

УДК 616.12-008' 24'275.1 (575.2) (04)

ВАЗОДИЛАТАТОРЫ И ГИПОКСИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

И.С. Сабиров – канд. мед. наук, доц.

The antagonists of calcium, nitrates and ACE inhibitors on central and pulmonary hemodynamics, gas exchange processes in hypoxic pulmonary hypertension due COPD, are reviewed in this article.

В последние годы с целью уменьшения степени легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) наметилась тенденция к раннему включению в комплексную терапию больных хроническим легочным сердцем (ХЛС) периферических вазодилататоров, среди которых наибольший интерес представляют антагонисты кальция [1-2], нитраты [3-5] и ингибиторы ангиотензопревращающего фермента (ИАПФ) [6-8]. Однако опыт применения этих препаратов при ХЛС свидетельствует о недостаточной изученности ведущих механизмов их действия, влияния на центральную и внутрисердечную гемодинамику, функцию внешнего дыхания, оксигенацию крови; не разработана также тактика их длительного применения в условиях поддерживающей терапии больных хроническим легочным сердцем.

Г.П. Арутюнов с соавторами, проанализировав случаи госпитализации пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких, показали, что для коррекции сердечной недостаточности антагонисты кальция назначались в 42%, нитраты – в 68%, ингибиторы АПФ – в 11%, а мочегонные – в 74% случаев. Коэффициент приверженности лечения конкретным препаратом в этом исследовании показал, что установление диагноза ХЛС подразумевает одномоментное назначение нитратов и мочегонных. Ингибиторы ферментов назначались коротким курсом (для сравнения коэффициент для ИАПФ был от 0,12 до 0,25, тогда как при терапии бронхолитиками и муко-

литиками он составлял 1). Причем ни в одном случае не было выполнено эхокардиографическое исследование, т.е. функция правого желудочка не оценивалась [9].

Из препаратов, хорошо зарекомендовавших себя в лечении больных с бронхиальной обструкцией и легочной гипертензией, в настоящее время широко применяют антагонисты кальция. Было показано, что последние не оказывают бронходилатирующего эффекта, однако потенцируют воздействие бронходилататоров [10].

Патофизиологическим обоснованием для применения антагонистов кальция служит их известная способность улучшать расслабление миокарда и тем самым увеличивать диастолическое наполнение желудочков. Поэтому их применение приносит наибольший успех в ситуациях, когда расстройства диастолического наполнения обусловлены в большей степени нарушениями активной релаксации, а не увеличением жесткости камер. Но и в последнем случае использование антагонистов кальция весьма эффективно благодаря их способности уменьшать массу миокарда и улучшать пассивные эластические свойства сердечной стенки. Современные терапевтические методы коррекции нарушенных диастолических свойств желудочка включают применение фармакологических препаратов, увеличивающих релаксацию желудочков и способствующих снижению нагрузки на них [11]. Однако эти способы применялись преимущественно

для коррекции диастолической дисфункции левого желудочка при системной артериальной гипертонии и гипертрофии миокарда левого желудочка. В литературе имеются единичные работы, в которых описывается применение этих подходов для коррекции диастолической дисфункции правого желудочка при хронической легочной гипертонии [12].

Более пристального внимания заслуживают вопросы стратегии и тактики медикаментозного лечения больных с диастолической дисфункцией. О такой возможности свидетельствуют сообщения об инверсии рестриктивного типа доплеровского спектра диастолического наполнения левого желудочка в гипертрофический или псевдонормальный под влиянием успешной терапии хронической сердечной недостаточности [13]. Имеются также сообщения о реверсии рестриктивного типа диастолического наполнения левого желудочка после успешной трансплантации сердца [14]. К сожалению, четких рекомендаций и схем терапии больных с диастолической сердечной недостаточностью не существует. Европейское общество кардиологов в 1997г. [15] опубликовало лишь общие направления терапии хронической сердечной недостаточности у больных с диастолической дисфункцией.

Установлено, что обсуждаемые препараты уменьшают высвобождение биологически активных веществ из тучных клеток, вызывают релаксацию мускулатуры бронхов, оказывают непосредственное вазодилатирующее влияние на сосуды легких, снижая тонус периферических артерий, вследствие чего снижается давление в легочной артерии. Уменьшается общее легочное сосудистое сопротивление, увеличивается сердечный выброс [16–17].

Нитраты в течение многих лет широко применяются в кардиологии, главным образом при лечении коронарной болезни сердца и сердечной недостаточности. Это обусловлено тем, что они относятся к группе периферических вазодилаторов. Основным местом приложения всех нитратов служат гладкомышечные клетки, причем расслабление гладкомышечных клеток происходит во всех органах: в бронхиальном дереве, желудочно-кишечном тракте, желчевыводящих путях и мочеполовой системе. Нитраты в гладкомышечных клетках

превращаются в диоксид азота, а затем в нитрозотиол, который необходим для образования окиси азота (NO), т.е. органические нитраты являются донаторами NO.

Имеются противоречивые данные об участии NO в регуляции тонуса сосудов малого круга в условиях нормоксии [18], свидетельствующие о том, что NO, вероятно, не играет существенной роли в снижении базального тонуса сосудов. В отличие от условий нормоксии доказана роль NO в регуляции сосудистого тонуса при гипоксии. Окись азота ослабляет легочную вазоконстрикцию, наблюдаемую при гипоксической легочной гипертонии [19–20]. Биологическая активность этого фактора опосредуется через циклический гуанозинмонофосфат (ц-ГМФ), который в свою очередь активирует Ca^{++} -АТФ-азу, что способствует снижению содержания внутриклеточного Ca^{++} и обеспечивает релаксацию гладкомышечных клеток.

В настоящее время несколькими независимыми группами исследователей получены доказательства нарушения эндотелий-зависимой релаксации, опосредуемой NO, при хронической легочной гипертонии как в экспериментальных моделях хронической гипоксической легочной гипертонии, так и у больных в конечных стадиях хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ) [21–24]. При этом происходит нарушение релаксации легочных артерий в ответ на эндотелий-зависимые вазодилаторы ацетилхолин и аденозин дифосфат. В то же время релаксация легочных артерий в ответ на эндотелий-независимый вазодилатор нитропруссид натрия сохраняется. У больных ХОЗЛ нарушение эндотелий-зависимой релаксации находится в прямой зависимости от уровня парциального давления кислорода в крови и в обратной от уровня парциального давления углекислого газа. Следовательно, обструктивное заболевание легких посредством хронической гипоксемии и/или гиперкапнии, вероятно, снижает способность эндотелиальных клеток синтезировать и высвобождать NO в легочной циркуляции. Это, в свою очередь, может способствовать развитию легочной гипертонии у больных ХОЗЛ.

Изучению возможности использования органических нитратов в лечении легочной

гипертензии и недостаточности кровообращения по правожелудочковому типу при ХОЗЛ посвящено немало работ. В опытах на собаках [25] и при катетеризации легочной артерии у больных ХОЗЛ было показано, что нитроглицерин оказывает выраженное гипотензивное действие в легочной артерии, уменьшая сопротивление кровотоку в легких [26]. Необходимо подчеркнуть, что все препараты из группы нитратов вызывают аналогичный нитроглицерину физиологический эффект. Установлено также благоприятное действие изосорбида динитрата и изосорбида-5-моонитрата [27] на гемодинамику при ХОЗЛ, проявляющееся главным образом в снижении давления в легочной артерии при его назначении. Эффективность нитратов при легочной гипертензии многие исследователи связывают с их релаксирующим действием на гладкие мышечные волокна венозных, артериальных и коронарных сосудов [28–29]. При этом многие авторы обращают внимание на особо выраженный вазодилатирующий эффект нитратов относительно легочных сосудов [30–32].

В то же время существуют противоречия относительно целесообразности использования нитратов у больных ХОЗЛ вследствие недостаточности изучения этих препаратов на регионарные вентиляционно-перфузионные отношения в легких. Так, одни авторы считают, что нитраты не следует применять для лечения больных ХОЗЛ, поскольку они могут снижать парциальное давление кислорода в артериальной крови [33]. По данным В.П. Сильвестрова и соавт. [34], нитраты вызывают снижение напряжения кислорода в крови и стимулируют возрастание тканевой гипоксии в результате шунтирующего эффекта. В то же время другие авторы придерживаются совершенно противоположного мнения и доказывают, что величина этого показателя не меняется, либо снижается незначительно. В.Т. Морозова [35] на фоне приема нитратов зарегистрировала у больных ХОЗЛ уменьшение гипоксемии.

У многих больных ХОЗЛ вазодилататоры (в большей степени венозного и артерио-венозного типа и в меньшей степени артериального) могут снижать парциальное давление кислорода в артериальной крови. Этот факт является основным в спорах и разногласиях

относительно целесообразности использования сосудорасширяющих средств в лечении хронического легочного сердца. Безусловно, само по себе уменьшение величины данного параметра не является благоприятным для больных ХОЗЛ. Однако оксигенация тканей организма зависит не только от парциального давления кислорода в крови, но и от объема этого газа, доставляемого к ним артериальной кровью. Поэтому, увеличивая минутный объем сердца, вазодилататоры часто улучшают транспорт кислорода артериальной кровью и обеспечение им тканей организма, даже при некотором снижении парциального давления кислорода в крови. При выраженной же гипоксемии рационально сочетать прием сосудорасширяющих средств с оксигенотерапией.

Противоречивы данные литературы также относительно действия нитратов на функцию внешнего дыхания у больных ХОЗЛ, осложненных легочной артериальной гипертензией. Так, Н.Д. Barnes [36] не зарегистрировал какого-либо влияния нитратов на проходимость бронхов, тогда как другие исследователи обнаружили существенное улучшение проходимости воздухоносных путей [37].

Согласно Н.К. Казанбиеву [38], эффект нитратов более выражен у больных с легочной гипертензией бронхолегочного генеза при отсутствии сердечной недостаточности, тогда как В.К. Гаврисюк и соавт. [39] рекомендуют использовать нитраты преимущественно при наличии декомпенсированной сердечной недостаточности.

В настоящее время в экспериментальных условиях доказана роль мощного вазоконстриктора ангиотензина II (АТ II) в структурном ремоделировании сосудов. Показано, что длительные эффекты АТ II связаны с активацией синтеза протеинкиназы С, фосфолипазы С и А2, увеличением синтеза ДНК, РНК, активацией потенциалзависимых Ca^{2+} - каналов, приводящих к росту сосудистых гладкомышечных клеток с нарушением структуры сосудистой стенки [40–41]. При анализе состояния ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в зависимости от давления в легочной артерии была выявлена следующая закономерность: гемодинамические нарушения в легочной артерии возникают вторично и нарастают по мере актива-

ции компонентов РАС, что свидетельствует о первостепенном ее значении в патогенезе легочной гипертензии у больных ХОЗЛ.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов АТ II нашли широкое применение при лечении системной артериальной гипертензии. Однако в литературе очень мало данных об использовании препаратов, влияющих на 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 [42–46]. С целью снижения повышенного легочного артериального давления (ЛАД) в последние годы стали использоваться и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [47–48].

Литература

1. *Кахновский И.М., Сивков С.И., Маркова З.С., Иванова И.Л., Сивков А.С.* Возможности лечения изоптином легочной гипертензии у больных хроническим обструктивным бронхитом // Клиническая медицина. – 1997. – №12. – С.48–52.
2. *Каишанова С.А.* Кардиогемодинамика и антагонисты кальция при легочной гипертензии у больных хроническим обструктивным бронхитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 1996.
3. *Кириченко В.И., Поливода С.Н., Наумов И.С. и др.* Сравнительный анализ эффективности изосорбида динитрата и тринитрата глицерина для коррекции гемодинамических расстройств у больных хроническим обструктивным бронхитом // Межд. сб. научн. тр. «Лекарства – человеку». – Харьков, 1997. – С.109–111.
4. *Епишин А.В., Бугай Б.П., Ермак И.И., Юрчак М.А.* Нітрогліцерин в комплексній невідкладній терапії астматичного статусу // Зб. наук. праць II з'їзду фізіатрів та пульмонологів України. – Киев, 1998. – С.284.
5. *Jezkova J., Jezek V., Michaljanic A. et al.* The effect of acute and chronic nitrate administration in precapillary and postcapillary pulmonary hypertension // *Cor et Vasa.* – 1991. – V.33 (4). – С.308–314.
6. *Школьник М.А., Ахмед Туфик Шейх, Буторов И.В., Фудулей Р.Ф.* Место эднита в терапии застойной сердечной недостаточности при хроническом обструктивном бронхите // Клиническая медицина. – 2000. – №7. – С.56–58.
7. *Лутай А.В., Шутемова Е.А., Егорова Л.А., Богатырева Н.В., Халезова М.А., Ефимова Е.Г.* Эффективность престариума при лечении хронического легочного сердца // Терапевтический архив. – 2000. – №9. – С.60–63.
8. *Horring C.C., Kohler C., Drexler H.* Role of bradykinin in mediating vascular effects of ACE inhibitors in humans // *Circulation.* – 1997 – V.95. – P.1115–1118.
9. *Арутюнов Г.П., Корсунская М.И., Вершинин Т.К., Чернявская Т.К., Розанов А.В., Рылова А.К.* Некоторые проблемы комплексной терапии дисфункции правого желудочка у больных хронической обструктивной болезнью легких // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т.1. – №2. – С.24–26.
10. *Мухамеджанова Г.Ф.* Влияние антигипертензивных и антиангинальных препаратов на органы дыхания // Кардиология. – 1995. – №3. – С.93–96.
11. *Tardif J-C., Rouleau J-L.* Diastolic dysfunction // *Can. J. Cardiol.* – 1996. – V.12. – P.389–398.
12. *Modersohn D., Walde T., Bruch L.* Diastolic heart function: pathophysiology, characterization, and therapeutic approaches // *Clin. Cardiol.* – 1993. – V.16. – P.850–858.
13. *Chen E.P., Craig D.M., Bittner H.B., Davis R.D., Trigt P.V.* Pharmacological strategies for improving diastolic dysfunction in the setting of chronic pulmonary hypertension // *Circulation.* – 1998. – V.97. – P.1606–1612.
14. *Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Лопатин Ю.М., Беленков Ю.Н.* Роль различных клинических, гемодинамических и нейрогуморальных факторов в определении тяжести хронической сердечной недостаточности // Кардиология. – 1995. – №11. – С.4–12.
15. The treatment of heart failure. The Task Force of Working Group on Heart Failure of European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 1997. – V.18. – P.736–753.
16. *Палеев Н.Р., Царькова Л.Н., Черейская Н.К.* Легочные гипертензии при заболеваниях легких. Болезни органов дыхания. (Руководство

- для врачей). Частная пульмонология. Т.3. – М.: Медицина, 1990. – С.245–287.
17. *Kalra L., Bone M.E.* Effect of nifedipine on physiologic shunt and oxygenation in chronic obstructive pulmonary disease // *Am.J.Med.* – 1993. – V.94. – N4. – P.419–423.
 18. *Stamler J.S., Loh E., Roddy M.A., Currie K.E., Creager M.A.* Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans // *Circulation.* – 1994. – V.89. – P.2035–2040.
 19. *Archer S.L., Tolins J.P., Rajj, Weir E.K.* Hypoxic pulmonary vasoconstriction is enhanced by inhibition of the synthesis of an endothelium-derived relaxing factor // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1989. – V.164. – P.1198–1205.
 20. *Liu S., Crawley D.E., Barnes P.J., Evans T.W.* Endothelium-derived relaxing factor inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats // *Am. Rev. Resp. Dis.* – 1991. – V.143. – C.32–37.
 21. *Leach R.M., Twort C.H.C., Ward J.P.T., Cameron I.R.* Endothelial dysfunction in isolated pulmonary arteries from chronically hypoxic rats [abstract] // *Thorax.* – 1990. – V.45. – P.808.
 22. *Adnot S., Raffestin B., Eddahibi S., Braquet P., Chabrier P.E.* Loss of endothelium-dependent relaxant activity in the pulmonary circulation of rats exposed to chronic hypoxia // *J. Clin. Invest.* – 1991. – V.87. – P.155–162.
 23. *Dinh-Xuan A.T., Higenbottam T.W., Pepke-Zaba J., Clelland C., Wallwork J.* Impairment of pulmonary endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in chronic obstructive lung disease // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – V.324. – P.1539–1547.
 24. *Dinh-Xuan A.T., Higenbottam T.W., Walwork J.* Relationship between chronic hypoxia and in vitro pulmonary relaxation mediated by endothelium-derived relaxing factors in human chronic obstructive lung disease // *Angiology.* – 1992. – V.43. – P.350–356.
 25. *Дундуа Н.Г., Каландаршвили И.И., Лебанидзе Н.Г. и др.* Изменение функции большого и малого круга кровообращения после внутривенного введения нитроглицерина // *Кровообращение.* – 1982. – №15(1). – С.53–55.
 26. *Буторов И.В., Матковский С.К.* Хроническое легочное сердце (Патофизиология, лечение и профилактика). – Кишинев: Штиинца, 1988.
 27. *Струтынский А.В., Глазунов А.Б., Рейснер А.А., Мошкова Н.К., Садовникова И.И., Осадчая О.В., Бувальцев В.И., Цыганков Е.В., Синцова А.И.* Влияние пролонгированной формы изосорбид-5-моонитрата на гемодинамику малого и большого круга кровообращения у больных с хроническим легочным сердцем // *Кардиология.* – 2000. – №8. – С.16–19.
 28. *Gruetter C.A., Childers C.C., Dosserman V.R.* Comparison of relaxation induced by glycerol trinitrate, isosorbide dinitrate and sodium nitroprusside in bovine airways // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1989. – V.139. – P.1192–1197.
 29. *Heath D.* The pathology of pulmonary hypertension // *Eur. Respir. Rev.* – 1993. – V.16. – P.555–558.
 30. *Hassoun P.M., Thompson B.T., Hales C.F.* Partial reversal of hypoxic pulmonary hypertension by heparin // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1992. – V.145(1). – P.193–196.
 31. *Jezkova J., Jezek V., Michaljanic A. et al.* The effect of acute and chronic nitrate administration in precapillary and postcapillary pulmonary hypertension // *Cor et Vasa.* – 1991. – V.33(4). – P.308–314.
 32. *Rodman D.M., Yamaguchi T., Hasumuna K. et al.* Effects of hypoxia on endothelium-dependent relaxation of rat pulmonary artery // *Am. J. Physiol.* – 1990. – V.258. – P.207–214.
 33. *Matthay R.A., Berger H.J.* Cardiovascular performance in chronic obstructive pulmonary disease // *Med. Clin. N. Amer.* – 1981. – V.65. – P.489–524.
 34. *Сильвестров В.П., Суровов Ю.А., Семин С.И. и др.* Корректирующее влияние нитратов и антагонистов кальция на гемодинамику и вентиляцию у больных хроническим бронхитом с синдромом легочной гипертензии // *Тер. Архив.* – 1987. – №3. – С.100–105.
 35. *Морозова В.Т.* Периферические вазодилататоры при лечении сердечной недостаточности различной этиологии: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М., 1990.
 36. *Barnes H.J.* New drugs in asthma // *Eur. Respir. J.* – 1992. – V.5. – P.1126–1136.
 37. *Belviski M.J., Stretton C.D., Barnes H.J.* Nitric oxide is the endogenous neurotransmitter of bronchodilator nerves in human airways // *Eur. J. Pharmacol.* – 1992. – V.210. – P.221–222.
 38. *Казанбиев Н.К.* Современные подходы к диагностике и лечению хронического легочного сердца // *Кардиология.* – 1995. – №8. – С.87–90.
 39. *Гаврисюк В.К., Ячник А.И.* Хроническое легочное сердце. – Киев, 1997. – 96 с.

40. Rubin L.J. Vasodilators and pulmonary hypertension: Where do we go from here? // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1987. – V.135. – P.288.
41. Rosendorff C. The rennin-angiotensin system and vascular hypertrophy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – V.28. – P.803–812.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Заволовская Л.И. Ремоделирование системы кровообращения и дыхания у больных хроническим обструктивным бронхитом: Автореф. дис. докт. мед. наук. – М., 1996. – 38 с.
47. 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.
48. 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.