

УДК 616.12-009.72-058.84-073

В.Н. Погорелов, В.В. Брек, В.Л. Прохоренко, И.В. Волкова, М.С. Бирюков*

Харьковский национальный медицинский университет

**Дорожная клиническая больница ст. Харьков*

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛЁГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ, ОСЛОЖНЁННЫМ ЗАСТОЙНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

У 73 больных хроническим лёгочным сердцем с застойной сердечной недостаточностью, получавших пентоксифиллин, из них 42 больных – пентоксифиллин с торасемидом, изучали показатели лёгочной гемодинамики, вентиляционной функции, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оксида азота, а также динамику интерлейкинов 1 β и 4. В группе больных, получавших пентоксифиллин с торасемидом, отмечались более выраженные положительные клинико-лабораторные изменения, направленные на уменьшение застоя в лёгких и других органах, чем в группе сравнения.

Ключевые слова: *хроническое лёгочное сердце, застойная сердечная недостаточность, пентоксифиллин, торасемид.*

С современных позиций хроническое лёгочное сердце – это клинический синдром, характеризующийся задержкой жидкости, периферическими отёками и повышением венозного давления у больных с заболеваниями лёгких при отсутствии других причин вентрикулярной дисфункции. Задержка жидкости в малом круге кровообращения ухудшает газообмен. Нарастающая гиперкапния повышает периферическое сосудистое сопротивление, приводит к венозному застою и перемещению жидкости из сосудистого русла в ткани. Снижение эффективной циркуляции крови стимулирует продукцию ренина и секрецию вазопрессина, что способствует нарушению микроциркуляции, а также повышению систолического давления в лёгочной артерии. Нарушение микроциркуляции способствует развитию микротромбоза в малом круге кровообращения. Включение в терапию больных хроническим лёгочным сердцем пентоксифиллина сопровождалось выбросом оксида азота (NO), вазодилатацией сосудов малого круга кровообращения, снижением систолического давления в лёгочной артерии и улучшением вентиляционной функции лёгких [1]. Кроме того, пентоксифиллин ингибирует провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерферон- γ , фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV ФК, то есть

задерживает ФНО-индуцированный путь апоптической гибели клеток миокарда [2–4].

У больных хроническими obstructивными заболеваниями лёгких с СН, наряду с другими лекарственными средствами, используются петлевые диуретики фуросемид и торасемид [5, 6]. Уникальное свойство торасемида блокировать альдостероновые рецепторы позволило применить его у больных с ХСН и артериальной гипертензией. Торасемид имеет сродство к Na⁺-2Cl-K⁺ ко-транспортным каналам, ингибирует открытие каналов хлора. Ему присущи свойства тиазидоподобных и калийсберегающих диуретиков [7–9], а биодоступность в 2 раза выше, чем у фуросемида, и достигает 80–90 % при застойной СН. Период полувыведения – до 5 часов. Препарат на 80 % метаболизируется в печени. По сравнению с фуросемидом он имеет более выраженную вазодилатирующую способность, аналогичную тиазидоподобным диуретикам. Его дополнительный вазодилатирующий эффект связан с ингибированием ангиотензина II (АП) опосредованной вазоконстрикции, а также способностью блокировать каналы хлора, что вызывает деполаризацию мембраны и приводит к открытию Ca²⁺-каналов. Кроме того, антиальдостероновое действие даёт торасемиду некоторые преимущества в лечении больных застойной СН по сравнению с фуросемидом [5, 7–10].

© В.Н. Погорелов, В.В. Брек, В.Л. Прохоренко и др., 2014

Цель данной работы – оценка вазодилатирующей и терапевтической эффективности пентоксифиллина с торасемидом у больных застойной СН на фоне хронического лёгочного сердца.

Материал и методы. В терапевтическом отделении ДКБ ст. Харьков в 2010–2014 гг. под наблюдением находились 73 больных застойной СН на фоне хронического лёгочного сердца, средний возраст которых составил (63 ± 7) лет. Все больные получали общепринятые лекарственные средства. Больным 1-й группы (31 чел.) в комплексную терапию дополнительно включали пентоксифиллин (Латрен®), который вводили в/в капельно 100 мг раствора N7-10. Больным 2-й группы (42 чел.) – пентоксифиллин в комбинации с торасемидом 20 мг в сутки. Обе группы больных были сходны по полу, возрасту, клинико-функциональной форме заболевания, отмечалась их клинико-лабораторная идентичность. В контрольную группу вошло 15 условно-здоровых лиц. Состояние внутрисердечной гемодинамики оценивали с помощью ЭхоКГ, систолическое давление в лёгочной артерии – с помощью доплерЭхоКГ. Функцию внешнего дыхания изучали методом спирографии. Газовый состав артериальной крови оценивали по показателям pCO_2 и PO_2 . Уровень NO определяли модифицированным методом [10]. Уровень эндотелина-1 и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), содержание про- и противовоспалительного цитокинов – интерлейки-

нов (ИЛ-1 β , ИЛ-4) – определяли иммуноферментным методом [3, 4, 8, 10].

Результаты и их обсуждение. На фоне проводимой терапии с включением пентоксифиллина и его комбинации с торасемидом у больных 1-й и 2-й групп отмечалось снижение веса, уменьшение размеров печени и отёков нижних конечностей, значительное улучшение общего состояния. Увеличился порог переносимости физической нагрузки без заметного для больного прироста ЧСС (рис. 1).

Динамика представленных на рис. 1 показателей до и после лечения пентоксифиллином и его комбинацией с торасемидом свидетельствует о достоверном снижении систолического давления в лёгочной артерии и уменьшении частоты сердечных сокращений. Полученные показатели позволяют предположить, что эти лекарственные средства подавляют прессорные сосудистые эффекты, вызванные АП, устраняют признаки лёгочного застоя. Положительные гемодинамические эффекты подтверждают кардиопротекторную направленность указанных лекарственных средств. Улучшение показателей лёгочной кардиогемодинамики на фоне терапии пентоксифиллином и его комбинацией с торасемидом сопровождалось увеличением объёма форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), изменением показателей газового состава крови и уменьшением признаков дыхательной недостаточности (рис. 2).

Показатели ренина, ангиотензина II, альдостерона и содержание натрия в плазме

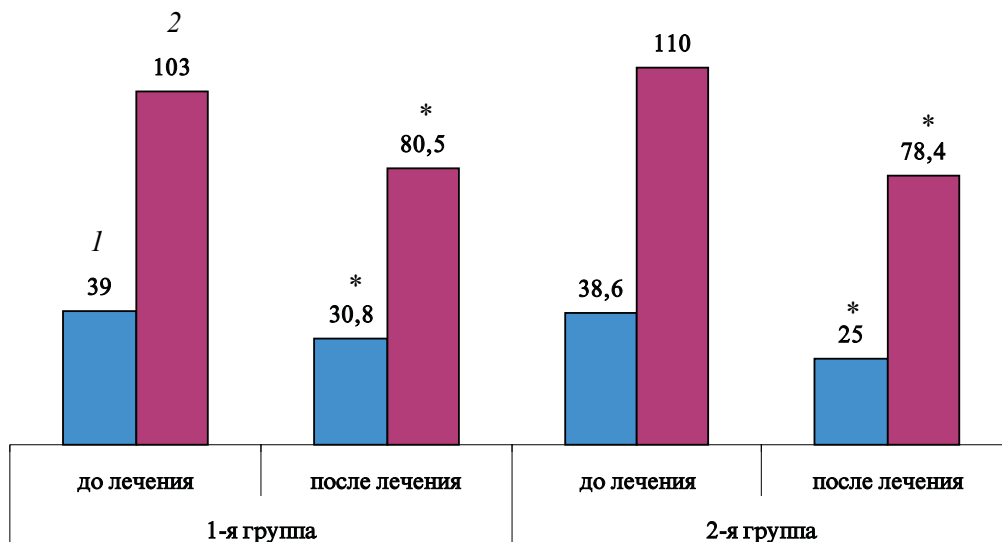


Рис. 1. Показатели систолического давления в лёгочной артерии, мм рт. ст. (1) и ЧСС в 1 мин (2) у больных застойной СН на фоне хронического лёгочного сердца под влиянием пентоксифиллина (1-я группа) и пентоксифиллина с торасемидом (2-я группа).

* $p < 0,05$.

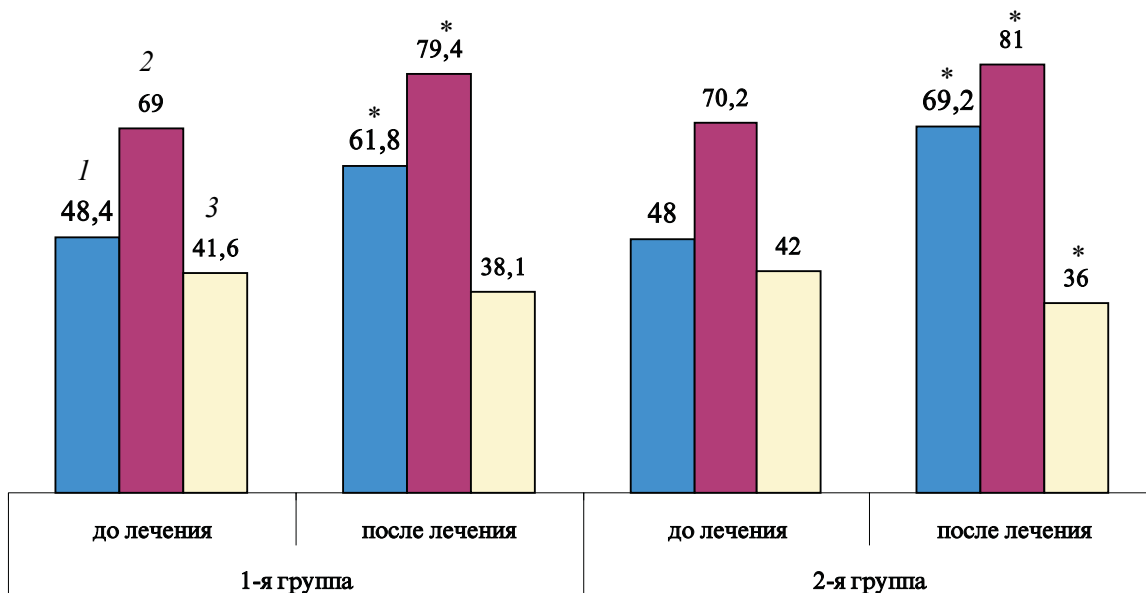


Рис. 2. Показатели ОФВ₁, % к допустимому (1); PO₂, мм рт. ст. (2) и PCO₂, мм рт. ст. (3) в крови у больных застойной СН на фоне хронического лёгочного сердца под влиянием пентоксифиллина (1-я группа) и его комбинации с торасемидом (2-я группа). *p<0,05

крови на фоне терапии пентоксифиллином и его комбинацией с торасемидом представлены на рис. 3, 4.

свидетельствует снижение уровня АП и альдостерона как в 1-й, так и во 2-й группе наблюдения. Снижение ионов натрия во 2-й

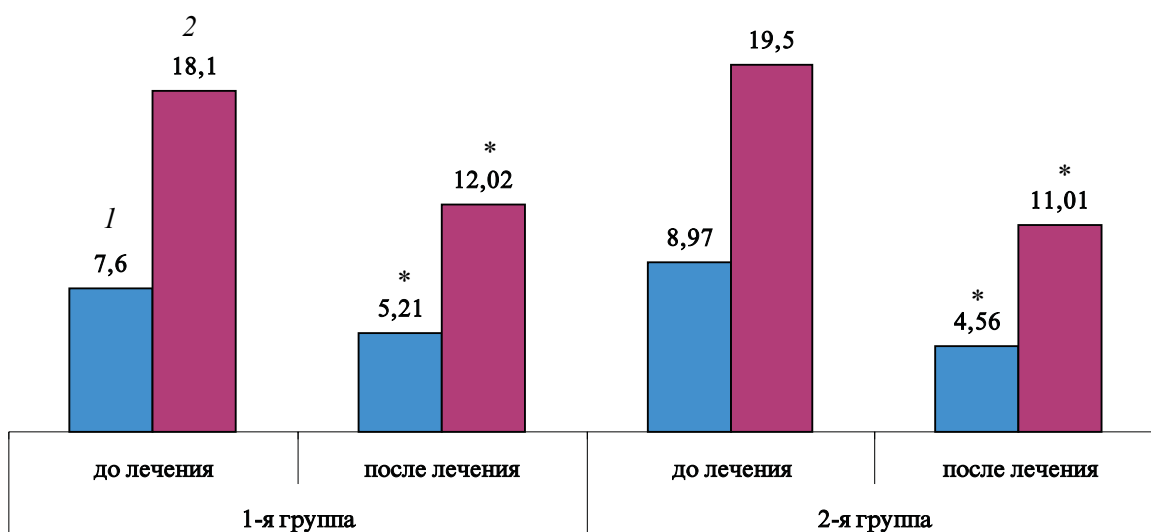


Рис. 3. Показатели ренина, нг·моль·ч⁻¹ (1) и АП, нг/моль (2) в плазме крови под влиянием пентоксифиллина (1-я группа) и его комбинации с торасемидом (2-я группа). *p<0,05

Изменения показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и содержания ионов натрия в сыворотке крови под влиянием терапии пентоксифиллином и его комбинацией с торасемидом свидетельствуют, что свои депрессорные эффекты эти препараты реализуют через влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, где конструкторная роль АП является главной. Об этом

группе сопровождалось позитивной динамикой клинических проявлений заболевания, свидетельствующих об уменьшении застоя в малом круге кровообращения, увеличение объёма выделения мочи – об усилении почечного кровотока и исчезновении периферических отёков.

Улучшение клинко-гемодинамических проявлений застойной СН у больных храни-

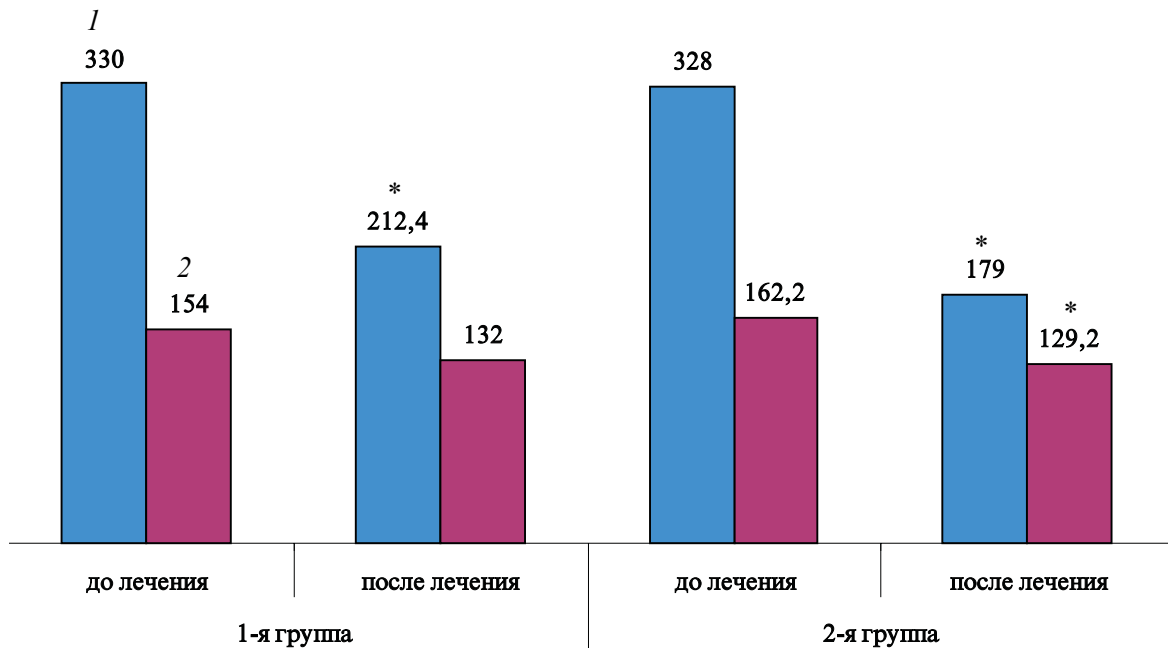


Рис. 4. Содержание альдостерона, нг/моль (1) и ионов натрия, ммоль/л (2) в плазме крови под влиянием пентоксифиллина (1-я группа) и его комбинации с торасемидом (2-я группа). * $p < 0,05$

ческим лёгочным сердцем сопровождалось изменениями показателей NO, цГМФ и эндотелина-1 (рис. 5).

ня эндотелина-1 улучшает кровоток у больных застойной СН на фоне хронического лёгочного сердца и уменьшает риск развития

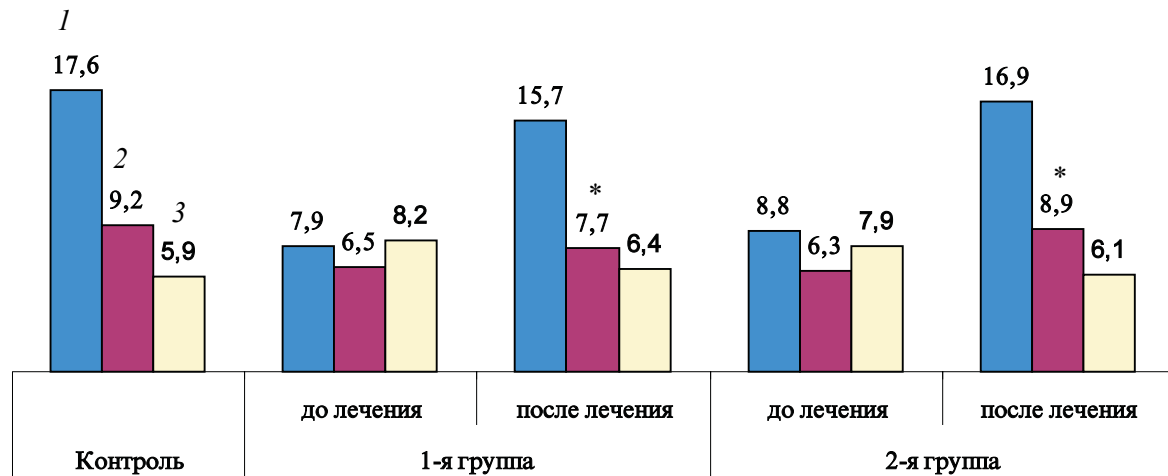


Рис. 5. Изменение показателей NO, моль/л (1), цГМФ, нмоль/л (2) и эндотелина-1, пг/мл (3) в сыворотке крови больных застойной СН на фоне хронического лёгочного сердца под влиянием пентоксифиллина (1-я группа) и его комбинации с торасемидом (2-я группа). * $p < 0,05$

Уменьшение клинических проявлений отёчного синдрома в 1-й и особенно во 2-й группах под влиянием пентоксифиллина с торасемидом отражалось на показателях NO, эндотелина-1, то есть на показателях, характеризующих релаксационную функцию эндотелия. Необходимо отметить, что данная комбинация лекарственных средств за счёт повышения продукции NO и снижения уров-

микротромбоцитарных осложнений в малом круге кровообращения. Об этом также свидетельствует повышение уровня цГМФ в 1-й и во 2-й группах наблюдения, косвенно подтверждающих стимулирующее выделение вазоактивных веществ, которые вызывают стойкую сосудистую релаксацию, ответом на что является снижение систолического давления в лёгочной артерии (см. рис. 1).

Уровни цитокинов у больных с застойной СН на фоне хронического лёгочного сердца и их изменения в период лечения пентоксифиллином и его комбинацией с тора-семидом представлены на рис. 6.

В сыворотке крови больных с застойной СН на фоне хронического лёгочного сердца до лечения был обнаружен дисбаланс ци-

ных застойной сердечной недостаточностью на фоне хронического лёгочного сердца сопровождалось улучшением показателей лёгочной гемодинамики, вентиляционной функции и снижением клинических проявлений этого заболевания.

2. Лечение больных застойной сердечной недостаточностью на фоне хронического лёг-

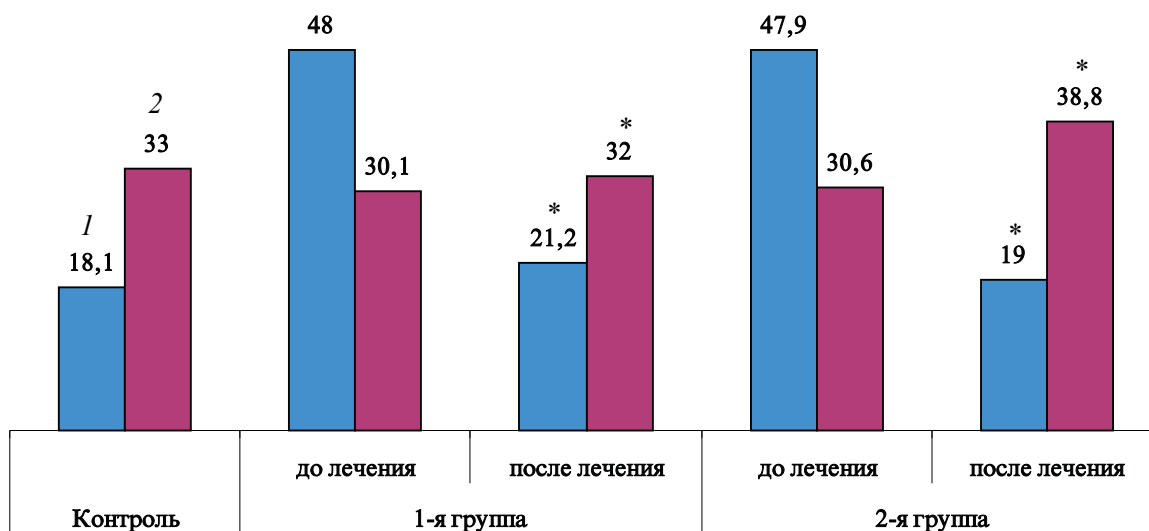


Рис. 6. Изменения уровня ИЛ-1β (1) и ИЛ-4 (2), пг/мл, в сыворотке крови больных с застойной СН на фоне хронического лёгочного сердца под влиянием пентоксифиллина (1-я группа) и его комбинации с тора-семидом (2-я группа). * $p < 0,05$

токинов, то есть повышение содержания ИЛ-1β и снижение ИЛ-4. После лечения имело место достоверное снижение уровня провоспалительного ИЛ-1β и повышение уровня противовоспалительного ИЛ-4.

Таким образом, приведённые на рис. 1–6 цифровые данные свидетельствуют о том, что пентоксифиллин и его комбинация с тора-семидом своё влияние реализуют через механизмы ингибирования АП, эндотелина-1 и подавления аутоиммунной активности у больных с застойной СН на фоне хронического лёгочного сердца.

Выводы

1. Применение пентоксифиллина и его комбинации с тора-семидом в терапии боль-

ного сердца пентоксифиллином и его комбинацией с тора-семидом не сопровождалось клиническими признаками нарушения ионного обмена натрия, что даёт возможность расширять терапию с включением тора-семидом в указанной суточной дозе.

3. Указанные положительные клинико-функциональные и гуморальные изменения позволяют положительно характеризовать применение пентоксифиллина и его комбинации с тора-семидом у больных застойной сердечной недостаточностью на фоне хронического лёгочного сердца как лекарственных средства с дегидрационной, противовоспалительной и кардиопротекторной направленностью.

Список литературы

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. Randomised investigation of effects of pentoxifylline of left ventricular performanse in indopathic dilated cardiomyopathy / K. Sliwa, D. Skudicky, G. Candy [et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 1091–1093.
3. Pentoxifylline in ischemic, hypertensive and indipathic 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. Полстолетия петлевых диуретиков при хронической сердечной недостаточности: старые проблемы – новые возможности / Л.Г. Воронков, Е.Н. Бесага // Серцева недостатність. – 2010. – № 2. – С. 25–32.

6. Хронічне легеневе серце і терапія набрякового синдрому / С.В. Денисова, І.О. Ярошенко, В.М. Погорелов [та ін.] // 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. Досвід застосування торасеміду у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та зниженою функцією нирок / Г.Д. Радченко, С.М. Кушнір, Ю.М. Сіренко [та ін.] // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 5 (13). – С. 13–19.

9. Иркин О.И. Применение петлевых диуретиков: может ли торасемид быть препаратом первой линии? / О.И. Иркин // Здоров'я України. – 2013. – № 5 (30). – С. 61.

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.

В.М. Погорелов, В.В. Брек, В.Л. Прохоренко, І.В. Волкова, М.С. Бірюков

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ЛЕГЕНЕВИМ СЕРЦЕМ, УСКЛАДНЕНИМ ЗАСТІЙНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

У 73 хворих хронічним легеневим серцем із застійною серцевою недостатністю, які отримували пентоксифілін, із них 42 хворих – пентоксифілін з торасемідом, вивчалися показники легеневої гемодинаміки, вентиляційної функції, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, оксиду азоту, а також динаміка інтерлейкінів 1β і 4. У групі хворих, які отримували пентоксифілін з торасемідом, відзначалися більш виражені позитивні клініко-лабораторні зміни, спрямовані на зменшення застою в легенях та інших органах, ніж у групі порівняння.

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

V.N. Pogorelov, V.V. Brek, V.L. Prokhorenko, I.V. Volkova, M.S. Biryukov

SOME ASPECTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC PULMONARY HEART AND CONGESTIVE HEART FAILURE

There were investigated 73 patients suffered from chronic pulmonary heart with congestive heart failure treated by Pentoxifylline, 42 of them treated by Pentoxifylline with Torasemid. Pulmonary hemodynamics, ventilative and hemorenal functions, renin-angiotensin and aldosterone rate, nitric oxide and dynamics of interleukin 1β and 4 of the patients in these groups were investigated. There were discovered that more positive clinical-laboratory dynamics, directing to decrease of stagnant in lungs and other organs were in the group treated with Pentoxifylline and Torasemid than in the comparative one.

Key words: chronic pulmonary heart, congestive heart failure, Pentoxifylline, Torasemid.

Поступила 18.01.14