

**МАТЕРІАЛИ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ
"ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ОБСТРУКТИВНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ ПРИ СУПУТНІЙ ПАТОЛОГІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ
СИСТЕМИ"**

30 листопада 2006 року

Ю. І. Фещенко

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ І ТЕРАПІЇ ХОЗЛ З СУПУТНЬОЮ ПАТОЛОГІЄЮ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

ДУ "Інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України"

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — проблема, яка стрімко зростає у всьому світі. У 1990 році ХОЗЛ було на 12-му місці серед провідних причин інвалідності, а до 2020 року очікується його переміщення у першу п'ятірку: після ішемічної хвороби серця (ІХС), депресій, травм унаслідок дорожньо-транспортних пригод і захворювань судин головного мозку. За прогнозами фахівців, до 2020 року ХОЗЛ займе третє місце в структурі причин смертності.

Нині ІХС, артеріальна гіпертензія (АГ) і ХОЗЛ є одними з найбільш розповсюджених хвороб. Тому не дивно, що ці захворювання часто поєднуються. Разом з тим, саме поєднання ХОЗЛ з ІХС та АГ породжує цілу низку проблем як у пульмонології, так і в кардіології.

Перша проблема пов'язана з виконанням додаткових труднощів при діагностиці цих захворювань. Слід відзначити, що ХОЗЛ і ІХС мають спільний фактор ризику — паління.

При тяжкому перебігу ХОЗЛ у стадії розвитку хронічного легеневого серця (ХЛС) у хворих досить часто спостерігається біль у області серця. Біль звичайно виникає або посилюється при виконанні фізичного навантаження, що обумовлено збільшенням ступеня системної гіпоксії. Досить часто цим хворим помилково встановлюють діагноз стенокардії. При цьому диференціальна діагностика звичайно утруднена, оскільки проведення проб із дозованим фізичним навантаженням у хворих на ХОЗЛ III стадії є зазвичай неможливим.

З іншого боку, у хворих із захворюваннями серця, які ускладнені недостатністю лівого шлуночка, розвиваються застійні явища в легенях, котрі часто супроводжуються запальним процесом інфекційної природи — так звані кардіогенні пневмопатії. Нерідко у цих хворих спостерігаються порушення бронхіальної прохідності, які помилково розцінюються як прояв ХОЗЛ.

Інша проблема поєднання ХОЗЛ з патологією серцево-судинної системи пов'язана з тим, що ряд препаратів, які застосовуються при ХОЗЛ, можуть погіршити перебіг ІХС і АГ і навпаки.

У першу чергу це пов'язано з застосуванням β_2 -агоністів. Необхідно відзначити, що виключно селективних препаратів, що діють на адренорецептори, не існує. Селективність зменшується або навіть зникає при підвищенні дози. У зв'язку з цим застосування салбутамолу та фенотеролу у високих дозах впливає не тільки на β_2 -адренорецептори, але і на β_1 -рецептори серця. Це може спровокувати напад стенокардії, викликати тахікардію,

підвищення артеріального тиску, гіпокаліємію і, як наслідок, — порушення серцевого ритму.

З іншої сторони, застосування β_1 -адреноблокаторів, у тім числі бетаксолулу і бісопрололу з метою лікування АГ, хронічної СН, при ХОЗЛ може обумовити погіршення у бронхіальної прохідності.

Необхідно також враховувати несприятливий вплив на рівень артеріального тиску, вміст глюкози і калію в крові системних глюкокортикостероїдів, які застосовують при лікуванні хворих на ХОЗЛ, частіше в період загострення.

У хворих з різними захворюваннями серцево-судинної системи, ускладненими застійною серцевою недостатністю, у хворих з АГ важливе місце в лікуванні посідають діуретики. Слід врахувати, що при тяжкій легеневої недостатності розвивається компенсаторний еритроцитоз (поліцитемія), що в свою чергу обумовлює підвищення гематокриту. Застосування діуретиків у цієї категорії хворих може викликати ще більше згущення крові і підвищення ризику мікротромбоутворення.

Важливою проблемою фармакотерапії ХОЗЛ є наявність побічних ефектів лікарських препаратів на серцево-судинну систему. Найбільш вузький терапевтичний коридор, тобто різницю між терапевтичною і токсичною дозами препарату, мають метилксантини — теофілін і його похідні. Відомо, що аритмогенна дія теофіліну, його властивість підвищувати систолічний артеріальний тиск. Нині в міжнародних документах по лікуванню ХОЗЛ умовою застосування метилксантинів є необхідність контролю їх рівня в крові.

Гіпокаліємія і аритмії серця, АГ — досить часті побічні ефекти β_2 -агоністів при їх застосуванні у високих дозах. Описано випадки раптової смерті від передозування фенотеролу.

Лікування системними глюкокортикостероїдами також може супроводжуватись порушенням електролітного складу крові — гіпокаліємією і гіпокальціємією, що здійснює негативний вплив на скоротливу функцію міокарду і сприяє виникненню аритмій. Глюкокортикостероїдна терапія також нерідко супроводжується АГ.

Деякі антибіотики негативно впливають на серцево-судинну систему. Добре відомо про негативний вплив на процеси деполяризації та реполяризації міокарду (подовження інтервалу Q—T електрокардіограми) препаратів із групи фторхінолонів.

Всі ці проблеми будуть більш детально висвітлені в доповідях, які становлять основу програми конференції.

Е. Н. Амосова, Л. Ф. Коноплева, Д. А. Решотько СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛЕГОЧНОМ СЕРДЦЕ: ВЗГЛЯД КАРДИОЛОГА

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца

Результаты последних эпидемиологических исследований свидетельствуют, что сердечная недостаточность (СН) отмечается не менее чем у 1–5 % взрослого населения европейских стран, а в возрасте старше 65 лет — у 10 % (Swedberg K., 2005). Данные о доле хронического легочного сердца (ХЛС) в структуре СН различны. Так, по сообщению Scharf S. (1998), ХЛС составляет, по меньшей мере, 15–20 % всех случаев СН и от 7 до 10 % всех болезней сердца. По наблюдениям российских ученых (Батыралиев Т. А. и соавт., 2006), ХЛС лежит в основе симптомов и признаков СН у 10–15 % госпитализированных больных с застойной СН, причем чаще у мужчин. В то же время Anderson B. и Waagstein F. (1993) обнаружили, что ХЛС служит причиной СН только у 1,5 % больных.

Согласно рекомендациям Украинского общества кардиологов по диагностике, лечению и профилактике СН (2002), принята точка зрения, что клинический диагноз СН имеет место в случае наличия у пациента субъективных и объективных симптомов СН, а также *объективных доказательств наличия дисфункции сердца* (систолической или диастолической) в состоянии покоя, полученных при инструментальном исследовании (прежде всего — при эхокардиографии).

Дополнительным критерием служит положительный клинический ответ на лечение СН.

Для сравнения приведем определение ХЛС по E. McFadden и соавт. (1992), согласно которому ХЛС *характеризуется гипертрофией, дилатацией и дисфункцией ПЖ, которые связаны с ЛГ, вызванной поражением легочной паренхимы и /или легочного сосудистого русла между местом отхождения ствола легочной артерии и местом впадения легочных вен в левое предсердие*. По нашему мнению, и кардиологи, и пульмонологи в отношении СН/ХЛС мыслят одинаково — диагноз выставляется исключительно при наличии клинических признаков сердечной недостаточности / недостаточности кровообращения, прежде всего отеков, подтвержденных объективными признаками миокардиальной дисфункции с помощью инструментальных методов. Так что же такое ХЛС? Частный вариант СН? С нашей точки зрения, в настоящий момент понятие "легочного сердца" включает заболевания, различные по этиологии и механизму развития. Разнородность этих заболеваний становится еще более очевидной при изучении степени повышения давления в легочной артерии, гипертрофии и дилатации миокарда как ее следствия. Так, сосудистые формы ХЛС (идиопатическая или посттромбоэмболическая легочная гипертензия) действительно являются частным случаем правожелудочковой сердечной недостаточности, возникшей вследствие хронической перегрузки сопротивлением. В то же время патогенез бронхолегочных и торакодифрагмальных форм ХЛС намного более многогранен. Ведущими патогенетическими механизмами бронхолегочного ХЛС на сегодняшний день принято считать следующие:

- гиперактивация нейро-гуморальных систем организма (ренин-ангиотензин-альдостероновая, симпатoadреналовая, вазопрессинная) вследствие гиперкапнии и системной вазодилатации;

- экстраторакальное депонирование крови вследствие повышения внутригрудного давления;

- развитие кардиомиопатии гипоксического, инфекционно-токсического, аллергического генеза в условиях хронического воспалительного процесса в паренхиме легких;

- легочная гипертензия (сочетание гипоксической легочной вазоконстрикции (рефлекс Эйлера-Лильестрандта) и индуцируемых хронической гипоксией морфологических изменений легочных сосудов (ремоделирование, фиброз интимы);

- нарушение реологических свойств крови вследствие компенсаторного эритроцитоза.

Дискутабельными остаются вопросы о роли каждого из вышеперечисленных факторов в развитии ХЛС. Традиционные представления о главенствующей роли легочной гипертензии (ЛГ) в патогенезе бронхолегочных форм ХЛС на сегодняшний день опровергнуты. Ключевым звеном в патогенезе отечного синдрома при ХЛС принято считать гиперкапническую вазодилатацию с последующей гиперактивацией нейро-гуморальных систем организма (De Leeuw P.W., Dees A., 2003). Однако наши наблюдения говорят о не менее важной роли развивающейся дисфункции миокарда (как систолической, так и диастолической), которую мы определяли с помощью доплер-эхокардиографии и косвенно подтверждали путем оценки вариабельности ритма сердца. Безусловно, методика доплер-эхокардиографии у больных с бронхо-легочными заболеваниями не лишена ряда недостатков, однако она позволяет неинвазивно оценить систолическую и диастолическую функцию желудочков сердца, межжелудочковое взаимодействие и определить уровень ЛГ.

Основываясь на вышеизложенном, а также на собственных наблюдениях, считаем необходимым отметить следующее:

1. ХЛС при сосудистых и бронхо-легочных формах гетерогенно по морфо-функциональному состоянию желудочков.

2. Существующие классификации СН (УОК, 2002) и НК (приказ № 499, 2003) не отражают стадийность развития всех форм ХЛС.

3. Предлагаем заболевания с первичным поражением сосудов малого круга расценивать не как сосудистые формы ХЛС, а как правожелудочковую СН и классифицировать по NYHA.

4. Термин "ХЛС" использовать исключительно для бронхолегочных и торакодифрагмальных форм.

5. В диагнозе бронхолегочных форм ХЛС предлагаем указывать факт наличия систолической дисфункции правого желудочка (увеличение диаметра, снижение ФУ), что важно для коррекции терапии.

Ю. М. Мостовий, Г. В. Демчук, Л. В. Распутіна ЛІКУВАННЯ ХОЗЛ: ВПЛИВ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Розглядаючи проблему побічних ефектів на серцево-судинну систему при фармакотерапії ХОЗЛ слід виділити групи препаратів, які найчастіше застосовували при цій патології. Саме вони, гіпотетично, здатні викликати не лише позитивні, але й негативні ефекти, про які, до речі, рідко хто згадує, оскільки вважається, що масив позитивів не йде ні в яке порівняння з негативами. Але це не завжди так.

Застосування β_2 -агоністів швидкої та пролонгованої дії, чи то самостійно, чи то в комбінаціях з іншими препаратами базисної терапії, вже давно стало обов'язковим в лікуванні хворих на ХОЗЛ. З їх застосуванням пов'язані безумовні успіхи в курації хворих даної категорії. Але проведений S. Salpeler et al. (2004) мета-аналіз більш як 10 досліджень, виконаних у різних країнах світу показав, що одна доза будь-якого β_2 -агоністу в середньому збільшує частоту серцевих скорочень на 9 ударів, а відносний ризик виникнення синусової тахікардії при тривалому застосуванні цих препаратів зростає в 3,06 разів.

За даними ряду дослідників вживання короткодійного β_2 -агоністу більш ніж 1 упаковки на 3 місяці збільшує ризик виникнення інфаркту міокарду в 1,6 рази, а при наявності супутніх захворювань серця в 3,2 рази.

Призначення бронхолітичних холінергічних препаратів є найбільш безпечним щодо впливу на роботу серцево-судинної системи. Виникнення тахікардії, аритмії фармакологічно передбачувані, але фактично зустрічаються дуже рідко.

Таким чином, рекомендуючи хворим на ХОЗЛ β_2 -агоністи, слід враховувати наявність супутніх захворювань серця, в першу чергу, ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби і, відповідно до цього, вирішувати питання щодо дози препарату та режиму застосування. Особам без супутніх захворювань серця, але таких, що мають нахил до появи синусової тахікардії, слід на фоні прийому β_2 -агоністів проводити добове моніторування діяльності серця. В подальшому слід вирішувати питання щодо призначення препаратів, які покращують метаболічні процеси в міокарді, а можливо, і таких, які зменшують частоту серцевих скорочень (ЧСС). Адаже доведено, що збільшення ЧСС на 10 ударів на хвилину збільшує загальну серцево-судинну смертність на 14 %, а смертність у осіб з артеріальною гіпертензією на 20 %.

В якості ліків-претендентів можна використовувати івабрадін (кораксан) — препарат, що діє на рівні синусового вузла, зв'язується з його іонними f-каналами. Дія препарату спрямована виключно на зниження ЧСС, крім цього препарат володіє потужними антиангінальними та антиішемічними ефектами. Отож івабрадін (кораксан) може стати препаратом вибору не тільки для профілактики можливих ускладнень при прийомі β_2 -агоністів, але й для лікування хворих, що мають поєднання ХОЗЛ та ІХС.

Аби уникнути виникнення негативних кардіальних ефектів пролонговані β_2 -агоністи не слід призначати в

якості базисної монотерапії при ХОЗЛ та БА. Комбінації цих препаратів з інгаляційними глюкокортикостероїдами (ІКС) вкрай рідко викликають синусову тахікардію, аритмію чи приводять до фатальних наслідків.

Одним із прикладів того, що комбіновані препарати не тільки є такими, що здатні контролювати перебіг ХОЗЛ, але й впливати на серцево-судинну систему, є комбінація флютиказону та сальметеролу (серетид). Так, за даними Nathan et al. (2001), тривале застосування серетиду не подовжує інтервал QT, отож не може викликати раптової зупинки серця, фатальних порушень ритму.

Також серетид практично не впливає на метаболічні процеси в міокарді, а саме на рівень K^+ у крові, про що свідчать порівняльні дослідження комбінації сальметеролу/флютиказону, флютиказону, сальметеролу та плацебо.

Стосовно інших комбінованих препаратів документовані дані відсутні.

В зв'язку з цим, слід звернути увагу на можливі ефекти ІКС на серцево-судинну систему чи то при монотерапії, чи то в комбінації з іншими β_2 -агоністами пролонгованої дії. Крім здатності впливати на глюкокортикостероїдні рецептори, більшість сучасних ІКС можуть поєднуватись з прогестероновими та мінералокортикоїдними рецепторами, викликаючи ефекти, подібні до дії відповідних природних гормонів. Мометазону фууроат має однаково високу спорідненість як до глюкокортикостероїдних, так і до прогестеронових рецепторів, тому, не зважаючи на низьку системну біодоступність, прогестероновий вплив цього ІКС може викликати порушення оваріоменструального циклу, посилення симптомів передменструальної напруги, контрацептивний ефект. Активність мометазону щодо мінералокортикоїдних рецепторів в 10 разів вища, ніж у флютиказону, тому цей препарат може викликати тривале порушення гомеостазу, електролітного балансу навіть після його відміни. Зазначені ефекти можуть спричинити підвищення артеріального тиску, порушення регуляції метаболічних процесів у серці (Issar M. et al., 2006).

При інфекційних загостреннях ХОЗЛ обов'язковим є призначення антибактеріальних препаратів. Серед антибіотиків, які застосовуються у даної категорії хворих, побічні впливи на серцево-судинну систему мають фторхінолони. Препарати цієї групи здатні подовжувати тривалість інтервалу QT, спричиняти аритмії. Найбільш безпечним щодо серцевої діяльності фторхінолоном є моксіфлоксацин, який рідше за інші препарати викликає шлуночкові аритмії.

Вищенаведені дані лише фрагментарно висвітлюють проблему, і в справжній публікації за браком площі не можуть бути наведені інші важливі клінічні матеріали. Та ми сподіваємось на повернення до цих питань в наступних публікаціях.

В. К. Гаврисюк
ХРОНИЧЕСКОЕ ЛЕГОЧНОЕ СЕРДЦЕ:
МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

ГУ "Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины"

В настоящее время большинство специалистов в области патофизиологии и клиники хронического легочного сердца (ХЛС) придерживается следующей позиции: механическое отождествление хронического легочного сердца с правожелудочковой сердечной недостаточностью ошибочно. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и легочное сердце имеют различные механизмы патогенеза.

При ХСН и ХЛС пусковым механизмом развития отеочного синдрома является уменьшение эффективного объема циркуляции крови. Однако, если у больных с сердечной недостаточностью это обусловлено уменьшением сердечного выброса, то при легочном сердце — увеличением емкости сосудистого русла вследствие вазодилатации и снижения общего периферического сопротивления. Кроме того, у больных с ХСН гематокрит соответствует норме или снижается вследствие увеличения объема циркулирующей крови. У пациентов с ХЛС отеочный синдром часто развивается на фоне повышения гематокрита, то есть сгущения крови.

Все это обуславливает различия принципов терапии этих синдромов.

Ингибиторы АПФ в настоящее время составляют основу базисного лечения ХСН. Они уменьшают вазоконстрикцию, задержку Na^+ и воды и таким образом снижают нагрузку на миокард. У больных с ХЛС при наличии вазодилатации и снижения периферического сосудистого сопротивления применение ингибиторов АПФ вряд ли обосновано. Это в равной мере относится и к *антагонистам рецепторов ангиотензина II*, которые рекомендуются в лечении ХСН в качестве альтернативы ингибиторам АПФ при их непереносимости.

При наличии отеочного синдрома *диуретическая терапия* необходима как при сердечной недостаточности, так и при легочном сердце. Вместе с тем принципы применения диуретиков при этих синдромах существенно отличаются. У больных с ХЛС более обоснованным является применение методики дегидратационной терапии с использованием препаратов на основе маннитола и сорбитола, которая многие годы успешно применяется в реаниматологии и нейрохирургической практике.

На более поздних стадиях легочного сердца развиваются нарушения сократительной функции сердца вследствие гипоксического повреждения миокарда и повышения легочно-артериального сопротивления. В связи с этим рекомендация применения сердечных гликозидов при сердечной недостаточности в равной мере относится и к больным с ХЛС.

Основное внимание в терапии больных с ХЛС должно быть уделено лечению легочной недостаточности и, прежде всего, — снижению уровня гиперкапнии крови. Каковы же пути решения этой весьма трудной задачи?

1. Необходим жесткий контроль качества базисной терапии основного заболевания, прежде всего ХОЗЛ. Ингаляционные кортикостероиды, современные β_2 -аго-

нисты, антихолинергические средства сегодня применяются бессистемно, если применяются вообще. В связи с этим у большинства больных существует резерв для улучшения легочной вентиляции.

2. У большинства больных с декомпенсированным легочным сердцем отмечается эритроцитоз со сгущением крови, нарушением микроциркуляции в легких вплоть до развития капилляростаза. В этих условиях малопродуктивно бороться с нарушениями газообмена. В связи с этим важное значение в комплексном лечении больных имеет инфузионная терапия, целью которой является гемодилюция и снижение вязкости крови.

Оптимальными средствами инфузионной терапии являются препараты на основе многоатомных спиртов — сорбитола и ксилитола. Гемодилюционный эффект обеспечивается за счет повышения осмолярности крови и активного привлечения в сосудистое русло жидкости из тканей.

У больных с гематокритом выше 55 % целесообразно проводить дозированный отбор крови по 50 мл перед вливанием инфузионного препарата ежедневно в течение 7–10 дней.

3. Длительная гиперкапния приводит к снижению чувствительности центральных хеморецепторов к углекислому газу и уменьшению глубины дыхания, что обуславливает выключение из объема вентиляции резервных зон легких и увеличению доли мертвого пространства в минутном объеме дыхания. Все это в конечном итоге ведет к усугублению гиперкапнии. Реальный путь к снижению напряжения CO_2 в крови — стимуляция легочной вентиляции.

Стимулирующее влияние на дыхательный центр оказывает прогестерон. К стимуляторам легочной вентиляции относится также альмитрина бисмесилат. Препарат воздействует преимущественно на периферические хеморецепторы, за счет улучшения паттерна дыхания уменьшает степень вентиляционно-перфузионных нарушений и снижает уровень гиперкапнии и гипоксемии.

Эффективность применения прогестерона в коррекции газового состава и кислотно-основного состояния крови доказана еще в 70–80-е годы. Альмитрин также не относится к категории новых лекарственных средств. Вместе с тем, не следует пренебрегать возможностью улучшить состояние больных с помощью этих препаратов, поскольку других стимуляторов легочной вентиляции сегодня нет.

В терапии ХЛС по-прежнему применяются веноудилататоры (нитраты, молсидомин), антиагрегантные средства. Перспективными в настоящее время являются препараты многофункционального действия (омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, фенспирид). Важное значение имеет применение методов коррекции режима легочной вентиляции на основе произвольного управления дыханием и улучшения функционального состояния дыхательных мышц. И, наконец, отдельного обсуждения требует такой важный вопрос, как оксигенотерапия.

А. И. Ячник
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ С ХОДЬБОЙ В ОЦЕНКЕ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЦА И ЛЕГКИХ

ГУ "Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины"

Нагрузочные тесты — метод объективной оценки функциональных резервов организма. Оптимальным в оценке интегративного системного ответа организма на нагрузку является применение тестов с возрастающей нагрузкой с использованием тредмила или велоэргометра. Тест общей продолжительностью не более 20 минут обычно включает: измерение функциональных и лабораторных параметров в покое; 3-минутный период без нагрузки; возрастающую нагрузку (приблизительно 10 мин); 2-минутный восстановительный период. Объем нагрузки возрастает в постоянном режиме или одновременно в течение каждой минуты. Стандартный набор исследований при проведении теста состоит из анализа концентрации O_2 и CO_2 газа в выдыхаемом воздухе, измерения показателей ФВД, измерения ЧСС, системного АД, регистрации ЭКГ, пульсоксиметрии, оценки субъективного восприятия одышки по шкале Borg (или аналогам). Достоинствами этих тестов является то, что они позволяют объективно оценить степень нарушений толерантности к физической нагрузке, определить основные механизмы этих расстройств, оказать существенную помощь в установлении диагноза ряда заболеваний и патологических состояний (астма физического усилия, ишемия миокарда, дифференциальная диагностика между одышкой сердечного и легочного генеза и т.д.). Однако они требуют дорогостоящего оборудования, квалифицированного персонала, достаточно сложны в исполнении.

В последние годы активное развитие получила разработка более простых функциональных тестов с ходьбой (Functional Walk Tests — FWT).

Функциональные тесты с ходьбой, в отличие от кардиопульмональных тестов с физической нагрузкой (CPET), позволяют оценить уровень повседневной активности больных. При этом они обнаруживают хорошую корреляцию с показателями качества жизни, могут быть использованы в качестве дополнительных критериев прогнозирования течения заболевания, оценки эффективности лечения и реабилитации больных; не требуют специального оборудования, могут проводиться в любом лечебном или реабилитационном учреждении. Абсолютное противопоказание — нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда в течение последнего месяца.

Проведение теста предусматривает стандартные условия измерения, а именно: больной должен быть в привычной одежде и обуви, в течение 10 минут до начала проведения теста пациент отдыхает сидя на стуле, инструктор проверяет возможные противопоказания, измеряет частоту сердечных сокращений и артериальное давление.

Нагрузочные тесты могут проводиться с фиксированным временем исследования: проба с 2-минутной (2-min walk test — 2MWT), 5-минутной (5MWT), 6-минутной (6MWT), 9-минутной (9MWT), проба с 12-минутной ходьбой (12MWT), а также тесты с фиксированной дистанцией: 100 м, полмили, 2 км.

Наибольшее распространение в настоящее время получили тест с 6-минутной ходьбой (проводится в соот-

ветствии со стандартным протоколом) и шаттл-тест с возрастающим темпом ходьбы.

Тест с 6-минутной ходьбой прост в выполнении, не требует сложного оборудования, может проводиться в стационарных и в амбулаторных условиях, позволяет оценить уровень повседневной активности больных, его результаты коррелируют с показателями качества жизни, могут быть использованы в качестве дополнительных критериев оценки эффективности лечения и реабилитации больных. Отрицательным моментом является влияние на результаты исследования ряда субъективных факторов.

Условия проведения шаттл-теста с возрастающим темпом ходьбы в значительной мере позволяют уменьшить влияние субъективных факторов, при этом с каждой минутой скорость возрастает: начальная (1-й уровень) — 1,8 км/ч, максимальная (12-й уровень) — 8,53 км/ч. 1-й уровень ходьбы включает 3 шаттла (30 м), 2-й — 4 шаттла (40 м), 3-й — 5 шаттлов (50 м) и т. д. В результате подсчитывают количество пройденных шаттлов и общую дистанцию в метрах. SWT можно одинаково успешно проводить в различных условиях и на тредмиле. С этой целью скорость движения дорожки меняется каждую минуту в соответствии с дизайном протокола SWT. Возможность тестирования на тредмиле позволяет осуществлять ЭКГ-мониторинг, при необходимости проводить дополнительные исследования и манипуляции без остановки теста. При интерпретации результатов следует учитывать, что одновременное проведение FWT может характеризоваться существенной вариабельностью полученных результатов как у больных, так и у здоровых лиц, поэтому методы FWT все чаще применяются до и после лечения больных с целью оценки эффективности терапии. При этом результаты теста могут быть объективным подтверждением клинического улучшения только в том случае, если прирост дистанции при повторном проведении теста превышает воспроизводимость показателя. Для 6MWT воспроизводимость дистанции составляет 70 м, для SWT — 40 м.

При заболеваниях легких, в отличие от больных ИБС, в ограничении физической активности играет роль ряд факторов — бронхиальная обструкция, нарушения диффузии, эластических свойств легких, вентиляционно-перфузионные расстройства, которые влияют на физическую работоспособность по-разному, в связи с чем при интерпретации результатов нагрузочных тестов объединять их в одну группу ошибочно. Поэтому в оценке физической активности больных ХЗЛ целесообразно использовать более объективный шаттл-тест, поскольку у пациентов с патологией органов дыхания обычно не удается достичь значительного прироста физической активности после проведения терапии. По этой причине в оценке эффективности лечения SWT имеет преимущества по сравнению с 6MWT, так как характеризуется лучшей воспроизводимостью результатов.

Л. И. Швайко

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ТАКТИКИ БРОНХОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ХОЗЛ

Научный центр радиационной медицины АМН Украины

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является лидирующей причиной смертности и заболеваемости во всем мире. Согласно существующему в настоящее время определению, ХОЗЛ считается заболеванием, которое можно предотвращать и лечить, характеризующимся частично обратимым ограничением воздушного потока.

Именно степень бронхиальной обструкции является основным фактором как в установлении стадии заболевания, так и выборе средств медикаментозного воздействия.

Бронхолитические препараты являются основой базисной симптоматической терапии ХОЗЛ. В настоящее время для лечения ХОЗЛ применяются М-холинолитические препараты короткого действия, β_2 -агонисты короткого действия, комбинированные препараты, а также длительно действующие β_2 -агонисты, длительно действующие М-холинолитики, комбинация длительно действующих М-холинолитиков и ингаляционных кортикостероидов, теофиллины.

Несмотря на существующие различия в механизме действия, наиболее важным свойством бронхолитических препаратов является расслабление гладкой мускулатуры дыхательных путей и улучшение опустошения бронхов при дыхании. Возникающее под их воздействием увеличение показателя ОФВ₁ может быть относительно незначительным, но оно часто сопровождается более выраженными изменениями легочных объемов и уменьшением динамической гиперинфляции.

В Руководстве GOLD пересмотра 2006 года рекомендуется регулярное лечение одним или более длительно действующим бронхолитиком с добавлением легочной реабилитации, начиная со средней степени тяжести ХОЗЛ.

Длительно действующие бронхолитики обладают рядом преимуществ перед препаратами короткого действия. Так, длительно действующие β_2 -агонисты, в частности сальметерол, уменьшают выраженность симптомов ХОЗЛ, улучшают качество жизни, показатель ОФВ₁ по сравнению с короткодействующим бронхолитиком ипратропиума бромидом или теофиллином, уменьшают одышку, спирометрические показатели, частоту обострений и улучшают качество жизни по сравнению с плацебо. Длительно действующий антихолинергический препарат тиотропиума бромид используется для базисной терапии стабильного ХОЗЛ и обладает пролонгированным действием с медленным высвобождением из МЗ-мускариновых рецепторов. Применение данного препарата также позволяет улучшить показатели легочной функции, уменьшить одышку, количество и длительность обострений, улучшить качество жизни больных ХОЗЛ. Хотя ни для одного вида воздействия, кроме отказа от

курения, не доказано влияния на модификацию течения ХОЗЛ, то есть скорость снижения показателя ОФВ₁, в ряде однолетних исследований показано, что тиотропиум бромид достоверно уменьшает скорость снижения легочной функции по сравнению с плацебо, ипратропиум бромидом. Проводимое в настоящее время многолетнее исследование UPLIFT предполагает установить, позволяет ли применение тиотропиума бромидом уменьшить темпы прогрессирования ХОЗЛ в течение более длительного времени. Снижение легочной функции и вызванное этим ограничение активности больных приводят к понижению толерантности к физической нагрузке, поэтому важным представляется еще одно свойство тиотропиума бромидом — увеличивать эффективность легочной реабилитации.

Поскольку ХОЗЛ страдают в основном пациенты старших возрастных групп, для течения заболевания характерна высокая коморбидность, в частности, наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Причем, чем выше степень тяжести ХОЗЛ, тем больше вероятность развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как аритмия, острый инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца.

Исследования по безопасности сальметерола при ХОЗЛ по влиянию на сердечно-сосудистую систему противоречивы. В одних из них указывается, что лечение сальметеролом в дозе 50 мкг два раза в день не увеличивало число случаев побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы в исследованной популяции по сравнению с плацебо, в других — использование β_2 -агонистов у пациентов с ХОЗЛ повышало риск побочных эффектов со стороны сердца. Отмечалось увеличение частоты сердечных сокращений, уменьшение концентрации калия в крови по сравнению с плацебо, что, наряду с другими эффектами β_2 -агонистов, могло приводить к возникновению ишемии, аритмий, сердечной недостаточности и повышать риск внезапной смерти.

Исследование по безопасности тиотропиума при ХОЗЛ по влиянию на сердечно-сосудистую систему не выявили отклонений на ЭКГ и изменения ЧСС от исходных показателей, клинически значимых отклонений интервала QT, увеличения числа случаев экстрасистолии.

Таким образом, существующие в настоящее время препараты для базисного лечения ХОЗЛ позволяют уменьшить симптомы болезни, увеличить переносимость физической нагрузки, уменьшить число и тяжесть обострений, улучшить качество жизни больных. Длительно действующие М-холинолитики позволяют также повысить эффективность легочной реабилитации у больных ХОЗЛ и являются безопасными с точки зрения влияния на сердечно-сосудистую систему.

Ю. М. Мостовий, Г. В. Демчук НЕАНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ЕФЕКТИ МАКРОЛІДІВ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Макроліди є однією з популярних груп антибактеріальних препаратів, які зарекомендували себе достатньо активними по відношенню до найбільш актуальних збудників інфекцій дихальних шляхів. Останнім часом поживлення інтересу до них спричинене виявленням їх неантибактеріальних та бронходилататорних властивостей.

В дослідженнях, які були проведені у 90-ти роки минулого сторіччя, встановлено бронходилататорну дію кларитроміцину. В її основі лежить здатність препарату пригнічувати експресію цитокінів еозинофілами, що призводить до зменшення кількості останніх у крові, бронхіальному секреті, пригнічує їх активність і в решті решт зменшує прояви алергічного запалення у дихальних шляхах (Tamaoki J. et al., 1995; Amayasu H. et al., 2000).

Також було констатовано, що макроліди впливають на роботу келихоподібних клітин. Вони взаємодіють з хлоридними каналами епітеліальних клітин, блокуючи рух іонів хлору крізь клітинну мембрану. Це призводить до пригнічення гіперсекреції води, яка слідує за іонами хлору.

Зазначені процеси викликають зменшення секреції келихоподібних клітин, покращання реологічних властивостей харкотиння, що є важливим у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легенів та бронхоектазами. Призначення кларитроміцину протягом 8 тижнів хворим цієї категорії сприяло значному зменшенню кількості харкотиння та покращанню якості їх життя (Tamaoki et al., 1995; Tagaya E et al., 2002).

Призначення макролітів усуває також інтраназальну гіперсекрецію.

Клінічно бронхолітичний ефект кларитроміцину проявляється зменшенням нічних симптомів БА, покращанням показників ФЖЄЛ та ОФВ₁, зменшенням дози системних кортикостероїдів (Gotfried M. H., et al., 1999; Garey K. W., et al., 2000).

Покращання показників ОФВ₁ майже на 20 % та зменшення важкості симптомів бронхіальної обструкції вдвічі (за даними шкали аналогового оцінювання кашлю, задишки, виділення харкотиння) спостерігали у хворих із важким перебігом ХОЗЛ після 2-тижневого прийому кларитроміцину (Nixon L. S et al., 1998).

Макроліди мають антиоксидантні властивості та пригнічують утворення та вивільнення з альвеолярних макрофагів NO, що також зменшує запалення у дихальних шляхах. Препарати здатні стимулювати ендогенну продукцію глюкостероїдів.

Існує ряд досліджень, в яких продемонстровано, що всіма цими властивостями володіє генерична форма кларитроміцину — препарат Фромілід® та Фромілід®уно виробництва компанії КРКА. Фромілід®уно, який застосовується раз на добу, за параметрами ціна/якість є одним із найбільш досяжних препаратів для громадян нашої держави.

Кларитроміцин (Фромілід®) здатен знижувати продукцію різноманітних цитокінів, в тому числі інтерлейкіну-8, що призводить до зменшення міграції ейтрофілів. З іншого боку отримані відомості про підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів та макрофагів при застосу-

ванні кларитроміцину. Препарат має синергізм з комплектом сироватки крові, а також підвищує активність Т-кілерів, що дуже важливо для лікування інфекцій вірусно-бактеріальної етіології.

Вважається, що протизапальні ефекти макролідів багато в чому повторюють дію кортикостероїдів, але на відміну від останніх вони не спричиняють імуносупресію (Kadota J.-J et al., 1996). Тому ці препарати можуть бути доречними у хворих, лікування яких потребує постійного прийому системних кортикостероїдів.

Дуже цікавим та надзвичайно перспективним є відкриття взаємодії макролідів з *P. aeruginosa*. Збудник має високий природний рівень стійкості до більшості антибактеріальних препаратів, в тому числі і до макролідів. Особливістю та часто фатальною підступністю *P. aeruginosa* є здатність до дуже швидкого формування резистентності в процесі лікування одного хворого, що обеззброює лікарів у боротьбі з хворобою і закінчується трагічно для пацієнта.

Зазначені вище властивості патогену обумовлені продукцією колонії *P. aeruginosa* специфічної захисної біологічної плівки навколо бактерій, що робить їх недоступними для антибіотиків та фагоцитозу макрофагами. Крім того, альгінат обумовлює здатність до адгезії на базальній мембрані та подальшій інвазії бактерій у паренхіму легенів.

Макроліди, а саме кларитроміцин, азитроміцин, володіють унікальною здатністю пригнічувати продукцію та порушувати структуру захисної біологічної плівки *P. aeruginosa* за рахунок зниження в мембранах бактерій кількості альгінатів, гексози та полісахаридів, що відкриває шлях для антисинегнойних препаратів та факторів імунологічного захисту.

Доведено, що тривала персистенція суб-МІК макролідів призводить до накопичення препарату всередині бактерії, що пригнічує активність та продукцію факторів вірулентності *P. aeruginosa* (Tsang et al., 2003; Kobayashi, 1995).

Застосування азитроміцину у пацієнтів з нозокоміальною пневмонією, яка спричинена мультирезистентною *P. aeruginosa*, сприяло поновленню чутливості до аміноглікозидів протягом лікування, що призвело до клінічного успіху у 85,87 % хворих проти 35,7 % у тих, хто не отримувал макролід (Jian Wu, 2005).

За даними A. Dubouix et al. (2004) макроліди подовжують тривалість бактерицидної дії тобраміцину та цефтазідіму проти *P. aeruginosa*, що пригнічує процеси формування резистентності до антибактеріальних препаратів.

Таким чином, нові протизапальні, імуномодельючі, антисекреторні та бронхолітичні властивості макролідних антибіотиків відкривають перспективні можливості застосування цих препаратів в якості допоміжної базисної терапії хронічних захворювань легенів, які супроводжуються обструктивним синдромом, гіперсекрецією та структурними змінами трахео-бронхіального дерева. Здатність впливати на вірулентність та життєдіяльність *P. aeruginosa* може відкрити принципово нові підходи до боротьби з цим небезпечним проблемним мультирезистентним збудником нозокоміальної інфекції.

С. І. Лещенко
**ФЕНСПІРИД У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХОЗЛ,
УСКЛАДНЕНЕ НЕДОСТАТНІСТЮ КРОВООБІГУ**

ДУ "Інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України"

У теперішній час найбільш перспективним у лікуванні хворих із хронічним легенеvim серцем є багатофункціональні препарати, фармакологічний профіль яких дозволяє впливати на основні механізми патогенезу недостатності кровообігу. Одним із таких препаратів є фенспірид.

Протизапальні, бронхо- і вазодилатуючі властивості фенспіриду підтверджено в багаточисельних, у тому числі мультицентрових, клінічних дослідженнях. Проте основний механізм дії фенспіриду — пригнічення активності ферменту фосфоліпази A_2 — пов'язаний не тільки зі зменшенням продукції лейкотриєнів 4-ї серії, що є прозапальними факторами, але й тромбоксану A_2 — потужного індуктору агрегації тромбоцитів. У зв'язку із цим можна передбачити наявність у фенспіриду антиагрегаційних властивостей, що в комплексі із протизапальними, бронхо- і вазодилатуючими властивостями препарату є досить важливим у лікуванні хворих із хронічним легенеvim серцем. Разом із цим, антиагрегаційні властивості препарату до цього часу були практично не вивчені.

Першим етапом роботи було вивчення впливу фенспіриду *in vitro* на стан агрегаційної здатності тромбоцитів у 22 хворих із хронічним легенеvim серцем (Суворкіна І. В., Меренкова Е. О.).

Забір крові проводили у дві пробірки із цитратом натрію. В одну з них (контроль) додавали 50 мкл ізотонічного розчину хлориду натрію, у другу — 50 мкл водного розчину фенспіриду із вмістом 0,08 мг препарату. При цьому концентрація препарату в крові, що досліджувалась, відповідала середньотерапевтичній при режимі прийому по 80 мг двічі на добу. Період інкубації з фенспіридом склав 25 хвилин. Дослідження спонтанної та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів проводили турбідометричним методом Борна за допомогою лазерного аналізатора 230-LA (НПФ "Біола").

Результати проведених досліджень дозволили заключити, що фенспірид у хворих із хронічним легенеvim серцем здійснює виражену антиагрегантну дію *in vitro* — знижує початковий підвищений рівень спонтанної агрегації тромбоцитів, значно зменшує ступінь АДФ-індукованої агрегації. Отримані дані зумовили необхідність вивчення антиагрегаційних властивостей препарату в клінічних умовах, що стало завданням другого етапу роботи.

Обстежено 20 хворих хронічними запальними захворюваннями легень. Забір крові в пробірку з розчином цитрату натрію проводили з кубітальної вени вранці натщесерце. Після визначення вихідних показників агрегації тромбоцитів хворий на протязі дня приймав фенспірид у дозі 160 мг у два прийоми (середня добова доза). Повторне дослідження проводилось вранці наступного дня натщесерце.

Наступного дня після прийому фенспіриду спостерігалась невелика тенденція до зменшення показника спонтанної агрегації тромбоцитів. Аналіз стану АДФ-

індукованої агрегації тромбоцитів дозволив установити вірогідне зменшення рівня світлопропущення після прийому препарату.

Отримані дані стали підґрунтям для дослідження ефективності застосування препарату в комплексному лікуванні хворих із хронічним легенеvim серцем (Суворкіна І. В.).

Обстежений 31 хворий на ХОЗЛ III стадії поза загостренням. У 21 хворого спостерігались клінічні прояви легеневої недостатності II ступеню, у 10 — III ступеню. У 18 випадках мали місце ознаки застійної недостатності кровообігу: I стадії — у 14 хворих, II стадії — у 4.

Групу досліджуваних склали пацієнти, базисна терапія яких не включала глюкокортикостероїди. В якості базисного лікування хворі приймали бронхолітики — β_2 -агоністи та/або антихолінергічні інгаляційні засоби, муколітичні препарати, у випадках недостатності кровообігу — сечогінні, препарати калію.

План дослідження включав скринінговий та лікувальний періоди. Стабільність клінічних проявів захворювання, ступеню порушень вентиляційної функції легень у скринінговий період на фоні базисної терапії була одним із критеріїв включення хворого в дослідження. Фенспірид призначали додатково до базисного лікування в дозі 80 мг двічі на добу на протязі 8 тижнів з оцінкою клінічних і функціональних даних через 2, 4 та 8 тижнів від початку дослідження.

Вивчення динаміки основних клінічних симптомів проводили за допомогою бальної оцінки. Вивчення функції зовнішнього дихання проводили на основі аналізу показників форсованого видиху, структури життєвої ємності легень, хвилинного об'єму та частоти дихання, часових і скоротливих параметрів дихального циклу в режимі спокійного дихання.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що застосування фенспіриду в комплексному лікуванні хворих зумовлює позитивну динаміку клінічного перебігу захворювання — зменшення інтенсивності кашлю та кількості харкотиння, зменшення ступеню легеневої недостатності. Через 4 тижні та, особливо, через 8 тижнів лікування відмічалось вірогідне збільшення всіх швидкісних показників форсованого видиху, що вказує на поліпшення бронхіальної прохідності.

Підсумовуючи результати проведених досліджень, можна заключити, що фенспірид є ефективним засобом базисної терапії хворих на ХОЗЛ, ускладненим хронічним легенеvim серцем. Антиагрегаційні властивості фенспіриду на додаток до протизапальної, бронхо- і вазодилатуючої дії, його клінічна ефективність, позитивний вплив на функціональний стан кардіореспіраторної системи дозволяють рекомендувати препарат як багатофункціональний засіб у комплексному лікуванні хворих із хронічним легенеvim серцем.

Н. И. Гуменюк
ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ

ГУ "Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины"

Отечный синдром является одним из основных проявлений хронического легочного сердца, в связи с чем центральное место в лечении больных занимают диуретики.

Лечебный эффект салуретиков (фуросемид, этакриновая кислота, гидрохлортиазид и др.) при хронической сердечной недостаточности основан на уменьшении объема циркулирующей крови, за счет чего снижается венозное давление. В связи с этим жидкость из отечных тканей вследствие изменений гидростатического давления пассивно возвращается в сосудистое русло.

У больных с легочным сердцем применение салуретиков может способствовать уменьшению венозного давления и уменьшению отеков только в случае достижения гиповолемии, которая при наличии у больных эритроцитоза, увеличения гематокрита сопряжена с ухудшением реологических свойств крови и увеличением риска тромбообразования.

Нами проведено изучение влияния на показатель гемоконцентрации — гематокрит — салуретика фуросемида у 22 больных с хроническим легочным сердцем. Исследовали динамику гематокрита до и через 2 часа после внутривенного введения 20 мг фуросемида. В результате установлено, что у большинства больных (у 16 из 22) показатель увеличился. Наиболее выраженное сгущение крови после введения фуросемида наблюдалось у больных с исходно высоким гематокритом.

У больных с легочным сердцем более обоснованным является применение методики дегидратационной терапии. Методика включает применение осмотических диуретиков. Эти препараты, в отличие от салуретиков, вызывают активную дегидратацию тканей за счет повышения осмолярности крови.

Перспективным в лечении больных с декомпенсированным легочным сердцем является препарат сорбилакт, созданный на основе гиперосмолярного раствора сорбитола. Сорбилакт обладает умеренным диуретическим свойством. Вместе с тем препарат воздействует и на другие звенья патогенеза легочного сердца: содержит лактат натрия, обладающий способностью корригировать кислотно-основное состояние крови при ацидозе; оказывает дезагрегантное влияние.

В нашей работе проведено сравнительное изучение диуретического эффекта и влияния на гематокрит сорбилакта и фуросемида. Сорбилакт вводили внутривенно капельно в дозе 200 мл. Фуросемид использовали в дозе 20 мг внутривенно струйно после введения 200 мл глюкозоинсулин-калиевой смеси. Если после введения фуросемида наблюдалось увеличение степени гемоконцентрации, то после инфузии сорбилакта отмечалось достоверное уменьшение показателя гематокрита, что свидетельствовало о гемодилюционном эффекте сорбилакта. После введения сорбилакта наблюдалось достоверное увеличение объема суточной мочи, однако препарат уступал фуросемиду по выраженности диуретического эффекта.

У большинства больных с декомпенсированным легочным сердцем отмечается эритроцитоз (так называемая полицитемия) со сгущением крови, нарушением микроциркуляции в легких вплоть до развития капилляростаза.

С целью улучшения реологических свойств крови довольно часто применяется препарат класса низкомолекулярных декстранов реополиглукин.

Нами проведено изучение реологического эффекта реополиглукина, его влияния на агрегационную способность тромбоцитов. В качестве референтного препарата использовался реосорбилакт — комплексный инфузионный препарат, основу которого составляет изотонический раствор сорбитола, натрия лактат и электролиты в сбалансированном составе.

У одной и той же группы больных были проведены две серии исследований: первая — до и через 2 часа после внутривенной капельной инфузии 200,0 мл реосорбилакта, вторая (через 3 дня) — до и через два часа после внутривенной капельной инфузии 200,0 мл реополиглукина.

Гемодилюционный эффект препаратов оценивался на основе изучения динамики гематокрита. Вязкость цельной крови и плазмы определяли с помощью ротационного вискозиметра. Функциональное состояние эритроцитов оценивали на основе индекса деформируемости и индекса агрегации эритроцитов. Агрегационная способность тромбоцитов изучалась с помощью лазерного анализатора турбидометрическим методом Борна. Исследования проводили в исходном состоянии и через 2 часа после инфузии.

Оба препарата оказали гемодилюционный эффект — через 2 часа после инфузии наблюдалось достоверное уменьшение гематокрита. После инфузии реополиглукина наблюдалась тенденция к повышению вязкости цельной крови и достоверное повышение вязкости плазмы. Существенного влияния препарата на агрегацию и деформируемость эритроцитов не отмечалось. После инфузии реосорбилакта наблюдалась тенденция к уменьшению вязкости цельной крови при всех скоростях сдвига и достоверное снижение вязкости плазмы.

После введения реополиглукина изменений показателей агрегационной способности тромбоцитов не наблюдалось. После инфузии реосорбилакта наблюдалась тенденция к уменьшению степени спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, а также отмечалось достоверное уменьшение скорости АДФ-индуцированной агрегации.

Таким образом, реополиглукин при внутривенном капельном введении в дозе 200,0 мл оказывает выраженное гемодилюционное действие. Вместе с тем, препарат достоверно повышает вязкость плазмы, не оказывает существенного влияния на агрегацию и деформируемость эритроцитов, агрегационную способность тромбоцитов. Учитывая, что реологический эффект реополиглукина обусловлен преимущественно гемодилюционным свойством, применение препарата целесообразно прежде всего при гиповолемии (острая кровопотеря, шок).

С. О. Черенько, Я. В. Вольський
ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ ВІД ФТОРХІНОЛОНІВ ПРИ ЇХ ТРИВАЛОМУ ЗАСТОСУВАННІ
В КОМПЛЕКСНІЙ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІЙ ХІМІОТЕРАПІЇ

ДУ "Інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України"

Особливістю застосування фторхінолонів при туберкульозі є тривалість. Звичайна тривалість прийому фторхінолонів при мультирезистентному туберкульозі становить 18–24 місяці у поєднанні як мінімум з 3 протитуберкульозними препаратами I та II ряду. Тому профіль безпечності має неабияке значення при їх призначенні. Протитуберкульозну активність серед фторхінолонів 2-ї генерації мають ципрофлоксацин (Cip), офлоксацин (OfI), ломефлоксацин (Lom), пефлоксацин (Pef), 3-ї генерації — левофлоксацин (Lev), спарфлоксацин (Spar), 4-ї генерації — моксифлоксацин (Mox), гатифлоксацин (Gat).

Побічні ефекти обумовлені хімічною структурою фторхінолонів і за їх виникнення відповідальні певні радикали або хімічні елементи в циклічному кільці. Тому здебільшого для всіх представників фторхінолонів властиві загальні побічні ефекти — фототоксичність, вплив на ШКТ (нудота, блювота, діарея, транзиторне підвищення АЛТ, псевдомембранозний коліт), медикаментозні взаємодії з антацидами, вплив на ЦНС (головний біль, запаморочення, психози), на сполучену тканину (артропатії та тендовагініти), кардіо-васкулярні ефекти (тахікардія, гіпотензія) та кардіотоксичність (продовження QT інтервалу).

Ми вивчили переносимість фторхінолонів при їх тривалому застосуванні у 338 хворих на мультирезистентний туберкульоз у відкритому проспективному рандомізованому дослідженні. Фторхінолони застосовувались в комплексній хіміотерапії, яка включала 4–6 протитуберкульозних препаратів, до яких МБТ були чутливими. Вік хворих становив ($34,6 \pm 6,2$) років, переважали чоловіки — 212 (62,7%), тривалість застосування фторхінолонів становила ($16,2 \pm 4,3$) місяців.

Побічні ефекти та реакції реєстрували за скаргами хворих, даними об'єктивного клінічного обстеження, лабораторними показниками (показники периферичної крові, біохімічні, сечі), даними ЕКГ. Оскільки фторхінолони застосовували в комплексній хіміотерапії, підтвердження того, що побічні ефекти виникли саме від цих препаратів, отримували по зникненню (зменшенню) небажаних проявів після їх відміни. Протягом курсу лікування один пацієнт міг отримувати від 1 до 5 фторхінолонів (попередньо) залежно від їх наявності в клініці та через заміну одного препарату на інший внаслідок виникнення побічних ефектів. Фторхінолони застосовували в середніх терапевтичних дозах.

Фототоксичність ми виявили від спарфлоксацину у 32 (49,2%) пацієнтів, від ципрофлоксацину — у 52 (30,2%), від ломефлоксацину у 62 (27,4%), від пефлоксацину — у 58 (27,4%) ($p < 0,05$ порівняно з Spar), від офлоксацину — у 25 (14,8%) від пацієнтів ($p < 0,05$ порівняно з іншими фторхінолонами). Левофлоксацин, гатифлоксацин та моксифлоксацин не викликали реакцій фототоксичності навіть при їх тривалому застосуванні.

Найбільшу кількість побічних диспепсичних ефектів викликав пефлоксацин та ципрофлоксацин, порівняно з іншими фторхінолонами, ($p < 0,05$). Найменшу — гатифлоксацин та моксифлоксацин ($p < 0,05$).

Неврологічні побічні ефекти з великою частотою спостерігали при застосуванні пефлоксацину (переважно у вигляді головного болю) та ципрофлоксацину (порівняно з іншими фторхінолонами, $p < 0,05$).

Гепатотоксичні реакції з невеликою частотою викликали ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин та спарфлоксацин. Від інших фторхінолонів гепатотоксичних реакцій не було.

Вплив на сполучену тканину у вигляді болю у колінних суглобах із великою частотою спостерегли при прийомі ципрофлоксацину, офлоксацину та пефлоксацину при їх тривалому застосуванні (понад 6 місяців). Вірогідно рідше ($p < 0,05$) цей побічний ефект викликали ломефлоксацин, левофлоксацин та спарфлоксацин.

Негативний вплив на кров (лейкопенія) відмічали від усіх фторхінолонів (крім гатифлоксацину та моксифлоксацину) при тривалому застосуванні в невеликій кількості хворих від 7,5% до 0,8%. Вірогідно частіше цей побічний ефект був у ципрофлоксацину.

Усі фторхінолони рідко викликали алергічні реакції — їх частота складала від 4,2% до 0,9%. У даному дослідженні ми не спостерігали кардіотоксичних реакцій (продовження QT), однак були кардіоваскулярні ефекти у вигляді гіпотензії від ципрофлоксацину та пефлоксацину в поодиноких випадках (у 7,5% та 3,7%).

На рис. наведена загальна частота різних видів побічних ефектів та реакцій, які ми спостерігали від фторхінолонів.

Отже проведені дослідження дозволяють заключити, що найкращий профіль безпечності при тривалому застосуванні в комплексній хіміотерапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз мають моксифлоксацин, гатифлоксацин та левофлоксацин. Вони викликали переважно диспепсичні та неврологічні побічні ефекти з невеликою частотою. Велика частота побічних ефектів зареєстрована від спарфлоксацину, однак це були реакції фототоксичності, інші побічні ефекти та реакції зустрічались в поодиноких випадках. Ломефлоксацин також викликав переважно реакції фототоксичності. Гірше переносяться при тривалому застосуванні ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, для яких з високою частотою властиві диспепсичні, неврологічні, фототоксичні побічні ефекти та вплив на сполучену тканину.

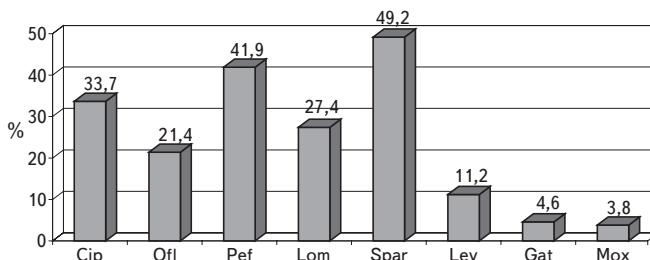


Рис. Загальна частота різних видів побічних реакцій від фторхінолонів при їх тривалому застосуванні

П. Ф. Дудка, Р. І. Ільницький, Л. І. Соколова, Д. В. Добрянський, Н. Б. Валіхновська
ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНІ ПОРУШЕННЯ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ У ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця

Під впливом різних чинників, серед яких — бактеріальні ендотоксини, лейкоцитарні протеази, цитокіни, гіпоксемія, посилюються дестабілізаційні процеси на рівні інтими судинної стінки з подальшою трансформацією біохімічної активності ендотеліоцитів. Посилення при цьому секреції тромбоксану A_2 (T_xA_2), інтерлейкінів 1, 6, 8 класів і зниження продукції простагліцину (ПГ I_2), простагліцину $F_{1\alpha}$ (ПГ $F_{1\alpha}$) та оксиду азота (NO) ініціює процес індукції прокоагулянтної активності крові. В свою чергу, підвищення функціональної активності тромбоцитів та активація ферментативних процесів на рівні біологічних мембран супроводжується надмірним утворенням кінцевих продуктів метаболізму арахідонової кислоти та помітним зростанням ендо- та інтраваскулярних порушень. Поява ознак структурної дезорганізації ендотеліоцитів, активізація тромбоцитарної ланки гемостазу та зовнішніх шляхів системи коагуляції завершується тромбоутворенням на рівні судин малого кола кровообігу. Наслідком цього є прогресування гіпоксії дисмікроциркуляторного генезу та посилення вивільнення ефеторними клітинами біологічно активних речовин типу гістаміна і серотоніна. В свою чергу, патологічні ефекти останніх реалізуються вазопресорними реакціями відносно судин малого кола кровообігу.

Отже, порушення судиннотромбоцитарного і коагуляційного гемостазу та вивільнення біоактивних речовин супроводжується дисгемомікроциркуляцією на рівні судинного басейну малого кола кровообігу та підвищенням легенево-артеріального опору.

У зв'язку з цим, актуальним є призначення медикаментозних засобів, в основі механізму дії яких є ефективна інгібіція патологічної агрегації тромбоцитів, корекція високої в'язкості крові та нормалізація структурно-функціональної активності інтими мікроциркуляторного русла.

З метою відновлення вищенаведених порушень в першій клінічній групі застосовувався фенспірид (ереспал), в основі механізму позитивного впливу якого на дисмікроциркуляторні порушення лежить інгібіція ферменту фосфоліпази A_2 , блокування вивільнення з біомембран арахідонату та кінцевих продуктів її метаболізму, таких як індуктори агрегації тромбоцитів і активатори підвищення в'язкості крові. У другій клінічній групі використовувались антигомотоксичні препарати (АГТП). Останні забезпечують регуляцію клітинного метаболізму, активацію енергетичних та інформаційномодульних механізмів, що сприяє інтенсифікації регенераторних процесів на рівні субклітинних структур.

Фенспірид призначався всередину у дозі 180 мг/добу, лімфоміозот — по 10 крапель сублінгвально тричі на добу, мукоза композитум, ехінацея композитум С та убіхінон композитум — по 2,2 мл тричі на тиждень. Курс лікування тривав 3 тижні.

Реологічні властивості крові визначалися на ротаційному віскозиметрі з вільноплаваючим циліндром системи В.Н. Захарченко. Серед показників гемореології розраховували: гематокрит (Ht, %), ефективну в'язкість крові (η_{α} , мПа·с) при швидкостях зсуву $1c^{-1}$ і $1c^{-5}$, внутрішню в'язкість еритроцитів ($\eta_{вн.}$, мПа·с) при аналогічних швид-

костях зсуву, межу плинності крові (\mathcal{G}_0 , мПа) та коефіцієнт агрегації еритроцитів (KA_{ep} , мПа· 10^{-5}). Морфофункціональний стан капілярів власної пластинки слизової оболонки бронхів оцінювали методом електронної мікроскопії з використанням електронного мікроскопа ЕМВ — 100 БР.

Після завершення курсу лікування фенспіридом спостерігалась позитивна динаміка з боку основних показників гемореологічного статусу. Відзначено помітне зниження рівня гематокриту і наближення його до середньої величини здорових осіб, що позитивно вплинуло на агрегаційну спроможність еритроцитів. При цьому їх агрегаційний потенціал зменшився на 27 % і наблизився до рівня здорових осіб. Відновлення функціональної активності еритроцитів сприяло зменшенню їх внутрішньої в'язкості на 19 % при швидкостях зсуву $1c^{-1}$ та $1c^{-5}$. Спостерігалось також зменшення уявної в'язкості крові при різних швидкостях зсуву. Найбільш помітну позитивну динаміку відмічено з боку показника межі плинності крові, що є беззаперечним доказом покращення гемоциркуляції.

У пацієнтів другої клінічної групи, в порівнянні з першою, відзначено менш суттєве покращання показників гемореології. Так, рівень гематокриту, коефіцієнта агрегації еритроцитів і внутрішньої в'язкості еритроцитів, в порівнянні з їх вихідними величинами, відповідно знизився на 5 %, 7 % та 11 %. Показник межі плинності крові зменшився лише на 20 % і залишався значно вищим, ніж в контрольній групі.

В той же час, АГТП позитивно впливали на ультраструктурну організацію кровеносних мікросудин. Деструктивно змінені та функціонально неактивні гемомікросудини до лікування набувають чітко розрізнений просвіт після проведення запропонованої терапії. Їх ендотеліальні клітини містять ядра з рівномірно розташованим еухроматином та добре розвинуті органели біосинтетичного плану. Зустрічаються мікросудини, головним чином прекапіляри, капіляри та пост-капіляри, які можна віднести до новоутворених. Базальна мембрана останніх не потовщена, ендотеліоцити мають електронно просвітлену цитоплазму, в якій містяться добре структуровані органели та ядро з рівномірно розташованим хроматином. В цілому АГТП сприяють відновленню цілісності мембранних та внутрішньоклітинних структур ендотеліоцитів.

Таким чином, у хворих на ХОЗЛ спостерігаються суттєві структурно-функціональні порушення на рівні мікроциркуляторного русла. Фенспірид забезпечує нормалізацію гемореологічних порушень завдяки відновленню фізіологічної рівноваги вищих жирних кислот в ліпідному бішарі та інгібіції утворення кінцевих продуктів метаболізму арахідонату з їх прокоагулянтними ефектами. Антигомотоксичні препарати сприяють підвищенню клітинного адаптогенного потенціала та активації регенераторно-відновних процесів ендотеліоцитів мікроциркуляторного русла бронхіального дерева. Фенспірид та антигомотоксичні препарати забезпечують нормалізацію судиннотромбоцитарної ланки гемостазу, що позитивно позначається на енергетичнопластичних процесах слизової оболонки бронхів та їх прохідності.