

Координаты для связи с авторами: Ирина Юрьевна Морозова – врач-невролог ГУЗ «Краевая клиническая больница г. Читы», аспирант кафедры нормальной физиологии ЧГМА, тел. +7-924-272-41-36, факс 8-(3022)-32-30-58, e-mail: irina-morozova3012@yandex.ru; Наталья Николаевна Страмбовская – канд. мед. наук, заведующая кафедрой гистологии, эмбриологии, цитологии ЧГМА, тел. 8-(3022)-32-28-61, факс 8-(3022)-32-30-58, e-mail: strambovskaaya@yandex.ru.



УДК 616.24-036.12+616.1-08(515.355):616.13

Н. В. Лоскутова, И. Г. Меньшикова, М. В. Мальчиц, Т. В. Леванова

ВЛИЯНИЕ ТЕЛМИСАРТАНА НА ЛЕГОЧНУЮ И ВНУТРИСЕРДЕЧНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ

*Амурская государственная медицинская академия,
675013, ул. Горького, 95, тел. 8-(416)-52-27-13, e-mail: agma@amur.ru, г. Благовещенск*

Резюме

Изучено влияние телмисартана на легочную и внутрисердечную гемодинамику у 36 больных хронической обструктивной болезнью легких, осложненной хроническим легочным сердцем (ХЛС). В результате 6-месячного проспективного исследования установлено, что применение телмисартана в комплексной терапии больных ХОБЛ способствует снижению давления в легочной артерии, улучшению показателей диастолической и систолической функции правого желудочка, что позволяет повысить эффективность лечения и улучшить прогноз заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хроническое легочное сердце, легочная гемодинамика, внутрисердечная гемодинамика, телмисартан.

N. V. Loskutova, I. G. Menshikova, M. V. Malchits, T. V. Levanova

EFFECT OF TELMISARTAN ON THE PULMONARY AND ENDOCARDIAL CHEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD), COMPLICATED BY CHRONIC PULMONARY HEART

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

Summary

We studied the influence of telmisartan on pulmonary and endocardiac hemodynamics in 36 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), complicated by chronic pulmonary heart (CPH). A 6-month prospective research showed that the usage of telmisartan in a complex therapy of patients with COPD promotes reduction of pressure in the pulmonary artery, improves indices of diastolic and systolic functions of the right ventricle that allows raising the effectiveness of treatment improving the prognosis of the disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic pulmonary heart, pulmonary hemodynamics, endocardiac hemodynamics, telmisartan.

Одной из основных причин инвалидизации и смертности больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) является развитие и декомпенсация хронического легочного сердца. В настоящее время важнейшим фактором патогенеза хронической сердечной недостаточности при ХЛС считается повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [5, 6, 7, 4]. Патологические эффекты ангиотензина II опосредуются через стимуляцию AT_1 -рецепторов. В связи с этим, в настоящее время антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) рассматриваются в качестве перспективных препаратов для комплексной терапии больных ХОБЛ. Основным

механизмом действия АРА является блокада AT_1 -рецепторов, приводящая к устранению патологических эффектов ангиотензина II, снижению продукции супероксидных радикалов, уменьшению связывания NO, замедлению процессов апоптоза в эндотелиальных клетках и ремоделирования сосудистой стенки и миокарда [1, 2].

Одним из представителей класса АРА является телмисартан. Данный препарат отличается более высоким уровнем тканевой активности, липофильностью, наивысшим среди сартанов объемом распределения в тканях, медленной диссоциацией с AT_1 -рецепторами и длительным периодом полужизни в плазме, что при-

водит к продолжительной и надежной блокаде АТ₁-рецепторов и обеспечивает более выраженный клинический эффект [3, 4].

Целью нашего исследования явилось изучение влияния телмисартана на легочную и внутрисердечную гемодинамику у больных ХОБЛ, осложненной хроническим легочным сердцем.

Материалы и методы

В 6-месячном проспективном клиническом исследовании участвовали 36 больных ХОБЛ, осложнившейся формированием ХЛС. 1-ю группу составили 18 пациентов с ХОБЛ с компенсированным ХЛС, 2-ю группу – 18 больных с декомпенсированным ХЛС. В комплексную терапию пациентов ХОБЛ был включен телмисартан (микардис, «БерингерИнгельхайм», Германия) в дозе 40-80 мг/сут. Клинико-функциональное обследование больных выполняли до начала терапии телмисартаном и через 1, 3 и 6 месяцев лечения.

Среди обследованных было 20 мужчин и 16 женщин в возрасте от 41 до 75 лет. Группы больных были сопоставимы по полу и возрасту. Курили 94 % больных, индекс курящего человека составил $19,8 \pm 3,2$ пачка/лет. Комплексное обследование гемодинамики проводили на ультразвуковом аппарате XD-11 XE «PHILIPS» (США) в М-, В-, доплеровском режимах и цветового картирования потоков. Объемы правого желудочка (ПЖ) рассчитывали по методике R.A Levine, et al. (1984). Максимальное систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) определяли по скорости струи трикуспидальной регургитации (постоянно-волновой доплер). Диастолическую функцию правого желудочка (ПЖ) оценивали путем анализа транстрикуспидального кровотока. Анализировали максимальную скорость кровотока в фазу быстрого раннего наполнения правого желудочка (Е ПЖ, м/с), максимальную скорость кровотока в фазу позднего наполнения ПЖ (А ПЖ, м/с), отношения раннего и позднего диастолического наполнения (Е/А), время изоволюмического расслабления ПЖ (IVRT ПЖ, м/с), время замедления максимальной скорости раннего диастолического наполнения ПЖ (DT ПЖ, м/с). Всем больным проводилось полное клиническое обследование. Исследовались основные клинико-биохимические показатели, функция внешнего дыхания («MicroMedical SU 6000», Великобритания), ЭКГ («Schiller», Австрия), газовый состав артериализованной крови («EasyBloodGasMedica», США), проводились фибробронхоскопия («Olimpus», Япония) и рентгенография органов грудной клетки.

Обработку полученных данных производили согласно рекомендациям с использованием пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Применяли методы непараметрической статистики: U-критерий Манна – Уитни (Mann-Whitney U-Test), t-критерий Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test). Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$.

Исследование одобрено Этическим комитетом АГМА (протокол № 4 от 01.06.2009 г.).

Результаты и обсуждение

При изучении легочной гемодинамики до лечения у пациентов 1-й группы зарегистрировано достоверное повышение СДЛА до $41,8 \pm 2,4$ мм рт.ст., конечно-диастолического объема (КДО ПЖ) до $134,0 \pm 2,96$ мл ($p < 0,01$) и конечно-систолического (КСО ПЖ) объемов правого желудочка до $63,5 \pm 2,87$ мл ($p < 0,001$), умеренное снижение фракции выброса (ФВ) ПЖ до $50,2 \pm 2,08$ % ($p < 0,01$). Ударный (УИ) и сердечный индексы (СИ) достоверно не отличались от показателей здоровых лиц.

У больных с декомпенсированным хроническим легочным сердцем СДЛА составило $48,2 \pm 1,21$ мм рт.ст. ($p = 0,001$). Для больных 2-й группы характерным явилось дальнейшее увеличение КДО ПЖ, КСО ПЖ до $143,2 \pm 4,32$ мл ($p = 0,001$) и $84,2 \pm 3,78$ мл ($p = 0,001$) соответственно, снижение ФВ ПЖ до $47,5 \pm 1,89$ % ($p = 0,001$), уменьшение УИ ПЖ ($33,2 \pm 1,25$ мл/м², $p = 0,01$), СИ ПЖ ($2,76 \pm 0,01$ л/мин./м², $p = 0,01$).

При исследовании диастолической функции ПЖ выявлено снижение Е ПЖ до $0,46 \pm 0,02$ м/с ($p = 0,03$) у больных 1-й группы и до $0,45 \pm 0,04$ м/с ($p = 0,02$) у больных 2-й группы, увеличение А ПЖ до $0,37 \pm 0,03$ м/с ($p = 0,06$) и до $0,41 \pm 0,02$ м/с ($p = 0,02$) соответственно. Отношение Е/А составило $1,24 \pm 0,04$ у больных 1-й группы и $1,09 \pm 0,05$ у больных 2-й группы. Отмечалось достоверное увеличение DT и IVRT ПЖ до $218,9 \pm 3,5$ м/с ($p = 0,01$) и $112,3 \pm 3,2$ м/с ($p = 0,001$) у пациентов с компенсированным ХЛС, до $231,0 \pm 3,2$ м/с ($p = 0,001$) и $124,1 \pm 2,6$ м/с ($p = 0,001$) при декомпенсированном ХЛС соответственно.

В динамике через 1 месяц лечения телмисартаном (рис. 1) у больных ХОБЛ с компенсированным ХЛС выявлено достоверное снижение СДЛА, уменьшение объемов ПЖ (рис. 2). Отмечалась тенденция к увеличению ФВ ПЖ до $54,8 \pm 1,46$ %. Изменения диастолической функции ПЖ характеризовались достоверным увеличением Е/А, снижением DT и IVRT ПЖ (таблица). Наиболее выраженный эффект наблюдался через 6 месяцев лечения телмисартаном. Зарегистрирована нормализация СДЛА, ФВ ПЖ и объемов ПЖ (рис. 1, 2), показателей диастолической функции ПЖ (таблица).

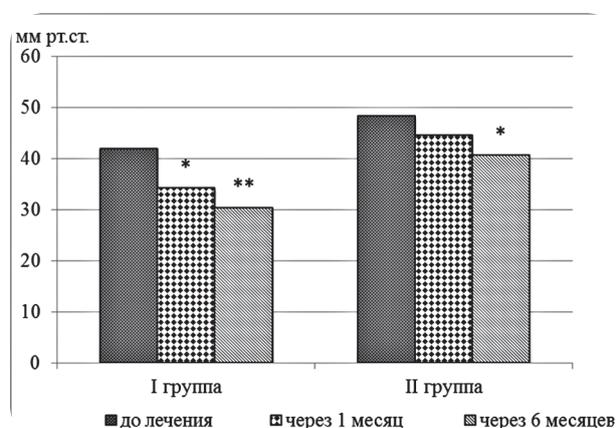


Рис. 1. Показатели СДЛА у больных ХОБЛ, осложненной ХЛС, в динамике лечения телмисартаном

Примечание. Достоверность различий по сравнению с исходными данными – * – $p = 0,05$, ** – $p = 0,02$ (t-критерий Вилкоксона).

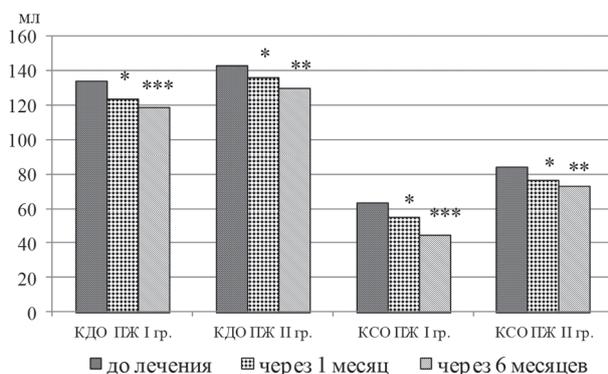


Рис. 2. Показатели объемов ПЖ у больных ХОБЛ, осложненной ХЛС, в динамике лечения телмисартаном

Примечание. Достоверность различий по сравнению с исходными данными – * – $p=0,05$, ** – $p=0,02$, *** – $p=0,001$ (t-критерий Вилкоксона).

Показатели диастолической функции правого желудочка у больных ХОБЛ, осложненной ХЛС, в динамике лечения телмисартаном

Показатель	1-я группа			2-я группа		
	исходно	через 1 месяц	через 6 месяцев	исходно	через 1 месяц	через 6 месяцев
Е ПЖ, м/с	0,46 ± 0,02	0,48 ± 0,01	0,51 ± 0,02*	0,45 ± 0,04	0,47 ± 0,03	0,49 ± 0,02*
А ПЖ, м/с	0,37 ± 0,03	0,35 ± 0,01	0,33 ± 0,01*	0,41 ± 0,02	0,40 ± 0,02	0,38 ± 0,02*
Е/А	1,24 ± 0,04	1,37 ± 0,03***	1,54 ± 0,02****	1,09 ± 0,05	1,17 ± 0,04**	1,28 ± 0,02***
ДТ ПЖ, м/с	218,9 ± 3,5	208,4 ± 3,1***	194,0 ± 3,1****	231,0 ± 3,2	221,1 ± 3,1****	209,1 ± 3,1****
IVRT ПЖ, м/с	112,3 ± 3,2	106,0 ± 2,7*	95,2 ± 3,1****	124,1 ± 2,6	117,1 ± 2,7*	109,2 ± 3,1****

Примечание. Достоверность различия по сравнению исходными значениями – * – $p=0,05$, ** – $p=0,02$, *** – $p=0,01$, **** – $p=0,001$ (t-критерий Вилкоксона).

У больных декомпенсированным ХЛС на фоне лечения телмисартаном отмечалась положительная динамика показателей легочной и внутрисердечной гемодинамики ПЖ. Выявлено снижение СДЛА (рис. 1), уменьшение КДО ПЖ и КСО ПЖ (рис. 2), увеличение ФВ ПЖ, улучшение показателей диастолической функции ПЖ (таблица). Вместе с тем, не наблюдалось нормализации данных показателей к 6-му месяцу терапии телмисартаном.

На фоне лечения телмисартаном отмечалось улучшение показателей функции внешнего дыхания. К 6-му месяцу терапии данным препаратом наблюдалось

статистически значимое увеличение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) до $81,5 \pm 3,23$ % ($p=0,001$) и $74,9 \pm 2,33$ % ($p=0,02$), объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) до $71,7 \pm 2,66$ % ($p=0,001$) и $49,4 \pm 3,43$ % ($p=0,02$), ОФВ₁/ФЖЕЛ до $68,9 \pm 3,28$ % ($p=0,002$) и $49,8 \pm 2,85$ % ($p=0,02$) у больных 1-й и 2-й групп соответственно. При этом, зарегистрировано достоверное увеличение парциального давления кислорода крови у больных 1-й ($p=0,002$) и 2-й ($p=0,05$) групп, снижение парциального давления углекислого газа у пациентов 2-й группы ($p=0,05$). Опосредованное влияние телмисартана на показатели ФВД и газового состава крови реализуется благодаря вазодилатирующему действию препарата, снижению давления в легочной артерии и положительному влиянию на механику дыхания.

На фоне проведенного лечения у всех больных ХОБЛ наблюдалось улучшение клинической симптоматики в виде уменьшения кашля и одышки.

Таким образом, в комплексную терапию больных ХОБЛ для коррекции нарушений легочной и внутрисердечной гемодинамики целесообразно включать телмисартан (микардис, «БерингерИнгельхайм», Германия). Применение телмисартана способствует снижению давления в легочной артерии, улучшению показателей диастолической и систолической функции правого желудочка, что позволяет повысить эффективность лечения и улучшить прогноз заболевания.

Выводы

В комплексную терапию больных ХОБЛ, осложненной ХЛС, для коррекции нарушений легочной и внутрисердечной гемодинамики целесообразно включать телмисартан (микардис, «Берингер Ингельхайм», Германия) в суточной дозе 40-80 мг в течение 6 месяцев.

Применение телмисартана в комплексном лечении больных ХОБЛ способствует снижению давления в легочной артерии, улучшению показателей диастолической, систолической функции и замедлению процессов ремоделирования правого желудочка, что позволяет повысить эффективность лечения и улучшить прогноз заболевания. Более выраженный клинический эффект достигается при использовании телмисартана в комплексной терапии больных ХОБЛ с компенсированным ХЛС.

Литература

1. Задионченко В.С., Холодкова Н.Б., Нестеренко О.И. и др. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем антагонистами рецепторов ангиотензина II // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007, № 2. – С. 48-52.
2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Рубанова А.А. Эффективность и переносимость стратегии «stepdown», основанной на телмисартане, в лечении больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, № 5. – С. 425-431.
3. Конради А.О. Микардис в ежедневной клинической практике: больше, чем просто снижение артериального давления // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, № 2. – С. 128-132.
4. Меньшикова И.Г. Состояние легочной и центральной гемодинамики, патогенетические механизмы развития недостаточности кровообращения при хроническом обструктивном бронхите и методы их коррекции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб, 1994. – 38 с.
5. Павлищук С.А., Болотова Е.В., Порханов В.А. Эффективность телмисартана при хронической

обструктивной болезни легких с артериальной гипертонией // Клиническая медицина. – 2005, № 7. – С. 63-65.

6. Шестакова М.В. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система: эволюция представлений от открытия ренина до наших дней. Перспективы ее терапевтической блокады // Терапевтический архив. – 2011, № 4. – С. 71-77.

7. Gonzalez N. C., Allen J., Schmidt E. J., et al. Role of the renin-angiotensin system in the systemic microvascular inflammation of alveolar hypoxia Am // Physiol. Heart Circ. Physiol. – May 1, 2007. – 292(5): 2285-2294.

8. Lea W. B., Kwak E. S., Luther J. M., et al. Aldosterone antagonism or synthase inhibition reduces end-organ damage induced by treatment with angiotensin and high salt // Kidney Int. – 2009, № 75: 936-944.

Координаты для связи с авторами: Лоскутова Наталья Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней АГМА, тел. +7-924-674-24-62, e-mail: nvloskutova@yandex.ru; Меньшикова Ираида Георгиевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней АГМА, тел. 8-(4162)-53-82-73, e-mail: iraidamenshikova@mail.ru; Мальчиц Мария Васильевна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней АГМА, тел. +7-924-671-91-46, e-mail: malchic2012@mail.ru; Леванова Тамара Викторовна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней АГМА, тел. +7-963-809-57-23, e-mail: kandaurova@mail.ru.

