

Эффективность длительной терапии бронхолитиками, фенспиридом и ингибитором ангиотензин-превращающего фермента периндоприлом у больных хронической обструктивной болезнью легких и с легочным сердцем

Р.Г. Бакаев, А.В. Струтынский*, А.И. Сивцева, М.А. Воронина

ГОУ ВПО "Российский государственный медицинский университет Росздрава". Москва, Россия

Effectiveness of the long-term therapy with bronchodilators, fenspiride and an ACE inhibitor perindopril among patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic cor pulmonale

R.G. Bakaev, A.V. Strutynsky*, A.I. Sivtseva, M.A. Voronina

Russian State Medical University. Moscow, Russia

Цель. В сравнительном аспекте оценить клиническую эффективность длительного лечения больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и с хроническим легочным сердцем (ХЛС) в амбулаторных условиях; бронхолитиками и фенспиридом; бронхолитиками и фенспирида в сочетании с ингибитором ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ) периндоприлом.

Материал и методы. Обследованы 132 больных ХОБЛ и ХЛС, которые в зависимости от характера терапии, перечисленной выше, были разделены на 3 группы (гр.). Клинико-инструментальное обследование всех больных: клиническое исследование, эхокардиография (ЭхоКГ), компьютерная спирография, тест 6-минутной ходьбы и др., проводили в период рандомизации (исходные данные), а также через 12 и 24 мес. от начала исследования.

Результаты. Длительная терапия больных ХОБЛ и ХЛС бронхолитиками и фенспиридом сопровождается значительным уменьшением признаков бронхообструктивного синдрома, достоверным увеличением показателей функции внешнего дыхания и толерантности к физической нагрузке, но мало влияет на летальность больных и прогрессирование ХСН, хотя и приводит к некоторому улучшению показателей ЭхоКГ. Включение в состав комбинированной терапии ИАПФ периндоприла существенно увеличивает клиническую эффективность лечения, в т.ч. у пациентов с более тяжелым течением ХОБЛ и декомпенсированным ХЛС.

Заключение. Длительная комбинированная терапия ингаляционными бронхолитиками, фенспиридом и ИАПФ периндоприлом, высоко эффективна и безопасна, показана практически всем больным ХОБЛ и ХЛС, независимо от тяжести заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хроническое легочное сердце, фенспирид, периндоприл.

Aim. To compare clinical effectiveness of the long-term ambulatory therapy (bronchodilators; bronchodilators and fenspiride; bronchodilators, fenspiride and an ACE inhibitor perindopril) among patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic cor pulmonale (CCP).

Material and methods. In total, 132 patients with COPD and CCP were examined. All participants were divided into three groups, according to the administered therapy (see above), and underwent clinical examination, echocardiography (EchoCG), computed spirometry, 6-minute walk test, and other procedures. The examination took place at baseline, as well as 12 and 24 months after the study started.

Results. In COPD and CCP patients, long-term therapy with bronchodilators and fenspiride was associated with a significant decrease in bronchial obstruction syndrome severity, a substantial improvement in lung function (LF) and physical capability, and some improvement in EchoCG parameters, but did not influence mortality and

© Коллектив авторов, 2010

Тел. 8 916 435 36 98

e-mail: strutin@mail.ru

[Бакаев Р.Г. — докторант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Струтынский А.В. (*контактное лицо) — зав.кафедрой, Сивцева А.И. — докторант кафедры, Воронина М.А. — доцент кафедры].

chronic heart failure (CHF) progression. Adding an ACE inhibitor perindopril to the combined therapy resulted in a significant clinical improvement, even among the patients with severe COPD and decompensated CCP.

Conclusion. Long-term treatment with a combination of inhaled bronchodilators, fenspiride, and an ACE inhibitor perindopril was highly effective and safe in patients with COPD and CCP, regardless of the disease severity.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, chronic cor pulmonale, fenspiride, perindopril.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и декомпенсированное хроническое легочное сердце (ХЛС) в настоящее время занимают одно из ведущих мест среди всех причин смерти в промышленно развитых странах, сокращая естественную продолжительность жизни в среднем на 8 лет [1-8]. Согласно современным представлениям, комплексное лечение больных ХОБЛ и ХЛС должно предусматривать адекватную терапию основного заболевания, отказ от курения, коррекцию легочной артериальной гипоксемии, гемодинамическую и нейрогуморальную “разгрузку” сердца, а также систематическую противовоспалительную терапию [7,8]. При этом успех медикаментозного лечения этих больных в первую очередь зависит от возможности коррекции хронического воспалительного процесса в бронхах [2,7,8], который во многом определяет тяжесть бронхообструктивного синдрома и скорость формирования дыхательной недостаточности (ДН). Однако из всего арсенала лечебных средств, применяемых при ХОБЛ и ХЛС, наиболее распространенными в клинической практике являются бронходилататоры, не обладающие прямым противовоспалительным эффектом [9,10] и отличающиеся частым развитием феномена тахифилаксии, обусловленной снижением чувствительности (десенситизацией) β_2 -адренорецепторов бронхов [7].

В этой связи представляет несомненный интерес изучение эффективности длительного применения у больных ХОБЛ и ХЛС одного из современных противовоспалительных препаратов фенспирида, обладающего способностью подавлять высвобождение гистамина, простагландинов, лейкотриенов, цитокинов, ингибировать синтез и секрецию фактора некроза опухоли α (ФНО- α), уменьшать лейкоцитарную инфильтрацию и отек слизистой бронхов и легочной ткани [9,10].

К числу малоизученных относится вопрос о целесообразности длительного применения у больных ХОБЛ и ХЛС ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), которым в последние годы отводится центральное место в лечении и профилактике хронической сердечной недостаточности (ХСН) различной этиологии [11-13]. В литературе до сих пор практически отсутствуют убедительные сведения о результатах длительного (> 1 года) систематического лечения больных ХОБЛ и ХЛС ИАПФ, в частности препаратом нового поколения периндоприлом [1,3,4,14].

Цель исследования: в сравнительном аспекте оценить клиническую эффективность длительного

лечения больных ХОБЛ и ХЛС в амбулаторных условиях с использованием: бронхолитиков, бронхолитиков и фенспирида; бронхолитиков и фенспирида в сочетании с ИАПФ периндоприлом.

Материал и методы

В основу работы положены результаты длительного (на протяжении 2 лет) динамического наблюдения за 132 больными ХОБЛ, осложненной развитием ХЛС. Критериями включения больных в исследование явились [7,8]: наличие характерных клинических признаков ХОБЛ – хронический кашель с отделением мокроты, прогрессирующая одышка, сохраняющаяся вне обострения заболевания; спирографические признаки обструктивного или смешанного типа ДН и отношение объема форсированного выдоха за 1 с к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ₁/ФЖЕЛ) < 70 % от должных величин; клинические и эхокардиографические (ЭхоКГ) признаки компенсированного или декомпенсированного ХЛС; информированное согласие пациента.

Критерии исключения из исследования: наличие сопутствующей бронхиальной астмы с частыми приступами удушья и признаками выраженного бронхоспазма; острый инфаркт миокарда, эпизод нестабильной стенокардии или операция реваскуляризации миокарда < 6 мес. до начала исследования; наличие сопутствующей тяжелой артериальной гипертензии (АГ); мозговой инсульт, перенесенный < 6 мес. назад; сопутствующее органическое поражение сердечных клапанов; наличие врожденных заболеваний сердца; наличие миокардита, перикардита или кардиомиопатий; отказ больного от продолжения исследования.

Все больные были разделены на 3 группы (гр.). I гр. составили 42 больных ХОБЛ и ХЛС, лечение которых по разным причинам, не зависящим от исследователей, не включало длительного регулярного приема фенспирида и/или ИАПФ, поскольку больные отдавали предпочтение традиционной медикаментозной терапии с целью уменьшения признаков обструктивной ДН, преимущественно β_2 -адреномиметикам короткого действия (сальбутамол, вентолин и др.) и холинолитикам (атровент). Средний возраст больных этой гр. – 56,2±2,6 лет; средняя длительность заболевания ХОБЛ – 12,2±2,2 лет. У 22 (52,4 %) пациентов были диагностированы ХОБЛ I-II стадии (стд.) по классификации GOLD 2003г (Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) и компенсированное ХЛС, а у 20 (47,6 %) – ХОБЛ III-IV стд. и декомпенсированное ХЛС. Среднее количество обострений ХОБЛ до начала лечения составило 2,23±0,15 в год, причем затяжное течение обострений (> 1,0-1,5 мес.) выявлялось у трети больных (33,3 %). Мягкая и умеренная АГ диагностирована у 10 (23,8 %) пациентов, сопутствующая ИБС – у 7 (16,7 %) больных.

Во II гр. вошли 45 больных ХОБЛ и ХЛС, лечение которых включало длительный прием бронхолитиков и фенспирида (Эреспала®, Лаборатории Сервье, Франция).

Таблица 1

Динамика суммарного индекса клинических симптомов ХОБЛ и значений ОФВ₁ на протяжении 2 лет лечения

Группы больных	Суммарный индекс симптомов ХОБЛ, в баллах			Динамика ОФВ ₁ , в % к должным величинам		
	Исходные данные	Через 12 мес.	Через 24 мес.	Исходные данные	Через 12 мес.	Через 24 мес.
Больные ХОБЛ I-II стд. и компенсированным ХЛС						
I гр.	1,46±0,14	1,07±0,15*	1,48±0,13	65,3±2,6	76,1±2,7*	68,2±3,0
II гр.	1,45±0,14	0,63±0,14*	0,88±0,15*	64,2±2,4	79,4±2,9*	75,6±2,3*
III гр.	1,53±0,12	0,58±0,10*	0,74±0,09*	60,0±2,3	80,2±2,6*	78,0±2,5*
P1-2	-	<0,05	<0,01	-	-	<0,05
P1-3	-	<0,05	<0,001	-	-	<0,05
P2-3	-	-	-	-	-	-
Больные ХОБЛ III-IV стд. и декомпенсированным ХЛС						
I гр.	1,64±0,15	1,46±0,14	1,86±0,12	37,3±2,4	41,1±2,3	38,2±2,3
II гр.	1,71±0,16	1,12±0,12*	1,23±0,13*	36,4±2,3	49,2±2,5*	47,7±2,2*
III гр.	1,83±0,13	1,07±0,14*	1,12±0,12*	42,6±2,5	57,9±2,8*	59,0±2,6*
P1-2	-	-	<0,01	-	-	<0,05
P1-3	-	-	<0,001	-	<0,01	<0,001
P2-3	-	-	-	-	<0,05	<0,01

Примечание: жирным шрифтом и символом * выделены статистически достоверные отличия показателей от исходных данных (p<0,05).

Таблица 2

Динамика среднего числа обострений ХОБЛ и ТФН (Тбмх)

Группы больных	Ср. число обострений ХОБЛ в год			Дистанция Тбмх, м		
	Исходно	За 1-й год	За 2-й год	Исходно	Через 12 мес.	Через 24 мес.
Больные ХОБЛ I-II стд. и компенсированным ХЛС						
I гр.	1,86±0,14	1,70±0,15	1,84±0,17	407±21	462±16*	424±18
II гр.	1,60±0,15	0,90±0,18*	0,80±0,20*	420±17	492±20*	480±20*
III гр.	1,74±0,13	0,92±0,20*	0,78±0,15*	412±20	515±16*	500±21*
P1-2	-	<0,01	<0,001	-	-	<0,05
P1-3	-	<0,01	<0,001	-	<0,05	<0,05
P2-3	-	-	-	-	-	-
Больные ХОБЛ III-IV стд. и декомпенсированным ХЛС						
I гр.	2,58±0,14	2,44±0,14	2,50±0,12	268±22	280±16	240±15
II гр.	2,80±0,17	2,31±0,15*	2,12±0,13*	252±20	318±20*	301±20
III гр.	2,86±0,18	2,03±0,20*	1,76±0,13*	234±21	332±17*	328±18*
P1-2	-	-	<0,05	-	-	<0,05
P1-3	-	-	<0,05	-	<0,05	<0,01
P2-3	-	-	<0,05	-	-	-

Примечание: жирным шрифтом и символом * выделены статистически достоверные отличия показателей от исходных данных (p<0,05).

Эреспал назначали в дозе 80 мг 2 раза в сут курсами по 3 мес. с 3-4-недельными перерывами. Средний возраст больных составил 59,8±2,4 лет, средняя продолжительность заболевания ХОБЛ — 10,6±2,3 лет. У 23 (51,1 %) больных этой гр. диагностирована ХОБЛ I-II стд. и компенсированное ХЛС, у 22 (48,9 %) — ХОБЛ III-IV стд. и декомпенсированное ХЛС. Среднее количество обострений ХОБЛ достигало 2,1±0,21 в год, причем затяжное течение обострений имело место почти у 1/3 (в 31,1 %) больных данной гр. Мягкая и умеренная АГ диагностирована у 9 (20,0 %) пациентов, ИБС — у 8 (17,8 %) больных.

В III гр. включены 45 больных ХОБЛ и ХЛС, систематически получавших лечение фенспиридом, бронхолитиками и ИАПФ периндоприлом (Престариумом®, Лаборатории Сервье, Франция) в дозе 4 мг/сут. — 8 мг/сут. (в среднем 5,8±1,1 мг/сут). Средний возраст боль-

ных — 61,2±3,0 лет, средняя длительность заболевания ХОБЛ — 11,3±2,9 лет. У 23 (51,1 %) больных этой гр. диагностирована ХОБЛ I-II стд. и компенсированное ХЛС, у 22 (48,9 %) — ХОБЛ III-IV стд. и декомпенсированное ХЛС. Среднее количество обострений ХОБЛ перед началом исследования достигало 2,30±0,17 в год, причем затяжное течение обострений отмечалось в 28,9 % случаев. Мягкая и умеренная АГ диагностирована у 11 (24,4 %) пациентов, сопутствующая ИБС — у 9 (20,0 %).

При первичном обследовании у больных всех 3 гр. были обнаружены клинические и инструментальные признаки бронхообструктивного синдрома, ДН, снижения толерантности к физической нагрузке (ТФН), ЭхоКГ признаки ХЛС, а также снижение средних значений ОФВ₁ и других показателей функции внешнего дыхания (ФВД), особенно выраженные у пациентов с

Таблица 3

Частота выявления конечных точек исследования у больных ХОБЛ и ХЛС на протяжении 2 лет лечения

Группы	Больные ХОБЛ I-II стд. и компенсированным ХЛС			Больные ХОБЛ III-IV стд. и декомпенсированным ХЛС			
	n	Внеплановая госпитализация из-за обострения ХОБЛ	Внеплановая госпитализация из-за появления признаков ХСН	n	Летальные исходы	Внеплановая госпитализация из-за обострения ХОБЛ	Внеплановая госпитализация из-за ухудшения признаков ХСН
I гр.	22	5 (22,7 %)	4 (18,2 %)	20	7 (35,0 %)	10 (50,0 %)	11 (55,0 %)
II гр.	23	2 (8,7 %)	4 (17,4 %)	22	6 (27,3 %)	9 (40,9 %)	11 (50,0 %)
III гр.	23	2 (8,7 %)	1 (4,7 %)	22	5 (22,7 %)	6 (27,3 %)	8 (36,4 %)
p ₁₋₂		<0,05	-		-	-	-
p ₁₋₃		<0,05	<0,05		-	<0,05	-
p ₂₋₃		-	<0,05		-	-	-

ХОБЛ III-IV стд. и декомпенсированным ХЛС. Выраженность этих изменений (“исходные данные”) у больных всех сравниваемых гр. была вполне сопоставимой (таблицы 1, 2 и 4).

Клинико-инструментальное исследование всех больных, включавшее клиническое исследование, ЭхоКГ, компьютерную спирографию, тест 6-минутной ходьбы (Тбмх) и др., проводили в период рандомизации (исходные данные), а также через 12 и 24 мес. от начала исследования. Исследования проводились в период относительной ремиссии ХОБЛ и отсутствия признаков обострения воспалительного процесса в легких и бронхах.

В работе использовалась стандартная методика ЭхоКГ на аппаратах “Acuson-128 XP” (США) и Sonoage 4800 (Ю.Корея) с определением общепринятых показателей, характеризующих систолическую и диастолическую функцию правого желудочка (ПЖ), а также среднее давление в легочной артерии (СрДЛА). Исследование ФВД проводили на компьютерном спирографе “Master Sereen” фирмы Erich Jaeger (Германия) с автоматическим расчетом общепринятых показателей ФВД. ТФН определяли по результатам Тбмх. Тяжесть клинической симптоматики ХОБЛ оценивали по балльной системе, предложенной Е.И.Шмелевым (2002).

При статистической обработке полученных результатов использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0. Определяли общепринятые показатели вариационного анализа ($M \pm m$). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Длительное лечение β_2 -адреномиметиками короткого действия больных I гр. с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ (I-II стд.) и компенсированным ХЛС в течение 1 года лечения сопровождалось достоверным уменьшением ($p < 0,05$) суммарного индекса симптомов бронхообструктивного синдрома на 26,7 %, небольшим возрастанием средних значений ОФВ₁ на 16,5 % и дистанции Тбмх на 13,5 %, а также статистически незначимой тенденцией ($p > 0,1$) к уменьшению среднего числа обострений ХОБЛ на 8,6 %, что свидетельствовало об относительно удовлетворительном бронхолитическом и весьма умеренном противовоспалительном действии β_2 -адреномиметиков (таблицы 1 и 2). Между тем, к концу 2 года лечения у большинства больных этот эффект полностью нивелировался, и

средние значения перечисленных показателей практически не отличались от исходного уровня.

У пациентов с тяжелым течением ХОБЛ III-IV стд. и ХЛС положительный клинический эффект систематической терапии бронхолитиками был еще менее выражен. Если на протяжении 1 года лечения наблюдалось небольшое и недостоверное ($p > 0,05$) уменьшение суммарного индекса клинических симптомов ХОБЛ на 11 %, среднего числа обострений заболевания на 5,4 %, незначительное увеличение ОФВ₁ на 10,2 % и ТФН на 4,5 %, то к концу 2 года лечения все перечисленные показатели не отличались от своих исходных значений.

Таким образом, положительный, хотя и непродолжительный, эффект систематического применения ингаляционных бронхолитиков имел место у пациентов с ХОБЛ I-II стд. и компенсированным ХЛС. Однако и у этих больных к концу 2 года лечения положительная динамика клинических и спирографических показателей приостанавливалась, что, возможно, было связано с уменьшением чувствительности (десенситизацией) β_2 -адренорецепторов бронхов [5-8], обусловленным сохраняющимся активным воспалительным процессом в воздухоносных путях.

В результате у больных с легким и среднетяжелым течением заболевания к концу 2 года лечения частота внеплановых госпитализаций в связи с тяжелым и затяжным обострением ХОБЛ достигала 22,7 % (таблица 3). Еще у 18,2 % пациентов с ХОБЛ I-II стд. и компенсированным ХЛС на протяжении 2 лет наблюдения появились первые признаки декомпенсации ХЛС. У больных с исходно тяжелым течением заболевания и декомпенсированным ХЛС частота затяжных обострений ХОБЛ (50 %) и усугубление признаков правожелудочковой ХСН (55 %), потребовавшие внеплановых госпитализаций, наблюдались еще чаще. При этом двухгодичная летальность у этих больных достигла 35,0 %.

Эти данные подтверждались медленной отрицательной динамикой основных ЭхоКГ показателей, отражавших продолжающийся процесс ремоделирования правых отделов сердца (таблица 4). К концу 2 года наблюдения выявлялось достоверное увеличение ($p < 0,05$) размеров ПЖ и правого пред-

Таблица 4

Динамика показателей систолической и диастолической функции ПЖ у пациентов ХОБЛ и ХЛС

Показатели	Норма	Группы	ХОБЛ I-II стд		ХОБЛ III-IV стд	
			Исходные данные	Через 2 года	Исходные данные	Через 2 года
СрдЛА, мм Нг	14,1±1,6	1-я гр.	24,2±1,0	25,1±1,0	29,1±1,2	30,1±1,0
		2-я гр.	24,5±1,4	20,0±1,2*	28,4±1,6	24,2±1,3*
		3-я гр.	23,6±1,4	19,1±1,4*	28,2±1,5	24,1±1,2*
КДРпж, мм	18,9±0,8	1-я гр.	25,7±0,5	29,0±0,5*	31,2±0,7	36,2±1,1*
		2-я гр.	26,0±1,3	23,2±1,2	32,6±1,9	29,5±1,5
		3-я гр.	25,0±1,2	21,6±1,0*	32,2±0,9	28,3±0,6*
КСРпж, мм	12,9±0,6	1-я гр.	19,4±0,6	21,6±0,4*	24,8±0,7	28,4±1,3*
		2-я гр.	19,5±1,2	17,2±1,2	26,9±1,5	24,4±1,5
		3-я гр.	19,6±1,3	16,0±1,4*	27,4±0,6	22,5±0,8*
КДРпп, мм	25,6±1,3	1-я гр.	29,1±0,4	31,4±0,5*	35,2±1,3	40,2±1,2*
		2-я гр.	31,6±0,4	29,1±0,9	35,2±1,9	33,7±1,8
		3-я гр.	31,0±0,5	28,2±0,8*	35,3±1,5	31,5±1,5
ΔS%	31,7±2,5	1-я гр.	26,2±2,1	24,6±2,2	17,8±1,2	15,2±1,3
		2-я гр.	21,4±2,2	26,2±1,3	15,6±1,2	17,8±1,6
		3-я гр.	21,5±2,3	29,2±1,5*	15,3±1,4	19,8±1,5*
TV E/A	1,53±0,03	1-я гр.	1,11±0,02	0,93±0,01*	1,01±0,02	0,86±0,02*
		2-я гр.	0,95±0,02	1,10±0,02*	0,97±0,02	1,12±0,01*
		3-я гр.	0,95±0,02	1,29±0,01*	1,00±0,02	1,21±0,01*

Примечание: * и жирным шрифтом обозначены показатели, статистически достоверно отличающиеся от исходных данных ($p < 0,05$); КДРпж — конечно-диастолический размер правого желудочка; КСРпж — конечно-систолический размер правого желудочка; КДРпп — конечно-диастолический размер правого предсердия; TV E/A — отношение максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ПЖ.

сердия (ПП) и прогрессирование диастолической дисфункции I типа, хотя СрдЛА изменялось мало. Эти данные подтверждали результаты клинических наблюдений и свидетельствовали о том, что систематический прием ингаляционных бронхолитиков короткого действия у большинства больных ХОБЛ и ХЛС отнюдь не приводит к замедлению процесса ремоделирования ПЖ и прогрессирования правожелудочковой ХСН.

Длительное лечение бронхолитиками и фенспиридом больных ХОБЛ I-II стд. и компенсированным ХЛС II гр. к концу 1 г сопровождалось достоверным ($p < 0,01$) и более значительным, чем у пациентов I гр., уменьшением суммарного индекса клинических симптомов на 56,5 % по сравнению с исходными данными, частоты обострений ХОБЛ на 43,7 %, увеличением ТФН на 26,2 % и средних значений ОФВ₁ на 23,6 %. В отличие от эффекта систематической терапии β₂-адреномиметиками (I гр.), бронходилатационный эффект длительной терапии с использованием фенспирида сохранялся и через 2 года лечения, что свидетельствовало, вероятно, о восстановлении чувствительности β₂-адренорецепторов бронхов под влиянием систематической противовоспалительной терапии у большинства больных ХОБЛ I-II стд. В результате частота внеплановых госпитализаций этих больных в связи с тяжелым и затяжным обострением ХОБЛ (таблица 3) достоверно уменьшилась по сравнению с пациентами I гр. с 22,7 % до 8,7 % ($p < 0,05$). Тем не менее, частота внеплановых госпитализаций, связанных с появлением первых признаков правожелудочковой

ХСН (17,4 %) практически не отличалась от таковой у пациентов I гр. (18,2 %), лечившихся только бронхолитиками.

У пациентов с исходно тяжелым течением заболевания (ХОБЛ III-IV стд.) и декомпенсированным ХЛС комбинированная терапия фенспиридом и бронхолитиками к концу 2 года лечения также сопровождалась достоверным уменьшением ($p < 0,05$) суммарного индекса симптомов заболевания на 28,1 % по сравнению с исходным уровнем, частоты обострений ХОБЛ на 24,3 % и увеличением дистанции Тбмх на 19,4 % и средних значений ОФВ₁ на 31,0 %. Несмотря на это, частота внеплановых госпитализаций больных в связи с усугублением признаков правожелудочковой ХСН (50,0 %) и летальность больных ХОБЛ III-IV стд. (27,3 %) мало отличались от аналогичных показателей пациентов I гр. — 55,0 % и 35,0 %, соответственно.

Таким образом, комбинированная терапия бронхолитиками и фенспиридом, сопровождавшаяся значительным снижением признаков бронхообструктивного синдрома и ДН, в т.ч. у пациентов с исходно тяжелым течением заболевания, по-видимому, не оказывала сколько-нибудь заметного влияния на процесс прогрессирования ХЛС, формирование правожелудочковой ХСН и летальность больных. Тем не менее, к концу 2 года лечения фенспиридом и бронхолитиками наблюдалось (таблица 4) небольшое снижение СрдЛА и тенденция к улучшению диастолической функции ПЖ и увеличению отношения максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения правого

желудочка (Е/Апж) ($p < 0,05$). Изменение остальных показателей ЭхоКГ было недостоверным ($p > 0,05$), хотя выявлялась слабо выраженная тенденция к уменьшению систолического и диастолического размеров ПЖ и ПП, отражавшая некоторое замедление прогрессирования процесса ремоделирования правых отделов сердца.

Комбинированная терапия бронхолитиками, фенспиридом и ИАПФ периндоприлом оказалась наиболее эффективной для длительного лечения больных ХОБЛ и ХЛС в амбулаторных условиях. В отличие от пациентов II гр., терапия с использованием периндоприла дополнительно увеличивала положительный противовоспалительный и гемодинамический эффект у больных с тяжелым течением заболевания (ХОБЛ III-IV стд.) и декомпенсированным ХЛС, у которых к концу 2 года лечения достоверно увеличивались ($p < 0,05$) ОФВ₁ на 38,5 % по сравнению с исходным уровнем и ТФН на 21,4 %, а также существенно уменьшалась частота обострений ХОБЛ на 38,5 %.

Обращало на себя внимание значительное уменьшение числа госпитализаций в связи с усугублением (или появлением) признаков правожелудочковой ХСН как у больных с тяжелым течением заболевания — 36,4 % vs 50,0 % у пациентов II группы ($p > 0,05$), так и у больных ХОБЛ I-II стд. и компенсированным ХЛС — 4,7 % vs 17,4 % у больных II гр. ($p < 0,05$). Летальность у пациентов с ХОБЛ III-IV стд. и декомпенсированным ХЛС (22,7 %) также оказалась в 1,5-1,2 раза меньше ($p > 0,05$), чем в I и II гр. — 35,0 % и 27,3 % соответственно.

Эти данные в целом были подтверждены при динамическом ЭхоКГ исследовании больных III гр. (таблица 4). К концу 2 года комбинированного лечения у подавляющего большинства больных, в т.ч. у пациентов с ХОБЛ III-IV стд., наблюдалась тенденция к нормализации отношения максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения желудочка (Е/А) ($p < 0,001$), достоверное снижение СрДЛА, размеров ПЖ и ПП и увеличение степени укорочения переднезаднего размера желудочка ($\Delta S\%$) ($p < 0,05$), что свидетельствовало об улучшении систолической и диастолической функции ПЖ.

Полученные результаты свидетельствуют о достаточно высоком и стабильном противовоспалительном эффекте фенспирида у больных ХОБЛ и ХЛС, обусловленном, прежде всего, влиянием препарата на метаболизм арахидоновой кислоты, связанным с ингибированием активности фосфолипазы А₂ и угнетением продукции как простагландинов и тромбоксанов, так и лейкотриенов, что сближает действие фенспирида с противовоспалительным эффектом глюкокортикостероидов [9,10,15]. В нескольких экспериментальных работах было установлено также выраженное ингибирующее действие фенспирида на синтез и секрецию ФНО- α и других

провоспалительных цитокинов. Тем самым фенспирид не только снижает остроту воспаления, но и разрывает порочный круг, формирующийся при хронизации воспалительного процесса [9,16].

Высокая эффективность фенспирида в лечении острых респираторных заболеваний, хронического бронхита различного генеза, хронических синуситов и отитов у детей и взрослых показана в ряде клинических исследований [9,17,18]. 6-месячное применение фенспирида (Эреспала) в терапии ранних стадий ХОБЛ стабильного течения ведет к редукции основных клинических признаков болезни, возрастанию ТФН и увеличению ОФВ₁ [9]. Однако в литературе до сих пор практически отсутствовали сведения о результатах длительного (> 1 года) целенаправленного лечения фенспиридом больных ХОБЛ в амбулаторных условиях, в т.ч. пациентов с тяжелым течением заболевания, а опубликованные по этой проблеме работы ограничивались лишь относительно кратковременным использованием этого препарата (3-6 мес.) у пациентов с начальными проявлениями ХОБЛ. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о целесообразности длительного применения фенспирида в сочетании с бронхолитиками и ИАПФ у больных ХОБЛ и ХЛС, что позволяет, независимо от исходной тяжести течения заболевания, уменьшить проявления бронхообструктивного синдрома и ДН и улучшить качество жизни (КЖ) больных, хотя и не позволяет снизить летальность и скорость формирования и прогрессирования ХСН.

Следует подчеркнуть высокую безопасность лечения фенспиридом. В исследовании только у 6 из 90 больных II и III гр. (6,7 %), принимавших фенспирид, в начале лечения отмечались несильные головные боли, у 12 (13,3 %) больных — тахикардия, что не послужило основанием для отмены препарата.

Не менее важными представляются результаты оценки эффективности длительного применения у больных ХОБЛ и ХЛС ИАПФ периндоприла (Престариума). Было показано, что включение препарата в состав комбинированной терапии больных ХОБЛ и ХЛС сопровождается не только снижением СрДЛА, замедлением и даже обратным развитием признаков ремоделирования правых отделов сердца и проявлений СН, но и способствует усилению бронхолитического и противовоспалительного эффектов фенспирида и β_2 -адреномиметиков. Важно отметить, что лечение периндоприлом оказалось эффективным не только у пациентов с ХСН, но и у больных ХОБЛ I-II стд. и компенсированным ХЛС, у которых удалось значительно снизить число внеплановых госпитализаций, связанных с появлением первых признаков СН и заметно улучшить гемодинамические параметры.

Столь значительный положительный эффект периндоприла у больных III гр. объясняется уникальными фармакологическими свойствами этого

препарата, в частности, его воздействием на активность симпатoadренальной системы (САС), тканевых ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), секрецию эндотелиальных факторов расслабления (PGI₂, оксида азота и др.) и скорость реабсорбции Na⁺ [1,3,5,11-13], что приводит к нейрогормональной и гемодинамической разгрузке сердца, снижению легочного сосудистого сопротивления, замедлению процессов ремоделирования сердца и сосудов и обратному развитию гипертрофии ПЖ и снижению летальности [3,12].

Тем не менее, следует констатировать, что эффективность периндоприла у больных ХОБЛ и ХЛС изучалась лишь в нескольких клинических исследованиях [1,3,4,14], в которых продемонстрировано снижение СрДЛА, легочного сосудистого сопротивления и улучшение функции внешнего дыхания даже на фоне кратковременного курсового лечения периндоприлом. Между тем, применение этого препарата в качестве нейрогормонального модулятора у больных ХОБЛ и ХЛС имеет существенные преимущества перед другими ИАПФ. Это связано, прежде всего, с более “мягким” действием препарата на уровень системного артериального давления, обусловленным сравнительно медленным (в течение 4-6 ч) достижением максимальной концентрации в крови активного метаболита периндоприлата и, соответственно, значительно меньшей частотой возникновения артериальной гипотензии, свойственной для многих больных ХОБЛ [13]. Длительное лечение периндоприлом, как правило, не приводит к нарушениям функции почек и практически не влияет на уровень калия в крови.

В настоящем исследовании умеренная артериальная гипотензия наблюдалась в самом начале лечения периндоприлом лишь у 2 из 45 больных III гр., что не послужило поводом для отмены лечения. Еще у одного больного наблюдался сухой кашель, прекратившийся при снижении суточной дозы препарата. Других побочных эффектов при применении периндоприла зарегистрировано не было.

В январе 2008г в России зарегистрирован Престариум А, в который входит аргининовая соль периндоприла. В связи с большим молекулярным весом новой соли, Престариум А содержит 5 мг и 10 мг периндоприла аргинина. Аргининовая соль имеет оптимальное соотношение между стабильностью и гигроскопичностью. Все благоприятные эффекты, продемонстрированные ранее Престариумом 4-8 мг в многочис-

ленных, крупномасштабных, клинических исследованиях, относятся также к Престариуму А 5-10 мг.

Выводы

- Длительное систематическое лечение ингаляционными бронхолитиками только у больных с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ I-II стд. и компенсированным ХЛС сопровождается умеренным и относительно непродолжительным уменьшением клинических проявлений бронхообструктивного синдрома и ДН, небольшим увеличением ТФН и показателей ФВД, но не влияет на прогрессирование процесса ремоделирования ПЖ и частоту появления первых клинических признаков СН. У пациентов с ХОБЛ III-IV стд. и исходно декомпенсированным ХЛС частота внеплановых госпитализаций в связи с усугублением признаков ХСН или тяжелым обострением ХОБЛ на фоне такой терапии достигает 55-50 %, а двухлетняя летальность — 35 %.

- Сочетанная терапия больных ХОБЛ и ХЛС фенспиридом и бронхолитиками отличается существенно более высокой эффективностью в отношении клинических и инструментальных признаков бронхообструктивного синдрома и ДН, причем эффект сохраняется на протяжении всех 2 лет наблюдения. У пациентов с исходно тяжелым течением ХОБЛ III-IV стд. положительный эффект комбинации противовоспалительной и бронхолитической терапии менее выражен и не сопровождается достоверным уменьшением летальности (27 %) и частоты госпитализаций (41-50 %), хотя и приводит к некоторому улучшению показателей ЭхоКГ и ДЛА.

- Включение в состав комбинированной терапии фенспиридом и бронхолитиками ИАПФ периндоприла существенно увеличивает клиническую эффективность лечения, в т.ч. у пациентов с более тяжелым течением ХОБЛ III-IV стд. и декомпенсированным ХЛС, позволяя не только значительно уменьшить проявления бронхообструктивного синдрома и ДН, но и снизить ДЛА, приостановить или существенно уменьшить скорость дальнейшего прогрессирования ХЛС и формирования систолической и диастолической дисфункции ПЖ, что коррелирует с улучшением клинической картины заболевания, увеличением ТФН, тенденцией к снижению летальности (23 %) и частоты внеплановых госпитализаций.

Литература

1. Радзевич А.Э., Дитятков А.Е., Тихонов В.А. Изменение РААС при лечении больных туберкулезом легких с легочным сердцем. Актуальные вопросы клинической медицины. Москва 2000; 69.
2. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. РМЖ 2001; 1: 3-50.
3. Дитятков А.Е., Тихонов В.А., Радзевич А.Э. и др. Хроническое легочное сердце в клинике туберкулеза. Москва "Мед.и жизнь" 2001.
4. Демидова И.В., Терещенко С.Н., Моисеев В.С. и др. Влияние ингибитора АПФ периндоприла на функцию внешнего дыхания у больных хронической сердечной недостаточностью. Тезисы докладов V Российского национального конгресса "Человек и лекарство". Москва 1998; 58.
5. Национальные клинические рекомендации ВНОК. Москва "МЕДИ Экспо" 2009.
6. Siafakas NM, Vermeire P, Pride N, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS). Eur Respir J 1995; 8: 1398-420.
7. Чучалин А.Г. Пульмонология. Москва "Гэотар-Медиа" 2008.
8. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHB/WHO Workshop 2001; 1 (2): 7-16.
9. Куницына Ю.Л., Шмелев Е.И. Эффективность фенспирида (Эреспала) у больных с ранними стадиями ХОБЛ. Сопмед 2002; Экстравыпуск: 12-4.
10. Шмелев Е.И. Воспаление — ключевой элемент прогрессирования хронической обструктивной болезни легких. Сопмед 2002; Экстравыпуск: 5-7.
11. Агеев Ф.Т., Константинова Е.Ф., Овчинников А.Г. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента краеугольный камень лечения сердечной недостаточности. РМЖ 1999; 2: 70-4.
12. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная функция). Москва "Медицина" 2002.
13. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. Москва "Бином" 2003.
14. Стипаков Е.Г., Стипакова А.В., Шутемова Е.А. и др. Престариум в терапии системной и легочной гипертензии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Тезисы докладов V Российского национального конгресса "Человек и лекарство". Москва 1998; 205.
15. Полевщиков А.В. Фенспирид (Эреспал) — рациональные направления использования. Клин фармаколог 2002; 11(5): 37-40.
16. Pipy B, Evrard Y. Inflammation experimentale et effect du fenspiride sur les cytokines, les metabolites de l'acide arachidonique et la migration cellulaire. Lettre du Pharmacologue 1992; 6(7): 139.
17. Балясинская Г.Л., Попов Д.В. Терапия Эреспалом заболеваний верхних дыхательных путей у детей. Детский доктор 2000; 3: 27-30.
18. Romanet P, Steward A. Value of fenspiride in the treatment of diseases. Eur Respir J 1991; 1: 105-10.

Поступила 21/04-2010