УДК 616.12-009.72-058.84-073

В.М. Погорєлов, В.В. Брек, С.В. Денисова, І.В. Волкова

ХРОНІЧНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ І ТЕРАПІЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Харківський національний медичний університет, м. Харків
Дорожня клінічна лікарня станції Харків

ХРОНІЧНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ І ТЕРАПІЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ - У 39 хворих хронічним легеневим серцем з серцевою недостатністю, які приймали антагоніст рецепторів ангіотензину II телмісартан (група порівняння) і телмісартан з торасемідом, вивчались показники гемодинаміки, вентиляційної функції, ренін-ангіотензін-альдостеронової системи, а також динаміки циклічних нуклеотидів і ендотеліїну-1. У основній групі хворих, приймавших телмісартан з торасемідом, були більш виражені позитивні клінічно-лабораторні зміни, спрямованої на відтворення функції міокарду хворих хронічним легеневим серцем з серцевою недостатністю, ніж у групі порівняння.

ХРОНИЧЕСКОЕ ЛЁГОЧНОЕ СЕРЦЕ И ТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ - У 39 больных хроническим легочным сердцем с сердечной недостаточностью, получавших антагонист рецепторов антиотензина II телмисартан (группа сравнения) и телмисартан с торасемидом, изучались показатели гемодинамики, вентиляционной функции, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также динамики циклических нуклеотидов и эндотелиина-1. У основной группы больных, получавших телмисартан с торасемидом, отмечалась более выраженная положительная клинико-лабораторная динамика, направленная на восстановление функции миокарда у больных хроническим легочным сердцем с 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 nucleotids of the patients in these groups were investigated. There were discovered that more positive clinical-laboratory dynamics, directing to recovery miocard function was the group treated with telmisartan with torasemid than in the comparative one.

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

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

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

ВСТУП В останній час медіко-соціальне значення проблеми хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) значно зросло. В світі понад 40 млн випадків цього захворювання. Від 4 до 10 % дорослого населення планети мають клінічно виражені стадії ХОЗЛ. В Україні близько 7 % працездатних осіб страдають на це захворювання [1, 2]. ХОЗЛ характеризуються прогресуючою бронхіальною обструкцією, що виникає під впливом несприятливих факторів зовнішнього середовища. Загострення патологічного процесу призводить до змін нормальної добової вареабельності симптомів з формуванням легеневої гіпертензії (ЛГ), наслідком якої є хронічне легеневе серце (ХЛС) та його серцева недостатність (СН). В основі розвитку ХЛС з СН є затримування надлишкової кількості рідини в малому колі кровообігу (МКК), яка погіршує газообмін. Наростаюча гиперкапния знижує периферичний судинний опір, що приводить до венозного застою й переміщенню рідини із судинного русла в тканині. При цьому зниження ефективної циркуляції крові стимулює продукцію реніну й підвищує секрецію вазопресина, що сприяє затримці іонів натрію і води та зменшенню діурезу. Таким чином формується ЛГ та набряковий синдром, як патогенетичні чинники ХЛС [2, 3, 4, 5, 6].

У терапії ЛГ та набрякового синдрому хворих на ХЛС використовуються антагоністи кальцію, інгібітори ангіотензин перетворюючий фермент (АПФ), блокатори рецепторів ангиотензина II (АII) – телмісартан та діуретики[3, 4, 6, 7, 8, 9, 10]. З сучасних лікарських засобів відома антинабрякова дія торасеміда [7, 8, 11]. Торасемід, в першу чергу це петлевий діуретик, але в деякій мірі він має властивості , характерні для тіазідоподібних і калійзберегаючих 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 у фуросеміда і досягає 80-90 % при застійній СН. Йому притаманні 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 в повній мірі зберігає свій діуретичний ефект. Пері-

од напіввиведення досягає до 5 годин, що забезпечує його довготривалу дію. При гіпоальбумінемії і протеїнемії він в меншій мірі зв‘язується з альбуміном, а тому його використовують частіше ніж фуросемід. Отриманий антиальдостероновий ефект торасеміда в експерименті і в клініці відображає його мінімальний вплив на екскрецію калію. Все це дає можливість зменшити ризик розвитку гіпокаліємії. У порівнянні з фуросемідом, він має велику вазоділатируючу дію. Цей ефект пов‘язаний з пригніченням ангіотензин-II-опосередкованої вазоконстрікції і зменшенням чутливості гладких м‘язів судин до судинозвужуючих дій йонів кальцію. Крім цього, антиальдестеронова дія торасеміда у порівнянні з фуросемідом дає йому деякі переваги у лікуванні хворих СН, тому застосування цього лікарського засобу з помірною діуретичною дією, на наш погляд, дає можливість отримати позитивний ефект без ризику розвитку ускладнень при лікуванні хворих з СН на тлі ХЛС [7, 8, 11].

Мета роботи - оптимізація лікування хворих ХЛС з СН.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У терапевтичному відділенні ДКЛ ст. Харків в 2011-2012 рр. під спостереженням перебували 39 хворих ХЛС з СН. Середній вік хворих склав 64±3 років. Всі хворі додатково одержували метаболічні та антикоагулянтні лікарські засоби [3, 4]. Хворим 1 групи (20 чоловік) у комплексну терапію включали телмісартан 80 мг/добу (група порівняння), 19 чоловік - телмісартан + торасемід 10-20 мг/добу (основна группа). Обидві групи хворих ХЛС з СН були порівняні за станом, віком, клініко-функціональною формою захворювання. Відзначалася клініколабораторна 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 pCO_2 і pO_2 в артеріальній крові. Рівень ендотеліїна-1 і циклічних нуклеотидів визначали іммуноферментним методом. Вміст загального холестерину (ХС), тригліцеридів, β ліпопротеїдів, ХС ліпопротеідів високої щільності (ЛПВЩ), ХС ліпопротеідів низької щільності (ЛПНЩ) визначали по А.Н. Климову (1999).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ На тлі проведеної терапії із включенням телмісартану з торасемідом у хворих основної групи спостереження в порівнянні із хворими 1-ої групи відзначалося значне поліпшення загального стану хворих: зменшувалася задишка та ядуга,

перебої в області серця, слабкість, нездужання, а також зменшувалася в розмірі печінка, і практично зникали набряки. Зменшилася інтенсивність, тривалість і частота виникнення ангінального синдрому, що супроводжувалося збільшенням порога перенесення фізичного навантаження без помітного для хворого приросту ЧСС. Показники СТЛА, ФВ, ЧСС у хворих ХЛС з СН представлені на рис. 1.

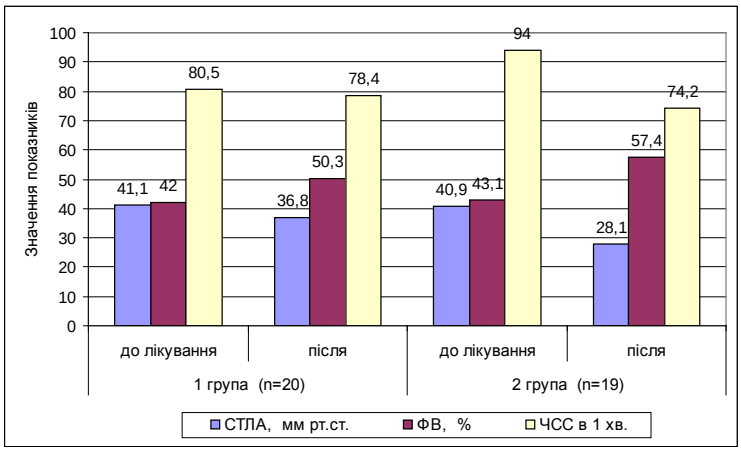

Рис. 1. Показники гемодинаміки у хворих ХЛС з СН під впливом телмісартана і його комбінації з торасемідом.

Після лікування телмісартаном з торасемідом відмічалось 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 табл. 1 та рис. 2.

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

Показники	1 група (n=20)		2 група (n=19)	
	до лікування	після	до лікування	після
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 *
PO_2, мм рт.ст.	69,9±3,68	80,5±3,77 *	70,8±7,05	79,9±2,52 *
PCO_2, мм рт.ст.	40,8±3,08	38,4±2,19	39,9±2,58	36,4±2,53

Примітка. Відмінності достовірні: * - $P<0,05$.

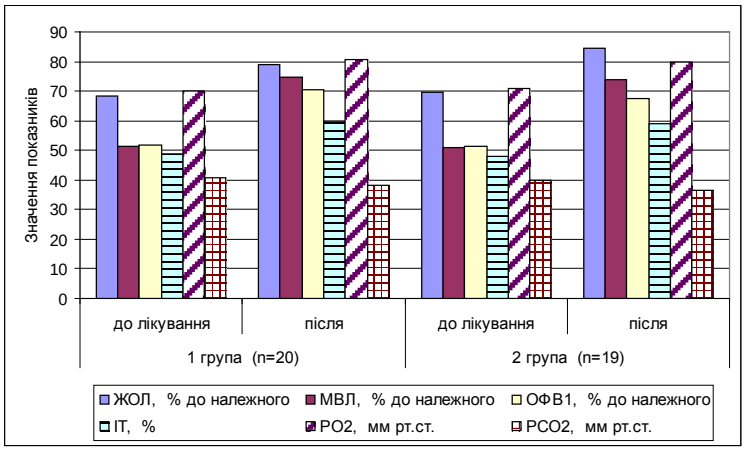

Рис. 2. Показники ФЗД і газового складу крові у хворих ХЛС з СН під впливом телмісартана і його комбінації з торасемідом.

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

Таблиця 2. Показники РААС і вміст калію й натрію в плазмі крові під впливом телмісартана і його комбінації з торасемідом (M±m)

Показники	1 група (n=20)		2 група (n=19)	
	до лікування	після	до лікування	після
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 в порівнянні з даними до лікування.

Зміни показників РААС і вміст іонів натрію і калію в сироватці крові на тлі терапії телмісартана 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 2-й 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 1-й і, особливо, у 2-й групах спостереження.

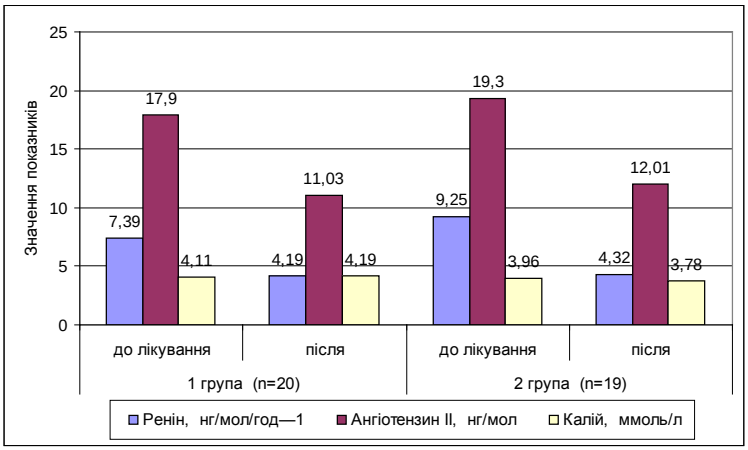

Рис. 3. Показники реніну, ангіотензину і вміст калію в плазмі крові під впливом телмісартана і його комбінації з торасемідом.

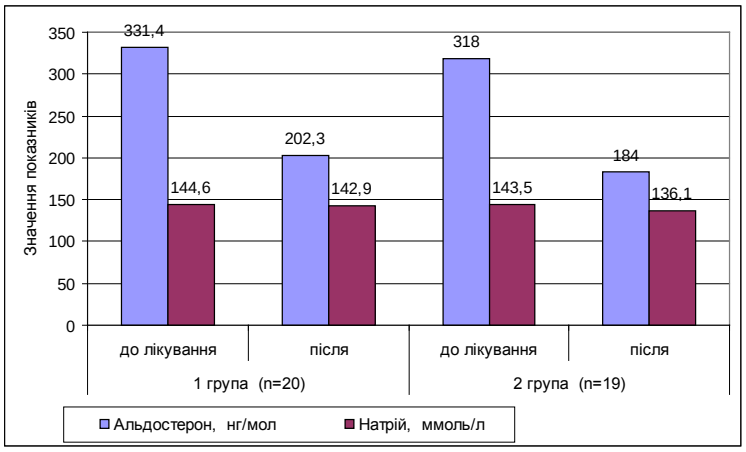

Рис. 4. Показники альдостерону і вміст натрію в плазмі крові під впливом телмісартана і його комбінації з торасемідом.

Поліпшення клініко-функціональних проявів ХЛС з СН супроводжувалося змінами стану циклічних нуклеотідів. Показники цАМФ, цГМФ і ендотеліїна-1 представлені в табл.3.

Таблиця 3. Зміна стану нуклеотидів і ендотеліїна-1 у сироватці крові хворих ХЛС з СН під впливом телмісартана і його комбінації з торасемідом (M±m)

Показники	Здорові (n=15)	2 група (n=19)	
		до лікування	після
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 *
ендотеліїн-1, пг/мол	6,0±1,9	7,88±0,04 *	7,0±0,01 *

Примітка. * - $p < 0,05$ - відмінності достовірні в порівнянні зі здоровими.

Таким чином, зміни стану нуклеотидів, які опосередковано підтверджують про активність оксиду азота, який визиває судинну релаксацію, відповідь якої підтверджує зниження рівню СТЛА, представленого на рис. 1.

Особливості впливу телмісартана і його комбінації з торасемідом на ліпіди й ліпопротеіди представлені в табл. 4.

Таблиця 4. Вміст ліпідів та β-ліпопротеїдів у сироватці крові хворих ХЛС з СН під впливом телмісартана і його комбінації з торасемідом (M±m)

Показники	1 група (n=20)		2 група (n=19)	
	до лікування	після	до лікування	після
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, умовн.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 в порівнянні з даними до лікування.

Лікування хворих ХЛС з СН телмісартаном і його комбінації з торасемідом не призвело до істотних змін ліпідів і ліпопротеідів 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 рисунках цифрові дані свідчать на користь того, що телмісартан з торасемідом свій вплив реалізують через механізми РААС, циклічних нуклеотидів, ендотеліїна, що спонукає до відновлення функції ендотелію.

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

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

3. Динаміка показників РААС, вміст циклічних нуклеотидів, ендотеліїна, ліпідів і липопротеидов позитивно характеризують комбінацію цих препаратів у терапії СН хворих ХЛС. Зазначені позитивні клініко-функціональні та гуморальні зрушення 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. // Експериментальна 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 Aug; 53(8): 734-40.

7. Коваль С.М. Особливості клінічного перебігу та диференційовані підходи до лікування артеріальної гіпертензії у хворих из супутними захворюваннями внутрішніх органів / С.М. Коваль, І.О. Снігурська, Л.В. Масляєва та ін. // Артериальная гипертензия. – 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; 5: 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; 17: 347-353.

11. Радченко Г.Д. Досвід застосування торасеміду у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та зниженою функцією нирок / Г.Д. Радченко, С.М. Кушнир, Ю.М. Сіренко та ін. // Артериальная гипертензия. – 2010. - №5(13). – С.13-19.

Дана робота раніше не подавалась до друку в інші видавництва

Погорєлов В.М.	Брек В.В.	Денисова С.В.	Волкова І.В.

Вісник наукових досліджень. – 2012. – №3. – С.24-27.