

## СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ У ХВОРИХ ХРОНІЧНИМ ЛЕГЕНЕВИМ СЕРЦЕМ І ЇЇ ТЕРАПІЯ

Погорєлов В.М., Брек В.В., Денисова С.В., Волкова І.В.

Харківський національний медичний університет; Дорожня клінічна лікарня станції Харків

**Вступ.** З сучасних позицій в основі розвитку хронічного легеневого серця (ХЛС) є затримування надлишкової кількості рідини у малому колі кровообігу (МКК), яка погіршує газообмін. Наростаюча гіперкапнія знижує периферичний судинний опір, що приводить до венозного застою й переміщенню рідини із судинного русла в тканині. Зниження ефективної циркуляції крові стимулює продукцію реніну й підвищує секрецію вазопресина, що сприяє порушенням у мікроциркуляторному руслі, підвищенню систолического тиску у легеневій артерії (СТЛА) та розвитку мікротромбозу у МКК. Включення у терапію хворих ХЛС пентоксифіліну супроводжувалось викидом оксиду азота, вазодилатацією судин МКК, зниженням СТЛА та покращенням вентиляційної функції легень хворих на ХЛС [1]. За останнє десятиріччя були показані і інші фармакологічні та терапевтичні властивості пентоксифіліну. Тобто він інгібує прозапальні цитокіни, такі як фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкін -  $1\beta$  (ІЛ- $1\beta$ ), інтерферон -  $\gamma$  у хворих з хронічною серцевою недостатністю III-IV ФК (ХСН III-IV ФК). Все це підтверджує, що пентоксифілін пригнічує імунозапальну активність, тобто затримує ФНП-індукований шлях апоптичної загибелі клітин міокарду [2, 3, 4]. На цей час у хворих з серцевою недостатністю (СН) на тлі ХЛС профіль цитокінів не досліджувався.

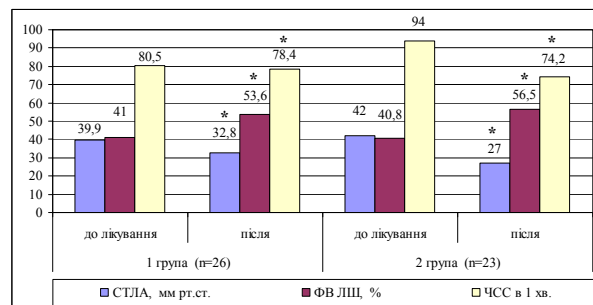
У хворих ХЛС з серцевою недостатністю (СН) поряд з іншими лікарськими засобами застосовують діуретики [5, 6]. Відома антинабрякова дія торасеміда. Торасеміду характерні властивості тіазидоподібних і калійзберігаючих діуретичних засобів. Все це дає можливість використовувати його при нирковій та серцевій недостатності [7, 8, 11]. Біодоступність його у 2 рази вище ніж у фуросеміда і досягає 80-90 % при застійній СН. Період напіввиведення досягає до 5 годин, що забезпечує йому довготривалу дію. Препарат на 80 % метаболізується у печінці, тобто ниркова та СН не впливають на його фармакодинаміку. Отриманий антиальдостероновий ефект торасеміда в експерименті і в клініці відображає його мінімальний вплив на екскрецію калію. У порівнянні з фуросемідом, він має велику вазодилататорну дію, аналогічну тіазидоподібним діуретикам, що дозволяє використовувати його при лікуванні артеріальної гіпертензії [8, 9]. Додатковий вазодилататорний ефект пов'язаний з інгібуванням ангіотензину II (АТ-II) опосередкованою вазоконстрикції і зменшенням чутливості м'язів судин до судинозвужуючої дії іонів кальцію. Крім цього, антиальдостеронова дія торасеміда у порівнянні з фуросемідом дає йому деякі переваги у лікуванні хворих СН [5, 7]. Тому застосування пентоксифіліну і торасеміду з помірною діуретичною дією, на наш погляд, дає можливість отримати позитивний клінічний ефект без ризику розвитку ускладнень при лікуванні СН у хворих ХЛС.

**Метою дослідження** була оцінка гемодинамічної та терапевтичної дії пентоксифіліну і його комбінації з торасемідом у хворих СН на тлі ХЛС.

**Матеріали та методи дослідження.** У терапевтичному відділенні ДКЛ ст. Харків в 2010-2012 рр. під спостереженням перебували 49 хворих з СН III ФК на тлі ХЛС. Середній вік хворих склав  $59 \pm 5$  років. Всі хворі одержували загально прийняті та метаболічні лікарські засоби [1, 2, 3, 10]. Хворим I групи (26 чоловік) у комплексну терапію додатково включали 2% пентоксифілін, який вводили на 250-500 мл 0,9 % розчину натрія хлориду в/в крапельно у дозі 5-10 мл на добу (група порівняння), хворим 2 групи (23 чоловік) - пентоксифілін + торасемід 10-20 мг на добу. Обидві групи хворих з СН на тлі ХЛС були порівняні за статтю, віком, клініко-функціональною формою захворювання. Відзначалася клініко-лабораторна ідентичність хворих.

Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки оцінювали за допомогою ЕхоКГ, систолічний тиск у легеневій артерії (СТЛА) - за допомогою доплерЕхоКГ. Функцію зовнішнього дихання вивчали методом спірографії. Стан газового складу крові оцінювали за показниками  $pCO_2$  і  $pO_2$  в артеріальній крові. Рівень ендотеліна-1 і циклічних нуклеотидів, вміст та зміни прозапальних та протизапальних цитокінів визначали імуноферментним методом.

**Отримані результати та їх обговорення.** На тлі проведеної терапії із включенням пентоксифіліну та його комбінації з торасемідом у хворих I та 2-ої групи спостереження відзначалося значне поліпшення загального стану хворих: зменшувались задишка, слабкість, нездужання, а також зменшувалася в розмірі печінка та зникали набряки нижніх кінцівок. Зменшились кашель та відходження мокротиння та частота виникнення ангінального синдрому, що супроводжувалося збільшенням порога перенесення фізичного навантаження без помітного для хворого приросту ЧСС. Показники гемодинаміки у хворих з СН на тлі ХЛС представлені на рис. 1.

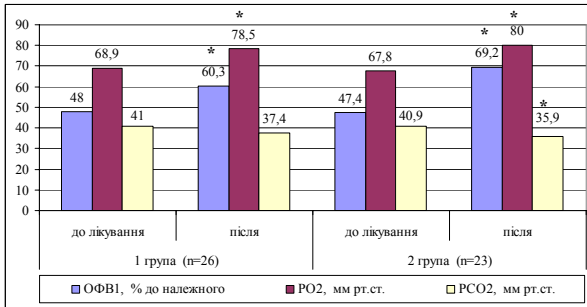


**Рис. 1.** Показники гемодинаміки у хворих з СН на тлі ХЛС під впливом пентоксифіліну і пентоксифіліну з торасемідом.

**Примітка.** Відмінності достовірні: \* -  $P < 0,05$ .

Після лікування пентоксифіліном та його комбінації з торасемідом відмічалось достовірне зменшення СТЛА, ЧСС та збільшення фракції викиду. Такі показники дозволяють припустити, що ці лікарські засоби знімають пресорні ефекти, викликані АП, і надають опосередковану дію на місцеві тканинні рецептори судин. Все це свідчить про кардіопротекторну направленість цих ліків.

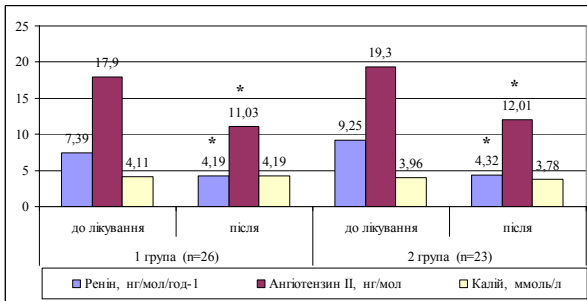
Показники кардіогемодинаміки на тлі терапії пентоксифіліном та його комбінації з торасемідом супроводжувалися поліпшенням об'єму форсованого видиху за 1 сек. (ОФВ1) і газового складу крові, що представлено на рис. 2.



**Рис. 2.** Показники ОФВ1 і газового складу крові у хворих з СН на тлі ХЛС під впливом пентоксифіліну і його комбінації з торасемідом.

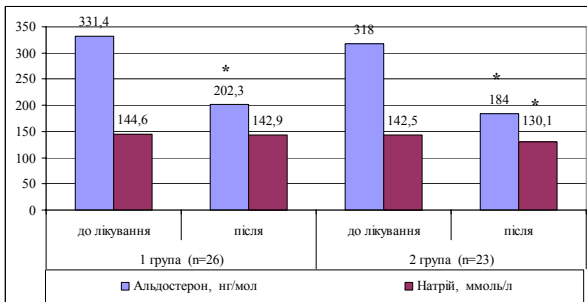
**Примітка.** Відмінності достовірні: \* -  $P < 0,05$ .

Показники ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і зміст електролітів натрію й калію в плазмі крові на тлі терапії пентоксифіліна та його комбінації з торасемідом представлені на рис. 3, 4.



**Рис. 3.** Показники РААС і зміст калію в плазмі крові під впливом пентоксифіліну і його комбінації з торасемідом.

**Примітка.** \* -  $p < 0,05$  - відмінності достовірні в порівнянні з даними до лікування.



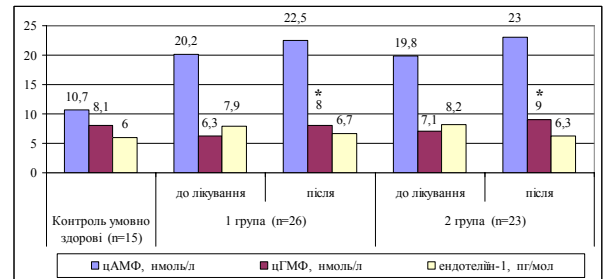
**Рис. 4.** Показники РААС і зміст натрію в плазмі крові під впливом пентоксифіліну і його комбінації з торасемідом.

**Примітка.** \* -  $p < 0,05$  - відмінності достовірні в порівнянні з даними до лікування.

Зміни показників РААС і вміст іонів натрію і калію в сироватці крові під впливом терапії пентоксифіліна і його комбінації з торасемідом, свідчать, що свої ефекти ці препарати реалізують через вплив на РААС, де депресорна роль АП є головною, що підтверджує зниження рівня АП як у 1, так і у 2-й групі спостереження. Зміни вмісту іонів калію у 1 і у 2-й групі були незначними і не мали негативних клінічних ознак. В той час як достовірне зниження іонів натрію у 2-й групі супроводжувалось позитивною динамікою клінічних проявів захворювання.

Стан компенсації СН на тлі ХЛС супроводжувався збільшенням об'єму виділення сечі без помітного збільшення частоти сечовиділення і зникненням периферичних набряків.

Поліпшення клініко-функціональних проявів СН на тлі ХЛС супроводжувалося змінами стану циклічних нуклеотидів та ендотеліна-1, що представлено на рис. 5.

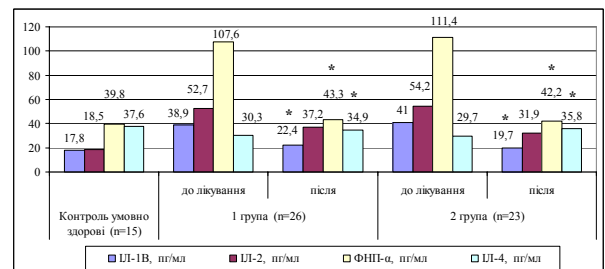


**Рис. 5.** Зміна стану циклічних нуклеотидів і ендотеліна-1 у сироватці крові хворих з СН на тлі ХЛС під впливом пентоксифіліна з торасемідом.

**Примітка.** \* -  $P < 0,05$  розходження достовірні в порівнянні з вихідним рівнем.

Таким чином, підвищення рівню цГМФ у 1 та у 2-й групі спостереження опосередковано підтверджують про активність оксиду азота, який визиває судинну релаксацію, відповідь якої є зниження рівню СТЛА, представленого на рис. 1.

Показники рівня цитокінів у хворих СН на тлі ХЛС та їх зміни в період лікування пентоксифіліном та його комбінації з торасемідом представлені на рис. 6.



**Рис. 6.** Зміни профілю цитокінів у сироватці крові хворих з СН на тлі ХЛС під впливом пентоксифіліна та його комбінації з торасемідом.

**Примітка.** \* -  $P < 0,05$  розходження достовірні в порівнянні з вихідним рівнем.

У сироватці крові хворих з СН на тлі ХЛС було виявлено дисбаланс цитокінів, тобто підвищення вмісту прозапальних ІЛ-1β, ІЛ-2, ФНП-α та відносної недостатності ІЛ-4. В 1 і 2-й групі після ліку-

вання мав місце достовірний зворотній напрямок цих показників. Це свідчить, що пентоксифілін та його комбінація з торасемідом пригнічує імунозапальну активність у хворих СН на тлі ХЛС.

Таким чином, наведені на рисунках цифрові дані свідчать на користь того, що пентоксифілін та його комбінація з торасемідом свій вплив реалізують через механізми депресії АП, циклічних нуклеотидів, ендотеліна та протизапальної дії. Ця терапія є метаболічно нейтральною.

#### Висновки:

1. Застосування пентоксифіліна та його комбінації з торасемідом у терапії хворих СН на тлі ХЛС супроводжувалося поліпшенням показників гемо-

динаміки, вентиляційної функції та зниженням клініко-функціональних проявів цього захворювання.

2. Терапія хворих СН на тлі ХЛС пентоксифіліном та його комбінації з торасемідом не супроводжувалася ознаками порушення іонного обміну натрію й калію, що дає можливість доповнювати терапію хворих СН на тлі ХЛС цими лікарськими засобами.

3. Зазначені позитивні клініко-функціональні та гуморальні зміни позитивно характеризують застосування пентоксифіліну та його комбінації з торасемідом у хворих СН на тлі ХЛС як засіб протизапальної та кардіопротекторної дії.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. **Погорелов В.Н.** Патогенетическая терапия больных с хроническим лёгочным сердцем / В.Н. Погорелов, М.П. Кириченко, В.В. Брек // Медицина сегодня и завтра.-2001.-№1.-С.35-38
2. **Sliwa K.** Randomised investigation of effects of pentoxifylline of left ventricular performanse in in-dopathic dilated cardiomyopathy / K. Sliwa, D. Skudicky, G. Candy [et al.] // Lancet.-1998.-Vol.351.-P.1091-1093.
3. **Behrmann P.** Pentoxifylline in ischemic, hypertensive and idiopathic dilated cardiomyopathy: effects of left ventricular function inflammatory cytokines and symptoms / P. Behrmann, U.M. Hengst, B.M. Richarz [et al.] // Eur. J. Heart Fail.-2004.-Vol.6.-P.195-201.
4. **Ковалёва О.Н.** Коррекция цитокиновой агрессии при сердечной недостаточности: теоретические предпосылки и практические реалии / О.Н. Ковалёва // Серцева недостатність. – 2011. - №2. – С.93-100.
5. **Воронков Л.Г.** Хроническая сердечная недостаточность и хроническое обструктивное заболевание лёгких / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2010. - №1. – С.12-19.
6. **Денисова С.В.** Хронічне легеневе серце і терапія набрякового синдрому / С.В. Денисова, І.О. Ярошенко, В.М. Погорелов [та інш.] // Медицина транспорту України.-2009.-№2(30).-С.43-46.
7. **Приходько В.Ю.** Диуретики в терапевтической практике: место торасемида / В.Ю. Приходько // Серцева недостатність. – 2011. - №2. – С.133-137.
8. **Радченко Г.Д.** Досвід застосування торасеміду у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та зниженою функцією нирок / Г.Д. Радченко, С.М. Кушнір, Ю.М. Сіренко [та інш.] // Артериальная гипертензия. – 2010. - №5(13). – С.13-19.
9. **Коваль С.М.** Особливості клінічного перебігу та диференційовані підходи до лікування артеріальної гіпертензії у хворих із супутними захворюваннями внутрішніх органів / С.М. Коваль, І.О. Снігурська, Л.В. Масляєва [та інш.] // Артериальная гипертензия. – 2010. - № 6 (14). – С.74-82.
10. **Беловол А.Н.** Сердечная недостаточность: диагностика и мониторинг в процессе терапии / А.Н. Беловол, И.И. Князькова // Серцева недостатність. – 2012. - №1. – С.24-39.

**Погорелов В.М., Брек В.В., Денисова С.В., Волкова І.В.** Серцева недостатність у хворих хронічним легеневим серцем і її терапія // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 4. – С. 126-128.

У 49 хворих хронічним легеневим серцем з серцевою недостатністю, які приймали пентоксифілін (група порівняння) і пентоксифілін з торасемідом, вивчалися показники гемодинаміки, вентиляційної функції, ренін-ангіотензін-альдостеронової системи, а також динаміки циклічного профілю. У групі хворих, приймавших пентоксифілін з торасемідом, були більш виражені позитивні клінічно-лабораторні зміни, спрямовані на відтворення вентиляційної функції та функції міокарду у хворих хронічним легеневим серцем з серцевою недостатністю, ніж у групі порівняння.

**Ключові слова:** хронічне легеневе серце, серцева недостатність, пентоксифілін + торасемід.

**Погорелов В.Н., Брек В.В., Денисова С.В., Волкова І.В.** Сердечная недостаточность у больных хроническим лёгочным сердцем и её терапия // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 4. – С. 126-128.

У 49 больных хроническим легочным сердцем с сердечной недостаточностью, получавших пентоксифилин (группа сравнения) и пентоксифилин с торасемидом, изучались показатели гемодинамики, вентиляционной функции, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также динамика цитокинового профиля. У больных, получавших пентоксифилин с торасемидом, отмечались более выраженные положительные клинико-лабораторные изменения, направленные на восстановление вентиляционной функции и функции миокарда у больных хроническим легочным сердцем с сердечной недостаточностью, чем в группе сравнения.

**Ключевые слова:** хроническое лёгочное сердце, сердечная недостаточность, пентоксифилин + торасемид.

**Pogorelov V.N., Brek V.V., Denisova S.V., Volkova I.V.** Heart failure with chronic pulmonary heart and its therapy // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 4. – С. 126-128.

There were investigated 49 patients suffered from chronic pulmonary heart with heart failure treated by pentoxifylline (comparative group) and pentoxifylline with torasemid. Hemodynamics, ventilative and hemorenal functions, renin-angiotensin and aldosteron rate, hydroelectrolytic exchange and dynamics of cyclic nucleotids of the patients in these groups were investigated. There were discovered that more positive clinical-laboratory dynamics, directing to recovery miocard function was the group treated with pentoxifylline and torasemid than in the comparative one.

**Key words:** chronic pulmonary heart, heart failure, pentoxifylline, pentoxifylline + torasemid.

Надійшла 24.05.2012 р.

Рецензент: проф. Л.М.Іванова