

Клинические, кардиогемодинамические и респираторные эффекты ингибитора ангиотензин-превращающего фермента цилазаприла у больных артериальной гипертонией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Л.И. Ольбинская, А.А. Белов, А.О. Юсупова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва, Россия

Clinical, cardio-hemodynamical, and respiratory effects of ACE inhibitor cilazapril in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease.

L.I. Olbinskaya, A.A. Belov, A.O. Yusupova

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia.

Цель. Оценить влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), цилазаприла, на суточный профиль артериального давления (АД), морфофункциональные параметры сердца, показатели функции внешнего дыхания (ФВД) и качество жизни (КЖ) у больных артериальной гипертонией (АГ) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материал и методы. Под наблюдением находились 30 больных АГ; 13 мужчин, 17 женщин; средний возраст $60,31 \pm 7,71$ лет. АГ I ст. диагностирована у 1 пациента (3,3%), II ст. — у 24 (80%), III ст. — у 5 (16,7%). ХОБЛ легкой степени имели 16 больных (53,3%), средней тяжести — 11 (36,7%), тяжелой степени — 3 (10%). Всем больным проводилось суточное мониторирование АД, эхокардиографическое исследование и оценивалась ФВД до начала лечения и через 4 недели приема цилазаприла в дозе 2,5 мг/сут.

Результаты. Лечение больных АГ в сочетании с ХОБЛ цилазаприлом в течение 4 недель оказывает антигипертензивный эффект в 78,6% случаях, способствует нормализации циркадианных ритмов АД, уменьшению размеров левого и правого предсердий на 7,4% и 6% соответственно, конечно-диастолического размера левого и правого желудочков на 2,8% и 8,1% соответственно, массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекса ММЛЖ (ИММЛЖ), снижению среднего давления в легочной артерии на 9,2%. На фоне терапии цилазаприлом у больных АГ в сочетании с ХОБЛ наблюдалась положительная динамика спирографических показателей в 67,9% случаев в виде увеличения объема форсированного выдоха за 1 секунду на 11,4%.

Заключение. Ингибитор АПФ, цилазаприл, при лечении больных АГ в сочетании с ХОБЛ характеризуется высокой антигипертензивной эффективностью, хорошей переносимостью, оказывает положительное влияние на показатели ФВД и приводит к улучшению КЖ больных.

Ключевые слова: артериальная гипертония, хроническая обструктивная болезнь легких, ингибитор АПФ, цилазаприл.

Aim. To investigate effects of an ACE inhibitor, cilazapril, on daily blood pressure (BP) profile, cardiac morpho-functional parameters, lung function (LF) and quality of life (QoL) in patients with arterial hypertension (AH) combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods. We observed 30 individuals with AH (13 males, 17 females; mean age 60.31 ± 7.71 years). Stage I AH was diagnosed in 1 patient (3.3%), Stage II AH — in 24 (80%), Stage III AH — in 5 (16.7%). Mild COPD was observed in 16 participants (53.3%), moderate COPD — in 11 (36.7%), severe COPD — in 3 (10%). All participants underwent 24-hour BP monitoring, echocardiography (EchoCG), LF assessment at baseline and after 4 weeks of cilazapril treatment (2.5 mg/d).

Results. Four-week cilazapril treatment in patients with AH and COPD demonstrated an antihypertensive effect in 78.6% of cases, normalized circadian BP rhythms, facilitated decrease of left and right atrial sizes (-7.4% and -6%, respectively), left and right ventricular end-diastolic volumes (-2.8% and -8.1%, respectively), left ventricular

myocardial mass (LVMM) and LVMM index (LVMMI), mean pulmonary artery pressure (-9.2%). Cilazapril treatment was associated with positive dynamics in spirometry parameters (67% of cases): FEV1 increased by 11.4%. Conclusion. In patients with AH and COPD, ACE inhibitor cilazapril demonstrated high antihypertensive activity, safety, and beneficial effects on LF and QoL.

Key words: Arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, ACE inhibitor, cilazapril.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) используются в лечении больных артериальной гипертензией (АГ) более 20 лет. За это время иАПФ, несмотря на появление новых групп антигипертензивных препаратов, остаются наиболее часто назначаемыми средствами лечения АГ. В последние годы сфера клинического применения иАПФ значительно расширилась, их используют для лечения ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности (ХСН), при заболеваниях почек, метаболических нарушениях и др. Сочетание АГ с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) достаточно часто встречается во врачебной практике. ИАПФ в этих ситуациях являются препаратами выбора, поскольку они снижают не только системное артериальное давление (АД), но и давление в легочной артерии, не оказывают негативного влияния на тонус бронхов, бронхиальную проходимость и бронхореактивность, хорошо совместимы с базисными средствами лечения ХОБЛ [1,5,6,10].

Одним из малоизученных иАПФ является цилазаприл (Инхибейс®, Roche, Швейцария). В контролируемых, сравнительных исследованиях были доказаны антигипертензивная эффективность цилазаприла, хорошая переносимость при длительной терапии АГ, в частности низкий процент возникновения сухого кашля, и положительное влияние на качество жизни (КЖ) [17]. В отдельных работах было показано, что длительная терапия цилазаприлом больных АГ способствует регрессии гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и улучшению диастолической функции (ДФ) миокарда, повышает переносимость физической нагрузки, улучшает толерантность к углеводам и чувствительность к инсулину, оказывает нефропротективное действие [11,20,22]. Существуют данные, что в результате терапии цилазаприлом у больных с ХСН снижается давление в легочной артерии (ЛА) [19]. В то же время специально не изучались клиническая эффективность и переносимость цилазаприла при лечении больных АГ в сочетании с ХОБЛ.

В связи с этим представляется целесо-

образным оценить влияние иАПФ, цилазаприла, на показатели кардиогемодинамики и вентиляционной функции легких у больных АГ в сочетании с ХОБЛ.

Материал и методы

Под наблюдением находились 30 больных АГ, из них мужчин — 13 (43,3%), женщин — 17 (56,7%); средний возраст — $60,31 \pm 7,71$ года. АГ I степени (ст.) согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999, была диагностирована у 1 пациента (3,3%), II ст. — у 24 (80%), III ст. — у 5 (16,7%). Анамнестически средняя продолжительность АГ составила $10,61 \pm 7,80$ лет, ХОБЛ — $14,28 \pm 9,64$ года. ХОБЛ легкой ст. — I по классификации GOLD, имели 16 больных (53,3%), средней тяжести — II ст. 11 (36,7%), тяжелой ст. — III ст. 3 (10%).

Методы исследования помимо опроса и осмотра больных, электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, рентгеновского исследования органов грудной клетки, клинических и биохимических анализов крови, включали проведение суточного мониторирования АД (СМАД) осциллометрическим регистратором АВРМ 02/0 фирмы Meditech, Венгрия, эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование аппаратом Esaote с секторным датчиком 3,5 МГц, Италия и исследование функции внешнего дыхания (ФВД) на аппарате Flowscreen фирмы Jaeger, Германия.

Продолжительность СМАД была не менее 24 часов, число валидных измерений не менее 50. Определялись средние показатели систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового АД (ПАД), а также частота сердечных сокращений (ЧСС), гипертоническая нагрузка за весь период мониторирования, отдельно за период дневной активности и время ночного сна.

При ЭхоКГ исследовании определяли размеры камер сердца, толщину стенок, массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), кроме того, проводилось доплерографическое исследование с оценкой среднего давления в ЛА (СДЛА) по формуле Kitabatake. Легочная гипертензия (ЛГ) диагностировалась при повышении СДЛА в покое >20 мм рт.ст. Отдельно анализировали ДФ и систолическую функцию (СФ) миокарда ЛЖ и правого желудочка (ПЖ).

При исследовании ФВД измерялись жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), и их соотношение — индекс Тиффно, анализировалась кривая поток-объем.

Дизайн исследования. Через 2 недели после первого визита (отмывочный период) больным назначался цилазаприл (Инхибейс®) в дозе 2,5 мг один раз в сутки в течение 4 недель.

Эффективность лечения определялась по данным субъективной оценки пациента, по выраженности антигипертензивного эффекта и динамике показателя ОФВ₁. Эффективность цилазаприла оценивалась как хорошая в случаях значительного улучшения самочувствия боль-

ных, достижения по данным казуальных измерений целевого уровня АД (135/85 мм рт.ст.) и/или снижения АД по результатам СМАД на 20% и более от исходных значений; уменьшения явлений бронхиальной обструкции — прирост ОФВ, не менее чем на 10% от исходного уровня. Нечеткое улучшение самочувствия больного при снижении АД на 10-20% от исходного по данным СМАД и отсутствии отрицательной динамики бронхообструктивного синдрома по результатам исследования ОФВ, расценивалось как удовлетворительная эффективность. Результат терапии признавался неудовлетворительным в случаях отсутствия положительной динамики в самочувствии, снижения АД по данным СМАД и изменений показателей ФВД и СДЛА.

О хорошей переносимости и безопасности цилазаприла свидетельствовало отсутствие побочных эффектов в течение всего периода лечения. Случаи появления проходящих побочных эффектов, не потребовавших отмены препарата, расценивались как удовлетворительная переносимость. Критерием неудовлетворительной переносимости явилось возникновение побочных эффектов, потребовавших отмены препарата.

У всех больных до начала лечения стратифицировался уровень снижения КЖ за счет ХОБЛ с использованием респираторного домена опросника SGRQ (St. George Respiratory Questionary) и его динамика через 4 недели непрерывного лечения цилазаприлом.

Весь цифровой материал обработан статистически с определением средних значений показателей и стандартного отклонения, достоверность различий оценивали, используя парный критерий t Стьюдента; результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В соответствии с выработанными критериями эффективности у пациентов, лечившихся цилазаприлом в течение 4 недель в суточной дозе 2,5 мг, хороший эффект наблюдался у 19 (67,9%), удовлетворительный — у 3 (10,7%). В целом, лечение оказалось эффективным у 78,6% больных.

До начала лечения средние уровни САД и ДАД в течение суток составили по данным СМАД $145,00 \pm 11,37$ мм рт.ст. и $83,57 \pm 6,85$ мм рт.ст. соответственно (таблица 1). На фоне лечения САД достоверно снизилось до $130,75 \pm 12,99$ мм рт.ст. ($\Delta\% - 9,8$; $p = 0,0000001$), ДАД — до $75,88 \pm 7,84$ мм рт.ст. ($\Delta\% - 9,2$; $p = 0,0000$). Среднедневные САД и ДАД через 4 недели терапии снизились с $150,25 \pm 11,80$ мм рт.ст. и $88,00 \pm 7,02$ мм рт.ст. до $135,54 \pm 11,62$ мм рт.ст. ($\Delta\% - 9,8$; $p = 0,000001$) и $80,18 \pm 7,71$ мм рт.ст. ($\Delta\% - 8,9$; $p = 0,000001$) соответственно. Средненочные показатели САД и ДАД в результате проведенной терапии достоверно понизились с $133,71 \pm 12,15$ мм рт.ст. и $74,46 \pm 8,17$ мм рт.ст. до $120,96 \pm 17,32$ мм рт.ст. ($\Delta\% - 9,5$; $p = 0,000024$) и $66,50 \pm 9,21$ мм рт.ст. ($\Delta\% - 10,7$; $p = 0,000045$) соответственно.

Таблица 1

Показатели СМАД при лечении цилазаприлом больных АГ в сочетании с ХОБЛ

Показатели		до лечения (М±m)	через 4 недели лечения лечения (М±m)	p
САД, мм рт. ст.	Сутки	$145,00 \pm 11,37$	$130,75 \pm 12,99$	$< 0,001$
	День	$150,25 \pm 11,80$	$135,54 \pm 11,62$	$< 0,001$
	Ночь	$133,71 \pm 12,15$	$120,96 \pm 17,32$	$< 0,001$
ДАД, мм рт. ст.	Сутки	$83,57 \pm 6,85$	$75,86 \pm 7,84$	$< 0,001$
	День	$88,00 \pm 7,02$	$80,18 \pm 7,71$	$< 0,001$
	Ночь	$74,46 \pm 8,17$	$66,50 \pm 9,21$	$< 0,001$
ИВ САД, %	Сутки	$71,61 \pm 17,52$	$42,29 \pm 26,82$	$< 0,001$
	День	$69,21 \pm 21,54$	$38,50 \pm 24,74$	$< 0,001$
	Ночь	$76,29 \pm 19,48$	$50,54 \pm 36,73$	$< 0,001$
ИВ ДАД, %	Сутки	$38,36 \pm 24,43$	$19,39 \pm 18,12$	$< 0,001$
	День	$42,04 \pm 26,93$	$20,75 \pm 19,48$	$< 0,001$
	Ночь	$30,07 \pm 27,31$	$16,43 \pm 17,08$	$< 0,01$
ИП САД, мм рт. ст. , *ч/сут	Сутки	$337,04 \pm 215,80$	$171,96 \pm 159,88$	$< 0,001$
	День	$324,18 \pm 219,29$	$145,61 \pm 135,43$	$< 0,001$
	Ночь	$353,68 \pm 256,07$	$226,11 \pm 232,37$	$< 0,01$
ИП ДАД, мм рт. ст. , *ч/сут	Сутки	$84,46 \pm 74,72$	$33,25 \pm 37,72$	$< 0,001$
	День	$116,68 \pm 144,85$	$37,57 \pm 41,32$	$< 0,01$
	Ночь	$66,39 \pm 80,77$	$23,86 \pm 30,12$	$< 0,01$
ЧСС, уд.мин.	Сутки	$74,64 \pm 10,52$	$76,57 \pm 9,39$	$> 0,05$
	День	$78,36 \pm 10,55$	$81,43 \pm 9,62$	$> 0,05$
	Ночь	$67,00 \pm 11,58$	$67,11 \pm 9,86$	$> 0,05$

Показатели вариабельности (ВАР) САД за сутки превышали нормальные значения и составили $16,93 \pm 3,01$ мм рт.ст. Показатели ВАР ДАД находились в пределах нормальных значений — $11,61 \pm 2,25$ мм рт.ст. При раздельной оценке ВАР САД и ДАД в период дневной активности и ночного сна наблюдалось повышение преимущественно среднедневной ВАР САД. Через 4 недели антигипертензивной терапии среднесуточные, среднедневные, среденочные параметры ВАР САД и ДАД изменились незначительно и недостоверно.

СМАД, выполненное до начала терапии, выявило значительное повышение показателей гипертонической нагрузки САД, которые составили для индекса времени (ИВ) $71,61 \pm 17,52\%$, для индекса площади (ИП) $337,04 \pm 215,80$ мм рт.ст. Терапия цилазаприлом привела к достоверному снижению ИВ САД на 29,3 % ($p=0,000001$), ИП САД — на 49% ($p=0,000002$), ИВ ДАД — на 19% ($p=0,000031$) и ИП ДАД — на 60,6% ($p=0,00024$) соответственно. Среднесуточная ЧСС через 4 недели лечения достоверно не изменилась.

ИВ САД в дневные часы составил $69,21 \pm 21,54\%$, ИВ ДАД — $42,04 \pm 26,93\%$; ИП САД — $324,18 \pm 219,29$ мм рт.ст. и ИП ДАД $116,68 \pm 144,85$ мм рт.ст. В результате терапии показатели гипертонической нагрузки достоверно уменьшились: ИВ САД на 30,7% ($p=0,000007$), ИВ ДАД — на 21,2% ($p=0,00009$), ИП САД — на 55,1% ($p=0,000003$) и ИП ДАД — на 67,8% ($p=0,0089$).

Лечение цилазаприлом способствовало достоверному снижению средненочных показателей гипертонической нагрузки: ИВ САД на 25,8% ($p=0,000016$) и ИВ ДАД — на 13,7% ($p=0,00029$). Средненочные показатели ИП САД и ИП ДАД также достоверно уменьшились на 36,1% ($p=0,0048$) и 64,1% ($p=0,0017$) соответственно.

Исходно у большинства больных АГ в сочетании с ХОБЛ по данным СМАД диагностированы нарушения суточного профиля АД с преобладанием недостаточного снижения САД в ночные часы. Терапия цилазаприлом в течение 4 недель оказала положительное влияние на циркадианные ритмы АД. Число пациентов с нормальным суточным профилем САД («dipper») повысилось на 12,5%, ДАД — на 8,3%. Количество больных с недостаточным снижением САД в ночные часы («non-dipper») уменьшилось на 26,7%, ДАД — на 12,6%. Ни

у одного пациента через 4 недели лечения не отмечалось подъемов АД во время ночного сна. Доля лиц с суточным профилем САД и ДАД по типу «over-dipper» увеличилась на 4,2% и на 4,1% соответственно.

Морфофункциональные изменения сердца под влиянием лечения цилазаприлом нашли выражение в достоверном уменьшении размеров левого (ЛП) и правого (ПП) предсердий на 7,4% и 6% соответственно ($p=0,000012$ и $p=0,001$), конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ и ПЖ на 2,8% и 8,1% соответственно ($p=0,0048$ и $p=0,002$) (таблица 2).

ММЛЖ через 4 недели лечения цилазаприлом уменьшилась на 12,5% ($p=0,0005$), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) — на 13,7% ($p=0,0003$). Наблюдалась тенденция к уменьшению толщины стенок ЛЖ и передней стенки ПЖ, однако эти изменения не имели статистической значимости.

Исходно диагноз ЛГ был поставлен у 56,7% больных. Из них у 58,8% отмечено снижение СДЛА через 4 недели терапии цилазаприлом на 9,2% ($p=0,02$). Необходимо подчеркнуть, что у 2 больных при отсутствии антигипертензивного эффекта цилазаприла имело место уменьшение СДЛА на 19,1% и 32,4% соответственно.

Анализируя параметры ФВД на фоне 4-недельной терапии цилазаприлом у больных с хорошим антигипертензивным эффектом, был отмечен прирост ОФВ₁ (таблица 3). В среднем увеличение ОФВ₁ составило 11,4% ($p=0,0053$). При изучении кривой поток-объем наиболее значительные изменения претерпели показатели максимальной объемной скорости потока (МОС) 50 и скорости среднеэспираторного потока (СОС) 25-75. Они увеличились на 20,6% ($p=0,0024$) и 11,9% ($p=0,048$) соответственно. У 3 больных с удовлетворительным эффектом параметры спирограммы не изменились, и только у 2 больных с неудовлетворительным результатом терапии отмечено снижение ОФВ₁.

Побочные эффекты при лечении цилазаприлом были следующими: отек Квинке (3,3%), усиление кашля (3,3%) и гипотония (6,6%). Умеренная гипотензия наблюдалась при приеме цилазаприла в течение первых дней у 2 больных, что не потребовало досрочного прекращения лечения. Только у одной пациентки переносимость была неудовлетворительной в связи с развитием серьезного побочного

Таблица 2

Морфофункциональные параметры сердца при лечении цилазаприлом больных АГ в сочетании с ХОБЛ

показатели	до лечения (М±m)	через 4 недели лечения (М±m)	p
ЛП, см	3,92±0,21	3,63±0,26	< 0,001
КДР ЛЖ, см	4,98±0,50	4,84±0,47	< 0,01
КСР ЛЖ, см	3,42±0,46	3,32±0,42	< 0,01
Т зс, см	1,11±0,11	1,09±0,08	> 0,05
Т мж, см	1,00±0,15	0,98±0,14	> 0,05
ФВ, %	55,61±15,17	58,82±3,50	> 0,05
ММЛЖ, г	227,26±70,42	198,89±60,04	< 0,001
ИММЛЖ, г/м ²	119,30±34,97	102,91±25,66	< 0,001
ПП, см	4,32±0,37	4,06±0,36	< 0,01
КДР ПЖ, см	2,73±0,28	2,51±0,26	< 0,01
Т пж, см	0,61±0,13	0,58±0,08	> 0,05
СДЛА, мм рт.ст.	22,82±4,99	20,71±4,31	< 0,05

Примечание: Т зс – толщина задней стенки ЛЖ, Т мж – толщина межжелудочковой перегородки, Т пж – толщина стенок ПЖ, ФВ – фракция выброса.

эффекта (отек Квинке) в начале лечения. На третий день приема цилазаприла у этой больной развился отек гортани и языка, по-видимому, аллергической природы, что потребовало отмены препарата. Следует отметить, что никогда ранее больная не принимала иАПФ.

При анализе результатов опросника SGRQ (респираторный домен) до и после лечения цилазаприлом отмечена достоверная положительная динамика, что выражалось в снижении суммарного балла с 7,39 до 6,93 ($p=0,021$); в среднем на 6,2%.

По результатам многоцентрового исследования 33481 больных АГ, проведенного в условиях общей практики в Германии, эффективность терапии цилазаприлом составила 78,9% [17]. Необходимо отметить, что в доступной, современной, научной, медицинской литературе отсутствует информация об исследованиях, в которых изучались бы антигипертензивная эффективность, а также безопасность применения цилазаприла в лечении АГ у больных с сопутствующей ХОБЛ. В этом отношении представленные данные являются приоритетными. С другой стороны, существует опыт успешного применения иАПФ у больных АГ в сочетании с ХОБЛ [5,6,10].

Высокая эффективность иАПФ у данной категории больных, по-видимому, обусловлена воздействием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), а также влиянием на симпатoadреналовую систему (САС), активность которых повышена у больных ХОБЛ вследствие хронической гипоксемии [2].

Важно отметить, что иАПФ обладают рядом дополнительных свойств, которые оказывают существенное влияние на течение ХОБЛ. Известно, что основными предикторами инвалидизации и смертности при этой патологии служат темпы формирования дыхательной недостаточности и хронического легочного сердца. Прогрессирование дыхательной недостаточности обусловлено активностью воспалительного процесса. Активация РААС вносит свой вклад в поддержание хронического неспецифического воспаления в бронхах как за счет повышения уровня альдостерона, так и в результате активации провоспалительных цитокинов и проокислительного эффекта [14,15]. Включение иАПФ в терапию больных АГ в сочетании с ХОБЛ способствует снижению активности воспалительного процесса. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что иАПФ ограничивают развитие облитерации дыхательных путей в результате антипролиферативного действия [13].

В настоящее время достаточно хорошо известны механизмы формирования ЛГ у больных ХОБЛ. Среди основных причин ее возникновения выделяют: артериальную гипоксемию, гиперкапнию, ацидоз, вторичный эритроцитоз, дисфункцию эндотелия легочных сосудов и активацию РААС [7,8]. В клинических исследованиях показано, что иАПФ снижают давление в ЛА в результате уменьшения гипоксической вазоконстрикции [16]. ИАПФ восстанавливают нарушенную функцию эндотелия, уменьшают окислительный стресс эндотелиальных

Таблица 3

Влияние цилазаприла на показатели ФВД у больных АГ в сочетании с ХОБЛ

Показатели	до лечения ($M \pm m$)	через 4 недели лечения ($M \pm m$)	p
ЖЕЛ	95,67 $\pm$ 17,58	101,01 $\pm$ 19,37	> 0,05
ОФВ ₁	82,61 $\pm$ 29,19	92,05 $\pm$ 31,24	< 0,01
Индекс Тиффно	65,90 $\pm$ 16,18	68,11 $\pm$ 15,95	> 0,05
МОС 50	52,66 $\pm$ 33,58	63,49 $\pm$ 38,60	< 0,01
МОС 25	42,87 $\pm$ 30,04	46,24 $\pm$ 32,43	> 0,05
СОС 25-75	52,55 $\pm$ 34,25	58,79 $\pm$ 38,08	< 0,05

Примечание: все показатели приведены в процентах от должных величин.

клеток и снижают уровень вазоконстриктора эндотелина-1, подавляют обусловленную ангиотензином II стимуляцию эритропоэза [9,18,21].

Согласно настоящему исследованию 4-недельная терапия цилазаприлом больных АГ в сочетании с ХОБЛ привела к достоверному снижению давления в ЛА в среднем на 11%. Особо следует отметить, что у 3 больных, несмотря на отсутствие антигипертензивного эффекта цилазаприла, наблюдалось снижение давления в ЛА. Устойчивое снижение давления в ЛА на фоне долгосрочной терапии иАПФ препятствует ремоделированию миокарда ПЖ и улучшает его ДФ [3]. Терапия цилазаприлом больных АГ в сочетании с ХОБЛ наряду со снижением среднего давления в ЛА способствовала уменьшению размеров правых камер сердца. В то же время четких данных за улучшение ДФ миокарда и динамики толщины передней стенки ПЖ получено не было.

По результатам ранее выполненных работ, иАПФ имеют высокий профиль безопасности у больных АГ в сочетании с ХОБЛ. В частности отсутствовало негативное влияние их на бронхиальную проходимость и бронхореактивность [1,3,5]. По данным многоцентрового исследования хорошая переносимость цилазаприла по оценке врачей составила 94,6% [17]; частота нежелательных явлений в ходе терапии выявлена в 7,3% случаев; их характер был аналогичен таковым при лечении другими иАПФ: головная боль, головокружение, слабость, кашель, тошнота, не угрожающий жизни ангионевротический отек, кожные высыпания, ортостатическая гипотония. Появление указанных побочных эффектов послужило причиной прекращения терапии цилазаприлом у 3,8% больных. Досрочная отмена цилазаприла среди

обследованных больных потребовалась в 3,3% случаев в связи с развитием отека Квинке.

Основной проблемой при назначении иАПФ остается возникновение сухого кашля, частота которого составляет от 3% до 22% [10]. Факторами, влияющими на частоту кашля, являются: пол — соотношение женщин и мужчин 7:3; раса — чаще у представителей негроидной расы; курение — у некурящих вдвое чаще, чем у курильщиков [4], генетический полиморфизм — наличие генотипа АПФ типа II [12]. В настоящем исследовании усиление кашля при использовании цилазаприла было отмечено только у одного больного АГ в сочетании с ХОБЛ.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что терапия цилазаприлом АГ у больных ХОБЛ сопровождается повышением КЖ пациентов.

Заключение

4-недельная терапия цилазаприлом в суточной дозе 2,5 мг больных АГ в сочетании с ХОБЛ по данным СМАД оказывает отчетливый антигипертензивный эффект с нормализацией циркадианных ритмов АД в 78,6% случаев.

При лечении цилазаприлом больных АГ в сочетании с ХОБЛ уменьшаются размеры правых и левых отделов сердца, ММЛЖ и ИММЛЖ, снижается СДЛА.

На фоне терапии иАПФ, цилазаприлом, больных АГ в сочетании с ХОБЛ наблюдается положительная динамика спирографических показателей в 67,9% случаев в виде увеличения ОФВ₁ на 11,4%.

Цилазаприл характеризуется хорошей переносимостью и приводит к улучшению КЖ больных АГ в сочетании с ХОБЛ.

Литература

1. Дегтярева С.А., Демикова О.В., Шмелев Е.И. и др. Энам (эналаприл) в лечении хронического легочного сердца. Больница – Hospital 1999; 6-7: 15-6.
2. Косов И.Н., Якушин СС. Влияние ренина на вегетативный гомеостаз больных ГБ на фоне хронического бронхита. VI Пульмонологический конгресс. Москва 1997; 1481.
3. Лютай А.В., Шутимова Е.А., Егорова Л.А. и др. Эффективность престариума в лечении хронического легочного сердца. Тер архив 2000; 9: 60-3.
4. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. Москва «Медпрактика» 1996; 278 с.
5. Ольбинская Л.И., Андрущишина Т.Б., Белов А.А. Эффективность и безопасность антигипертензивной терапии Диротеном у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. РМЖ 2002; 10: 53-7.
6. Ольбинская Л.И., Белов А.А. Суточный профиль артериального давления у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в сочетании с артериальной гипертензией на фоне терапии эналаприлом. Тер архив 2002; 3: 59-62.
7. Франгулян Р.Р. Роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе легочной гипертензии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Клин мед 2000; 10: 18-20.
8. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. Москва «Издательство Бином» 2000; 196 с.
9. Chen W, Cheng D. The change of plasma level of endothelin-1 in patients with cor pulmonale and the effects of Captopril. Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao. 1999; 30(2): 179-81.
10. Dart R, Gollub S, Lazar J, et al. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease: COPD and asthma (special reports). Chest 2003; 123(1): 222-43.
11. Haberbosch W, De Simone R, Dietz R, et al. Improvement of diastolic filling in hypertensive patients treated with cilazapril. J Cardiovasc Pharmac 1991; 17: 159-62.
12. Kawakami Y, Munakata M, Yamaguchi E, et al. Molecular studies of bronchial asthma, sarcoidosis and angiotensin converting enzyme inhibitor-induced cough. Respirology 1998; 3(1): 45-9.
13. Maclean AA, Liu M, Fisher S, et al. Targeting the angiotensin system in posttransplant airway obliteration: the antifibrotic effect of angiotensin converting enzyme inhibition. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162(1): 310.
14. Marshall RP, Gohlke P, Chambers RC, et al. Angiotensin II and the fibroproliferative response to acute lung injury. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2004; 286(1): 156-64.
15. Marshall RP. The pulmonary renin-angiotensin system. Curr Pharm Des 2003; 9(9): 715-22.
16. Qing F, McCarthy TJ, Markham J, et al. Pulmonary angiotensin-converting enzyme (ACE) binding and inhibition in humans. A positron emission tomography study. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(6): 2019-25.
17. Rosenthal JB, Osowski U. Tolerance and efficacy of antihypertensive therapy by cilazapril in common practice. Cardiology 1996; 87: 54-9.
18. Scribner AW, Loscalzo J, Napoli C. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress. Eur J Pharmacol 2003; 482(1-3): 95-9.
19. Tavli T, Gocer H. Effects of cilazapril on endothelial function and pulmonary hypertension in patients with congestive heart failure. Jpn Heart J 2002; 43(6): 667-74.
20. The Cilazapril-Captopril Multicenter Group. Comparison of the effects of cilazapril and captopril versus placebo on exercise testing in chronic heart failure patients: a double-blind, randomized, multicenter trial. Cardiology 1995; 86(1): 34-40.
21. Vlahakos DV, Kosmas EN, Dimopoulou I, et al. Association between activation of the renin-angiotensin system and secondary erythrocytosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med 1999; 106(2): 158-64.
22. Waeber B, Weidmann P, Wohler D, et al. Albuminuria in diabetes mellitus. Am J Hypertens 1996; 9: 1220.

Поступила 24/12-2004