

УДК 616.12-008' 24' 275.1 (575.2) (04)

**ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГИБИТОРА
АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ЭНАЛАПРИЛА
У БОЛЬНЫХ С ГИПОКСИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ**

Я.Я. Павлова – соискатель
И.С. Сабиров – канд. мед. наук

The work is aimed to assess the efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril in hypoxic pulmonary hypertension. Eight-week treatment with ednit (daily dose – 10mg) has resulted in pulmonary arterial pressure decrease.

Введение. По данным Информационного Центра Всемирной Организации Здравоохранения в развитых странах мира за последние 20-30 лет болезни органов дыхания стали одной из главных причин общей заболеваемости населения. В ее структуре они занимают первое место, являясь основной причиной временной нетрудоспособности среди населения Центральноазиатского региона. Болезни органов дыхания занимают второе место в структуре причин смертности. И хотя за последние 5 лет отмечается тенденция к снижению показателей смертности, все же их уровень остается высоким, особенно по сравнению со странами Европы. Определенную роль здесь, очевидно, играет недостаточный уровень лечебно-диагностической помощи и отсутствие мер по профилактике заболеваний легких. Прогноз у этой категории лиц определяется не столько развитием дыхательной недостаточности, сколько вовлечением в патологический процесс правого желудочка и развитием правожелудочковой сердечной недостаточности.

Немаловажное значение в проблеме высоких показателей смертности болезней органов дыхания имеют неблагоприятные природно-климатические условия. К примеру, показатели смертности от бронхолегочных заболеваний у жителей высокогорных районов в 1,5-

2 раза выше, чем у больных низко- и среднегорья. Также установлено, что в условиях высокогорья по сравнению с низкогорьем хроническое легочное сердце (ХЛС) развивается на 5 лет раньше от начала заболевания.

В настоящее время разрабатываются и внедряются в клиническую практику новые группы препаратов, обладающих вазодилатирующими свойствами и влияющих на легочное кровообращение [1]. Однако опыт их применения при хроническом легочном сердце свидетельствует о недостаточной изученности ведущих механизмов влияния на центральную и внутрисердечную гемодинамику, функцию внешнего дыхания, оксигенацию крови; не разработана тактика их длительного применения в условиях поддерживающей терапии больных ХЛС.

С целью снижения повышенного легочного артериального давления (ЛАД) в последние годы стали использоваться и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [2, 3].

В задачу нашего исследования входило изучение влияния эднита (эналаприла малеат, Гедон Рихтер, Венгрия) на легочное кровообращение у больных с вторичной легочной гипертензией, развивающейся на почве хронических обструктивных заболеваний легких.

Таблица 1

Показатели функции внешнего дыхания у больных ХОЗЛ до и после лечения эднитом

Параметр	До лечения	После лечения
ЖЕЛ, %	58.36±6.0	63.0±5.7
ОФВ ₁ , %	44.82±5.2	50.64±4.4
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	41.09±4.2	49.55±4.6
ПСВ, %	38.91±3.5	42.64±4.5
МОС ₂₅	17.09±4.1	20.27±3.6
МОС ₅₀	16.79±2.7	20.18±3.6
МОС ₇₅	17.0±2.3	19.91±2.4

ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 с, ПСВ – пиковая скорость выдоха, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ – максимальная скорость выдоха на уровне бронхов крупного, среднего и мелкого калибра соответственно.

Таблица 2

Показатели легочной гемодинамики у больных ХОЗЛ до и после лечения эднитом

Параметр	До лечения	После лечения
ЛАД сист., мм рт. ст.	40.6±2.1	34.74±3.2
ЛАД сред., мм рт. ст.	31.55±1.85	27.36±1.5
ОЛС, дин·с·см ⁻⁵	394.66±38.52	327.3±29.12
МОС, л/мин	4.77±0.3	4.72±0.3
ТПСПЖ, мм	4.87±0.02	4.87±0.02
ПЗРПЖ, см	2.86±0.08	2.55±0.02
SaO ₂ , %	87.18±1.12	87.82±0.98

ЛАД сист. – систолическое легочное артериальное давление, ЛАД сред. – среднее легочное артериальное давление, ОЛС – общее легочное сопротивление, МОС – минутный объем сердца, ТПСПЖ – толщина передней стенки правого желудочка, ПЗРПЖ – передне-задний размер правого желудочка, SaO₂ – насыщение крови кислородом.

Материал и методы. В исследование было включено 13 мужчин (средний возраст 56,8±3,2 лет), страдающих хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ), осложненных ЛАГ. За неделю до включения в исследование отменялись все препараты. Помимо общеклинических исследований (врачебный осмотр, рутинные анализы крови, мочи и мокроты) у всех пациентов изучались функция внешнего дыхания, насыщение крови кислородом, выполнялась электрокардиография в 12 общепринятых отведениях, проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки, двухмерная и доплерэхокардиография.

У всех больных отмечались выраженные вентиляционные нарушения по обструктивному типу (табл. 1) и умеренная степень легочной гипертензии (табл. 2).

Пациенты не имели сопутствующих заболеваний. Все исследования выполнялись в период относительной ремиссии легочного заболевания (отсутствие признаков обострения в течение последнего месяца) исходно и через 8 недель лечения препаратом.

Гемодинамику малого круга кровообращения изучали с помощью двухмерной и доплерэхокардиографии. Ультразвуковое исследование сердца проводили на приборе SSH-60A с доплерэхокардиографической приставкой SDS-21B фирмы Toshiba (Япония) и использованием датчика с частотой 3,5 МГц, в положении обследуемого лежа на спине или на левом боку из парастерального доступа по продольной оси левого желудочка. Определяли размеры полостей сердца и толщину стенок. Используя парастеральную позицию короткой оси аортального клапана, визуализиро-

вали легочную артерию для доплеровского исследования кровотока в ней.

Среднее ЛАД рассчитывали по формуле, предложенной Миррахимовым и соавт., определяя время ускорения систолического легочного потока и время изоволюмического расслабления правого желудочка [4]. Контрольный объем располагался в выходном тракте правого желудочка на уровне клапана легочной артерии. Время изоволюмического расслабления желудочков измеряли от конца зубца Т одновременно регистрируемой электрокардиограммы до начала потока через трикуспидальный клапан.

Общее легочное сопротивление (ОЛС) рассчитывали по формуле:

$$\text{ОЛС} = (\text{среднее ЛАД} - 5) \cdot 1332 \cdot 60 / \text{МОС},$$
 где МОС – минутный объем сердца.

Регистрацию параметров легочной и центральной гемодинамики проводили исходно и через 8 недель лечения в суточной дозе 10 мг.

Результаты и обсуждение. На фоне 8-недельного применения эднита наблюдалась тенденция к снижению систолического и среднего легочного артериального давления (на 13%) и общего легочного сосудистого сопротивления (на 17%) (табл. 2). Существенных изменений со стороны толщины передней стенки правого желудочка отмечено не было, но наблюдалось некоторое уменьшение передне-заднего размера правого желудочка. Минутный объем сердца также не претерпел существенных изменений.

Отрицательной динамики со стороны показателей функции внешнего дыхания в процессе терапии эднитом не зарегистрировано (табл. 1). Следует отметить, что усиления гипоксемии в процессе лечения нами также не было обнаружено. Переносимость эднита была хорошей, побочных эффектов не регистрировалось.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II нашли широкое применение при лечении системной артериальной гипертензии. Однако в литературе очень мало данных об использовании препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему (РАС) при терапии вторичной легочной гипертензии. В экспериментальных условиях показано, что

ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов АТ II при профилактическом назначении предотвращают развитие легочной гипертензии при хронической гипоксии, а также приводят к уменьшению гипертрофии средней оболочки легочных сосудов [5–10].

Многочисленные исследования также свидетельствуют, что при хроническом легочном сердце происходит активация ренин-ангиотензиновой системы [11, 12] с повышением уровня ангиотензина II и последующей задержкой соли и жидкости. Ангиотензин II является мощным вазоконстрикторным агентом и поэтому может оказывать неблагоприятное действие на легочную гемодинамику [13, 14].

Ингибиторы АПФ, с одной стороны, ослабляя эффекты активации РАС, уменьшают вазоконстрикторные влияния, а с другой, способствуют накоплению в тканях и крови брадикинина и иных вазодилататорных веществ. Они не только вызывают позитивные нейрогуморальные сдвиги, но и способствуют оптимизации процессов ремоделирования: вызывают обратное развитие гипертрофии желудочков, уменьшение толщины мышечного слоя сосудов и соотношения «медия/просвет» [15–17], влияют на процессы коллагеногенеза [18]. Последние свойства этих препаратов приобретают особую актуальность у больных со стабильной легочной гипертензией и гипертрофией правого желудочка, так как известно, что при длительном воздействии альвеолярной гипоксии к вазоконстрикции присоединяются структурные изменения в легочных артериолах, включающие гиперплазию и гипертрофию интимы и медию сосудов, интимальный фиброз, неомускуляризацию дистальных отделов легочного сосудистого ложа, гипертрофию правого желудочка.

Эналаприл относится к ингибиторам АПФ второго поколения, для которых характерны низкая частота побочных эффектов, пролонгированное действие, что позволяет осуществлять одно–двукратный прием препарата в сутки. В нашем исследовании переносимость препарата была хорошей. Недостаточное снижение легочного артериального давления, по-видимому, связано с тем, что при стабильной легочной гипертензии соотношение обратимого и необратимого компонентов структурных

изменений в легочном сосудистом русле меняется в пользу второго. Очевидно, необходим более длительный прием препарата, чтобы можно было оценить эффекты эналаприла на процессы ремоделирования сосудов малого круга кровообращения.

Выводы

1. При 8-недельном применении эднита у больных ХОЗЛ, осложненном легочной гипертензией, отмечалась тенденция к снижению легочного артериального давления.

2. Достоверных изменений сердечного выброса, насыщения артериальной крови, функции внешнего дыхания у таких больных не выявлено. Переносимость препарата была хорошей.

Литература

1. Redline S. The epidemiology of COPD. // In: Cherniack NS, ed. Chronic obstructive pulmonary disease. Philadelphia: W.B. Saunders, 1991. – P.225-234.
2. Василенко Г.П., Верецагина Г.Н., Долганова Д.Н., Моржуева Н.М., Попова С.С. Эффективность эналаприла при хроническом легочном сердце // Клиническая медицина. – 1999. – №10. – С.45-47.
3. Макарьянц Н.Н., Шмелев Е.И., Эргашова А.Э. Легочная гипертензия и возможности ее коррекции у больных тяжелой формой бронхиальной астмы // Пульмонология. – 1997. – №3. – С.57-60.
4. Mirrakhimov M.M., Tenenbaum A.M., Moldotashev I.K., Niazova Z.A., Zlatkovsky M.L. New Approaches to Noninvasive Assessment and Pulmonary Artery Pressure // Clin. Cardiol. – 1992. – V.15. – P.811-816.
5. Takahashi E., Abe J., Berc B.C. Angiotensin II stimulates p90rsk vascular smooth muscle cells. A potential (Na⁺)-H⁺ exchanger kinase // Circ. Res. – 1997. – V.273. – N 1. – Pt 2. – P.68-73.
6. Li J.S., Sharifi A.M., Schiffrin E.L. Effects of AI angiotensin-receptor blockade on structure and function of small arteries in SHR // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1997. – V.30. – P.75–83.
7. Mikami O., Nagaoka I., Hasunuma K. Angiotensin II receptors in a rat model of hypobaric hypoxic pulmonary hypertension // Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. – 1996. – V.34. – P.186–193.
8. Regan C.P., Anderson P.G., Bishop S.P. Pressure – independent effects of ATI-receptor antagonism on cardiovascular remodeling in aortic banded rats // Am. J.Physiol. – 1977. – V.235. – P.21–31.
9. Заволовская Л.И. Ремоделирование системы кровообращения и дыхания у больных хроническим обструктивным бронхитом: Автореф. дисс. докт. мед. наук. – М., 1996. – 38 с.
10. Farber M.O., Roberts L.R., Weinberger M.H. et al. Abnormalities of sodium and H₂O handling in chronic obstructive lung disease // Arch Inter Med. – 1982. – V.142. – P.1326–1330.
11. Anand I.S., Chandrashekhar Y., Ferrari R. et al. Pathogenesis of congestive state in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation. – 1992. – V.86. – P.12–21.
12. Segel N., Harris P., Bishop J.M. The effects of synthetic hypertensin on the systemic and pulmonary circulations in men // Clin Sci. – 1960. – V.20. – P.49–61.
13. Lipworth B.J., Dagg K.D. Vasoconstrictor effects of angiotensin II on the pulmonary vascular bed // Chest. – 1994. – V.105. – P.1360–1364.
14. Диапазон клинического применения ренитека (эналаприла малеата, Мерк Шарп и Доум) / Круглый стол // Кардиология. – 1995. – №5. – С.448.
15. Еришов А.И., Евстафьев Ю.А. Хроническое легочное сердце // Проблемы туберкулеза. – 1998. – №5. – С.47–49.
16. Stoll M., Kambery V., Goheke P. Capillary growth induced by ACE inhibitors: in vivo in vitro studies ACE Inhibitors // Endothelial Function Atherosclerosis. Amsterdam. – 1993. – P.17–23.
17. Pelouch V., Kolar F., Ost'adal B., Milerova M., Cihak R., Widimsky J. Regression of chronic hypoxia-induced hypertension, right ventricular hypertrophy, and fibrosis: effect of enalapril // Cardiovasc Drugs Ther. – 1997. – V.11. – P.177–185.