все больные находились в стадии ремиссии ХОБЛ, 7 человек применяли ингаляционные препараты. Практически все больные жаловались на кашель с мокротой, частые острые респираторные заболевания (ОРЗ), на одышку при физической нагрузке (ФН).

При физикальном обследовании более чем у половины пациентов определялись выбухающие над ключицей верхушки легких, бочкообразная грудная клетка, коробочный звук и уменьшение подвижности нижнего края при перкуссии, ослабленное и/или свистящее дыхание, рассеянные сухие хрипы при аускультации. У большинства больных на рентгенограммах грудной клетки наблюдались изменения легочной ткани: тяжесть легочного рисунка, пневмосклероз и эмфизема легких. Изменения со стороны правых отделов сердца зафиксированы у 7 больных: расширение легочной артерии (ЛА), небольшая гипертрофия и/или дилатация правого желудочка (ПЖ). Клиническая картина легочного сердца отсутствовала. Газовый состав крови пациентов не исследовался. О наличии гипоксемии судили косвенно, по полицитемическому синдрому: гемоглобин >140 г/л, гематокрит >47%; таких пациентов было пять.

Пациенты получали следующее лечение: 25 больных принимали антиагреганты; 12 — Алтиазем® РР или верапамил; 7 — пролонгированные дигидропиридины; 17 больных — индапамид или гипотиазид. Оценивали эффект присоединения Моэкса® к привычной для больных терапии при условии ее недостаточной эффективности.

Для оценки динамики АД использовали суточное мониторирование АД (СМАД), которое производили с помощью монитора японской фирмы A&D; у больных с аритмиями сердца использовали отечественный монитор «Кардиотехника» с одновременной регистрацией ЭКГ и АД. Функция внешнего дыхания (ФВД) оценивалась с помощью диагностической системы «Валента».

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью парного критерия Вилкоксона (критерий Манна-Уитни). Он позволяет обнаружить значимость отличия парных рядов наблюдений. В статье приведен только окончательный результат статистических расчетов, поскольку представление промежуточных данных привело бы к значительному увеличению объема статьи.

Результаты

Настоящее исследование подтвердило высокую антигипертензивную эффективность моэксиприла [1,6]. У пациентов, принявших участие в исследовании, достоверно снизились показатели среднесуточного, среднедневного и средненочного систолического (САД) и диасто-

Таблица 1

Динамика САД у больных АГ при лечении моэксиприлом

Показатели САД	До лечения	После лечения	$\Delta M, p < 0,05$
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	147 $\pm$ 2,7	132 $\pm$ 2,8	-15
Среднедневное САД, мм рт.ст.	159 $\pm$ 6,1	138 $\pm$ 4,5	-17
Средненочное САД, мм рт.ст.	131 $\pm$ 4,2	121 $\pm$ 3,1	-9
Вар (среднесуточный индекс), %	18,0 $\pm$ 1,0	15,5 $\pm$ 1	н.д.
Нагрузочное время (индекс времени), %	73 $\pm$ 7	31 $\pm$ 5	-43
Нагрузочная площадь (индекс площади), %	296 $\pm$ 11	99 $\pm$ 8	-197

Примечание: ΔM — разница показателей до и после лечения моэксиприлом; н.д. — недостоверно.

Таблица 2

Динамика ДАД у больных АГ при лечении моэксиприлом

Показатели ДАД	До лечения	После лечения	$\Delta M, p < 0,05$
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	90 $\pm$ 2,0	82 $\pm$ 2,1	-8
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	89 $\pm$ 2,9	80 $\pm$ 2,3	-10
Средненочное ДАД, мм рт.ст.	76 $\pm$ 1,7	70 $\pm$ 1,3	-6
Вар (среднесуточный индекс), %	12,5	11,8	н.д.
Нагрузочное время (индекс времени), %	66 $\pm$ 8	41 $\pm$ 13	-25
Нагрузочная площадь (индекс площади), %	198 $\pm$ 14	61 $\pm$ 12	-137

Примечание: ΔM — разница показателей до и после лечения моэксиприлом; н.д. — недостоверно.

лического АД (ДАД) на 15/10, 17/8 и 9/6 мм рт.ст. соответственно. Почти в два с половиной раза уменьшились нагрузочное время и нагрузочная площадь, признанные наиболее информативными в плане прогностической значимости в отношении поражения органов-мишеней [1]. Такой показатель, как вариабельность (Вар) АД, практически не изменился, поскольку у больных исходно он был изменен незначительно; нередко сам стационарный режим способствует нормализации показателей Вар АД. Результаты СМАД представлены в таблицах 1 и 2.

В процессе лечения моэксиприлом была выявлена тенденция к улучшению таких вентиляционных показателей (таблица 3), как объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1), который увеличился с 1,45 до 1,70 л; максимальная объемная скорость (МОС) в мо-

мент выдоха 25% жизненной емкости легких (ЖЕЛ) (МОС25) выросла с 2,28 до 2,76 л/с; МОС 50% ЖЕЛ (МОС50) — с 2,08 до 2,15 л/с и МОС 75% ЖЕЛ (МОС75) — с 0,99 до 1,06 л/с. Необходимо отметить, что улучшение скоростных потоков отмечалось на всем протяжении бронхолегочного дерева. Емкостные показатели — ЖЕЛ и форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ), за время наблюдения не изменились. Учитывая то обстоятельство, что состояние ФВД у лиц с ХОБЛ определяется в основном степенью выраженности бронхиальной проходимости, можно сделать вывод о намечающемся улучшении ФВД при лечении моэксиприлом. Данные настоящего исследования о возможном положительном влиянии длительного лечения моэксиприлом на вентиляционные показатели согласуются с

Таблица 3

Динамика показателей ФВД у больных АГ при лечении моэксиприлом

Показатели	Исходные данные	Через 8-10 недель	$\Delta M; 0,05 < p < 0,10$
ОФВ1, л	1,45 $\pm$ 0,13 (60%, значительное снижение)	1,70 (71%) $\pm$ 0,14	н.д.
ФЖЕЛ, л	1,89 $\pm$ 0,39 (69%, умеренное снижение)	1,88 (68%) $\pm$ 0,36	н.д.
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	79 $\pm$ 3,2 (легкое течение ХОБЛ)	85 $\pm$ 2,8	+7
МОС25, л/сек	2,28 $\pm$ 0,46 (45%, умеренное снижение)	2,76 (54%) $\pm$ 0,46	+0,48
МОС50, л/сек	2,08 $\pm$ 0,37 (58%, очень легкое снижение)	2,15 (60%) $\pm$ 0,34	+0,08
МОС75, л/сек	0,99 $\pm$ 0,13 (61%, условная норма)	1,06 (65%) $\pm$ 0,10	н.д.

Примечание: ΔM — разница показателей до и после лечения моэксиприлом; н.д. — недостоверно.

сообщениями авторов, изучавших состояние ФВД у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и ХОБЛ [3].

Заслуживает внимания вопрос о том, чаще ли встречается такое нежелательное побочное явление, как кашель, при назначении ИАПФ вообще, и моэксиприла в частности, у пациентов с исходным поражением бронхолегочного дерева. По литературным данным частота появления кашля у больных, принимающих моэксиприл, составляет 2,6-7% [1,2]. В этом исследовании случаи появления или усиления кашля отсутствовали. В то же время, известны случаи появления кашля у больных, принимавших моэксиприл, притом, что исходно это были пациенты без заболеваний бронхов и легких в анамнезе. Возможно, появление кашля при приеме моэксиприла,

впрочем, как и всех других ИАПФ, больше связано с исходными особенностями больных по брадикининовому профилю, нежели с состоянием бронхов.

Выводы

Моэксиприл не ухудшает показателей ФВД у больных ХОБЛ. Возможно даже, что у части больных он улучшает проходимость бронхов.

Усиление кашля при приеме моэксиприла не связано с исходным состоянием бронхов.

Моэксиприл эффективно снижает АД у больных АГ. По данным СМАД препарат действует устойчиво и равномерно, уменьшая степень и продолжительность АГ. Он успешно сочетается с тиазидовыми (и тиазидоподобными) диуретиками и антагонистами кальция всех трех подклассов.

Литература

1. Ж.Д. Кобалава, О.Н. Морылева, Ю.В. Котовская, В.С. Моисеев. Артериальная гипертония после менопаузы: лечение ингибитором АПФ моэксиприлом. Клин фармакол тер 1997; 6(4): 69-74.
2. Карпов. Эффективность моэксиприла у больных артериальной гипертонией. Российское национальное исследование ЭНИГМА. Электронная версия доклада. ГУНИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН (г. Томск).
3. А.Н. Хорошаш, Р.С. Досмагамбетова. Влияние ингибитора АПФ моэксиприла на состояние функции внешнего дыхания у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом. Медицина 2001; 4: 60-3.
4. Forth R, Montgomery H. ACE in COPD: a therapeutic target? Thorax 2003; 58: 556-8.
5. Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J. Effects of captopril administration on pulmonary haemodynamics and tissue oxygenation during exercise in ACE gene subtypes in patients with COPD: a preliminary study. Thorax 2003; 58: 629-63.
6. Brogden RN, Wiseman LR. Moexipril. A Review of its use in the management of essential hypertension. Drugs 1998; 55(6): 845-60.

Поступила 21/12 2005