

## ТЕРАПІЯ

УДК 616.24-002-092.9

*В.М. Погорєлов, Н.Д. Телегіна, В.В. Брек, Є.П. Маслова, Л.П. Балагова,  
А.О. Жерновенков, Ю.І. Касторнова*

*Харківський національний медичний університет*

**КОРЕКЦІЯ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ  
ЕНДОВАСКУЛЯРНИХ І ІМУНОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ХВОРИХ  
НА ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

П'ятдесят сім хворих з ішемією міокарда на тлі хронічних обструктивних захворювань легень отримували загальну терапію, із них 28 хворих контрольної групи додатково отримували пентоксифілін, а 29 хворих основної групи – мельдоній +  $\gamma$ -бутиробетаїн дигідрат. Досліджували оксид азоту, цитокіни, ендотелін-1, тромбоцитарно-судинний гемостаз. Поліпшення клінічних проявів захворювання супроводжувалося зниженням рівня ендотеліну-1, інтерлейкіну-1 $\beta$ , фактора некрозу пухлини, агрегаційної здатності тромбоцитів та підвищенням рівня оксиду азоту. Лабораторно-клінічні позитивні зміни були практично ідентичними як в основній, так і в групі порівняння.

**Ключові слова:** ішемія міокарда, пентоксифілін, мельдоній +  $\gamma$ -бутиробетаїн дигідрат.

### Вступ

Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) призводять до імунних і судинних порушень, результатом чого є легенева гіпертензія, тоді як зміни стану імунологічної реактивності значною мірою визначають частоту загострення запалення в бронхах і легенях. Відомо, що ендотелію судин притаманні антитромбоцитарні, антикоагулянтні, протизапальні, антиоксидантні та інші властивості [1–3]. Але в умовах зниження кровообігу в судинах малого кола і серці виникають умови до зниження утворення необхідної кількості енергії, у результаті чого накопичується велика кількість недоокиснених жирних кислот, які руйнують мембрани клітинних структур. Зниження інтенсивності окиснення жирних кислот у хворих з ішемією міокарда на тлі ХОЗЛ запускає анаеробний гліколіз, шлях утворення енергії [4–6]. Наш клінічний досвід засвідчує, що включення до терапії хворих на ХОЗЛ мельдонію, механізм дії якого в першу чергу полягає в енергозбереженні клітин, супроводжується підвищенням рівня оксиду

азоту (NO), який виступав у ролі донатора ендogenous NO та підвищував рівень попередника карнітину- $\gamma$ -бутиробетаїну [6, 7]. Але цей процес не дуже швидкий і в умовах гострого порушення кровообігу сповільнюється відповідь на його застосування. В останній час був створений комбінований лікарський засіб (мельдонію дигідрат +  $\gamma$ -бутиробетаїн дигідрат) цитопротектор – капікор®. Капікор впливає на індукцію біосинтезу NO, захищає клітини від токсичної дії вільних радикалів, які утворюються внаслідок загострення захворювання. Крім того, було доведено, що така комбінація потужно впливає на NO-залежні механізми регулювання судинного гомеостазу, що відкрило широкі можливості для його використання при коморбідній патології [8–10]. Таким чином, цей лікарський засіб в умовах зниження функції ендотелію судин підсилює синтез NO, гальмує запалення і, як наслідок, утворення токсичних вільних радикалів, забезпечує більш швидку судинну релаксацію та покращує реологічні властивості

© В.М. Погорєлов, Н.Д. Телегіна, В.В. Брек та ін., 2018

вості крові у хворих з ішемією міокарда на тлі ХОЗЛ [4–7].

**Мета** дослідження – визначити вплив мельдонію дигідрату +  $\gamma$ -бутиробетаїну дигідрату на ішемію міокарда у хворих з ХОЗЛ.

#### Матеріал і методи

У Харківській клінічній лікарні на залізничному транспорті № 2 філії «Центру охорони здоров'я» ПАТ «Українська залізниця» в 2015–2017 рр. під спостереженням перебували 57 хворих з ішемією міокарда на тлі ХОЗЛ. Середній вік хворих складав (67 $\pm$ 8) років. Всі хворі одержували загальну терапію. Хворим 1-ї групи (28 осіб) додатково включали пентоксифілін 200 мг 3 рази на добу (група порівняння). Хворим 2-ї (основної) групи (29 осіб) додатково до цієї терапії включали капікор® по 2 капсули 2 рази на добу протягом двох тижнів. Обидві групи хворих ХОЗЛ були порівнянні за статтю, віком, клініко-функціональною формою захворювання.

Фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) оцінювали за допомогою ЕхоКГ, середній тиск у легеневій артерії (СТЛА) – за допомогою доплерЕхоКГ. Рівень ендотеліну-1 і цГМФ визначали імуноферментним методом, NO – модифікованим методом, запропонованим О.М. Ковальновою зі співавт. (2007). Рівень прозапального інтерлейкіну (ІЛ-1 $\beta$ ) та протизапального ІЛ-4, фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) визначали імуноферментним методом. Досліджували агрегаційні властивості тромбоцитів, ступінь, час і швидкість агрегації. Оцінку вірогідності даних проводили за допомогою критерію Стьюдента, середні величини виражали у вигляді  $M \pm m$ . Статис-

тично вірогідною вважалась різниця за величинами показника  $p < 0,05$ .

#### Результати та їх обговорення

На тлі проведеної загальної терапії із включенням пентоксифіліну хворим 1-ї групи та мельдонію +  $\gamma$ -бутиробетаїну дигідрату хворим 2-ї групи поліпшився запальний стан, зменшилась інтенсивність, частота та тривалість болю в серці. Крім того, зменшилась задишка, слабкість, що супроводжувалось відновленням кривої ЕКГ до норми. Поряд з цим відмічалось збільшення порога перенесення фізичного навантаження без помітного для хворого приросту ЧСС. Ці клінічні і функціональні прояви супроводжувались змінами показників цГМФ, NO, ендотеліну-1 (рис. 1).

У хворих з ішемією міокарда на тлі ХОЗЛ до лікування в сироватці крові було виявлено підвищений вміст ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  та зниження рівня ІЛ-4, тоді як після лікування, особливо у 2-й групі спостереження, мало місце вірогідне зниження вмісту ІЛ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$  та підвищення – ІЛ-4. Це свідчить, що загальна терапія з пентоксифіліном і терапія з мельдонієм +  $\gamma$ -бутиробетаїном дигідратом позитивно впливають на біомаркери запалення у хворих з цією патологією (рис. 2).

Слід зазначити, що позитивна лабораторно-клінічна динаміка в обох групах спостереження супроводжувалась зниженням початково підвищеної функціональної активності тромбоцитів і поліпшенням кровообігу (рис. 3).

Позитивні лабораторні зміни показників переконливо свідчать, що вказані лікарські засоби позитивно впливають на функцію ендотелію судин, тобто викликають вазоре-

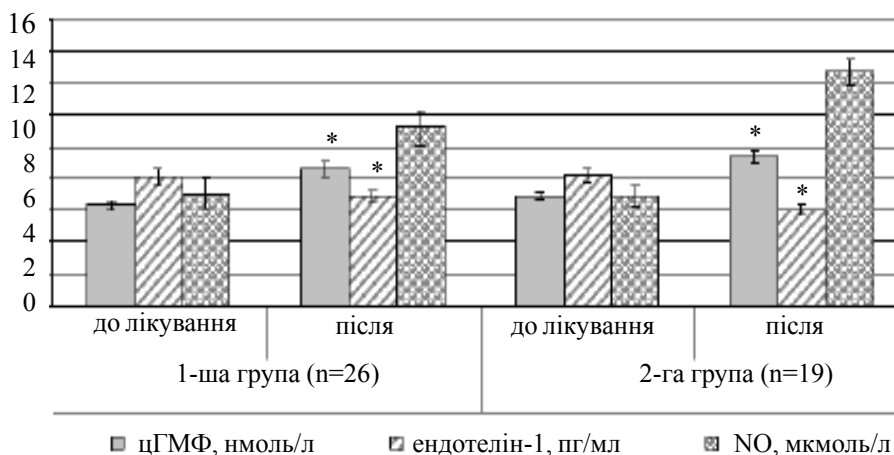


Рис. 1. Зміни показників цГМФ, ендотеліну-1 та NO в сироватці крові хворих на ХОЗЛ під впливом пентоксифіліну та мельдонію +  $\gamma$ -бутиробетаїну дигідрату.

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

Тут і на рис. 2–3.

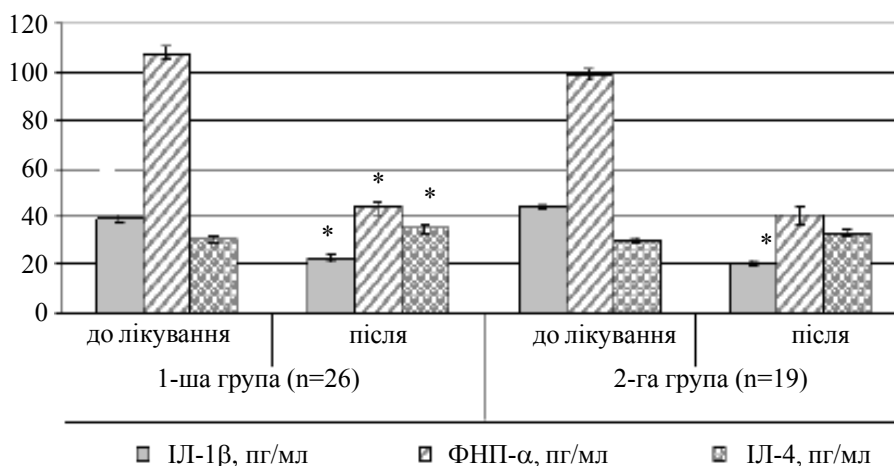


Рис. 2. Зміни показників ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  та ІЛ-4 в сироватці крові хворих на ХОЗЛ під впливом пентоксифіліну і мельдонію +  $\gamma$ -бутиробетаїну дигідрату

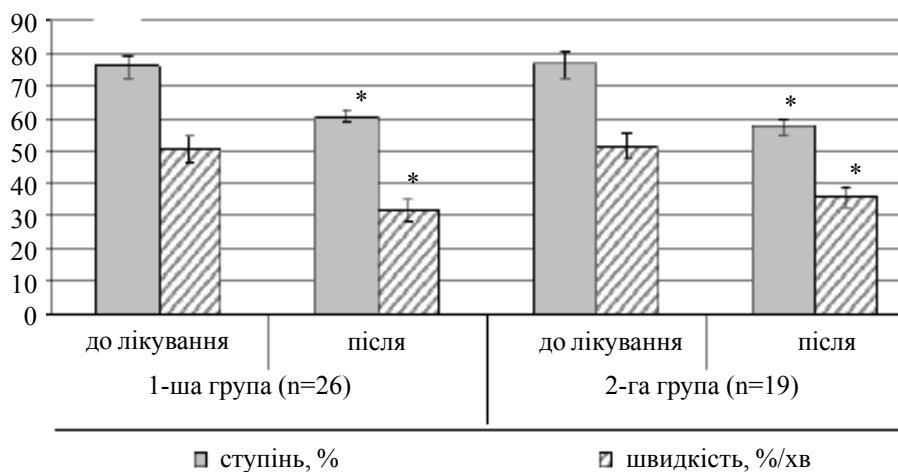


Рис. 3. Зміни показників АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ під впливом пентоксифіліну і мельдонію +  $\gamma$ -бутиробетаїну дигідрату

лаксацію. Підтвердженням цього є зниження СТЛА і підвищення ФВ ЛШ у хворих з ішемією міокарда на тлі ХОЗЛ.

Таким чином, приведені на рис. 1–3 цифрові дані свідчать на користь того, що загальна терапія з пентоксифіліном і мельдонієм +  $\gamma$ -бутиробетаїну дигідратом свої впливи реалізує через механізми судинної релаксації і протизапальної дії та підсилення дезагрегантної активності у хворих з ішемією міокарда на тлі ХОЗЛ.

#### Висновки

1. Застосування пентоксифіліну і мельдонію +  $\gamma$ -бутиробетаїну дигідрату в терапії хворих з ішемією міокарда на тлі ХОЗЛ супроводжувалося поліпшенням клінічних проявів цієї сполученої патології, що пов'язано з

поліпшенням кровообігу в судинах і тканинах цих хворих.

2. Вказані зміни позитивно характеризують застосування пентоксифіліну і мельдонію +  $\gamma$ -бутиробетаїну дигідрату в терапії хворих з ішемією міокарда на тлі ХОЗЛ як засіб корекції тромбоцитарно-судинного гемостазу.

#### Перспективність дослідження

Зазначені позитивні зміни функції ендотелію судин і цитокінів у 1-й і 2-й групах спостереження дають можливість розширити спектр та посилити терапевтичний ефект у хворих з ішемією міокарда на тлі ХОЗЛ. Подальші дослідження будуть ґрунтуватися на підборі оптимальних доз мельдонію +  $\gamma$ -бутиробетаїну дигідрату і пентоксифіліну та їхньої комбінації.

## Література

1. Bauer V. Nitric oxide – the endothelium-derived relaxing factor and its role in endothelial functions / V. Bauer, R. Sotnikova // *Gen. Physiol. Biophys.* – 2010. – № 29 (4). – P. 319–340.
2. Билецкий С.В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы / С.В. Билецкий // *Внутренняя медицина.* – 2008. – № 2 (8). – С. 36–41.
3. Ільницький Р.І. Особливості імунологічної реактивності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Р.І. Ільницький // *Український пульмонологічний журнал.* – 2007. – № 2 (56). – С. 21–25.
4. Калвинш І.Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения / И.Я. Калвинш. – Рига, 2002. – 39 с.
5. Латогуз И.К. «Немая» ишемия миокарда у больных легочной гипертензией и ее терапия / И.К. Латогуз, В.Н. Погорелов // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2002. – № 2. – С. 93–97.
6. Новые возможности антиишемической терапии и восстановления функции эндотелия: Материалы XVII Международной конференции «От патофизиологии к рациональной терапии в неврологии» (г. Трускавец, 5 апреля 2015 г.) / под ред. С.М. Кузнецовой. – Трускавец, 2015. – 37 с.
7. Погорелов В.М. Енергетичний метаболізм ішемії міокарда хворих на хронічне легеневе серце та його корекція / В.М. Погорелов, Б.О. Шелест, О.В. Зайцева // *Вісник наукових досліджень.* – 2015. – № 2. – С. 23–26.
8. Распутин Л.В. Коморбідність неспецифічних захворювань органів дихання та серцево-судинної системи в практиці лікаря / Л.В. Распутин // *Український пульмонологічний журнал.* – 2011. – № 4. – С. 25–27.
9. Фещенко Ю.И. Новая редакция руководства глобальной инициативы по хроническому обструктивному заболеванию легких [GOLD] / Ю.И. Фещенко // *Здоров'я України.* – 2012. – № 2 (18). – С. 10–11.
10. Mortality in COPD: role of comorbidities / D.D. Sin, N.R. Anthonisen, I.B. Soriano, A.G. Agusti // *Eur Respir J.* – 2006. – № 28. – P. 1245–1257.

## References

1. Bauer V., Sotnikova R. (2010) Nitric oxide – the endothelium-derived relaxing factor and its role in endothelial functions. *Gen. Physiol. Biophys.* Dec.; 29 (4): 319–340. DOI: 10.4149/gpb\_2010\_04\_31/.
2. Biletskiy S.V. (2008). Endotelialnaia disfunktsiia i patolohiia serdechno-sosudistoi sistemy [Endothelial dysfunction and pathology of the cardiovascular system]. *Vnutrennaya meditsina – Internal medicine.* 2 (8): 36–41. [in Russian].
3. Ilnytskyi R.I. (2007). Osoblyvosti imunolohichnoi reaktyvnosti u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen [Features of immunological reactivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal – Ukrainian pulmonological journal.* 2 (56): 21–25. [in Ukrainian].
4. Kalvinsh I.Ya. (2002). Mildronat – mekhanism deistviia i perspektivy yoho primeneniia [Mildronate – mechanisms of action and prospects of its use]. Riga, 39. [in Russian].
5. Latoguz I.K., Zhukov V.I., Pohorelov V.N., Brek V.V. (2003). «Nemaia» ishemiia miokarda u bolnykh lehochnoi hipertenzii i ieiie terapiia [«Mute» myocardial ischemia in patients with pulmonary hypertension and its therapy]. *Visn. probl. biolohii i medytsyny – Bulletin of Biology and Medicine.* 2: 93–97. [in Russian].
6. Kuznetsova S.M. (Eds.) (2015). Novyie vozmozhnosti antiishemicheskoi terapii i vosstanovleniia funktsii endoteliia [New opportunities for anti-ischemic therapy and recovery of endothelial function]: materialy XVII Mezhdunarodnoi konferentsii «Ot patofiziologii k ratsionalnoi terapii v nevrolohii». april 5; Truskavets, 37. [in Russian].
7. Pohorelov V.M., Shelest B.O., Zaitseva O.V. (2015). Enerhetychnyi metabolismm ishemii miokarda khvorykh na khronichne lehenve sertse ta ioho korektsiia [The energy metabolism of myocardial ischemia in patients with chronic pulmonary heart and its correction]. *Visnyk naukovykh doslidzhen – Bulletin of scientific research.* 2: 23–26. [in Ukrainian].
8. Rasputina L.V. (2011). Komorbidity nespetsyfychnykh zakhvoriuvan orhaniv dyhannia ta sertsevo-sudynnoi systemy v praktytsi likaria [Comorbidity of nonspecific diseases of the respiratory and cardiovascular system in the practice of a doctor]. *Ukrayinskiy pulmonolohichnyi zhurnal – Ukrainian pulmonologist journal.* 4: 25–27. [in Ukrainian].

9. Feshchenko Yu.I. (2012). Novaia redaktsiia rukovodstva hlobalnoi initsiativy po khronicheskomu obstruktivnomu zabolevaniiu lehkikh [New edition of the leadership of the Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease]. *Zdorovia Ukrainy – Health of Ukraine*. 2 (18): 10–11. [in Russian]

10. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano I.B., Agusti A.G. (2006). Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur. Respir. J.* 28: 1245–1257.

**В.Н. Погорелов, Н.Д. Телегина, В.В. Брек, Е.П. Маслова, Л.П. Балагова, А.А. Жерновенков, Ю.И. Касторнова**

**КОРРЕКЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ**

Пятьдесят семь больных с ишемией миокарда на фоне хронических обструктивных заболеваний лёгких получали общую терапию, из которых 28 больных контрольной группы дополнительно получали пентоксифиллин, а 29 больных основной группы – мельдоний +  $\gamma$ -бутиробетанин дигидрат. Исследовали оксид азота, цитокины, эндотелин-1, тромбоцитарно-сосудистый гемостаз. Улучшение клинических проявлений заболевания сопровождалось снижением уровня эндотелина-1, интерлейкина-1 $\beta$ , фактора некроза опухоли, агрегационной способности тромбоцитов и повышением уровня оксида азота. Лабораторно-клинические положительные изменения были практически идентичными как в основной, так и в группе сравнения.

**Ключевые слова:** ишемия миокарда, пентоксифиллин, мельдоний +  $\gamma$ -бутиробетанин дигидрат.

**V.M. Pogorelov, N.D. Telegina, V.V. Brek, E.M. Maslova, L.P. Balagova, A.O. Zhernovenkov, Yu.I. Kastornova**

**CORRECTION BY MEDICINAL PRODUCTS OF ENDOVASCULAR AND IMMUNOLOGICAL CHANGES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES**

57 patients with myocardial ischemia on the background of chronic obstructive pulmonary diseases received general therapy, of which 28 patients in the control group were additionally receiving pentoxifylline, while 29 patients in the main group received meldonium +  $\gamma$ -butyrobetaine dihydrate. Nitric oxide, cytokines, endothelin-1, platelet-vascular hemostasis were studied. Improvement in clinical manifestations of the disease was accompanied by a decrease in the level of endothelin-1, interleukin-1 $\beta$ , tumor necrosis factor, platelet aggregation and increased nitric oxide levels. The laboratory-clinical positive changes were practically identical in both the basic and the comparison group.

**Keywords:** myocardial ischemia, pentoxifylline, meldonium +  $\gamma$ -butyrobetaine dihydrate.

*Надійшла до редакції 20.02.18*

**Контактна інформація**

*Погорелов Віктор Миколайович* – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380672847750.

E-mail: Shvets@hte.vl.net.ua.

*Телегіна Ніна Дмитрівна* – кандидат медичних наук, професор кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету.

*Брек Валерія Василівна* – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету.

*Маслова Євгенія Павлівна* – кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету.

*Балагова Людмила Павлівна* – кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету.

*Жерновенков Андрій Олексійович* – завідувачий ревматологічним відділенням Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 1.

*Касторнова Ю.І.* – студентка V курсу медичного факультету Харківського національного медичного університету.