

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

*Харьковский национальный медицинский университет*

*Дорожная клиническая больница станции Харьков*

## **НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ЗАСТОЙНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

У 73 больных хроническим легочным сердцем с застойной сердечной недостаточностью, получавших пентоксифиллин, из которых 42 больных - пентоксифиллин с торасемидом, изучались показатели легочной гемодинамики, вентиляционной функции, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оксида азота, а также динамику интерлейкинов 1 $\beta$  и 4. В группе больных, получавших пентоксифиллин с торасемидом, отмечались более выраженные положительные клинко-лабораторные изменения, направленные на уменьшение застоя в легких и других органах, чем в группе сравнения.

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

С современных позиций хроническое легочное сердце (ХЛС) - это клинический синдром, характеризующийся задержкой жидкости, периферическими отеками и повышением венозного давления у больных с заболеваниями легких при отсутствии других причин вентрикулярной дисфункции. Задержка жидкости в малом круге кровообращения (МКК) 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 легочной артерии (СДЛА). Нарушение микроциркуляции способствует развитию микротромбоза в МКК. Включение в терапию больных ХЛС пентоксифиллина сопровождалось выбросом оксида азота (NO), вазодилатацией сосудов МКК, снижением СДЛА и улучшением вентиляционной функции легких больных ХЛС [1]. Кроме этого, он ингибирует провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интер-

ферон- $\gamma$ , фактор некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV ФК, то есть пентоксифиллин задерживает ФНО-индуцированный путь апоптической гибели клеток миокарда [2, 3, 4].

У больных хроническими обструктивными заболеваниями легких 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. Он имеет сродство к  $\text{Na}^+ - 2\text{Cl}^- - \text{K}^+$  котранспортным каналам, ингибирует открытие каналов хлора. Торасемиду присущи свойства тиазидоподобных и калий сберегающих диуретиков [7, 8, 9]. Биодоступность его 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 деполяризацию мембраны и приводит к открытию  $\text{Ca}^{2+}$  каналов. Кроме этого, антиальдостероновое действие торасемида дает ему некоторые преимущества в лечении больных застойной СН по сравнению с фуросемидом [5, 7, 8, 9, 10].

Целью данной работы является оценка вазодилатирующей и терапевтической эффективности пентоксифиллина с торасемидом у больных застойной СН на фоне ХЛС.

**Материал и методы.** В терапевтическом отделении ДКБ ст. Харьков в 2010 - 2014 гг. под наблюдением находились 73 больных застойной СН на фоне ХЛС. Средний возраст больных составил  $63 \pm 7$  лет. Все больные получали общепринятые лекарственные средства. Больным 1-ой группы (31 человек) в комплексную терапию дополнительно включали пентоксифиллин (Латрен®), который вводили в/в капельно 100 мг раствора N7-10. Больным 2-ой группы (42 человека) - пентоксифиллин в комбинации с торасемидом 20 мг в сутки. Обе

группы больных были сравнимы по полу, возрасту, клинко-функциональной форме заболевания. Отмечалась клинко-лабораторная идентичность наблюдаемых больных. Состояние внутрисердечной гемодинамики оценивали с помощью ЭхоКГ, СДЛА - с помощью доплерЭхоКГ. Функцию внешнего дыхания изучали методом спирографии. Газовый состав артериальной крови оценивали по показателям  $p\text{CO}_2$  и  $\text{PO}_2$ . Уровень NO определяли модифицированным методом (О.М. Ковалева и соавт., 2007). Уровень эндотелина-1 и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), содержание провоспалительного и противовоспалительного цитокинов - интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , 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-ой и 2-ой группы наблюдения отмечалось снижение веса, уменьшение размеров печени и отеков нижних конечностей и значительное улучшение общего состояния. Увеличился порог переносимости физической нагрузки без заметного для больного прироста ЧСС, что представлено на рис. 1.

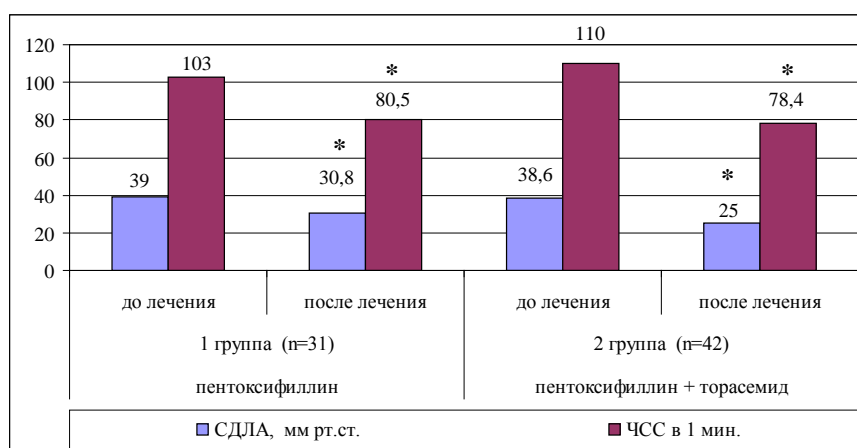


Рис. 1. Показатели СДЛА и ЧСС у больных застойной СН на фоне ХЛС под влиянием пентоксифиллина и пентоксифиллина с торасемидом

*Примечание.* \* -  $p < 0,05$  - различия достоверны по сравнению с данными до лечения. Здесь и на рис. 2-6 .

На диаграмме представлена динамика показателей до и после лечения пентоксифиллином и его комбинации с торасемидом, свидетельствующая о достоверном снижении СДЛА и уменьшении ЧСС. Полученные показатели позво-

ляют предположить, что эти лекарственные средства подавляют прессорные сосудистые эффекты, вызванные АП, устраняют признаки легочного застоя. Положительные гемодинамические эффекты подтверждают кардиопротекторную направленность этих лекарственных средств. Улучшение показателей легочной кардиогемодинамики на фоне терапии пентоксифиллином и его комбинации с торасемидом сопровождалось увеличением объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ<sub>1</sub>), изменением показателей газового состава крови и клинически уменьшением признаков дыхательной недостаточности, что представлено на рис. 2.

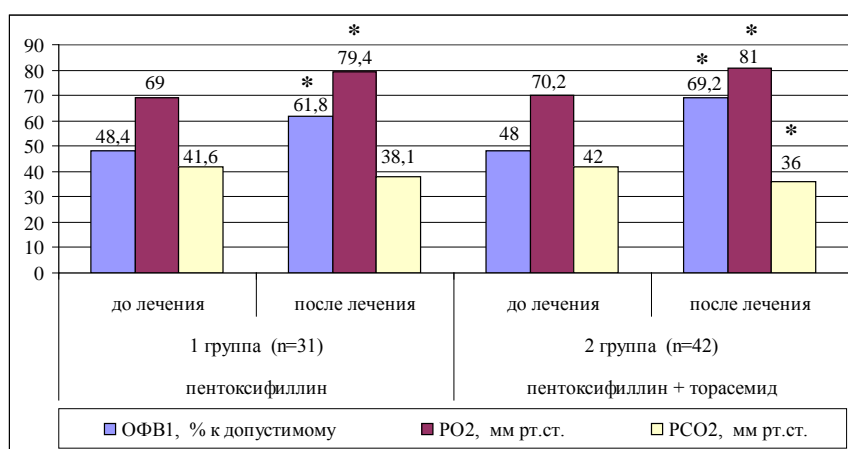


Рис. 2. Показатели ОФВ<sub>1</sub> и газового состава крови у больных застойной СН на фоне ХЛС под влиянием пентоксифиллина и его комбинации с торасемидом

Показатели ренина, АП, альдостерона и содержание натрия в плазме крови на фоне терапии пентоксифиллина и его комбинации с торасемидом представлены на рис. 3, 4.

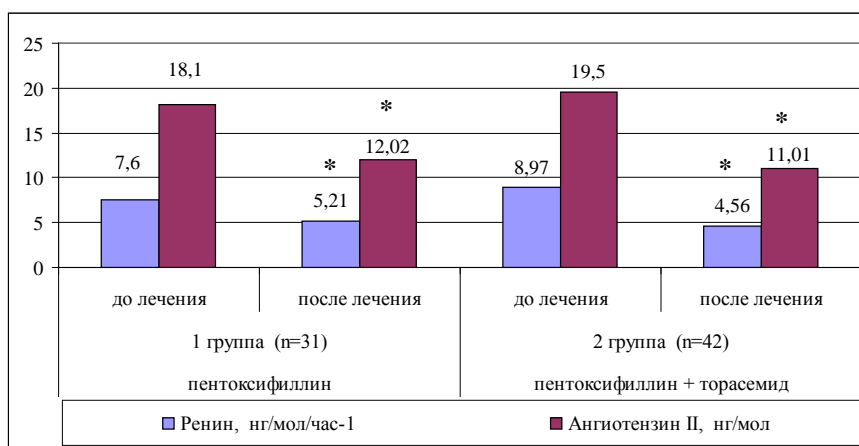


Рис. 3. Показатели ренина и ангиотензина II в плазме крови под влиянием пентоксифиллина и его комбинации с торасемидом

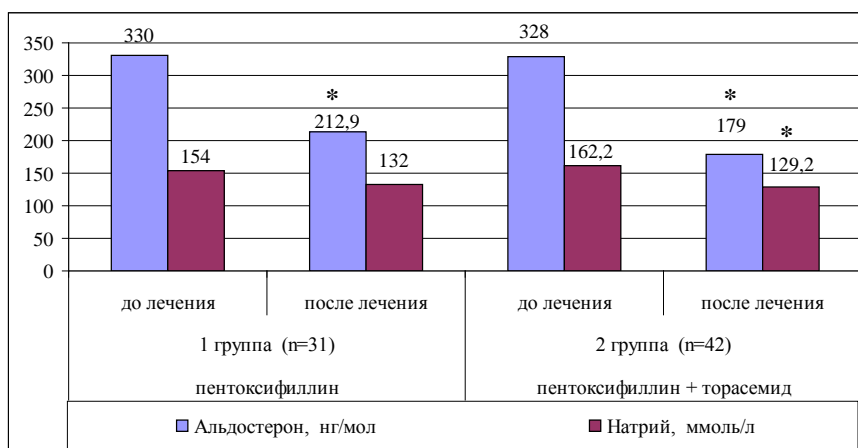


Рис. 4. Показатели альдостерона и содержание натрия в плазме крови под влиянием пентоксифиллина и его комбинации с торасемидом

Изменения показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и содержание ионов натрия в сыворотке крови под влиянием терапии пентоксифиллина и его комбинации с торасемидом, свидетельствуют, что свои депрессорные эффекты эти препараты реализуют через влияние на РААС, где констрикторная роль АП является главной. Об этом свидетельствует снижение уровня АП и альдостерона как в 1-ой, так и во 2-ой группе наблюдения. Снижение ионов натрия во 2-ой группе сопровождалось позитивной динамикой клинических проявлений заболевания, свидетельствующих об уменьшении застоя в МКК, увеличение объема выделения мочи - как признак усиления почечного кровотока и исчезновения периферических отеков.

Улучшение клинико-гемодинамических проявлений застойной СН у больных ХЛС сопровождалось изменениями показателей NO, цГМФ и эндотелина-1, что представлено на рис. 5.

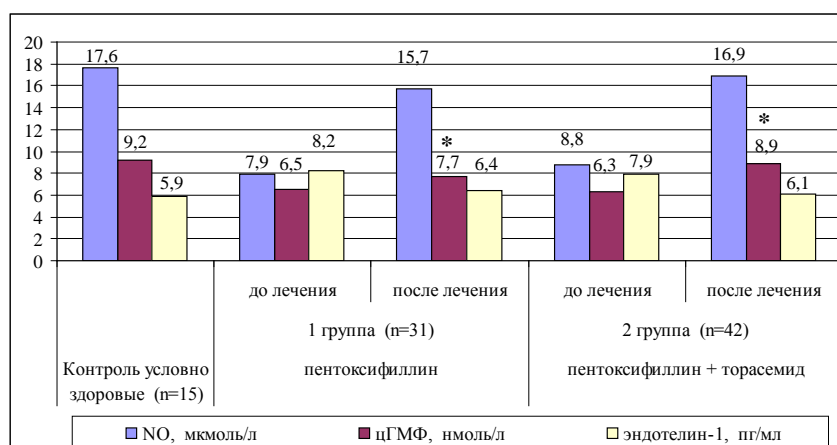


Рис. 5. Изменение показателей NO, цГМФ и эндотелина-1 в сыворотке крови больных застойной СН на фоне ХЛС под влиянием пентоксифиллина и его комбинации с торасемидом

Уменьшение клинических проявлений отечного синдрома в 1-ой, и, особенно, во 2-ой группах, под влиянием пентоксифиллина с торасемидом отражались на показателях NO, эндотелина-1, то есть на показателях, характеризующих релаксационную функцию эндотелия. Необходимо отметить, что данная комбинация лекарственных средств за счет повышения продукции NO и снижения уровня эндотелина-1 улучшает кровоток у больных застойной СН на фоне ХЛС и уменьшает риск развития микротромбоцитарных осложнений в МКК. Об этом также свидетельствует повышение уровня цГМФ в 1-ой и во 2-ой группе наблюдения, косвенно подтверждающих стимулирование выделения вазоактивных веществ, которые вызывают стойкую сосудистую релаксацию, ответом на что является снижение СДЛА, представленного на рис. 1.

Показатели уровня цитокинов у больных с застойной СН на фоне ХЛС и их изменения в период лечения пентоксифиллином и его комбинации с торасемидом представлены на рис. 6.

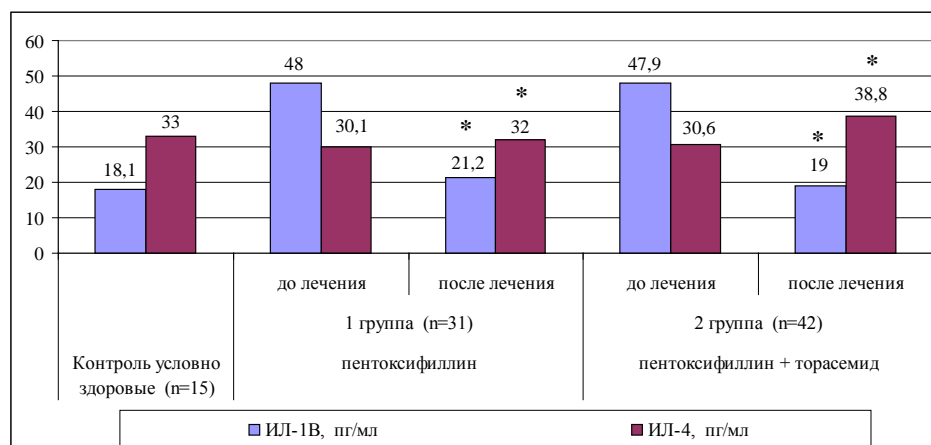


Рис. 6. Изменения профиля цитокинов в сыворотке крови больных с застойной СН на фоне ХЛС под влиянием пентоксифиллина и его комбинации с торасемидом

В сыворотке крови больных с застойной СН на фоне ХЛС до лечения был обнаружен дисбаланс цитокинов, т.е. повышение содержания ИЛ-1β и снижение ИЛ-4. После лечения имело место достоверно снижение концентрации провоспалительного ИЛ-1β и повышение противовоспалительного ИЛ-4 цитоки-

НОВ.

Таким образом, приведенные на рис. 1-6 цифровые данные свидетельствуют о том, что пентоксифиллин и его комбинация с торасемидом свое влияние реализуют через механизмы ингибирования АП, эндотелина-1 и подавления аутоиммунной активности у больных с застойной СН на фоне ХЛС.

### **Выводы**

1. Применение пентоксифиллина и его комбинации с торасемидом в терапии больных застойной СН на фоне ХЛС сопровождалось улучшением показателей легочной гемодинамики, вентиляционной функции и снижением клинических проявлений этого заболевания.

2. Лечение больных застойной СН на фоне ХЛС пентоксифиллином и его комбинации с торасемидом не сопровождалось клиническими признаками нарушения ионного обмена натрия, что дает возможность расширять терапию с включением торасемида в указанной суточной дозе.

3. Указанные положительные клинико-функциональные и гуморальные изменения позволяют положительно характеризовать применение пентоксифиллина и его комбинации с торасемидом у больных застойной СН на фоне ХЛС как лекарственные 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. *Sliwa K.* Randomised investigation of effects of pentoxifyline of left ventricular performance in idiopathic 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 on 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. *Денисова С.В.* Хронічне легеневе серце і терапія набрякового синдрому / С.В. Денисова, І.О. Ярошенко, В.М. Погорєлов [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. *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. Погорєлов, В.В. Брек, В.Л. Прохоренко, І.В. Волкова, М.С. Бирюков***  
**ДЕЯКІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ЛЕГЕНЕВИМ**  
**СЕРЦЕМ, УСКЛАДНЕНИМ ЗАСТІЙНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІ-**  
**СТЮ**

У 73 хворих хронічним легенеvim серцем з застійною серцевою недостатністю, які отримували пентоксифілін, з яких 42 хворих - пентоксифілін за торасемідом, вивчалися показники легеневої гемодинаміки, вентиляційної функції, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, оксиду азоту, а також динаміку інтерлейкінів 1 $\beta$  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 aldosteron rate, nitric oxide and dynamics of interleukin 1 $\beta$  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, pentoxifylline, torasemid.

**Експериментальна і клінічна медицина**  
Подана до друку січень 2014 р.