

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО
КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

БОБЫЛЕВ Владимир Вениаминович

ВЛИЯНИЕ КАПТОПРИЛА НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ И ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ ГЕМО-
ДИНАМИКУ И КИСЛОРОДНЫЙ РЕЖИМ ТКАНЕЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИ-
ЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

14.00.06 - Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

г.Екатеринбург - 1992 г.

Работа выполнена в Оренбургском Государственном
медицинском институте.

Научный руководитель – доктор медицинских наук,
профессор Я.И.Коц

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор Л.А.Лещинский

Доктор медицинских наук, профессор Н.И.Кустова

Ведущая организация – Московский медицинский университет

Защита состоится "16" апреля 1992 г. в 12 часов

на заседании специализированного Ученого Совета

государственного ордена

медицинского института (620219,

находится в библиотеке

института (Екатеринбург,

1992 г.

ного

ицинских

Е.Д.Рождественская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Актуальность лечения хронической сердечной недостаточности диктуется высокой летальностью при этой патологии, превышающей 50% при 5-летнем наблюдении (Kannel W. B., 1987). ХСН является терминальной стадией большинства заболеваний сердца. В США 2 миллиона больных с застойной сердечной недостаточностью и 400 000 диагностируется ежегодно. По данным Фремингемского исследования годовая заболеваемость ХСН увеличивается от 3 на 1000 человек в возрасте 35 - 64 года до 10 на 1000 в возрасте 65 лет - 94 года. Смертность составляет около 10% в год, но у рефрактерных к гликозидам и мочегонным 40 - 50%. Внезапная смерть у больных с ХСН наступает в 9 раз чаще, чем в среднем в популяции (Braunwald E. et al., 1983; Gillum R. F., 1987; Packer M. et al., 1987).

Проспективные исследования показывают (Furberg C. D., Guouf S., 1985), что лечение ХСН с применением сердечных гликозидов, диуретиков и вазодилаторов, улучшая "качество жизни" больных, не приводит к увеличению продолжительности жизни (Asseman P. et al., 1988; Holtz J., 1983; Vacheron A., 1986).

Некоторого снижения летальности у больных с ХСН удалось добиться при включении в комплекс лечения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (Furberg C. D., Guouf S., 1985; Levine T. B. et al., 1986; Cody R. J., 1987; Amsterdam E. A., 1989). Эффективность препаратов этой группы связана с целым рядом факторов. Это и значительное улучшение гемодинамики с повышением фракции выброса, и снижение давления в легочной артерии, увеличение толерантности к физической нагрузке (Cody R. J., 1987). Известно

также (Parmley W. W., Chatterjee K., 1986), что снижение выживаемости у больных с ХСН связано с наличием аритмий, в то время как все препараты, применяемые для лечения ХСН, оказывают потенциальное аритмогенное действие. А для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента характерно снижение числа аритмий при длительном приеме, что связано с устранением гипокалиемии, вызванной диуретиками, а также снижением уровня катехоламинов (Amsterdam E. A., 1989). Кроме того, эти препараты снижают повышенную у больных ХСН концентрацию альдостерона в плазме, восстанавливают плотность бетаадренорецепторов, сниженную у больных с тяжелой сердечной недостаточностью на 40% по сравнению со здоровыми (Horn E. M. et al., 1988).

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в качестве вазодилататора позволяет добиться и гипотензивного эффекта (70% больных ХСН имеют артериальную гипертензию Kannel W. B. 1987), что позволяет избежать дополнительного назначения гипотензивных препаратов.

Показано (Amsterdam E. A., 1989), что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента способны предотвращать прогрессирование ухудшения функции и структуры левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда.

Таким образом, высокая клиническая эффективность, патогенетическая целесообразность использования и хорошая переносимость при длительном лечении делают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента средством выбора в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью.

Первым пероральным препаратом этой группы, нашедшим широкое клиническое применение стал каптоприл. Тщательное изучение его действия показало, что не все стороны его действия можно объяснить только блокадой ангиотензинконвертирующего фермен-

та.

Лишь единичные работы посвящены изучению влияния каптоприла на кислородный транспорт и потребление кислорода. Кроме того, практически абсолютное большинство работ по изучению влияния каптоприла проводилось лишь у больных с тяжелой застойной сердечной недостаточностью.

Цель и задачи исследования. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния каптоприла на центральную и периферическую гемодинамику, некоторые механизмы регуляции мозгового кровотока и кислородный режим тканей у больных как с тяжелой сердечной недостаточностью, так и с начальными клиническими проявлениями этого синдрома.

При этом основными задачами были: 1. Изучение влияния каптоприла на кардиогемодинамику, состояние артерий, артериол и вен у больных с различными стадиями хронической сердечной недостаточности.

2. Изучить влияние каптоприла у больных с ХСН на активность ренина плазмы, концентрацию ангиотензина 1, альдостерона и кортизола в плазме.

3. Исследовать влияние каптоприла на микроциркуляторное русло, а также доставку кислорода периферическим тканям у больных с хронической сердечной недостаточностью разной степени выраженности.

Научная новизна. Впервые в клинических условиях проведена комплексная оценка влияния каптоприла на все основные параметры гемодинамики (от центральной до капиллярного уровня) и кислородный режим тканей у больных с различными стадиями хронической сердечной недостаточности. Показала разнонаправленность гемодинамических изменений под влиянием препарата в зависимости от стадии сердечной недостаточности.

Доказано, что уменьшение работы сердца у больных с 1 - 2А стадиями сердечной недостаточности не связано с отрицательным инотропным эффектом и не приводит к ухудшению кислородного режима периферических тканей.

Впервые показано снижение тонуса артерий эластического и мышечно-эластического типа и увеличение мозгового кровотока у больных со всеми стадиями хронической сердечной недостаточности при курсовом лечении каптоприлом, а также возможность влияния препарата на активный сосудистый тонус.

Предложена методика количественной оценки адекватности кислородного обеспечения периферических тканей.

Практическая значимость. Полученные данные позволяют рекомендовать более широкое использование каптоприла в комплексном лечении больных хронической сердечной недостаточности, начиная с ранних проявлений декомпенсации сердца.

Внедрение методов количественной оценки адекватности кислородного обеспечения тканей и функционального состояния миокарда способствуют оптимизации патогенетической терапии синдрома хронической сердечной недостаточности.

Внедрение. Результаты проведенных исследований используются в диагностической и лечебной работе МСЧ ПО "Оренбурггазпром", а также в ряде клиник Оренбургского медицинского института.

Апробация работы. Результаты исследования были доложены на областной научно-практической конференции кардиологов (Оренбург, 1987), конференциях молодых ученых Оренбургского медицинского института (1987 - 1991), Всероссийских (Оренбург, 1988; Пенза, 1989), конференциях, Республиканском (Фрунзе, 1988) съезде.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 работ, оформлено 3 рационализаторских предложения.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 132 стра-

никах машинописи, из них 104 страницы основного текста, и иллюстрирована 20 таблицами и 8 рисунками. Состоит из введения, семи глав и выводов, а также библиографического указателя, который включает 63 отечественных и 128 иностранных источников.

Положения, выносимые на защиту.

1. Каптоприл оказывает разнонаправленное действие на центральную гемодинамику у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от стадии декомпенсации. При 1 - 2А стадиях минутный объем сердца уменьшается, при 2Б - 3 стадиях - значительно возрастает.

2. Снижение минутного объема сердца на ранних стадиях сердечной недостаточности под влиянием каптоприла не связано с ухудшением сократительной способности миокарда и не приводит к ухудшению кислородного режима периферических тканей.

3. Применение каптоприла в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности показано при всех стадиях, включая ранние.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Всего было обследовано 104 больных ревматическими пороками сердца, дилатационной кардиомиопатией и ишемической болезнью сердца с различной выраженностью хронической сердечной недостаточности. Выраженность хронической сердечной недостаточности оценивали по классификации Н. Д. Стражеско и В. Х. Василенко (В. Х. Василенко, 1940). Контрольную группу составили 30 здоровых лиц соответствующего возраста и пола без признаков заболевания сердца.

В таблице 1 представлена основная характеристика изученного контингента больных.

Таблица 1

Распределение больных по нозологическим единицам
и стадиям сердечной недостаточности

Причина сердечной недостаточности	Стадия сердечной недостаточности				
	Н1	Н2А	Н2В	Н3	Всего
Ревматические пороки сердца	10	11	15	6	42
Ишемическая болезнь сердца	23	18	11	3	55
Дилатационная кардиомиопатия	-	3	3	1	7
И Т О Г О	33	32	29	10	104

Всем больным была проведена острая фармакологическая проба с 25 мг каптоприла. Все исследования проводились до приема препарата и через 1,5 часа после перорального приема. Больные с Н1 не получали перед началом лечения каптоприлом активной терапии, направленной на уменьшение степени выраженности сердечной недостаточности. Больным с Н2А - Н3 продолжали давать прежние дозы сердечных гликозидов и диуретиков. Все вазодилататоры отменялись не менее, чем за 24 часа до начала исследования, исключая прием нитроглицерина при приступах стенокардии. В дальнейшем 85 больных получали каптоприл в дозе 50 - 150 мг в сутки не менее 14 дней.

Результаты лечения оценивались по комплексу клинико-инструментальных показателей. Для оценки клинического эффекта пользо-

вались балльной шкалой тяжести сердечной недостаточности, предложенной T. Ishiyama et al. (1976).

Оценка состояния кардиогемодинамики проводилась методами тетраполярной реографии и эхокардиографии. Эхокардиография проводилась в М-режиме на эхокардиографе "Toshiba - 40" (Япония). Расчет конечного диастолического и конечного систолического объемов проводился по формуле L. Teichholz с соавт. (1972). Вычислялись также ударный и минутный объемы сердца, фракция выброса, скорость укорочения передне-заднего размера миокарда, скорость укорочения циркулярных волокон миокарда.

В качестве функциональной пробы при проведении эхокардиографии использовали ступенчатое увеличение частоты сердечных сокращений с помощью чреспищеводной электрокардиостимуляции электрокардиостимулятором "ЭКСК-04" и "ЭКСП-Д" с частотой 100, 120 и 140 импульсов в 1 минуту по 30 секунд с перерывом в 2 минуты. Запись эхокардиограмм во время стимуляции осуществлялась на видеокасету с последующей обработкой полученных результатов.

Запись тетраполярной реограммы осуществлялась по методике Kubicek в модификации Ю. Т. Пушкря и соавт. (1977) с использованием реоплетизмографа "РП-2-02" и регистратора "6-NEK" (ГДР).

Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПС) определялось по формуле Франка-Пуазейля. Внешняя работа сердца вычислялась как произведение минутного объема на среднее артериальное давление.

Для оценки мозгового кровотока, вместе с тетраполярной грудной реограммой, проводилась запись мозговой реограммы по методике, описанной Н. Р. Палеевым и И. М. Каевичером (1980).

Периферическая гемодинамика исследовалась с помощью окклюзионной плетизмографии на плетизмографе "Fluvsokribt-forte" (ГДР). Оценивались: кровоток в покое, максимальный кровоток

после двухминутной артериальной окклюзии, венозная емкость (ВЕ) в миллилитрах на 100 г ткани и регионарное сосудистое сопротивление (РСС) по методике, описанной Н. М. Мухарлямовым (1981).

Изучение транспорта кислорода на микроциркуляторном уровне осуществлялось полярографическим методом определения парциального напряжения кислорода с помощью электрода Кларка (G. Bahne et al., 1982), с применением функциональных проб: ингаляции 100% кислорода и пробы с регионарной окклюзией сосудов конечности (В. А. Березовский и В. К. Полишко, 1970; И. И. Алмазов 1980; А. А. Ачилов и соавт., 1984; Хасан Ахмед и соавт., 1986; Айюб Хоссейн савт., 1987). В работе использовался аппарат ТСМ-2 фирмы Radiometr (Дания). Электрод для определения tpO_2 накладывался и фиксировался на коже внутренней поверхности средней трети предплечья, подэлектродный участок кожи нагревался до 45 °C. По величине теплоотдачи (в милливаттах), необходимой для поддержания этой температуры судили о величине кожного кровотока. Определяли длительность латентного периода (L1) - время от момента первого вдоха кислорода до начала повышения tpO_2 , скорость повышения tpO_2 (V1) во время ингаляции кислорода. При пробе с регионарной окклюзией вычисляли скорость уменьшения tpO_2 за первые 20 секунд окклюзии (V2) и скорость повышения tpO_2 за первые 30 секунд декомпрессии (V3). Кроме вышеперечисленных показателей определяли начальную величину парциального напряжения кислорода в коже и степень ее прироста после ингаляции 100% кислорода в течении 1 минуты.

У 20 больных до приема 25 мг радиоиммунологическим методом определяли содержание ангиотензина 1, активность ренина плазмы, концентрацию альдостерона и кортизола в сыворотке крови. Определение проводилось с помощью наборов фирмы "Oris" (Франция).

Автор приносит глубокую благодарность старшему научному

сотруднику НИО "Клиническая фармакология" Б. П. Баговскому за помощь в проведении радиоиммунологических исследований.

Результаты исследования и их обсуждение. Как показали проведенные исследования, возникновение и прогрессирование хронической сердечной недостаточности закономерно сопровождается выраженными изменениями центральной и периферической гемодинамики. Прежде всего отмечается снижение ударного и минутного объема сердца.

При 1 стадии недостаточности ударный объем снижен по сравнению со здоровыми на 19,8%, при 2А стадии - на 27,7%, при 2Б - 3 стадиях - на 55,8%.

Компенсаторной реакцией, направленной на перераспределение крови, является нарастание общего периферического сосудистого сопротивления (ОПС). При 1 стадии ОПС составляет 162% от значения в группе здоровых, при 2А стадии - 152%, при 2Б - 3 стадиях - 255%.

Рост ОПС увеличивает постнагрузку и снижает эффективность работы миокарда. Так при 1 и 2А стадиях миокард производит работу практически равную или превышающую работу здорового сердца (соответственно 400 л/мин./мм рт. ст. при СН 1, 565 при СН 2А против 491 л/мин./мм рт.ст. в контроле), но при этом перемещает меньший объем крови в сосудистое русло.

Непроизводительная работа и нарастание тахикардии с укорочением диастолы истощает миокард и неизбежно способствует прогрессирующему падению его сократительной способности и, следовательно, к дальнейшему снижению минутного объема крови. Это, в свою очередь, требует еще большей централизации кровообращения и роста ОПС. Формируется порочный круг. При тяжелых стадиях ХСН истощенный миокард не способен выполнять прежнюю работу. Внешняя работа сердца при 2Б - 3 стадиях снижается до 289±53,7

л/мин./мм рт. ст. Миокард у этих больных перемещает все меньшее количество крови в аорту против резко возросшего сопротивления оттоку.

Снижение минутного объема приводит к нарушению перфузии органов и тканей. Так, в нашем исследовании показано, что мозговой кровоток у больных с ХСН 1 стадии меньше, чем у здоровых на 26,8%, у больных со 2А стадией - на 21%, у больных со 2Б - 3 стадий - на 32,4%. Гиперфузия вызывает развитие тканевой гипоксии, что проявляется уменьшением соотношения скорости доставки кислорода тканям к скорости его потребления. Этот показатель снижается у больных с 1 стадией ХСН на 37,1% по сравнению со здоровыми, у больных со 2А стадией - на 51,3%, у больных со 2Б - 3 стадиями - на 74,1%.

Наличие тканевой гипоксии у больных с ХСН подтверждается и снижением парциального напряжения кислорода в венозной крови у больных с 1 - 2А стадиями до 33,9 мм рт. ст., у больных со 2Б - 3 стадиями - до 31,3 мм рт. ст. (при 40 мм рт. ст. у здоровых).

В прогрессирующем увеличении постнагрузки, приводящем к формированию порочного круга, у большей части больных с ХСН важную роль играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Нами обнаружено повышение активности ренина плазмы уже у больных с ранними стадиями ХСН и прогрессирующее увеличение этого показателя при нарастании тяжести сердечной недостаточности. Концентрация альдостерона в плазме (КАП) также была повышена уже у больных с 1 стадией ХСН и сохранялась на высоких значениях при прогрессировании недостаточности.

Повышение КАП, ведущее к увеличению реабсорбции натрия, повышает объем циркулирующей крови. Наряду со снижением дополнительной венозной емкости (при СН 1 на 24,3%, при СН 2А на

20,5%, при СН 2Б - 3 - на 33,3%), это ведет к увеличению венозного возврата и повышению "преднагрузки".

Таким образом, закономерные изменения центральной и периферической гемодинамики, кислородного обеспечения тканей при участии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы выявляются на всех стадиях ХСН, начиная с ранних. Эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных с застойной сердечной недостаточностью хорошо известна.

Нами предпринята попытка использования каптоприла и у больных с ранними стадиями сердечной недостаточности.

В настоящем исследовании курсовое лечение каптоприлом в дозе 50 - 150 мг в сутки в течение 14 дней получали 85 больных сердечной недостаточностью всех стадий. При 1 стадии больные получали только каптоприл. При 2А - 3 стадиях лечение каптоприлом проводилось на фоне фиксированных доз диуретиков и сердечных гликозидов.

При оценке клинической эффективности препарата использовали балльную шкалу (T. Isihjama et al., 1976). Это позволило, с достаточной степенью достоверности, сравнивать как различные группы больных, так и состояние каждого больного в динамике лечения.

Полученные результаты показали, что при применении каптоприла, оцениваемая в баллах тяжесть сердечной недостаточности у больных с 1 стадией уменьшилась в 5 раз, 2А стадией - в 3,3 раза, 2Б стадией - в 2,4 раза, 3 стадией - в 1,6 раза. При ранних стадиях уменьшение тяжести сердечной недостаточности происходило за счет уменьшения застойных явлений в малом круге кровообращения, тогда как при поздних стадиях более существенную роль играло уменьшение отеков и сокращение печени.

Таким образом, отчетливый клинический эффект получен не

только у больных с тяжелой застойной сердечной недостаточностью, но и у больных с ранними стадиями декомпенсации.

Прием первой дозы каптоприла у больных с ХСН приводил к достоверному увеличению концентрации ангиотензина 1 и росту АРП. Степень прироста АРП коррелировала с исходной величиной этого показателя ($r=0,854$). Это объясняется компенсаторным увеличением синтеза ренина, направленным на восстановление исходного уровня ангиотензина 2, и согласуется с многочисленными данными литературы о влиянии каптоприла на АРП не только у больных с ХСН, но и у больных с гипертонической болезнью и почечными гипертониями (Шагако Е. В., 1987; Кукес В. Г. с соавт., 1987; Levine T. B. et al., 1982; Waeber B., 1986; Dzau J., 1984; Cody R. J., 1987). КАП под влиянием каптоприла достоверно снижалась, что также совпадает с данными литературы (Шагар Р. с соавт., 1982; Попович М. И. с соавт., 1986).

При курсовом лечении каптоприлом по данным литературы степень гиперренинемии постепенно уменьшается и возвращается к исходным значениям через 1 - 3 месяца (Жукова Н. М., 1982; Atkinson A. B. et al., 1979; Fujita T. et al., 1981). КАП остается сниженной на протяжении всего курса лечения препаратом. В нашем исследовании уровень гормонов определялся только при проведении острой фармакологической пробы.

Степень снижения артериального давления при приеме первой дозы каптоприла зависела от исходной активности ренина плазмы. Так у больных с высокой активностью ренина плазмы систолическое артериальное давление снижалось на 25 мм рт. ст. и более, а у больных с нормальной и низкой АРП снижение систолического артериального давления не превышало 10 мм рт. ст. При курсовом лечении степень выраженности артериальной гипотензии не зависела от реакции на первую дозу препарата. Об аналогичных результатах

сообщают (Горб Ю. Г., 1985; Rudolf W. et al., 1986; Faxon D. P. et al., 1981).

Изменения центральной гемодинамики при лечении каптоприлом зависели от стадии ХСН. Увеличение ударного и минутного объемов сердца с параллельным снижением ОПС отмечено только у больных со 2 - 3 стадиями ХСН. Эти изменения достоверно отмечались после приема первой дозы препарата и были более выраженными при курсовом лечении. Полученные результаты полностью согласуются с многочисленными данными литературы (Ирани Р. М., 1986; Шагако Е. В., 1987; Waesber B., 1986; Atkinson A. B. et al., 1980).

У больных с недостаточностью 1 - 2 А стадий ударный объем практически не менялся. Минутный объем снижался после приема первой дозы препарата за счет урежения частоты сердечных сокращений. При курсовом лечении минутный объем у больных с ранними стадиями ХСН достоверно не отличался от исходных значений (табл. 2).

Урежение частоты сердечных сокращений при лечении каптоприлом объясняют не только снижением активности симпато-адреналовой системы, но и влиянием препарата на барорефлекс, возможно через изменение активности парасимпатической нервной системы (Osterziel K. J. et al., 1988).

Для уточнения причины снижения минутного объема крови (МОК) у больных с ранними стадиями ХСН проведено исследование кардиогемодинамики во время пробы с кардиоселективной нагрузкой методом учащающей электрокардиостимуляции. Это исследование выявило достоверное уменьшение систолического и диастолического объемов левого желудочка при лечении каптоприлом, некоторое улучшение диастолической функции левого желудочка и отсутствие признаков отрицательного инотропного влияния препарата.

Таблица 2
Влияние каптоприла на показатели центральной гемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Стадия сердечной недостаточности		
		СН 1	СН 2 А	СН 2В-3
Ударный 1 объем 2 (мл) 3	71,4±4,7	57,8±6,9 58,5±7,1 60,6±8,2	51,6±10,5 51,2±10,2 48,8±8,3	31,5±5,7* 39,2±5,8# 41,5±6,5#
Минут- 1 ный 2 объем 3 (л/мин)	5,40±0,38	4,12±0,42 3,76±0,47# 3,94±0,59	4,49±0,55 3,83±0,69# 3,94±0,59	3,01±0,54* 3,48±0,48# 3,64±0,57#
ОПС 1 дин 2 с*см ⁵ 3	1493±100	2416±327 2556±450 1938±384	2269±248* 2881±197# 2234±460	3812±632* 2667±370# 2164±612#
ВНС 1 (усл. 2 ед.) 3	401±41,7	409±56,0 349±61,7# 385±69,3	565±79,1 382±77,4# 400±80,1	289±53,7* 335±57,4 341±68,9

Примечание: ОПС - общее периферическое сосудистое сопротивление; ВНС - внешняя работа сердца; 1 - значение показателя до лечения; 2 - значение показателя через 1,5 часа после приема 25 мг каптоприла; 3 - значение показателя через 14 дней лечения; * - достоверность отличия показателя от контрольной группы ($P < 0,05$); # - достоверность изменения показателя под влиянием каптоприла (P_r - Вилкоксона $< 0,05$).

Таблица 3
Влияние каптоприла на показатели кислородного режима тканей кожи у больных с сердечной недостаточностью ($M \pm m$).

Стадия недостаточности		V 1 мм рт. ст.	V 2 мм рт. ст.	V 3 мм рт. ст.	V 1 V 2
Контроль n=20		1,78 $\pm$ 0,11	1,23 $\pm$ 0,05	1,04 $\pm$ 0,08	1,62 $\pm$ 0,12
CH 1 n=10	a	1,01 $\pm$ 0,10	1,10 $\pm$ 0,10	0,76 $\pm$ 0,06*	1,02 $\pm$ 0,18*
	b	1,06 $\pm$ 0,12	1,14 $\pm$ 0,14	0,97 $\pm$ 0,11	1,02 $\pm$ 0,34
	c	1,00 $\pm$ 0,11	1,15 $\pm$ 0,12	1,05 $\pm$ 0,08#	0,96 $\pm$ 0,15
CH 2 A n=10	a	1,02 $\pm$ 0,11*	1,15 $\pm$ 0,12	0,84 $\pm$ 0,08	0,79 $\pm$ 0,08*
	b	1,03 $\pm$ 0,10	1,13 $\pm$ 0,11	0,85 $\pm$ 0,09	0,94 $\pm$ 0,35
	c	1,11 $\pm$ 0,14#	1,16 $\pm$ 0,10	0,89 $\pm$ 0,07	0,88 $\pm$ 0,17
CH 2B-3 n=15	a	0,46 $\pm$ 0,17*	1,13 $\pm$ 0,12	0,74 $\pm$ 0,11*	0,42 $\pm$ 0,09*
	b	0,71 $\pm$ 0,13#	1,12 $\pm$ 0,12	1,01 $\pm$ 0,10#	0,62 $\pm$ 0,12#
	c	0,75 $\pm$ 0,07#	1,16 $\pm$ 0,06	0,85 $\pm$ 0,06	0,65 $\pm$ 0,08#

Примечание: а - значение показателя до лечения; б - значение показателя через 1,5 часа после приема 25 мг калтоприла; с - значение показателя через 14 дней лечения калтоприлом;

* - достоверное отличие показателя от аналогичного в контрольной группе ($p < 0,05$); # - достоверное изменение показателя под влиянием калтоприла (P_T -Вилкоксона $< 0,05$).

Исследование периферической гемодинамики методом окклюзионной плетизмографии показало, что курсовое лечение калтоприлом достоверно увеличивает венозную емкость и снижает исходно повышенное регионарное сосудистое сопротивление (что свидетельствует о венозной и артериолярной вазодилатации).

Кроме венозной и артериолярной вазодилатации курсовое лечение калтоприлом снижает тонус крупных артерий эластического и мышечно-эластического типа.

Кроме этого, лечение калтоприлом достоверно увеличивало мозговой кровоток при всех стадиях ХСН, а также препятствовало снижению мозгового кровотока при вдыхании 100% кислорода.

Улучшение гемодинамических показателей под влиянием калтоприла сопровождается улучшением кислородного режима тканей, наиболее выраженное у больных с тяжелой застойной сердечной недостаточностью. У больных со 2 Б - 3 стадиями ХСН курсовое лечение калтоприлом увеличивало скорость доставки кислорода тканям, увеличивало соотношение доставки кислорода к скорости его потребления тканями (табл. 2). Об уменьшении степени гипоксии периферических тканей у этих больных свидетельствует и увеличение парциального напряжения кислорода в венозной крови.

Из побочных эффектов наиболее часто отмечалась головная боль и головокружение у 14,4% больных после приема первой дозы препарата. У 4 больных регистрировалась желудочковая

экстрасистолия, купируемая самостоятельно. В 5 случаях отмечалось снижение систолического артериального давления до 85 - 80 мм рт.ст. после приема первой дозы препарата.

При лечении каптоприлом более 3 месяцев отмена каптоприла потребовалась у 4 больных (у 3-х из-за кожного зуда и папулезных высыпаний, а у 1 больной из-за протеинурии).

Таким образом, у каптоприла выявлены некоторые механизмы действия, отличные от общеизвестных, то есть ингибиции конвертирующего фермента. Это, прежде всего, отчетливое вазодилатирующее действие, которое вряд ли целиком связано с блокадой ангиотензинпревращающего фермента. В пользу такой точки зрения говорит более выраженная венозная вазодилатация, в механизме которой ангиотензин 2 не участвует. Правда, резко выраженным венодилатирующим эффектом обладает брадикинин, накопление которого возможно при блокаде конвертирующего фермента, участвующего в деградации брадикинина.

Кроме того, отсутствие действия на крупные артерии в острой пробе и отчетливое снижение тонуса артерий при курсовом лечении нельзя объяснить только блокадой ангиотензинпревращающего фермента, так как последняя выражена уже через 30 - 60 минут после приема первой дозы препарата и нет данных, свидетельствующих о более полной блокаде фермента при длительном лечении.

Вторым эффектом, который практически трудно связать с ингибцией конвертирующего фермента, является способность каптоприла влиять на кислородный режим тканей, о котором свидетельствует увеличение соотношения скорости доставки кислорода тканям к скорости потребления кислорода тканями и прирост парциального напряжения кислорода в венозной крови. Этот эффект нельзя объяснить только сосудистыми изменениями. Частично это может быть следствием снижения исходно повышенного содержания гемоглобина к

кислороду у больных с разными стадиями хронической сердечной недостаточности (Коц Я. И. и соавт., 1988). В литературе имеются и другие данные, свидетельствующие о влиянии калтоприла на метаболические процессы (Brunner H.R. et al., 1988; Hollenberg N.K., 1988). Механизм этого влияния не уточнен.

Выше приведенные факты позволяют говорить о многостороннем действии калтоприла при хронической сердечной недостаточности, что повышает его значимость в лечении этой патологии. В пользу действия таких механизмов свидетельствует клиническая эффективность препарата у больных с нормальной и низкой активностью ренина плазмы.

Исходя из наших данных, можно считать калтоприл одним из основных препаратов в лечении хронической сердечной недостаточности различного происхождения.

Практически важным является показанная возможность применения калтоприла при ранних стадиях хронической сердечной недостаточности, особенно при сочетании ее с гипертонической болезнью. Такое применение представляет и клиническую выгоду, уменьшая количество назначаемых больному лекарств, и снижая полипрагмазию. Терапия калтоприлом в этих случаях позволяет избежать назначения гипотензивных препаратов, часто не требуется дополнительного назначения диуретиков, а порой и сердечных гликозидов.

Однако основным показанием к лечению калтоприлом является тяжелая сердечная недостаточность, при которой препарат должен применяться в комплексе с сердечными гликозидами и мочегонными. Суточная доза калтоприла в этих случаях должна составлять 100 - 150 мг. Применение калтоприла может осуществляться курсами в течение 2 - 3 месяцев с постепенной отменой (чтобы избежать "синдрома отмены"), так и путем длительного непрерывного лече-

ния, которое по данным литературы (Julian D.G., 1985; The CONSENSUS, 1987) увеличивает продолжительность жизни больных хронической сердечной недостаточностью. В этих случаях дозировки должны быть несколько меньшими, при этом требуется контроль за функцией почек, контроль электролитного обмена.

Препараты типа каптоприла должны стать средством постоянного лечения хронической сердечной недостаточности. Это позволит значительно расширить возможности лечения и сделает его более целенаправленным.

Проведенные исследования позволяют сделать вывод как о некоторых недостаточно исследованных сторонах действия каптоприла (влияние на состояние оксигенации тканей, снижение тонуса крупных артерий), так и подтвердить высокую клиническую эффективность препарата при достаточно длительном применении.

Применение каптоприла оправдано при хронической сердечной недостаточности, обусловленной ревматическими пороками сердца, ишемической болезнью, дилатационной кардиомиопатией. Показано отсутствие отрицательного инотропного эффекта. Выявлены побочные эффекты каптоприла и показана его хорошая переносимость.

Все это позволяет считать каптоприл действенным средством при лечении хронической сердечной недостаточности, заслуживающим большего внимания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексном лечении ХСН показано более широкое использование каптоприла, начиная с ранних стадий сердечной недостаточности.

2. Количественная оценка адекватности кислородного обеспечения тканей у каждого конкретного больного и оценка функционального состояния миокарда расширяют возможности в индивиду-

альном подборе адекватной патогенетической терапии синдрома сердечной недостаточности.

ВЫВОДЫ

1. Включение каптоприла в комплексное лечение больных с хронической сердечной недостаточностью приводит к значительному клиническому улучшению на всех этапах развития декомпенсации кровообращения, включая начальные стадии.

2. У больных с тяжелой сердечной недостаточностью (2 Б - 3 стадий) каптоприл увеличивает сердечный выброс как при однократном приеме, так и при курсовом лечении, а у больных с ранними стадиями (1 - 2 А) уменьшает минутный объем сердца.

3. Уменьшение минутного объема сердца у больных с 1 - 2 А стадиями сердечной недостаточности не связано с отрицательным инотропным эффектом и нарушением диастолической функции левого желудочка, а обусловлено снижением венозного возврата к сердцу.

4. Каптоприл при курсовом лечении достоверно снижает тонус крупных артерий, артериол и вен при всех стадиях сердечной недостаточности.

5. Курсовое лечение каптоприлом приводит к увеличению мозгового кровотока у больных с различными стадиями сердечной недостаточности.

6. Развитие сердечной недостаточности приводит к нарастающей тканевой гипоксии, которую можно количественно оценить по соотношению скорости доставки кислорода к скорости его потребления тканями.

7. Каптоприл уменьшает степень выраженности тканевой гипоксии у больных со 2 Б - 3 стадиями хронической сердечной недостаточности и не ухудшает кислородный режим тканей у больных

с 1 - 2 А стадиями, несмотря на снижение у них минутного объема сердца.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Оценка функционального состояния миокарда левого желудочка у больных сердечной недостаточностью // Актуальные вопросы патологии кровообращения. - Тез. докл. конф. молодых ученых и специалистов. - Оренбург, 1987. - С. 11 - 12 (соавт.: Волович В. В.).

2. Кислородтранспортная функция крови и ее коррекция каптоприлом при хронической сердечной недостаточности // Тез. докл. 2-го съезда терапевтов Киргизии. - Фрунзе, 1988. - С. 44. (соавт.: Коц Я. И., Грязнов В. В., Галаяудинов Г. С.).

3. Коррекция кислородного транспорта каптоприлом у больных с хронической сердечной недостаточностью // Хроническая сердечная недостаточность. - Тез. докл. Всерос. конф. кардиологов. - Оренбург, 1988. - С. 7 - 8 (соавт.: Грязнов В. В., Галаяудинов Г. С.).

4. Влияние каптоприла на кислородное снабжение тканей у больных с хронической сердечной недостаточностью // Актуальные вопросы современной медицины. - Тез. докл. гор. конф. - Оренбург, 1988. - С. 11 - 12 (соавт.: Мирошникова Л. Д.).

5. Метод оценки функционального состояния миокарда // Тез. докл. 1-го съезда Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. - Москва, 1991. - С. 65 (соавт.: Коц Я. И., Вдовенко Л. Г., Волович В. В.).