

# Эффективность применения каптоприла при терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и кардиопульмональной патологией

В.В.Евдокимов, А.Г.Евдокимова<sup>✉</sup>, Е.В.Коваленко, О.И.Терещенко

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

<sup>✉</sup>Aevdokimova@rambler.ru

В статье освещается важность проблемы коморбидной кардиопульмональной патологии с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Представлены результаты собственного исследования по оценке эффективности каптоприла в составе комплексной терапии.

**Цель исследования** – изучение клинической эффективности применения каптоприла в составе комплексной терапии больных с ХСН с кардиопульмональной патологией.

**Материал и методы.** Исследованы 44 больных с ХСН II–III функционального класса (ФК) ишемического генеза и хронической обструктивной болезнью легких. Больные распределялись в 2 группы: 1-я (34 больных) принимала каптоприл; 2-я (10 больных) получала терапию без добавления каптоприла. Оценивалась динамика: ФК ХСН, теста с 6-минутной ходьбой, качества жизни (MLHFQ), показателей суточного мониторирования артериального давления и холтеровского мониторирования электрокардиограммы, эхокардиографии, функции внешнего дыхания, агрегации тромбоцитов и вязкости крови.

**Результаты и заключение.** Применение каптоприла в составе терапии привело к улучшению течения заболевания, достоверно увеличилась толерантность к физической нагрузке. Уменьшилось количество и продолжительность эпизодов ишемии на 24 и 19% соответственно ( $p < 0,05$ ). Отмечено улучшение показателей внутрисердечной и периферической гемодинамики. Так, фракция выброса левого желудочка увеличилась на 19%, давление в легочной артерии снизилось на 17%, улучшились показатели функции внешнего дыхания, агрегации тромбоцитов и реологии крови.

**Ключевые слова:** ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, каптоприл, карведилол, титропиум бромид, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, кардиопульмональная патология.

**Для цитирования:** Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Терещенко О.И. Эффективность применения каптоприла при терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и кардиопульмональной патологией. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 41–46. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.10.41-46

## Original research

### Captopril effectiveness in treatment of patients with congestive heart failure and cardiopulmonary pathology

V.V.Evdokimov, A.G.Evdokimova<sup>✉</sup>, E.V.Kovalenko, O.I.Tereshchenko

A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

<sup>✉</sup>Aevdokimova@rambler.ru

#### Abstract

The article covers the importance of cardiopulmonary pathology and congestive heart failure (CHF) comorbidity. Results of author's study of captopril effectiveness in complex therapy are presented.

**Objective:** to study clinical effectiveness of captopril use in complex therapy of patients with CHF and cardiopulmonary pathology.

**Materials and methods.** The study included 44 patients with CHF of II–III functional class (FC) of ischemic genesis comorbid with chronic obstructive pulmonary disease. The patients were divided into 2 groups: group 1 included 34 patients who received captopril, group 2 included 10 patients in whom captopril was not used. The patients' dynamics was assessed with CHF FC, 6 minutes walk test, quality of life (MLHFQ), 24-hour blood pressure monitoring, Holter electrocardiography monitoring, cardiac ultrasound, respiratory function, platelet aggregation, and blood viscosity parameters.

**Results and conclusion.** Captopril use resulted in disease course improvement and statistically significant physical activity tolerance increase. The amount and duration of ischemia episodes decreased by 24 and 19%, respectively ( $p < 0,05$ ). Improvement of cardiac and periphery hemodynamics parameters was observed. Left ventricular ejection fraction increased by 19%, pulmonary artery pressure decreased by 17%, respiratory function, platelet aggregation, and hemorheology parameters improvement was observed.

**Key words:** angiotensin-converting enzyme inhibitor, captopril, carvedilol, tiotropium bromide, congestive heart failure, ischaemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, cardiopulmonary pathology.

**For citation:** Evdokimov V.V., Evdokimova A.G., Kovalenko E.V., Tereshchenko O.I. Captopril effectiveness in treatment of patients with congestive heart failure and cardiopulmonary pathology. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 41–46. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.10.41-46

Патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем имеет огромное медико-социальное значение, определяя высокий уровень заболеваемости, инвалидности и смертности во всем мире. Около 90% всех случаев смерти от сердечно-сосудистой патологии приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) и мозговой инсульт, в развитии которых ведущую роль играют атеро-

склероз и артериальная гипертензия (АГ). Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает 4-е место в структуре причин смертности, а к 2020 г. ожидается, что это заболевание будет находиться на 3-м месте среди основных причин смерти [1–3].

Сочетание ИБС и ХОБЛ, особенно у курильщиков, – явление распространенное, и в старших возрастных группах

сочетание дыхательной и коронарной недостаточности превосходит частоту любой другой нозологической констелляции, определяя известные трудности в диагностике, требуя более тщательного обследования и затрудняя выбор адекватной терапии. При этом у больных с ИБС выявляются респираторные нарушения в 30–90% случаев, а прогноз таких больных определяет скорость прогрессирования сердечной и легочной недостаточности [4–6].

ХОБЛ и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) являются двумя взаимоотягощающими заболеваниями и, по данным разных авторов, сочетание их достигает от 35 до 62%, а смертность составляет в этой группе больных около 50% [7–9]. Таким образом, сочетание ХСН и ХОБЛ требует особого внимания, своевременной диагностики и эффективного лечения, улучшающего качество жизни и прогноз. При таком опасном «тандеме» имеет место развитие кардиопульмонального континуума, в котором ХОБЛ играет роль фактора риска, ухудшающего прогноз ХСН. Установлено, что риск прогрессирования и смерти больных ХОБЛ определяет уровень объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ<sub>1</sub> [6]. С ранних стадий развития ХОБЛ имеет место системное воспаление с повышением уровня С-реактивного белка, фибриногена, лейкоцитов, интерлейкинов (интерлейкин-1 $\beta$ , -6, -8); фактора некроза опухоли  $\alpha$ , молекул межклеточной адгезии (VCAM-1) и прочих, что приводит к эндотелиальной дисфункции с развитием патологических реакций с преобладанием вазоконстрикции вначале на клеточном уровне, затем на полиорганном. Кроме того, активированные нейтрофилы синтезируют избыточное количество свободнорадикальных окислов, которые усиливают дисфункцию эндотелия, поражаются органы-мишени. Таким образом, создаются условия для развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии. При ХОБЛ и ХСН гиперактивизируются ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), симпатoadренальная и парасимпатическая системы, которые также играют важную роль в патогенезе указанных заболеваний [10, 11]. Современная терапия ХСН и ХОБЛ основывается на отечественных и международных рекомендациях, и на сегодняшний день нет прямых доказательств того, что больные ХОБЛ должны лечиться иначе при сопутствующей ХСН [12–15].

Эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) прослеживается на всех этапах развития сердечно-сосудистого континуума, начиная с АГ и до развития ХСН. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали их высокую эффективность при разных сердечно-сосудистых заболеваниях, и результаты этих исследований отражены в отечественных и международных рекомендациях. ИАПФ успешно применяются у больных АГ, стабильной ИБС, при остром инфаркте миокарда, постинфарктном кардиосклерозе, диабетической нефропатии и ХСН.

У больных с ИБС и ХСН эффективность ИАПФ в плане клинического течения, прогноза и качества жизни доказана крупномасштабными исследованиями (CONSENSUS, SOLVD, V-HeFT).

Проблема диагностики и лечения ХСН ишемического генеза и ХОБЛ в отдельности изучена достаточно полно. Однако имеются единичные исследования, посвященные ведению больных с сочетанными формами коронарной, сердечной и дыхательной недостаточности.

Известно, что гипоксия у больных ХОБЛ приводит к активации РААС с системной вазоконстрикцией, увеличением нагрузки на сердце, повышением потребности миокарда в кислороде, ишемией почек, задержкой натрия и воды, развитием отечного синдрома, потенцированием активации альдостерона, симпатoadренальной системы, вазопрессина, эндотелина, токсическим повреждающим действием на кардиомиоциты, стимуляцией реакции генети-

ческого ответа и клеточного роста, ведущих к гипертрофии кардиомиоцитов и гиперплазии фибробластов, активации апоптоза. Таким образом, активация РААС участвует в патогенезе легочных и внелегочных проявлений ХОБЛ, способствует ремоделированию легких, деструкции паренхимы и развитию эмфиземы [10, 11]. Выделяемый ангиотензин II стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов альвеолярными клетками 1-го типа, что еще больше вызывает повреждение легочной ткани и способствует развитию фиброза вокруг бронхиол, разрушение легочного сосудистого рисунка с последующими вентиляционно-перфузионными нарушениями. Все перечисленное способствует прогрессированию системной и легочной гипертензии, вызывая структурно-функциональные изменения сердечной мышцы обоих желудочков, ухудшая течение ХСН [6, 7].

Ряд исследований были посвящены стратификации пациентов по полиморфизму гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Были обнаружены генотипы DD>ID>II. Так, генотип DD встречался у курильщиков с ХОБЛ и в 2 раза повышал риск ее развития. Кроме того, при ХОБЛ генотип DD был связан с развитием легочной гипертензии и повышением легочного сосудистого сопротивления. В рандомизированном двойном перекрестном исследовании были изучены эффекты каптоприла у 36 пациентов с ХОБЛ. Было показано, что у больных, принимавших каптоприл с генотипом ID и II, отмечалось улучшение в показателях давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления на фоне циклических физических упражнений и терапии ИАПФ, что может зависеть от АПФ-генотипа [16].

Исходя из этого, патогенетически оправданно применение ИАПФ в терапии больных с сочетанной кардиопульмональной патологией.

Мы оценили эффективность включения каптоприла (Капотен, АО «Акрихин») – липофильного ИАПФ в комплексную терапию ХСН у больных с ИБС в сочетании с ХОБЛ. Каптоприл обладает класс-эффектами ИАПФ. В отличие от большинства ИАПФ, каптоприл имеет дополнительный механизм антиоксидантной защиты за счет наличия в химической структуре препарата сульфгидрильной группы. Препарат способствует торможению перекисного окисления липидов, увеличению оксида азота и содержанию магния внутри клетки, что способствует выраженному кардиопротективному, вазопротективному и антиишемическому эффектам, препятствует развитию толерантности к нитратам, оказывает нефропротективное действие. Благодаря увеличению продукции простагландина E<sub>2</sub>, улучшению связывания инсулина с рецепторами каптоприл положительно влияет на углеводный обмен, уменьшая инсулинорезистентность. Непродолжительный эффект (период полувыведения в плазме крови составляет 2–3 ч) каптоприла обеспечивает его высокую безопасность на этапах титрования доз у больных с ХСН.

При ХСН каптоприл одним из первых показал свою эффективность у больных с дисфункцией левого желудочка – ЛЖ (фракция выброса – ФВ $\leq$ 40%) после перенесенного инфаркта миокарда. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) каптоприл повышал выживаемость, снижал частоту осложнений и смерти от них [17]. Применение каптоприла способствовало достоверному уменьшению смертельных и несмертельных осложнений на 21%, смертности от прогрессирующей ХСН – на 36%, риска развития повторного инфаркта миокарда – на 25%, частоты развития тяжелой ХСН – на 37% и частоты декомпенсаций, потребовавших госпитализации, – на 22%. Полученные результаты исследований, которые подтвердились и в исследовании ELIT II [18], позволили оставить ИАПФ на стартовой позиции при лечении больных с ХСН, связанной с

систолической дисфункций ЛЖ, с возможным переходом на блокаторы рецепторов ангиотензина.

Каптоприл более 40 лет существует на фармацевтическом рынке и до настоящего времени не потерял своей актуальности. Поэтому представляется интересным применение каптоприла в терапии больных с ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ.

**Цель исследования** – изучение клинической эффективности применения каптоприла в составе комбинированной терапии ( $\beta$ -адреноблокатор, М-холинолитик тиотропиум бромид; диуретики, сердечные гликозиды и нитрат, ингаляционные глюкокортикостероиды – ИГКС в стабильно низких дозах по потребности), его влияния на качество жизни, показатели ишемии миокарда, внутрисердечной гемодинамики, ремоделирования сердца, тромбоцитарный гемостаз, реологические свойства крови и липидный спектр у больных с ХСН II–III функционального класса (ФК) на фоне ИБС в сочетании с ХОБЛ.

### Материалы и методы

В исследовании принимали участие 44 больных (34 мужчин и 10 женщин) в возрасте 45–75 лет (средний возраст  $64,1 \pm 2,7$  года) с ХСН II–III ФК по NYHA, на фоне постинфарктного кардиосклероза с ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$  и ХОБЛ II–III стадии (GOLD, 2013 г.) с дыхательной недостаточностью I–II степени. Легочный процесс был вне обострения.

Критерии исключения: в исследовании не включались больные, имевшие ХСН IV ФК, острый инфаркт миокарда в течение 6 мес, предшествующих включению в исследование, пороки сердца (врожденные и приобретенные), дилатационную и гипертрофическую кардиомиопатию, артериальную гипотонию с систолическим артериальным давлением менее 90 мм рт. ст., обострение ХОБЛ, бронхиальную астму.

Пациенты поступали в стационар ГБУЗ ГКБ №52 для подбора адекватной терапии и включались в исследование после добровольного подписания информированного согласия. Исследование было простым открытым контролируемым и предварительно было одобрено локальным этическим комитетом больницы.

Исследование проводилось в несколько этапов. На первом этапе, в условиях стационара, достигались стабилизация клинического состояния больного, положительный диурез, не возобновлялись приступы кардиальной астмы и возникала возможность эффективной терапии *per os*. На этом этапе методом случайной выборки пациенты распределялись в 2 группы.

Первую группу составили 34 пациента, 25 мужчин и 9 женщин, в возрасте  $63,1 \pm 4,6$  года, из них 21 (62%) – курильщики. Больные I-й группы получали каптоприл (Капотен, АО «Акрихин») в дополнение к комплексной терапии. Подбор дозы препарата проводился методом титрования с начальной дозы 6,25 мг, под контролем клинического состояния пациента, артериального давления и суточного диуреза. Клинически эффективная средняя доза после титрования составила  $35,8 \pm 5,1$  мг/сут.

Карведилол (Акридилол, АО «Акрихин») титровался медленно с этапами титрования через 2 нед, начиная с  $3,25$  мг/сут, до клинически эффективной, средняя доза составила  $24,2 \pm 2,4$  мг/сут. Сердечные гликозиды назначались 15 (44%) больным с тахисистолической формой мерцательной аритмии. ИГКС получали 8 больных.

Стенокардия II–III ФК была определена у 9 (26%) больных.

Вторая группа (контрольная) – 10 человек, средний возраст  $64,3 \pm 3,1$  года, 9 мужчин и 1 женщина, из них 7 были курильщиками, которым назначалась стандартная терапия ИБС и ХОБЛ без добавления каптоприла (из-за непереносимости ИАПФ). Карведилол к концу периода титрования больные получали в средней дозе  $22,5 \pm 2,5$  мг/сут. Дигоксин получали 5 (50%) больных с тахисистолической формой мерцательной аритмии. Стенокардию II–III ФК имели 4 (40%) человек. ИГКС получали 3 (30%) больных. Период наблюдения составлял 6 мес.

Базисную терапию ХОБЛ проводили всем пациентам путем назначения тиотропиума бромида (Спирива, «Берингер Ингельхайм») в дозе 18 мкг/сут ингаляционно, эффективность и безопасность которого

Показатель	1-я группа (n=34)		2-я группа (n=10)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
ФК ХСН (NYHA)	2,6±0,2	1,9±0,1*	2,4±0,1	2,2±0,1
Качество жизни (MLHFQ), баллы	55±5,2	32±6,4**	53±6,0	50±5,8
Тест 6-минутной ходьбы, м	300±30	395±25*	325±25	375±25

Здесь и далее в табл. 2, 3: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  – достоверность изменений относительно исходных значений.

Показатель	1-я группа (n=34)		2-я группа (n=10)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
ИКДО, мл/м <sup>2</sup>	121,5±10,4	103,4±6,7*	123,8±12,4	117,4±10,3
ИКСО, мл/м <sup>2</sup>	83,0±8,5	68,6±5,3*	86,4±9,3	77,8±9,1
ФВ, %	35,5±0,7	42,4±3,2*	32,8±4,3	35,4±4,0
ПЖ, мм	3,01±0,02	2,8±0,05*	3,1±0,08	3,0±0,06
ИММ, г/м <sup>2</sup>	134,8±8,6	115,9±6,7*	136,3±10,1	129,7±9,4
СДЛА, мм рт. ст.	22,2±0,8	18,5±1,0**	21,0±0,5	19,8±0,7
ОПСС, динхс/см <sup>5</sup>	1371,9±69,8	1221,1±65,2*	1348,1±89,3	1301,5±87,2

**Примечание.** ИКДО – индекс конечного диастолического объема; ИКСО – индекс конечного систолического объема; СДЛА – сердечное давление в легочной артерии.

доказана в глобальном, продолжительном 4-летнем исследовании UPLIFT ((Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium). Согласно рекомендациям ОССН (2016 г.) и GOLD (2017 г.) назначение пролонгированных антихолинергических препаратов имеет преимущества у больных ХОБЛ в сочетании с ХСН.

Больные обеих групп исходно по основным характеристикам не отличались, что позволило сравнивать их в дальнейшем.

Клиническая эффективность разных схем терапии изучалась на основании динамики ФК ХСН. Толерантность к физической нагрузке определялась в пробе с 6-минутной ходьбой. Качество жизни пациентов оценивалось с помощью опросника Миннесотского университета (MLHFQ). Исследование параметров центральной гемодинамики, ремоделирования ЛЖ осуществлялось на аппарате VOLUSON 730 Expert (General Electric, США), с использованием двухмерной (В-режим), одномерной (М-режим) эхокардиографии и доплерографии. Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась на спирометре открытого типа Spiro USB, работающем с компьютерной программой Spida 5.

Для оценки эпизодов ишемии миокарда проводилось суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) на портативном регистраторе ЭКГ и артериального давления (осциллометрическим методом) CardioTens (Meditech, Венгрия). Тромбоцитарный гемостаз изучался по методу Борна в модификации В.Г.Лычева. Реологические свойства крови и плазмы определялись на вискозиметре ротационного типа АКР-2. Показатели липидного спектра крови определяли ферментативным методом. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 5.1 (StatSoft, США). Описание изучаемых параметров в группах производилось путем расчета средних значений и стандартной ошибки. Парные групповые сравнения проводились непараметрическим методом Манна–Уитни и параметрическими методами с использованием t-критерия для относительных величин. За величину значимости различий принято  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Каптоприл хорошо переносился больными. Отказов от приема препарата не было. За время наблюдения в обеих группах отмечалось улучшение клинического течения за-

болевания, качества жизни, увеличение толерантности к физической нагрузке, уменьшение ФК ХСН, однако положительная динамика показателей была более выраженной в 1-й группе на фоне сочетанного применения каптоприла и карведилола и носила достоверный характер (табл. 1).

К концу наблюдения на фоне приема каптоприла и карведилола достоверно уменьшились систолическое и диастолическое артериальное давление на 9,5 и 8,2% соответственно, при этом средние показатели не выходили за пределы нормальных значений, что важно у больных с ХСН, склонных к гипотонии.

По данным суточного мониторирования ЭКГ эпизоды ишемии миокарда исходно зарегистрированы у 24 (71%) больных. К завершению наблюдения на фоне приема каптоприла и  $\beta_{1,2}$ ,  $\alpha_1$ -адреноблокатора (карведилола) отмечалось достоверное уменьшение количества и продолжительности эпизодов ишемии миокарда на 24 и 19% соответственно. В контрольной группе динамика указанных показателей составила 18% и 16%. Полученные результаты подтверждают антиишемический эффект проводимой терапии, связанный с эффектами каптоприла: вазопротективными свойствами за счет уменьшения гиперплазии и пролиферации гладкомышечных клеток, улучшения функции эндотелия в результате снижения ангиотензина II, альдостерона, вазопрессина и повышения брадикинина, простагландинов и предсердно-натрийуретического фактора. Дополнительный вклад внес неселективный карведилол с  $\alpha_1$ -блокирующей активностью, обладающий антиишемическими, вазодилатирующими и антипролиферативными эффектами.

По результатам эхокардиографии у больных с ИБС в сочетании с ХОБЛ наблюдаются выраженные процессы дезадаптивного ремоделирования обоих желудочков, снижение сократительной функции миокарда ЛЖ. При прогрессировании ХСН у больных с кардиопульмональной патологией еще больше нарастает нагрузка на сердце, обусловленная повышением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), сопротивления легочных и коронарных сосудов, что приводит к дальнейшей гипертрофии миокарда [19]. Прогрессирующая альвеолярная гипоксия выступает как самостоятельный фактор формирования легочной гипертензии.

К концу периода наблюдения в 1-й группе терапия каптоприлом и карведилолом способствовала уменьшению

Таблица 3. Динамика показателей ФВД на фоне терапии (M±sd)

Показатель (%)	1-я группа (n=34)		2-я группа (n=10)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
ФЖЕЛ	64,4±4,2	69,3±3,9	63,3±3,9	70,1±4,0*
МОС 25	63,2±3,0	72,5±3,0*	65,1±3,2	72,1±4,0
МОС 50	53,8±3,0	61,8±2,7*	51,6±2,0	60,2±2,5*
МОС 75	39,5±2,5	64,9±2,4*	42,8±2,3	65,2±2,0*
ОФВ <sub>1</sub>	48,4±2,8	55,6±2,0*	47,8±1,5	54,7±1,8*
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	72,9±3,4	80,2±3,1*	74,0±3,5	80,1±2,9

Примечание. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; МОС – максимальные объемные скорости экспираторного потока.

размеров ЛЖ и правого желудочка (ПЖ), индекса массы миокарда (ИММ), улучшению систолической функции ЛЖ. Отмечалось увеличение ФВ ЛЖ в среднем на 20,1%, по сравнению с контролем (12,5%); уменьшение степени легочной гипертензии в группе каптоприла составило 16,7%, а в контрольной группе – 5,7%, что свидетельствует о способности каптоприла влиять на структурно-функциональное состояние сердца (табл. 2).

Таким образом, каптоприл с карведилолом оказывают более выраженное положительное влияние на центральную и периферическую гемодинамику, уменьшая пред- и постнагрузку, снижают давление в артериях большого и малого кругов кровообращения по сравнению со 2-й группой больных, не принимавших ИАПФ.

В группах больных с ИБС в сочетании с ХОБЛ были резко снижены максимальные объемные скорости выдоха, что свидетельствует об обструкции как центральных, так и периферических дыхательных путей. Кроме того, отмечалось снижение жизненной емкости легких, что может быть обусловлено рестриктивными процессами в легких.

При оценке динамики показателей ФВД в обеих группах под влиянием терапии наблюдалось их улучшение, однако в 1-й группе отмечалась более выраженная положительная динамика основных параметров ФВД, так, прирост ОФВ<sub>1</sub> составил 14,8%, а во 2-й группе – 12,6% (табл. 3).

Положительная динамика показателей ФВД по данным спирометрии на фоне приема ИАПФ и карведилола с вазодилатирующим эффектом, пролонгированного бронходилататора – тиотропиума бромида, по-видимому, обусловлена коррекцией бронхообструктивного синдрома и снижением давления в легочной артерии, что приводит к улучшению капиллярно-альвеолярных взаимоотношений и повышению эластичности бронхолегочной ткани. Следует отметить, что в течение 1-го месяца применения карведилола в обеих группах отмечалось незначительное ухудшение показателей ФВД, исчезнувшее в процессе дальнейшего лечения.

Через 6 мес комплексной терапии в 1-й группе отмечено достоверное снижение исходно повышенной спонтанной и индуцированной агрегационной активности тромбоцитов на 25,8 и 18,0% соответственно. Во 2-й группе изменения указанных показателей не достигли статистической значимости.

Вязкость крови на больших и средних скоростях сдвига (200 и 100 об/с), характеризующая состояние в артериях крупного и среднего калибра, изначально умеренно повышенная, в 1-й группе уменьшалась на 8,3 и 8,2% соответственно. Во 2-й группе отмечалось менее выраженное уменьшение этих показателей – на 4,9 и 5,1% соответственно. На скорости сдвига 20 об/с, характеризующей состояние микроциркуляторного русла, исходно в обеих группах отмечалось существенное увеличение вязкости крови. После 6 мес лечения в 1-й группе произошло более выраженное уменьшение этого показателя (23%). Одновременно наблюдалось улучшение исходно нарушенных показателей агрегации эритроцитов на 9,3%. Увеличилась деформируемость эритроцитов на 4,0%, что, по-видимому, свя-

зано с улучшением вязкоэластических свойств мембран клеток. Однако в целом показатели вязкости крови не достигли нормальных величин ни на одной из скоростей сдвига.

Изменения агрегационной активности тромбоцитов и реологических свойств крови, по-видимому, можно объяснить как улучшением показателей центральной гемодинамики, так и антиагрегационными эффектами карведилола [19] и каптоприла, который связан с угнетением активности циклооксигеназы тромбоцитов и способностью тормозить деградацию брадикинина.

К окончанию периода наблюдения ни в одной из групп не выявлено значимых изменений липидного профиля. Однако в 1-й группе наблюдалась благоприятная тенденция в виде снижения общего холестерина (ОХС) на 6,7%, триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 3,6, 2,5 и 6,7% соответственно, повысилась содержание липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 8,1%. Во 2-й группе отмечалась тенденция к негативным изменениям показателей липидов крови. Уровень ОХС, ЛПНП и ЛПОНП повысился на 4,2, 3,1% и 2,4% соответственно, ЛПВП и триглицериды остались без изменений. Таким образом, отсутствие негативных изменений липидного спектра у больных с ИБС с исходным нарушением липидного обмена и получающих постоянную терапию диуретиками мы сочли проявлением благоприятного влияния каптоприла.

## Заключение

Включение ИАПФ каптоприла (Капотен, АО «Акрихин») в состав комплексной терапии ХСН на фоне ИБС и ХОБЛ повышает эффективность лечения, улучшая клиническое состояние больных, их качество жизни, повышая толерантность к физической нагрузке, уменьшает количество и продолжительность эпизодов ишемии миокарда, способствует улучшению показателей центральной и периферической гемодинамики, параметров структурно-функционального состояния сердца, уменьшает выраженность легочной гипертензии, улучшает показатели ФВД, тромбоцитарного звена гемостаза и реологических свойств крови.

## Литература/References

1. Карпов Р.С., Дудко В.А., Кляшев С.М. Сердце-легкие. Томск: STT, 2004. / Karpov R.S., Dudko V.A., Klyashev S.M. Serdce-legkie. Tomsk: STT, 2004. [in Russian]
2. Чучалин А.Г. Руководство по респираторной медицине. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. / Chuchalin A.G. Rukovodstvo po respiratornoj medicine. T. 2. M.: GEOTAR-Media, 2007. [in Russian]
3. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011).
4. O'Kelly N, Robertson W, Smith J et al. Short-term outcomes in heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the community. World J Cardiol 2012; 4 (3): 66–71.
5. Selvaraj GL, Gurm HS, Gupta R et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2005; 96: 756–9.
6. Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных ХОБЛ: место кардиоваскулярной патологии. Пац. фармакотерапия в кардиологии. 2009; 4: 9–16. / Karoli N.A.,

- Rebrov A.P. Komorbidnost u bolnyh HOBL: mesto kardiovaskulyarnoj patologii. Rac. farmakoterapiya v kardiologii. 2009; 4: 9–16 [in Russian]
7. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. Chest 2002; 121: 127–30.
  8. Григорьев Н.Ю., Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г. Место хронической обструктивной болезни легких в развитии сердечно-сосудистого континуума. Сердце. 2012; 2 (64): 120–2. / Grigorev N.Yu., Kuznetsov A.N., Sharabrin E.G. Mesto hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih v razvitii serdechno-sosudistogo kontinuumu. Serdce. 2012; 2 (64): 120–2. [in Russian]
  9. Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Федорова Т.В., Теблов К.И. Особенности лечения больных с кардиопульмональной патологией. Мед. алфавит. 2016; 2 (16): 46–50. / Evdokimov V.V., Evdokimova A.G., Fedorova T.V., Tebloev K.I. Osobennosti lecheniya bolnyh s kardiopulmonalnoy patologiej. Med. alfavit. 2016; 2 (16): 46–50. [in Russian]
  10. Чучалин А.Г., Айсанов А.З. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность. Под ред. Г.П.Арутюнова. М., 2017. / Chuchalin A.G., Aj-sanov A.Z. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezni legkih i serdechno-sosudistaya komorbidnost. Pod red. G.P.Arutyunova. M., 2017. [in Russian]
  11. Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В. и др. Применение карведилола в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца с хронической обструктивной болезнью легких. Сердечная недостаточность. 2010; 2 (58): 89–91. / Evdokimov V.V., Evdokimova A.G., Kovalenko E.V. i dr. Primenenie karvedilola v kompleksnoj terapii hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti u bolnyh ishemicheskoy boleznyu serdca s hronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkih. Serdechnaya nedostatochnost. 2010; 2 (58): 89–91. [in Russian]
  12. Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 54–61. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.1.54-61 / Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbid cardiovascular disease: in the context of guidelines. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 54–61. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.1.54-61 [in Russian]
  13. Авдеев С.Н., Айсанов З.П., Белевский А.С. Клинические рекомендации Российского респираторного общества: алгоритм ведения больных ХОБЛ. Терапия. 2017; 4 (14): 102–6. / Avdeev S.N., Ajsanov Z.P., Belevskij A.S. Klinicheskie rekomendacii Rossijskogo respiratornogo obshhestva: algoritm vedeniya bolnyh HOBL. Terapiya. 2017; 4 (14): 102–6. [in Russian]
  14. GOLD 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2017.
  15. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Сердечная недостаточность. 2017; 18 (1): 3–40. / Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. i dr. Klinicheskie rekomendacii. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost (HSN). Serdechnaya nedostatochnost. 2017; 18 (1): 3–40 [in Russian].
  16. Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J. Effects of captopril administration on pulmonary haemodynamics and tissue oxygenation during exercise in ACE gene subtypes in patients with COPD: a preliminary study. Torax 2003; 58: 629–31.
  17. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med 1992; 327: 669–77.
  18. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000; 355: 1582–7.
  19. Евдокимов В.В., Коваленко Е.В., Евдокимова А.Г. и др. Особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы и их коррекция у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с кардиопульмональной патологией. CardioСоматика. 2018; 9 (1): 32–39. DOI: 10.26442/2221-7185\_2018.1.32-39 / Evdokimov V.V., Kovalenko E.V., Evdokimova A.G. et al. Features of structural and functional changes in the cardiovascular system and their correction in patients with chronic heart failure in combination with cardiopulmonary pathology. Cardiosomatics. 2018; 9 (1): 32–39. DOI: 10.26442/2221-7185\_2018.1.32-39 [in Russian].
  20. Campo G, Pavaasini R, Malagu M et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. Cardiovasc Drug Ther 2015; 29 (2): 147–57.
  21. Bonten T. Effect of b-blockers on platelet aggregation: a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2014; 78 (5): 940–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

**Евдокимов Владимир Вячеславович** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

**Евдокимова Анна Григорьевна** – проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», заслуженный врач России. E-mail: Aevdokimova@rambler.ru

**Коваленко Елена Викторовна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

**Тереженко Ольга Игоревна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»