

## В. К. Гаврисюк ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ

*Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины*

Прежде всего необходимо остановиться на некоторых вопросах терминологии.

Мы не отказываемся от определения хронического легочного сердца, данного группой экспертов ВОЗ: "Хроническое легочное сердце (ХЛС) — это гипертрофия и (или) дилатация правого желудочка, развивающиеся вследствие заболеваний (за исключением сердца), поражающих структуру или только функцию легких". При этом ХЛС бывает компенсированным и декомпенсированным, второе отличается от первого появлением признаков застоя в большом круге кровообращения.

То есть, если есть гипертрофия правого желудочка, то мы, в принципе, вправе обозначить в диагнозе наличие синдрома ХЛС.

Но гипертрофия — это нормальная физиологическая реакция в ответ на компенсаторную гиперфункцию вследствие гипоксемии и легочной гипертензии. При этом на стадии компенсации кровообращения требуется лечение только основного заболевания. Организм человека — это очень совершенный саморегулирующийся комплекс систем. Работа каждой из множества систем подстрахована десятками подсистем. Если компенсация состоятельна, то любое медикаментозное вмешательство может нарушить сложнейшую взаимосвязь компенсаторных механизмов.

Один из примеров: мы отказались от применения артериодилататоров в качестве гипотензивных средств при легочной гипертензии I степени на стадии компенсированного ХЛС, так как ликвидация гипоксической вазоконстрикции как биологически целесообразной реакции приводит к возрастанию кровотока в гиповентилируемых участках и увеличению степени артериальной гипоксемии.

Итак, если компенсация состоятельна, то компенсаторные механизмы работают исправно, и эта работа не требует коррекции. На этой стадии необходимо лечить только от основного заболевания.

В таком случае какой смысл включать в клинический диагноз "компенсированное ХЛС"? Это только увеличивает формулировку диагноза, но ничего не меняет в тактике лечения.

В связи с этим в клинический диагноз целесообразно включать наличие только декомпенсированного ХЛС. Именно появление первых признаков застоя крови в большом круге свидетельствует об истощении компенсаторных механизмов и указывает на необходимость дополнительных лечебных мероприятий.

Прежде чем перейти к конкретным вопросам лечения больных с декомпенсированным ХЛС, необходимо рассмотреть основные причины развития декомпенсации кровообращения.

К таковым относятся:

1) бронхиальная обструкция, обуславливающая повышение внутригрудного давления и, как следствие, экстраторакальное депонирование крови с возникновением отеков;

2) увеличение гематокрита вследствие компенсаторного эритроцитоза, гиперагрегация тромбоцитов, что в совокупности обуславливает нарушения реологических свойств крови, микротромбообразование в сосудах легких, повышение легочно-артериального сопротивления;

3) нарушения сократительной функции сердца как результат инфекционно-токсического (в период обострений заболевания) и гипоксического повреждения миокарда.

Терапия больных с декомпенсированным ХЛС должна включать препараты, воздействующие на все перечисленные выше механизмы развития декомпенсации. Вместе с тем, первоочередной задачей является ликвидация или уменьшение степени застоя крови в большом круге, в связи с чем центральное место в лечении больных занимают симптоматические средства — **диуретики**.

В настоящее время отсутствует унифицированная классификация диуретических препаратов по какому-либо одному признаку, поэтому деление по группам и характеристика мочегонных средств проводится и по выраженности натрий- и диуретического эффектов (высоко-, умеренно- и малоактивные), и по месту действия (петлевые диуретики), и по механизму действия (осмотические, урикозурические), и по влиянию на электролитывыделительную функцию (калийсберегающие, акваретики, салуретики), и по химической структуре (тиазидные диуретики) [5].

У больных с недостаточностью кровообращения (НК) чаще применяются петлевые диуретики — фуросемид и этакриновая кислота, обладающие значительно более выраженными, по сравнению с другими препаратами, натрий- и диуретическими эффектами [12].

Необходимо отметить, что клиническое улучшение (например, при отеке легких) может отмечаться еще до появления диуретического действия [8]. Это обусловлено венодилатирующим эффектом фуросемида, который реализуется через увеличение продукции простаглицлина [14].

Фуросемид назначают внутрь в суточной дозе 20–40–80 мг; большие дозы разделяют на 2–3 приема. В мышцу или вену вводят однократно чаще 20–40 мг. При необходимости применения высоких доз — 80–160–240 мг в вену вводят капельно со скоростью не выше 4 мг/мин.

Этакриновая кислота (урегит) вызывает более частое, чем фуросемид, развитие нежелательных побочных явлений, в частности ототоксических.

Применяют ее по тем же показаниям, но чаще больным, которые не переносят сульфаниламидные соединения (фуросемид). Назначают внутрь после еды: в 1-й день 50 мг однократно для определения индивидуального диуретического эффекта, во 2-й день — дважды, в 3-й день — при необходимости 100 мг утром, а при недостаточном эффекте дополнительно 50 мг или 100 мг днем или вечером.

Диуретическая терапия сопряжена с рядом нежелательных явлений и осложнений, основными из которых являются нарушения кислотно-основного равновесия крови, электролитные расстройства, головокружения, депрессии, нарушения зрения, ототоксические эффекты, ги-

перхолестеринемия, гипергликемия [12]. Описаны случаи тромбоза в системе легочной артерии, обусловленные уменьшением объема внеклеточной жидкости и сгущением крови под влиянием диуретиков [5].

Необходимо отметить, что лечебный эффект салуретиков при сердечной недостаточности, обусловленной заболеваниями сердца и сосудов, основан на уменьшении объема циркулирующей крови (его секвестрации), за счет чего улучшается гемодинамическая функция сердца, снижается венозное давление. В связи с этим жидкость из отечных тканей за счет изменения градиента давления пассивно возвращается в сосудистое русло.

У больных с ХЛС повышение венозного давления обусловлено в большей мере не нарушением инотропной функции сердца, а увеличением внутригрудного давления. При этом применение салуретиков может способствовать снижению венозного давления и уменьшению признаков застоя крови только в случае достижения гиповолемии, которая при наличии у больных полицитемии, увеличения гематокрита сопряжена с ухудшением реологических свойств крови и увеличением риска микротромбообразования [1].

Результаты исследований, проведенных в нашей клинике (Н. И. Гуменюк, Н. Д. Морская, Я. А. Дзюблик), свидетельствуют, что внутривенное применение фуросемида в дозе 20 мг у больных с гематокритом более 50 %, как правило, вызывает еще большее сгущение крови.

В связи с этим, с целью ликвидации явлений застоя крови в большом круге у больных с ХЛС более обосновано применение осмотических диуретиков. Эти препараты, в отличие от салуретиков, обуславливают активную дегидратацию тканей за счет повышения осмолярности крови [5].

Из осмотических диуретиков шире других применяется шестиатомный спирт маннитол. Быстрый и выраженный дегидратационный эффект маннитола используется с целью уменьшения отека мозга и снижения повышенного внутрисердечного давления, для снижения внутриглазного давления у больных глаукомой, выраженные диуретические свойства — в лечении острого отравления экзогенными и эндогенными веществами.

Препарат вводят внутривенно капельно в виде 5–10–15–20 % растворов из расчета 0,5–1,5 г/кг в сутки.

Необходимо отметить, что при введении в вену маннитол остается во внеклеточном секторе; метаболизму в печени подвергается менее 10 % его, остальное количество фильтруется, реабсорбируется только 7 %, а остальное количество в неизменном виде быстро выводится с мочой [15]. Таким образом, маннитол является монофункциональным препаратом — помимо диуретического эффекта другими фармакологическими свойствами не обладает.

С этих позиций, более перспективным в лечении больных с декомпенсированным ХЛС является препарат сорбилакт, созданный на основе гиперосмолярного (20 %) раствора шестиатомного спирта сорбитола.

Введенный в организм сорбитол быстро включается в общий метаболизм. 85 % сорбитола утилизируется в печени и накапливается в виде гликогена, пополняя энергетический резерв организма; 5 % откладывается в тканях мозга, сердечной мышце, 10–12 % выделяется с мочой [10].

В связи с этим сорбитол, в отличие от маннитола, обладает более мягким диуретическим эффектом. Исследования, проведенные в нашей клинике, позволили уста-

новить, что внутривенное введение 200 мл сорбилакта увеличивает суточный диурез в среднем на 12 % [6].

Вместе с тем, сорбилакт является многофункциональным препаратом, оказывающим воздействие на другие звенья патогенеза ХЛС. Препарат содержит лактат натрия, обладающий способностью корректировать кислотно-основное состояние крови при ацидозе. Сорбилакт оказывает дезагрегантное действие, содержит сбалансированный комплекс электролитов.

Применение осмодиуретиков за счет быстрого оттока жидкости в сосудистое русло в ряде случаев может привести к увеличению объема циркулирующей крови и дополнительной нагрузке сердца объемом. В связи с этим применение осмодиуретиков не рекомендуется у больных с застойной сердечной недостаточностью, обусловленной заболеваниями сердца и сосудов.

У больных с ХЛС застой крови в большом круге обусловлен в первую очередь экстраторакальным депонированием вследствие повышенного внутригрудного давления, при этом существенных нарушений сократительной функции миокарда не отмечается.

Мы провели изучение безопасности применения сорбилакта (400 мл внутривенно капельно) у 12 больных с декомпенсированным ХЛС на основании мониторинга показателей эхографии правого и левого желудочков сердца. При этом отрицательного влияния препарата на кардиогемодинамику не наблюдалось.

У больных с тяжелой декомпенсацией кровообращения применение сорбилакта с целью достижения диуретического эффекта может быть недостаточным, при этом неизбежно сочетание препарата с салуретиками. Однако сочетание сорбилакта с фуросемидом позволяет существенно уменьшить дозу фуросемида, а за счет активной дегидратации тканей и увеличения объема плазмы вследствие влияния сорбитола предупредить возможное сгущение крови и риск микротромбообразования.

Лечение больных, направленное на **уменьшение степени бронхиальной обструкции**, является важнейшим компонентом терапии декомпенсированного ХЛС. Улучшение бронхиальной проходимости сопровождается снижением внутригрудного давления и, как следствие, уменьшением застоя крови в системе нижней полой вены. У многих больных эффективная бронхолитическая терапия даже без применения других медикаментозных средств позволяет достичь ликвидации признаков декомпенсации кровообращения.

Наиболее эффективным является ингаляционное применение препаратов из группы  $\beta_2$ -агонистов, холинолитиков. Важное значение для уменьшения бронхиальной обструкции имеет противовоспалительная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами.

Подробно принципы бронхолитической и противовоспалительной терапии больных изложены в Инструкции о диагностике, клинической классификации и лечении хронических обструктивных заболеваний легких, утвержденной приказом МЗ Украины № 499 от 28.10.2003 г [9].

У больных с декомпенсированным ХЛС редукция сосудистого русла в малом круге уже в значительной мере обусловлена наличием органических изменений сосудов. В связи с этим, с целью снижения легочно-артериального сопротивления, улучшения транспорта кислорода к тканям других органов и систем, в лечении больных необходимо **использование средств, улучшающих реологические свойства крови**.

Реологический эффект включает в себя такие понятия, как относительная вязкость крови, коллоидно-осмотическое давление, дезагрегация эритроцитов, тромбоцитов и гемодилюция [2].

Применение инфузионных препаратов с относительной вязкостью ниже, чем аналогичный показатель у крови, улучшает микроциркуляцию.

Коллоидно-осмотическое давление (КОД) создается белками плазмы крови и является одним из регуляторов транскапиллярного обмена. При введении препаратов с КОД выше, чем у плазмы крови, создаются условия для поступления жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло.

Ряд коллоидов (реополиглюкин, производные гидроксизилкрахмала) образуют молекулярный слой на поверхности форменных элементов крови и эндотелии сосудов, что приводит к эффекту дезагрегации и восстановлению микроциркуляции.

Гемодилюционный эффект проявляется снижением гематокрита после инфузии кровезаменителя.

Эффективным препаратом, улучшающим реологические свойства крови, является реополиглюкин. Реологический эффект реополиглюкина обусловлен увеличением КОД плазмы (этот показатель у препарата в 4 раза выше, чем у крови), дезагрегацией форменных элементов крови и гемодилюцией [3]. Показатели относительной вязкости реополиглюкина и крови примерно одинаковы. Реополиглюкин рекомендуется применять внутривенно капельно в дозе 200 мл в сутки.

Весьма перспективным средством, улучшающим реологические свойства крови, является новый многофункциональный препарат реосорбилакт, основу которого составляет изотонический (6 %) раствор сорбитола, натрия лактат и электролиты. Реосорбилакт уменьшает относительную вязкость крови [7], повышает КОД плазмы крови за счет осмотического компонента (осмолярность плазмы — 280–290, реосорбилакта — 900 мосм/л, теор.), обладает антиагрегантными свойствами, оказывает гемодилюционный эффект. Наряду с этим реосорбилакт корректирует кислотно-основные состояния крови при ацидозе, что обусловлено наличием в его составе натрия лактата.

Реосорбилакт применяется внутривенно капельно по 200 мл в сутки.

Из группы антиагрегантных средств в лечении больных с декомпенсированным ХЛС (без сопутствующей ИБС) по-прежнему применяются дипиридамо́л, тиклопидин. Вместе с тем, более перспективными являются препараты, оказывающие одновременное влияние на несколько звеньев патогенеза ХЛС.

Одним из новых направлений в фармакотерапии больных с ХЛС является применение препаратов, содержащих омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Эти препараты оказывают антиагрегантное, противовоспалительное, бронхо- и вазодилатирующее действие.

Омега-3 ПНЖК являются естественными конкурентами арахидоновой кислоты в составе фосфолипидов клеточных мембран. При поступлении их в организм происходит модификация спектра простагландинов и лейкотриенов: уменьшается содержание тромбоксана  $A_2$  — мощного индуктора агрегации тромбоцитов, лейкотриенов 4 серии — провоспалительных факторов, бронхо- и вазоконстрикторов, повышается содержание проста-

гладина  $I_3$  — активного вазодилатора и ингибитора агрегации тромбоцитов.

В Украине производится препарат эпадол, содержащий 45 % омега-3 ПНЖК. Эпадол применяется в суточной дозе 4,0 г в течение 4 недель. Необходимо отметить, что фармакодинамические эффекты препарата проявляются по мере его накопления в клеточных мембранах в среднем через 2 недели после начала лечения. В связи с этим эпадол рекомендуется применять в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в низких дозах (80 мг), что позволяет ускорить развитие антиагрегационного эффекта.

Кроме того, омега-3 ПНЖК и ацетилсалициловая кислота проявляют взаимопотенцирующий эффект [4].

Омега-3 ПНЖК оказывают влияние не только на сосудисто-тромбоцитарное, но и на плазменное звено системы гемостаза — уменьшают интенсивность паракоагуляции, активизируют процессы фибринолиза, что имеет важное значение у больных с высоким уровнем гематокрита и повышенной свертываемостью крови. У больных с выраженными признаками гиперкоагуляции целесообразно применение гепарина (предпочтительно использование его низкомолекулярных форм).

К многофункциональным препаратам относится фенспирид (эреспал), фармакодинамический профиль которого позволяет воздействовать на основные механизмы патогенеза застойной недостаточности кровообращения при заболеваниях легких.

Основное свойство фенспирида — способность оказывать противовоспалительный эффект. Вместе с тем, по химической структуре и механизму действия фенспирид не относится ни к одной из групп нестероидных противовоспалительных препаратов. Действие последних в основном связано с ингибированием активности фермента циклооксигеназы в метаболизме арахидоновой кислоты и, как следствие, уменьшением продукции простагландинов, обуславливающих повышенную чувствительность нейрорецепторов к биологически активным веществам в очаге воспаления. При этом липооксигенозный путь превращения арахидоновой кислоты сохраняется интактным.

Фенспирид оказывает влияние на метаболизм арахидоновой кислоты на более высоком уровне — препарат ингибирует активность фосфолипазы  $A_2$ , что приводит к ограничению освобождения арахидоновой кислоты из фосфолипидной оболочки клеточных мембран и уменьшению ее концентрации в крови. Таким образом, уменьшается продукция не только простагландинов и тромбоксана  $A_2$ , но и лейкотриенов 4 серии, обладающих выраженными провоспалительными свойствами [13].

Бронхолитический эффект фенспирида обусловлен уменьшением продукции лейкотриенов и тромбоксана  $A_2$  — бронхоконстрикторов, а также способностью блокировать альфа-1-адренорецепторы [11]. Учитывая, что тромбоксан  $A_2$  является мощным индуктором агрегации тромбоцитов, уменьшение его продукции под влиянием фенспирида сопровождается антиагрегантным эффектом.

Исследования, проведенные в нашей клинике, показали, что фенспирид обладает выраженным антиагрегантным свойством как в пробах *in vitro*, так и в клинических условиях. Препарат рекомендуется применять длительно в составе базисной терапии больных в дозе 80 мг 2 раза в сутки.

**Инотропные препараты.** С широким внедрением в лечение больных с хронической сердечной недостаточностью ингибиторов АПФ сердечные гликозиды все чаще и чаще стали подвергаться критике вплоть до призывов полностью отказаться от их применения. Масштабное многоцентровое исследование эффективности длительного (5 лет) применения дигоксина у 7788 больных с ХНС II–III функционального класса (программа DIG, 1997) позволило в значительной мере реабилитировать этот препарат. В частности установлено, что дигоксин эффективно контролирует клиническое состояние больных, в среднем на 28 % уменьшает число госпитализаций по поводу декомпенсации, повышает толерантность к физической нагрузке, не увеличивает риск смерти. Хотя достоверного уменьшения летальности больных, принимавших дигоксин, не установлено, показатели качества жизни значительно повысились.

Вместе с тем у больных с ХЛС дигоксин и другие препараты способствуют повышению давления в легочной артерии. В связи с этим, с целью выведения больных из декомпенсации, мы применяем строфантин. Основанием для этого являются результаты исследований, проведенных нами ранее в условиях катетеризации сердца: строфантин, в отличие от наперстянки, не оказывал влияние на легочно-артериальное сопротивление, существенно увеличивал фракцию изгнания правого желудочка.

Из группы **периферических вазодилататоров** у больных с декомпенсированным ХЛС целесообразно применение препаратов, оказывающих влияние на тонус вен (молсидомин, нитраты), причем только в случаях резко выраженной дилатации правого желудочка. Венодилататоры уменьшают степень перерастяжения миокарда и таким образом восстанавливают эффективность функционирования механизма Франка-Старлинга.

Использование антагонистов кальция, как правило, сопровождается ухудшением вентиляционно-перфузионных отношений.

Убедительных доказательств эффективности ингибиторов АПФ в лечении больных с ХЛС, к сожалению, пока не получено.

У больных с НК III стадии единственным методом, способным увеличить продолжительность жизни больного является длительная (не менее 15 часов в сутки) непрерывная оксигенотерапия.

Наиболее тяжелой группой, характеризующейся высоким уровнем смертности, являются больные с синдромом высокой легочной гипертензии (первичная и постэмболическая легочная гипертензия). Вопросы их лечения представляют серьезную проблему и требуют отдельного обсуждения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Александров О. В. Вопросы классификации и лечения хронического легочного сердца // Российский мед. журнал. — 1998. — № 6. — С. 60–62.
2. Барышев Б. А. Гемодинамические кровезаменители // Мир медицины. — 2001. — № 3–4. — С. 21–23.
3. Використання в трансфузіології гемодинамічних плазмозамінників на основі декстрану / Богатирьова Р. В., Горбань С. М., Пе-

рехрестенко П. М., Максимов Ю. М., Новак В. А. // Клін. хірургія. — 1997. — № 11. — С. 85–88.

4. Гаврисюк В. К. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в медицине // Укр. пульмонолог. журн. — 2001. — № 3. — С. 5–10.
5. Глезер Г. А. Диуретики. Руководство для врачей. — Москва: Интербук-бизнес, 1993. — 352 с.
6. Гуменюк Н. И., Дзюблик Я. А., Морская Н. Д., Яхница Т. В. Предпосылки к применению гипертонического инфузионного раствора сорбитола у больных с декомпенсированным хроническим легочным сердцем // Укр. пульмонолог. журн. — 2003. — № 1. — С. 57–58.
7. Гуменюк Н. И., Лишневецкая В. Ю. Влияние реосорбилакта на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца и хроническим обструктивным бронхитом // Укр. пульмонолог. журн. — 2003. — № 3. — С. 38–40.
8. Зверев Я. Ф., Брюханов В. М. Фармакология и клиническое использование экстракренального действия диуретиков. — Москва: Медицинская книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. — 256 с.
9. Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень. — Київ, 2003. — 100 с.
10. Розробка комплексних трансфузійних препаратів на основі натрію лактату і сорбітолу / Миндюк М. В., Винарчик М. Й., Стогній Г. В., Дорошенко Л. Г., Веретка Б. М. // Тези доп. III Українського з'їзду гематологів і трансфузіологів. — Київ, 1995. — С. 148–149.
11. *Эффективность* фенспирида (эрсспала) в базисной терапии хронического обструктивного бронхита / Яшина Л. А., Фещенко Ю. И., Полянская М. А., Москаленко С. М., Матвиенко Ю. А. // Укр. пульмонолог. журн. — 2003. — № 3. — С. 30–37.
12. Brater D. C. Diuretic therapy // New Engl. Journ. of Med. — 1998. — Vol. 339, № 6. — P. 387–395.
13. Evrard Y., Kato G., Bodinier M. C. Fenspiride and inflammation in experimental pharmacology // Eur. Respir. Rev. — 1991. — № 1. — Rev. 2. — P. 93–100.
14. Pikkers P., Dormans T. P., Russel F. G. Direct vascular effects of furosemide in humans // Circulation. — 1997. — Vol. 96, № 6. — P. 1847–1852.
15. Warren S. E., Blantz R. C. Mannitol // Arch. Intern. Med. — 1981. — Vol. 141. — P. 493–497.

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ

В. К. Гаврисюк

Резюме

В статье рассмотрены основные причины развития декомпенсации кровообращения у больных с хроническим легочным сердцем. Представлены принципы терапии больных, основу которой составляет применение диуретических средств, бронхолитиков, препаратов улучшающих реологические свойства крови, стимулирующих инотропную функцию сердца. Перспективным является использование многофункциональных препаратов — сорбилакта и реосорбилакта, омега-3 полиненасыщенных кислот, фенспирида.

## TREATMENT OF PATIENTS WITH COR PULMONALE

V. K. Gavriskyuk

Summary

The author has presented basic causes of blood circulation disturbances in patients with cor pulmonale. The principles of the therapy, based on administration of diuretics, broncholytics, medicines, improving blood rheological properties and stimulating myocardium contractility, have been highlighted. The author has considered as a perspective the use multifunctional medicines — sorbilact, reosorbilact, omega-3 polyunsaturated fatty acids, fensperide — in therapy of these patients.