УДК 616.12-009.72-058.84-073

©В. М. Погорєлов, В. В. Брек, Т. О. Петренко
Харківський національний медичний університет

ХРОНІЧНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ І ЙОГО КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ФЕЛОДИПІНУ

ХРОНІЧНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ І ЙОГО КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ФЕЛОДИПІНУ – У 48 пацієнтів із хронічним легеневим серцем та легеневою гіпертензією, які отримували в комплексній терапії пентоксифілін, з яких 22 хворих додатково отримували фелодипін, досліджували внутрішньосерцеву гемодинаміку і скорочувальну здатність міокарда лівого шлуночка, гази крові, вентиляційну функцію легень, цитокіновий профіль, рівень оксиду азоту, а також динаміку ендотеліну-1. Після проведеного лікування відзначалося зниження тиску в легеневій артерії, підвищення відсотка фракції викиду, а також підвищення об'єму форсованого видиху за першу секунду. Поліпшення показників гемодинаміки супроводжувалося підвищенням рівня оксиду азоту, зниженням рівня ендотеліну-1, інтерлейкіну-1β, фактора некрозу пухлини та підвищенням рівня інтерлейкіну-4. Отримана позитивна клініко-лабораторна динаміка свідчила про відновлення структури і функції в бронхах і серця спостережуваних хворих.

ХРОНИЧЕСКОЕ ЛЁГОЧНОЕ СЕРДЦЕ И ЕГО КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФЕЛОДИПИНА – У 48 пациентов с хроническим легочным сердцем и легочной гипертензией, получавших в комплексной терапии пентоксифиллин, из которых 22 больных дополнительно получали фелодипин, исследовали внутрисердечную гемодинамику и сократительную способность миокарда левого желудочка, газы крови, вентиляционную функцию легких, цитокиновый профиль, уровень оксида азота, а также динамику эндотелина-1. После проведенного лечения отмечалось снижение давления в легочной артерии, повышение процента фракции выброса, а также повышение объема форсированного выдоха за первую секунду. Улучшение показателей гемодинамики сопровождалось повышением уровня оксида азота, снижением уровня эндотелина-1, интерлейкина-1β, фактора некроза опухоли и повышение уровня интерлейкина-4. Полученная положительная клинико-лабораторная динамика свидетельствовала о восстановлении структуры и функции в бронхах и сердце наблюдаемых больных.

CHRONIC PULMONARY HEART AND ITS COMPLEX THERAPY WITH USIING FELODIPINE – The study involved 48 patients with chronic pulmonary heart treated by pentoxifylline, 22 of them were treated with felodipine too. Studied rates of intracardiac hemodynamics and myocardial contractility of the left ventricle, gas composition of the blood, ventilation lung function, cytokine profile, and changes of endothelin-1 and platelet-vascular hemostasis. After the treatment, there was a decrease in pulmonary artery pressure, increase percent of ejection fraction, a decrease in the heart rate, and increase in the volume forced expiratory for the first second. Improve of hemodynamic performance was accompanied by a decrease in the level of endothelin-1, interleukin-1β, tumor necrosis factor and platelets aggregation ability. There was a trend to increase of interleukin-4. Received positive clinical and laboratory dynamics in both groups shows the reconstruction of the structure and function of bronchi and heart.

Ключові слова: хронічне легеневе серце, пентоксифілін + фелодипін.

Ключевые слова: хроническое легочное сердце, пентоксифиллин + фелодипин.

Key words: chronic pulmonary heart, pentoxifylline + felodipine.

ВСТУП Розповсюдження хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) неухильно призводить до розвитку хронічного легеневого серця (ХЛС) і його ускладнень [1–4]. З літератури відомо, що чергове загострення ХОЗЛ призводить до змін нормальної добової варіабельності симптомів та супроводжується погіршенням газообміну. Зниження ефективної циркуляції крові в малому колі кровообігу (МКК) стимулює продукцію реніну, що підвищує секрецію вазопресину та систолічний тиск у легеневій артерії (СТЛА). Все це призводить до порушення мікроциркуляції та мікротромбозу. Літературні дані й наш клінічний досвід свідчить, що включення у терапію хворих із ХЛС та легеневою гіпертензією (ЛГ) фелодипіну на тлі пентоксифіліну супроводжувалось підвищенням рівня оксиду азоту (NO). Згідно з сучасними уявленнями, одним із основних патогенетичних чинників ХЛС є ендотеліальна дисфункція. Вона є первинною ланкою в патології серцево-судинного континууму, в основі якого лежить зниження NO, що пов'язано із зниженням біодоступності L-аргініну, або прискорення розпаду NO [5–7]. Це пов'язано з тим, що пентоксифілін інгібує прозапальні цитокіни, такі, як фактор некрозу пухлин-α (ФНП-α), інтерлейкін-1β (ІЛ-1β) та створює умови для протизапальної дії ІЛ-4 [8]. Крім того, включення у цю терапію антагоніста кальцію (АК) з вазоселективною дією фелодипіну поліпшує функцію судин у зв'язку з блокуванням току іонів Ca^{2+} в клітини [9, 10], знижує перетворення зв'язаних з фосфатами енергію в механічну роботу та підсилює синтез NO, що є основним сигнальним медіатором у механізмі вазодилатації ішемізованих судин. Блокада метаболізму Ca^{2+} в клітинах призводить до пригнічення агрегації тромбоцитів [3, 4], зумовленого порушенням синтезу проагрегантних простагландинів гладком'язових клітин судин. АК – фелодипін знижує опір кровотоку в периферичних судинах, що спонукає до збільшення доставки кисню і його споживання клітинами периферичних тканинних структур. Цей препарат позитивно впливає на дисфункцію ендотелію і дистрофічні процеси судин. У терапевтичних дозах він не впливає на скоротливість серця, атріавентрикулярну провідність та рефрактерний період атріавентрикулярного вузла. Позитивно впливає на функцію міокарда і бронхів [9, 10].

Таким чином, цей лікарський засіб в умовах ішемії підсилює біосинтез NO, що забезпечує та покращує реологію крові й мікроциркуляцію у пошкоджених судинних тканинах хворих із ХЛС та ЛГ [1–4, 6, 9, 10].

Метою роботи стала оптимізація лікування хворих із хронічним легеневим серцем та ЛГ із застосуванням пентоксифіліну з фелодипіном у комплексній терапії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У терапевтичному відділенні Дорожньої клінічної лікарні станції "Харків" у 2013–2014 рр. під спостереженням перебували 48 хворих із ХЛС та ЛГ. Середній вік хворих складав (60±5) року. Всі хворі одержували загальноприйняту терапію з включенням 2 % пентоксифіліну, який вводили на 250–500 мл 0,9 % розчину натрію хлориду внутрішньовенно краплинно у дозі 5–10 мл на добу, 22 пацієнтам додатково до цієї терапії включали фелодипін (фелодип) 5–10 мг на добу. Усі хворі з ХЛС порівню-

вали за статтю, віком та клініко-функціональною формою захворювання. Відзначали клініко-лабораторну ідентичність хворих. Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки оцінювали за допомогою ЕхоКГ, СТЛА – за допомогою доплерЕхоКГ. Вивчали об'єм форсованого видиху за 1 с ($ОФВ_1$). Стан газового складу крові оцінювали за показниками pCO_2 і pO_2 в артеріальній крові. Рівень ендотеліну-1 (ЕТ-1) і цГМФ визначали імуноферментним методом. Рівень прозапального ІЛ-1β, фактора некрозу пухлин-α (ФНП-α) та протизапального ІЛ-4 – визначали імуноферментним методом.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою пакетів ліцензійних програм "Microsoft Office 2003", "Microsoft Excel" та "Statistica".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ На тлі проведеної терапії із включенням пентоксифіліну та його комбінації з фелодипіном у всіх хворих зменшувались задишка, слабкість, нездужання. Зменшились кашель і відходження мокротиння, інтенсивність та частота виникнення кардіалгії. Відмічалось збільшення порогу перенесення фізичного навантаження без помітного для хворого приросту ЧСС. Показники кардіогемодинаміки у хворих із ХЛС та ЛГ представлено на рисунку 1. Крім цього, відмічалось зниження СТЛА і ЧСС та збільшення відсотка фракції викиду, особливо у хворих, які одержували фелодипін. Викладене свідчить, що ці лікарські засоби опосередковано діють на рецептори судин, покращують кровообіг у МКК та викликають покращення функції цього коморбідного стану. Тобто створюють умови для відновлення структури і функції бронхів і серця у хворих із ХЛС. Показники $ОФВ_1$ і газового складу крові представлено на рисунку 2.

Поліпшення клініко-функціональних проявів захворювання пацієнтів із ХЛС та ЛГ супроводжувалось підвищенням ендогенного оксиду азоту, що є головним медіатором судинної релаксації, відповіддю якої є зниження рівня СТЛА, що представлено на рисунку 1 та таблиці 1.

До лікування у сироватці крові хворих із ХЛС та ЛГ було виявлено підвищення вмісту ІЛ-1β, ФНП-α та зниження рівня ІЛ-4. Після лікування відмічалось достовірне зниження ІЛ-1β і ФНП-α та підвищення рівня ІЛ-4. Це свідчить, що пентоксифілін та його комбінація з фелодипіном пригнічують прозапальну судинну дію цитокінів та створюють умови для стійкої релаксації судин МКК у хворих із ХЛС та ЛГ, що представлено на рисунку 3. Поряд з цим, позитивна клінічна ди-

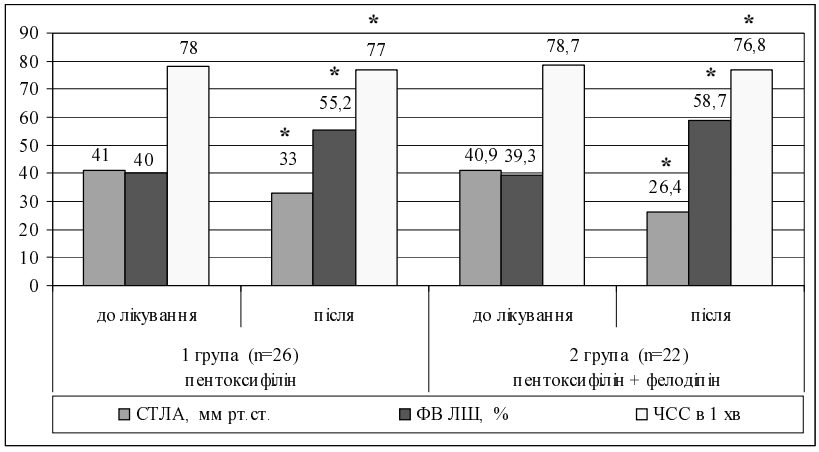

Рис. 1. Показники гемодинаміки у хворих із ХЛС та ЛГ під впливом пентоксифіліну та його комбінації з фелодипіном.
Примітка. * – p<0,05 – відмінності достовірні порівняно з даними до лікування (тут та на рис. 2, 3, табл. 1).

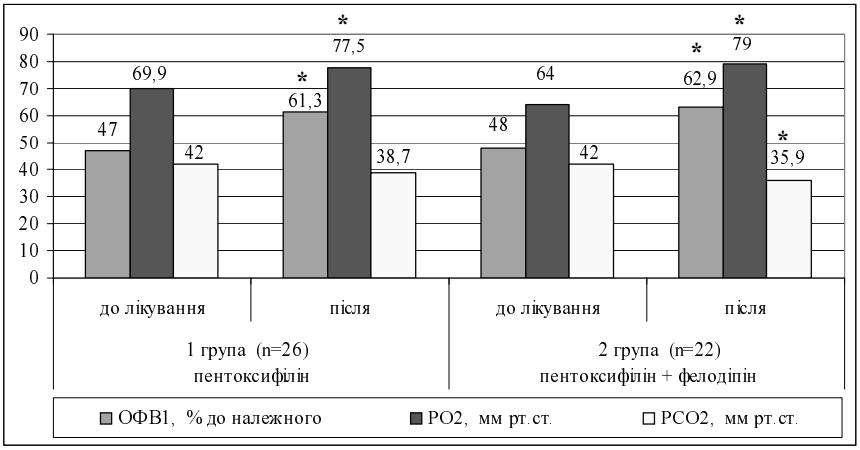

Рис. 2. Показники $ОФВ_1$ і газового складу крові у хворих із ХЛС та ЛГ під впливом пентоксифіліну та його комбінації з фелодипіном.

Таблиця 1. Зміни показників NO і ЕТ-1 у хворих із ХЛС та ЛГ під впливом пентоксифіліну та його комбінації з фелодипіном (M±m)

Показник	Перша група (n=26), пентоксифілін		Друга група (n=22), пентоксифілін+фелодипін	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
NO, мкмоль/л	6,9±1,3	14,5±1,1*	7,1±1,2	16,7±1,3*
ЕТ-1, пг/мл	6,8±0,2	7,6±0,1	6,4±0,3	8,7±0,4*

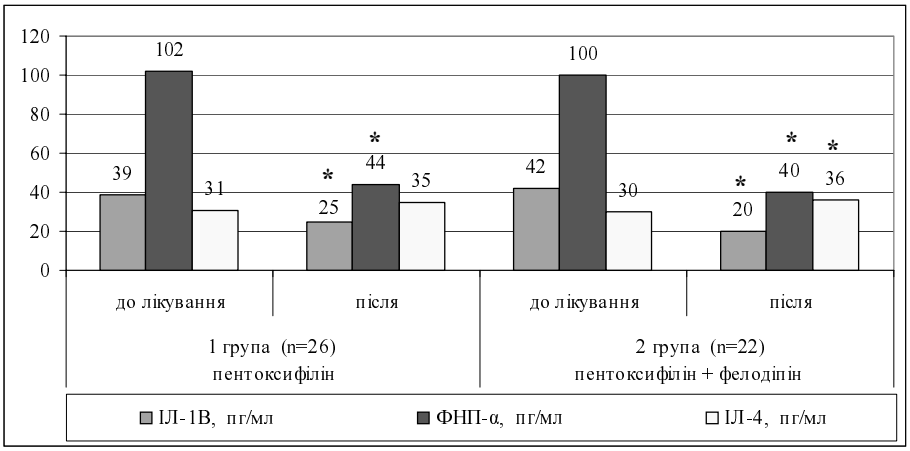

Рис. 3. Зміни профілю цитокінів у сироватці крові хворих із ХЛС та ЛГ під впливом пентоксифіліну та його комбінації з фелодипіном.

наміка супроводжувалась підвищенням рівня NO, поліпшенням кровообігу, що подано у таблиці 1.

Таким чином, наведені на рисунках та таблиці цифрові дані свідчать на користь того, що пентоксифілін та його комбінація з фелодипіном свій вплив реалізують через механізм судинної релаксації, зниження проявів ендотеліальної дисфункції і прозапальної дії цитокінів у хворих із ХЛС та ЛГ.

ВИСНОВКИ 1. Застосування пентоксифіліну та його комбінації з фелодипіному в терапії хворих із ХЛС та ЛГ супроводжувалося зниженням тиску в легеневій артерії, поліпшенням показників газового складу крові й зовнішнього дихання та клінічних проявів захворювання.

2. Комплексна терапія хворих із ХЛС та ЛГ з включенням фелодипіну сприяла покращенню показників кардіогемодинаміки, зниженню активності запального процесу, поліпшенню кровообігу в судинах та тканинах серця і легень.

3. Клініко-гуморальні та функціональні зміни позитивно характеризують застосування пентоксифіліну та його комбінації з фелодипіном як засіб корекції цитокінового і судинного гемостазу та поліпшення кровообігу хворих із ХЛС та ЛГ.

Перспективи подальших досліджень Зазначені позитивні зміни дають можливість розширити спектр терапії ЛГ у хворих із ХЛС. Подальші дослідження будуть ґрунтуватись на підборі оптимальної дози фелодипіну у хворих із ХЛС та ЛГ залежно від віку та ступеня ЛГ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество. – 2012. – 80 с.

2. Корж А. Н. Проблема сердечно-сосудистой патологии при хроническом обструктивном заболевании легких / А. Н. Корж // Внутрішня медицина. – 2009. – № 3 (15). – С. 50–56.

3. Фещенко Ю. И. Новая редакция руководства глобальной инициативы по хроническому обструктивному заболеванию лёгких [GOLD] / Ю. И. Фещенко // Здоров'я України. – 2012. – № 2 (18). – С. 10–11.

4. Коноплёва Л. Ф. Хроническая правожелудочковая сердечная недостаточность: патогенез, клиническое течение и лечение / Л. Ф. Коноплёва // Здоров'я України. – 2012. – № 3–4 (23–24). – С. 79–80.

5. Chatterjee A. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation / A. Chatterjee, J. D. Catravas // Vascul. Pharmacol. – 2008. – Vol.49, № 4–6. – P. 134–140.

6. Латогуз І. К. Особливості, механізми та чинники синдрому взаємного ускладнення, що обумовлюють кардіопульмональну патологію / І. К. Латогуз, В. І. Жуков, В. М. Погорєлов // Буковинський медичний вісник. – 2003. – Т. 7, № 2. – С. 157–163.

7. Мойбенко А. А. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической медицины / А. А. Мойбенко, В. Е. Доценко, А. Н. Порхоменко. – К., 2008. – 516 с.

8. Ковалёва О. Н. Коррекция цитокиновой агрессии при сердечной недостаточности : теоретические предпосылки и практические реалии / О. Н. Ковалёва // Серцева недостатність. – 2011. – № 2. – С. 93–100.

9. Симпозиум № 153 "Артериальная гипертензия в 2014 г. : классификация, диагностика, лечение" // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 18 (472). – С. 26–32.

10. Погорелов В. Н. Влияние комбинированной терапии антагонистов кальция на гемодинамику больных хроническим лёгочным сердцем / В. Н. Погорелов, И. К. Латогуз, О. Д. Кучеренко // Врачебная практика. – 2000. – № 5. – С. 73–77.

Отримано 20.02.14