

УДК 616.12-009.72-058.84-073

©В. М. Погорелов, В. В. Брек, С. В. Денисова, І. В. Волкова
Харківський національний медичний університет
Дорожня клінічна лікарня станції Харків

ХРОНІЧНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ І ТЕРАПІЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

ХРОНІЧНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ І ТЕРАПІЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ – У 39 хворих із хронічним легеневим серцем та серцевою недостатністю, які приймали антагоніст рецепторів ангіотензину II телмісартан (група порівняння) і телмісартан з торасемідом, вивчали показники гемодинаміки, вентиляційної функції, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, а також динаміку циклічних нуклеотидів і ендотеліну-1. В основній групі хворих, які приймали телмісартан з торасемідом, були більш виражені позитивні клінічно-лабораторні зміни, спрямовані на відтворення функції міокарда хворих із хронічним легеневим серцем та серцевою недостатністю, ніж у групі порівняння.

ХРОНИЧЕСКОЕ ЛЕГОЧНОЕ СЕРЦЕ И ТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ – В 39 больных хроническим легочным сердцем и сердечной недостаточностью, получавших антагонист рецепторов ангиотензина II телмисартан (группа сравнения) и телмисартан с торасемидом, изучались показатели гемодинамики, вентиляционной функции, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также динамику циклических нуклеотидов и эндотелина-1. В основной группе больных, получавших телмисартан с торасемидом, отмечалась более выраженная положительная клинико-лабораторная динамика, направленная на восстановление функции миокарда у больных хроническим легочным сердцем и сердечной недостаточностью, чем в группе сравнения.

CHRONIC PULMONARY HEART AND THERAPY OF HEART FAILURE – There were investigated 39 patients suffered from chronic pulmonary heart with heart failure treated by angiotensine II receptor antagonists. The first group (comparative) was cured by telmisartan and another one received telmisartan with torasemid. Hemodynamics, ventilative functions, renin-angiotensin and aldosteron rate, hydroelectrolytic exchange and dynamics of cyclic nucleotides of the patients in these groups were investigated. There were discovered that more positive clinical-laboratory dynamics, directing to recovery myocard function was the group treated with telmisartan with torasemid than in the comparative one.

Ключові слова: хронічне легеневе серце, серцева недостатність, телмісартан, телмісартан плюс торасемід.

Ключевые слова: хроническое лёгочное сердце, сердечная недостаточность, телмисартан, телмисартан плюс торасемид.

Key words: chronic pulmonary heart, heart failure, telmisartan, telmisartan + torasemid.

ВСТУП Останнім часом медико-соціальне значення проблеми хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) значно зросло. У світі налічують понад 40 млн випадків цього захворювання. Від 4 до 10 % дорослого населення планети має клінічно виражені стадії ХОЗЛ. В Україні близько 7 % працездатних осіб страждає від цього захворювання [1, 2]. ХОЗЛ характеризується прогресуючою бронхіальною обструкцією, що виникає під впливом несприятливих факторів зовнішнього середовища. Загострення патологічного процесу призводить до змін нормальної добової варіабельності симптомів з формуванням легеневої гіпертензії (ЛГ), наслідком якої є хронічне легеневе серце (ХЛС) та його серцева недостатність (СН). В основі

розвитку ХЛС і СН є затримування надлишкової кількості рідини в малому колі кровообігу (МКК), яка погіршує газообмін. Наростаюча гіперкапнія знижує периферичний судинний опір, що призводить до венозного застою й переміщення рідини із судинного русла в тканині. При цьому зниження ефективної циркуляції крові стимулює продукцію реніну й підвищує секрецію вазопресину, що сприяє затримці іонів натрію і води та зменшенню діурезу. Таким чином, формуються ЛГ та набряковий синдром, як патогенетичні чинники ХЛС [2–6].

У терапії ЛГ та набрякового синдрому хворих із ХЛС використовують антагоністи кальцію, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (АІІ) – телмісартан та діуретики [3, 4, 6–10]. З сучасних лікарських засобів відомо антинабрякова дія торасеміду [7, 8, 11]. Торасемід перш за все це петлевий діуретик, але деякою мірою він має властивості, характерні для тіазидоподібних і калієзберігаючих діуретичних засобів. Все це дає можливість використовувати його при рівних клінічних станах, таких як набряковий синдром різного генезу, серцевій та нирковій недостатності, у комплексній терапії артеріальної гіпертензії (АГ) та інших станах [7, 8, 11]. Біодоступність його у 2 рази вище ніж фуросеміду і досягає 80–90 % при застійній СН. Йому характерні такі фармакологічні властивості, як дозозалежність та відсутність різкого підвищення діурезу. Препарат на 80 % метаболізується у печінці, тобто ниркова та СН не впливають на його фармакодинаміку. Тобто при цих станах він повною мірою зберігає свій діуретичний ефект. Період напіввиведення досягає до 5 год, що забезпечує його довготривалу дію. При гіпоальбумінемії і протеїнемії він меншою мірою зв'язується з альбуміном, а тому його використовують частіше ніж фуросемід. Отриманий антиальдостероновий ефект торасеміду в експерименті й в клініці відображає його мінімальний вплив на екскрецію калію. Все це дає можливість зменшити ризик розвитку гіпокаліємії. Порівняно з фуросемідом, він має велику вазодилатуючу дію. Цей ефект пов'язаний з пригніченням ангіотензин II-опосередкованої вазоконстрикції і зменшенням чутливості гладких м'язів судин до судинозвужувальних дій іонів кальцію. Крім цього, антиальдостеронова дія торасеміду, порівняно з фуросемідом, дає йому деякі переваги у лікуванні хворих на СН, тому застосування цього лікарського засобу з помірною діуретичною дією, на наш погляд, дає можливість отримати позитивний ефект без ризику розвитку ускладнень при лікуванні пацієнтів з СН на тлі ХЛС [7, 8, 11].

Метою роботи стала оптимізація лікування хворих із ХЛС і СН.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У терапевтичному відділенні ДКЛ ст. Харків у 2011–2012 рр. під спосте-

реженням перебували 39 хворих із ХЛС та СН. Середній вік хворих склав (64±3) року. Всі хворі додатково одержували метаболічні та антикоагулянтні лікарські засоби [3, 4]. Хворим першої групи (20 осіб) у комплексну терапію включали телмісартан 80 мг/добу (група порівняння), 19 чоловік – телмісартан плюс торасемід – 10–20 мг/добу (основна група). Обидві групи хворих із ХЛС та СН було порівняно за станом, 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 (ФЗД) вивчали методом спірографії. Стан газового складу крові оцінювали за показниками рСО₂ і рО₂ в артеріальній крові. Рівень ендотеліну-1 і циклічних нуклеотидів визначали імуноферментним методом. Вміст загального холестерину (ХС), тригліцеридів, β-ліпопротеїдів, ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) визначали за А. Н. Климовим (1999).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ На тлі проведеної терапії із включенням телмісартану з торасемідом у хворих основної групи спостереження, порівняно із хворими першої групи, відзначали значне поліпшення загального стану хворих: зменшувалася задишка та ядуха, перебої у ділянці серця, слабкість, нездужання, а також зменшувалася в розмірі печінка, і практично зникали набряки. Зменшилася інтенсивність, тривалість і частота виникнення ангінального синдрому, що супроводжувалося збільшенням порогу перенесення фізичного наван-

таження без помітного для хворого приросту ЧСС. Показники СТЛА, ФВ, ЧСС у хворих із ХЛС та СН представлені на рисунку 1.

Після лікування телмісартаном із торасемідом відмічали достовірне зменшення СТЛА, ЧСС та збільшення фракції викиду. Такі показники дозволяють припустити, що ці лікарські засоби знімають пресорні ефекти АІІ і надають опосередковану дію на місцеві тканинні рецептори серця. Таким чином, такі позитивні ефекти свідчать про кардіопротекторну направленість цих лікарських засобів.

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки на тлі терапії телмісартаном і його комбінації з торасемідом супроводжувалися поліпшенням ФЗД і газового складу крові представлені в таблиці 1 та на рисунку 2.

Показники ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і вміст електролітів натрію й калію в плазмі крові на тлі терапії телмісартаном і його комбінації з торасемідом представлені в таблиці 2 та на рисунках 3, 4.

Зміни показників РААС і вміст іонів натрію і калію в сироватці крові на тлі терапії телмісартану і його комбінації з торасемідом свідчать, що свої ефекти ці препарати реалізують через вплив на РААС, де депресорна роль АІІ є головною. Це підтверджує зниження рівня АІІ у другій групі дослідження.

Стан компенсації супроводжувався збільшенням об'єму виділення сечі без помітного збільшення частоти сечовиділення, зменшенням задишки і зникненням периферичних набряків, а також зменшенням перебоїв у грудній клітці, поліпшенням загального стану хворих першої і, особливо, другої груп спостереження.

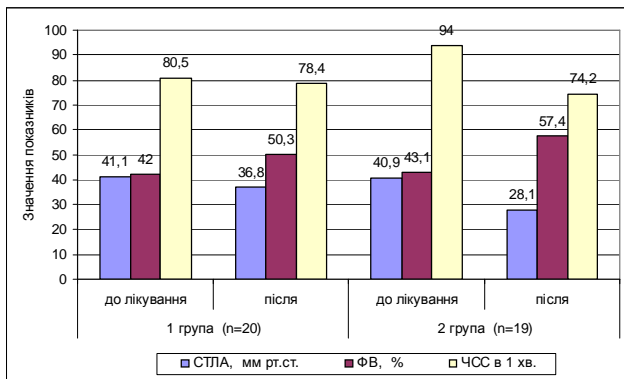


Рис. 1. Показники гемодинаміки у хворих із ХЛС та СН під впливом телмісартану і його комбінації з торасемідом.

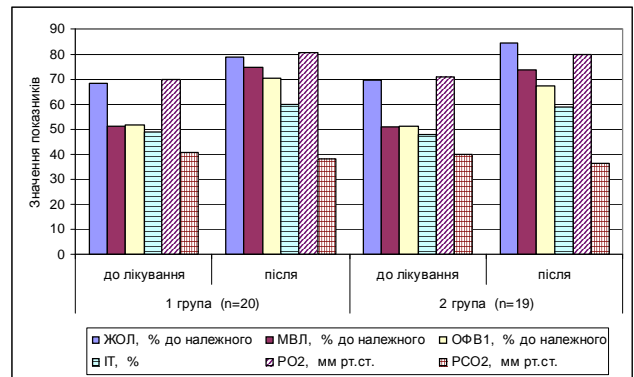


Рис. 2. Показники ФЗД і газового складу крові у хворих із ХЛС та СН під впливом телмісартану і його комбінації з торасемідом.

Таблиця 1. Показники ФЗД і газового складу крові у хворих із ХЛС та СН під впливом телмісартану і його комбінації з торасемідом (M±m)

Показники	Перша група, n=20		Друга група, n=19	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ЖОЛ, % до належного	68,4±2,72	78,9±3,04 *	69,7±3,06	84,5±2,49 *
МВЛ, % до належного	51,3±3,88	74,8±3,96 *	50,9±3,29	73,8±3,54 *
ОФВ ₁ , % до належного	51,8±3,27	70,3±3,84 *	51,4±4,63	67,3±3,34 *
ІТ, %	49,0±2,84	60,0±2,78 *	47,8±3,12	58,9±2,24 *
РО ₂ , мм рт.ст.	69,9±3,68	80,5±3,77 *	70,8±7,05	79,9±2,52 *
РСО ₂ , мм рт.ст.	40,8±3,08	38,4±2,19	39,9±2,58	36,4±2,53

Примітка. Відмінності достовірні: * – p<0,05.

Таблиця 2. Показники РААС і вміст калію й натрію в плазмі крові під впливом телмісартану і його комбінації з торасемідом ($M \pm m$)

Показники	Перша група, n=20		Друга група, n=19	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Ренін, нг/мол/год ⁻¹	7,39±1,19	4,19±1,05 *	9,25±1,20	4,32±1,14 *
Ангіотензин II, нг/мол	17,9±2,3	11,03±2,1 *	19,30±2,3	12,01±1,8 *
Альдостерон, нг/мол	331,4±41,6	202,3±33,8 *	318,0±31,4	184,0±24,3 *
Натрій, ммоль/л	144,6±4,1	142,9±3,84	143,5±2,2	136,1±3,60
Калій, ммоль/л	4,11±0,18	4,19±0,23	3,96±0,37	3,78±0,25

Примітка. * – $p < 0,05$ – відмінності достовірні порівняно з даними до лікування.

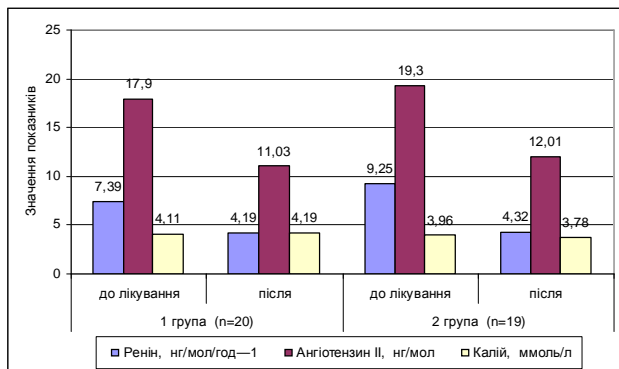


Рис. 3. Показники реніну, ангіотензину і вміст калію в плазмі крові під впливом телмісартану та його комбінації з торасемідом.

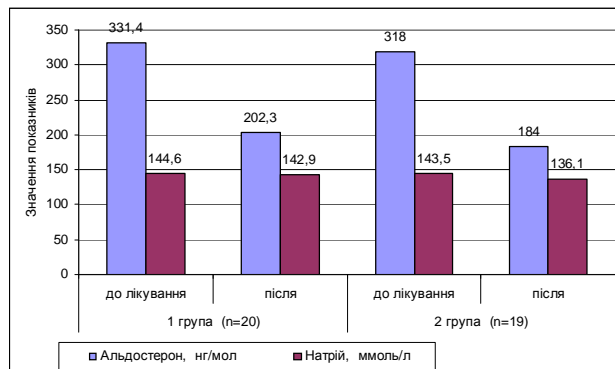


Рис. 4. Показники альдостерону і вміст натрію в плазмі крові під впливом телмісартану та його комбінації з торасемідом.

Поліпшення клініко-функціональних проявів ХЛС та СН супроводжувалося змінами стану циклічних нуклеотидів. Показники цАМФ, цГМФ та ендотеліну-1 представлені в таблиці 3.

Таким чином, зміни стану нуклеотидів, які опосередковано підтверджують активність оксиду азоту, який визиває судинну релаксацію, відповідь якої підтверджує зниження рівня СТЛА, представленого на рисунку 1.

Особливості впливу телмісартану і його комбінації з торасемідом на ліпіди й ліпопротеїди представлені в таблиці 4.

Лікування хворих із ХЛС та СН телмісартаном і його комбінації з торасемідом не призвело до істотних змін ліпідів і ліпопротеїдів у групах спостереження. Це лікування супроводжувалося незначним зниженням рівня загального ХС, ТГ, β -ліпопротеїдів, ХС ЛПНЩ та підвищенням ХС ЛПВЩ.

Таким чином, наведені в таблицях та на рисунках цифрові дані свідчать на користь того, що телмісартан з торасемідом свій вплив реалізують через механізми РААС, циклічних нуклеотидів, ендотеліну, що спонукає до відновлення функції ендотелію.

Таблиця 3. Зміна стану нуклеотидів і ендотеліну-1 в сироватці крові хворих із ХЛС та СН під впливом телмісартану і його комбінації з торасемідом ($M \pm m$)

Показники	Здорові, n=15	Друга група, n=19	
		до лікування	після лікування
цАМФ, нмоль/л	10,7±1,3	25,4±0,22 *	31,2±0,02 *
цГМФ, нмоль/л	8,1±2,0	7,39±0,12 *	6,0±0,06 *
ендотелінін-1, пг/мол	6,0±1,9	7,88±0,04 *	7,0±0,01 *

Примітка. * – $p < 0,05$ – відмінності достовірні порівняно зі здоровими особами.

Таблиця 4. Вміст ліпідів та β -ліпопротеїдів у сироватці крові хворих із ХЛС та СН під впливом телмісартану і його комбінації з торасемідом ($M \pm m$)

Показники	Перша група, n=20		Друга група, n=19	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ХС, ммоль/л	6,6±0,3	5,7±0,2 *	6,7±0,7	5,2±0,4 *
ТГ, ммоль/л	1,5±0,5	0,99±0,14 *	1,6±0,4	0,93±0,11 *
β -ліпопротеїди, ум.од.	64,7±2,1	47,9±2,1 *	66,5±2,4	44,1±2,21 *
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,5±0,5	3,8±0,5 *	4,7±0,7	3,2±0,3 *
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,64±0,1	0,89±0,3 *	0,49±0,2	0,92±0,1 *

Примітка. * – $p < 0,05$ – відмінності достовірні порівняно з даними до лікування.

ВИСНОВКИ 1. Застосування телмісартану в комбінації з торасемідом у терапії хворих із ХЛС та СН супроводжувалося поліпшенням показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, геморенальної функції, ФЗД та зниженням клініко-функціональних проявів недостатності кровообігу.

2. Терапія хворих із ХЛС та СН телмісартану і його комбінації з торасемідом клінічно не супроводжувалися ознаками порушення іонного обміну натрію й калію. Ця комбінація доповнює терапію СН хворих із ХЛС.

3. Динаміка показників РААС, вміст циклічних нуклеотидів, ендотеліну, ліпідів і ліпопротеїдів позитивно характеризують комбінацію цих препаратів у терапії СН хворих із ХЛС. Зазначені позитивні клініко-функціональні та гуморальні порушення створюють умови для процесу відновлення серця у цих хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Фещенко Ю. И. Актуальные вопросы хронического обструктивного заболевания лёгких / Ю. И. Фещенко // Украинский пульмонологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 6.
2. Шмелев Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / Е. И. Шмелев // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 5–9.
3. Денисова С.В. Хронічне легеневе серце і терапія набрякового синдрому / С. В. Денисова, І. О. Ярошенко, В. Н. Погорелов [та ін.] // Медицина транспорту України. – 2009. – № 2(30). – С. 43–46.
4. Погорелов В. Н. Влияние телмисартана и его комбинации с эналаприлом на регресс почечной недостаточности у больных хроническим лёгочным сердцем / В. Н. Погорелов, В. И. Жуков, С. В. Денисова [и др.] // Экспериментальная і клінічна медицина. – 2008. – № 3. – С.91–95.
5. Baguet J. P. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure / J. P. Baguet, S. Robitail, L. Boyer etc. // Am. J. Cardiovasc Drugs. – 2005. – Vol. 5, № 2. – P.131–140.
6. Wilkens H. Pulmonary hypertension. Pathophysiology and current concepts of medication therapy / H. Wilkens. Anaesthesist. – 2004. – Vol. 53(8). – P. 734–40.
7. 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. Масляева [та ін.] // Артеріальна гіпертензія. – 2010. – № 6(14). – С.74–82.
8. Приходько В. Ю. Диуретики в терапевтической практике: место торасемида / В. Ю. Приходько // Серцева недостатність. – 2011. – № 2. – С.133–137.
9. Redon J. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: relationship with blood pressure and microalbuminuria in telmisartan-treated hypertensive patins. / J. Redon, M. Luque-Otero, N. Martell etc. Pharmacogenomics J. – 2005. – Vol. 5. – P. 14–20.
10. White W. B. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. / W. B. White, Y. Lacourciere, G. Davidai. – AmJ. Hypertens. – 2004. – Vol. 17. – P. 347–353.
11. Досвід застосування торасеміду у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та зниженою функцією нирок / Г. Д. Радченко, С. М. Кушнір, Ю. М. Сіренко [та ін.] // Артеріальна гіпертензія. – 2010. – № 5(13). – С. 13–19.

Отримано 31.05.12