М. І. Гуменюк, А. І. Ячник, О. Б. Динник, С. Є. Мостовий, В. А. Ячник

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТІВ ПЕНТОКСИФІЛІНУ НА КАРДІОРЕСПІРАТОРНУ СИСТЕМУ, ГАЗОВИЙ І КИСЛОТНО-ОСНОВНИЙ СТАН КРОВІ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського АМН України»
Інститут фізіології НАН України

Респіраторні захворювання суттєво обмежують фізичні можливості і впливають на якість життя людини. У Європі витрати, які пов'язані із захворюваннями дихальної системи, становлять 102 млрд. євро на рік. В структурі захворюваності в Україні патологія органів дихання також займає одне із перших місць, зберігаючи при цьому тенденцію до подальшого росту. У спектрі пульмонологічних проблем провідним захворюванням, яке обумовлює непрацездатність пацієнтів, є хронічне обструктивне захворювання легень [1]. Важливою особливістю сучасного стану проблеми є розвиток тяжких форм захворювання, які супроводжуються розвитком ускладнень. Розвиток останніх і системність ураження при хронічних захворюваннях легень залежать від їх патофізіологічних особливостей [1, 2]. Гемореологічні та гемостатичні складові, як наслідок ендотеліальної дисфункції, присутні при всіх, як специфічних, так і неспецифічних захворюваннях органів дихання.

Із сучасних засобів корекції, які покращують і нормалізують функціональний стан системи кровообігу, найбільш дослідженим є пентоксифілін. Механізм дії препарату є достатньо складним. За рахунок нормалізації стану різних груп клітин крові та ендотелію створюються умови не лише для покращання мікроциркуляції, але й газообміну у тканинах, що сприяє зменшенню ступеню гіпоксемії. Доведено, що під впливом пентоксифіліну збільшується кількість функціонуючих капілярів, відбувається прискорення капілярного кровоплину, збільшується транскапілярний обмін і мікролімфоток [3], а також нормалізується згортання крові за рахунок стимуляції фібринолізу, спостерігається зменшення рівня фібриногену і тромбіну сироватки [4]. Перспективним є застосування антиагрегантів з помірною вазодилатуючою активністю, класичним представником яких є пентоксифілін [5]. Пентоксифілін — метилксантин, який спочатку широко використовувався при лікуванні захворювань периферичних судин [6]. Окрім здатності пригнічувати фосфодіестеразу, пентоксифілін володіє рядом цінних фармакологічних властивостей — здійснює пригнічуючий вплив на продукцію цілого ряду прозапальних цитокінів, зокрема, фактору некрозу пухлин–α, інтерлейкінів 1 і 6, трансформуючого фактору, β–, g–інтерферону [7]. Важлива особливість пентоксифіліну — здатність збільшувати кількість кисню в артеріальній крові [3]. Експериментальні дослідження свідчать про етапність дії препарату: зменшення перфузії в перші 15–20 хв. з наступним покращанням реологічних властивостей крові і мікроциркуляції впродовж наступних декількох годин.

Особливістю захворювань органів дихання є розвиток шунтів, порушень вентиляційно-перфузійного балансу та порушення дифузії, які приводять до порушень кислотно-основного стану, зокрема стану буферних основ.

Враховуючи особливості впливу пентоксифіліну на гемореологічний стан крові та характер змін цих показників, а також кислотно-основного стану при ХОЗЛ, метою роботи було дослідження ефективності нового препарату на основі пентоксифіліну — латрену — розчину для інфузій, в якому збалансований ізоосмолярний розчин електролітів (Рінгер-лактатний) потенцює дію пентоксифіліну.

Порівняльне дослідження ефективності препаратів пентоксифіліну («Трентал», Aventis Pharma; Латрен, Юрія-Фарм) на показники функції зовнішнього дихання, газовий склад крові, фізичну активність під час проведення 6-хвилинного тесту із ходьбою проведено у 30 хворих хронічним обструктивним захворюванням легень. Серед обстежених було 27 чоловіків (90,0 %) та 3 жінки (10,0 %). Із числа обстежених ХОЗЛ II стадії діагностовано у 12 осіб, III стадії — у 13, IV — у 5. Середній вік пацієнтів склав (59,1±3,4) років. Стаж паління становив (17,9±2,2) пачко/років. Згідно меті дослідження хворі були розподілені на 3 групи: 10 осіб, які приймали Трентал, 15 пацієнтів — Латрен та 5 осіб — плацебо у вигляді 0,9 % розчину NaCl. Всі розчини вводили внутрішньовенно крапельно в об'ємі 100,0 мл на протязі 40 хвилин. Характеристика груп хворих була наступною: I група (трентал) — 9 осіб чоловічої статі та 1 жінка, середній вік — (60,3±1,7) років, із них ХОЗЛ II ступеня — 2, ХОЗЛ III ступеня — 6, ХОЗЛ IV ступеня — 2; II група (латрен) — 12 чоловіків та 3 жінки, середній вік — (60,0±1,8), ХОЗЛ II ступеня — 9, ХОЗЛ III ступеня — 6, ХОЗЛ IV ступеня — 1; III група (плацебо) — 4 чоловіки та 1 жінка, середній вік — (60,2±2,0), ХОЗЛ II ступеня — 3 особи, ХОЗЛ III ступеня — 1, ХОЗЛ IV ступеня — 1 пацієнт.

Газовий склад та кислотно-основного стану капілярної крові оцінювали мікрометодом за допомогою аналізатора "ABL5" фірми "Radiometer" із аналізом наступних показників: pH, напруги вуглекислого газу (pCO_2, мм рт. ст.), дійсного бікарбонату плазми (HCO_{3-}, ммоль/л), стандартного бікарбонату плазми (SBC, ммоль/л), надлишку буферних основ (ABE, ммоль/л), стандартного надлишку основ (SBE, ммоль/л), напруги кисню (pO_2, ммоль/л), насичення гемоглобіну киснем (SaO_2, %). Контрольну групу склали 18 здорових осіб співставних за статтю та віком із обстежуваними хворими [8].

Стан функції зовнішнього дихання оцінювали на основі аналізу кривої форсованого видиху, зареєстрованої на апараті MasterScreen ("Viasis Healthcare GmbH"). Розраховували наступні показники: життєву ємність легень вдиху (VCin, % до належн.), життєву ємність легень

© Гуменюк М. І., Ячник А. І., Динник О. Б., Мостовий С. Є., Ячник В. А., 2009

Таблиця 1

Динаміка показників ФЗД в процесі лікування препаратами пентоксифіліну у хворих на ХОЗЛ, (M±m)

Візит	VCin	VCex	FEV 1	FVC	IT	PEF
Трентал, n=10 (1-а група)						
0	75,10±6,45	74,74±6,32	41,64±4,08	76,26±6,49	43,46±2,83	45,74±4,01
1	73,61±5,55	72,65±5,56	40,26±4,48	73,34±6,04	43,10±2,71	40,22±2,88
2	72,26±5,74	75,08±5,07	39,11±3,44	76,33±4,50	40,85±3,03	43,22±2,48
Латрен, n=15 (2-а група)						
0	83,60±6,27	82,57± 5,62	47,63±3,80	83,88±5,70	46,61±3,27	42,29±3,77
1	87,81±7,04	84,21±6,86	50,20±4,27	87,01±7,07	48,12±3,77	48,74±5,56
2	84,04±6,68	79,77±6,14	46,43±4,34	82,36±6,47	45,67±3,68	41,39±4,75
Плацебо, n=5 (3 група)						
0	85,65±13,73	90,03±15,91	53,65±14,44	91,80±16,60	45,98±6,96	49,22±8,19
1	90,03±7,26	89,65±6,94	55,15±13,10	90,43±8,21	46,16±8,93	45,98±5,62
2	79,98±8,58	85,63±13,17	51,40±15,82	89,00±16,55	44,80±8,11	41,75±2,09

видиху (VCex, % до належн.), форсовану життєву ємність легень (FVC , % до належн.), об'єм форсованого видиху за 1 секунду (FEV_1 , % до належн.), індекс Тіфно (IT, %), пікову швидкість видиху (PEF, % до належн.). Дослідження показників ФЗД проведено у хворих тричі: при досягненні стану клініко-функціональної стабілізації (0 візит), через 3–4 дні від початку застосування лікарських препаратів (1 візит) та через 7–8 днів проведення терапії (2 візит).

З метою оцінки рівня повсякденної активності хворих використаний тест із ходьбою, який за інформативністю та відтворюваністю переважає показник FEV_1, має кращу кореляцію із показниками якості життя і може бути використаний з метою оцінки ефективності лікування хворих [9]. В даному дослідженні був виконаний тест із 6-хвилинною ходьбою (6MWT) з оцінкою ЧСС, насичення киснем гемоглобіну (SaO_2) та дистанції, яку пацієнт проходить за 6 хвилин із довільної швидкістю.

З метою стандартизації дослідження були використані наступні критерії включення: особи у віці 45 років і старші. відсутність професійних шкідливостей в анамнезі, стаж паління 10 пачко/років і більше, показник співвідношення $ОФВ_1$/ФЖЕЛ менше 70 %. відсутність загострень ХОЗЛ на протязі 1 міс. перед дослідженням, а також тяжких, неконтрольованих супутніх захворювань серцево-судинної та ендокринної систем, периферичних вен і артерій, опорно-рухливого апарату, відсутність туберкульозу, пухлин легень в анамнезі, тривалість стабільної медикаментозної терапії перед включенням у дослідження на протязі не менше 1 місяця, відсутність серед терапевтичних засобів препаратів, які здатні впливати на реологічні властивості крові і показники кровоплину, прийом сечогінних препаратів, інша інфузійна терапія.

Дослідження функції зовнішнього дихання дозволило встановити наступне (табл. 1). У вихідному стані вірогідних відмінностей між досліджуваними 3-х груп зареєстровано не було. В той же час у пацієнтів 2-ї групи, на відміну від обстежених 1-ї групи, мала місце невірогідна тенденція до погіршення показників, які характеризують об'ємні та швидкісні показники ФЗД, на 2-му візиті : VCin — (83,60±6,27) і (75,10±6,45); FEV1 — (47,63±3,80) і (41,64±4,06); FVC — (83,88±5,70) і (76,25±6,49), відповідно. У осіб, які входили до 3-ї групи, вони перевищували аналогічні показники в 1-й та 2-й групах. Аналіз динаміки змін показників під час спостереження дозволив виявити їх поліпшення на час 1 візиту, зокрема відмічений приріст показників VCin, FEV1, FVC, PEF у пацієнтів 2-ї групи, які приймали латрен. У досліджуваних 1-ї групи мала місце протилежна за спрямованістю динаміка, яка полягала в погіршені показників як на 1-му, так, у подальшому, і на 2-му візиті. В цілому на 2-му візиті аналогічні зміни мали місце і у осіб, які отримували латрен, хоча вони практично відповідали даним вихідного стану. Таким чином, вірогідно, як позитивного, так і негативного на показники функції зовнішнього дихання, впливу тренталу і катрену за час проведеного дослідження не виявлено.

Газовий склад крові досліджений у пацієнтів усіх груп. Показники газового складу і кислотно-основного стану крові до лікування пентоксифіліном наведені в таблиці 2.

Показники газового складу у вихідному стані свідчили про наявність у хворих ознак гіпоксемії, зокрема — зменшення показників pO_2, SaO_2, а також спостерігалося деяке підвищення концентрації pCO_2 у досліджуваних 2-ї групи як прояв тенденції до гіперкапнії. Істотне вірогідне збільшення концентрації бікарбонатів (SBC, HCO_{3-}) та надлишку буферних основ (SBE) є підтвердженням прояву компенсованого дихального ацидозу.

Результати дослідження газового складу та кислотно-основного стану крові в процесі лікування представлені у таблиці 3.

Результати проведених досліджень свідчать, що під впливом латрену спостерігається тенденція до поліпшення показників газового складу крові, зокрема напруги кисню, із максимальним рівнем на 3–4 добу від початку введення. Під впливом латрену, за рахунок його складових, відбувається зменшення показників SBE та ABE через 3–4 дні введення, яке нормалізується за рахунок буферних систем організму на 7–8 день. Введення тренталу, навпаки, призводить у ті ж строки до збільшення цих показників, сприяючи, таким чином, змінам у вигляді алкалозу.

Таблиця 2

Показники газового складу і кислотно-основного стану крові до лікування препаратами пентоксифіліну, (M±m)

Показник	Контрольна група (n = 18)	1-а група хворих (n= 14)	2-а група хворих (n = 10)	3-я група хворих (n = 5)
1	2	3	4	5
pH	7,41±0,01	7,42±0,01	7,42±0,01	7,42±0,02
pCO2 (мм рт.ст.)	37,9±0,90	41,2±2,09	45,6±3,27*	41,0±2,59
HCO3- (ммоль/л)	23,4±0,4	26,2±1,2	29,0±1,5*	26,2±0,7
SBC, (ммоль/л)	23,8±0,4	26,3±0,8	27,9±1,0*	26,0±0,4
ABE, (ммоль/л)	-0,32±0,36	+2,2±1,0	+4,2±1,1	+2,0±0,4
SBE, (ммоль/л)	-0,2±90,28	+2,2±1,2	+4,7±1,3	+2,4±0,5
pO2 (мм рт.ст.)	72,1±2,3	60,7±2,25*	59,2±3,33*	63,4±2,32*
SaO2, %	94,5±0,4	90,2±1,10*	89,1±2,35*	92,2±1,16

Примітка: # — розбіжності вірогідні між особами контрольної та 1, 2, 3-ї груп.

Таблиця 3

Показники газового складу і кислотно-основного стану крові у хворих на ХОЗЛ на фоні прийому препаратів пентоксифіліну, (M±m)

Візит	VCin	VCex	FEV 1	FVC	IT	PEF	IT	PEF
Трентал, n=10 (1-а група)								
0	75,10±6,45	74,74±6,32	41,64±4,08	76,26±6,49	43,46±2,83	45,74±4,01	43,46±2,83	45,74±4,01
1	73,61±5,55	72,65±5,56	40,26±4,48	73,34±6,04	43,10±2,71	40,22±2,88	43,10±2,71	40,22±2,88
2	72,26±5,74	75,08±5,07	39,11±3,44	76,33±4,50	40,85±3,03	43,22±2,48	40,85±3,03	43,22±2,48
Латрен, n=15 (2-а група)								
0	83,60±6,27	82,57± 5,62	47,63±3,80	83,88±5,70	46,61±3,27	42,29±3,77	46,61±3,27	42,29±3,77
1	87,81±7,04	84,21±6,86	50,20±4,27	87,01±7,07	48,12±3,77	48,74±5,56	48,12±3,77	48,74±5,56
2	84,04±6,68	79,77±6,14	46,43±4,34	82,36±6,47	45,67±3,68	41,39±4,75	45,67±3,68	41,39±4,75
Плацебо, n=5 (3 група)								
0	85,65±13,73	90,03±15,91	53,65±14,44	91,80±16,60	45,98±6,96	49,22±8,19	45,98±6,96	49,22±8,19
1	90,03±7,26	89,65±6,94	55,15±13,10	90,43±8,21	46,16±8,93	45,98±5,62	46,16±8,93	45,98±5,62
2	79,98±8,58	85,63±13,17	51,40±15,82	89,00±16,55	44,80±8,11	41,75±2,09	44,80±8,11	41,75±2,09

З метою оцінки впливу досліджуваних препаратів на показники фізичної активності обстежено 29 хворих на ХОЗЛ. Із числа обстежених 14 приймали на тлі базисної терапії, у відповідності зі стадією ХОЗЛ, латрен; 10 осіб — трентал, 5 — плацебо. До складу 1-ї групи були включені хворі із ХОЗЛ II стадії (8 осіб), III стадії (6 осіб); в склад 2-ї групи увійшли 2 пацієнти із ХОЗЛ II стадії, 6 — із ХОЗЛ III стадії та 2 хворих із ХОЗЛ IV стадії; 3-ю групу склали 2 особи із ХОЗЛ I стадії, 1 — із ХОЗЛ II стадії, 1 — III стадії та 1 — IV стадії. Дослідження проведено у 2 етапи: реєстрація вихідних показників (ЧСС, насичення крові киснем — SaO_2, реєстрація пройденого під час виконання 6-хвилинного тесту шляху) після досягнення стану клініко-функціональної стабілізації стану хворого (0 візит) та повторна реєстрація їх після внутрішньовенного введення досліджуваних препаратів на протязі 6–8 днів — візит 2, (табл. 4).

У вихідному стані вірогідних відмінностей досліджуваних показників у пацієнтів трьох груп виявлено не було. Прийом препаратів, як і плацебо (2 візит), не привів до достовірних відмінностей реакції у відповідь на фізичне навантаження. В той же час слід зазначити, що на фоні прийому латрену відмічена тенденція до зростання (у 8 із 14 пацієнтів, при незмінних параметрах у 6) SaO_2: (91,07±1,78) до лікування і (93,00±1,21) після із подібною реакцією його після проведения теста — (88,43±2,53) и (90,57±2,03), відповідно. Серед пацієнтів 2-ї і 3-ї груп суттєвої динаміки цього показника не виявлено ні після проведеного лікування, в тому числі й після прийому плацебо, ні після виконання 6-хвилинного тесту із ходьбою. Значимих змін ЧСС у пацієнтів обох груп пацієнтів зареєстровано не було. Оцінюючи пройдену за 6 хвилин дистанцію, позитивний, хоча і не достовірний, приріст зареєстрували лише на тлі прийому лікарських препаратів у хворих 1-ї і 2-ї груп (403,07±21,70) м і (399,80±20,01) м у вихідному стані та, відповідно, (420,79±16,91) м і (417,50±22,72) м після лікування.

Таким чином, результати проведеного дослідження підтверджують однаковий по силі та спрямованості вплив препаратів пентоксифіліну на показники 6-хвилинного тесту із ходьбою. Разом із тим, наявність у складі латрену рінгера-лактатного, ймовірно за рахунок зміни реакції крові в лужну сторону, прямого впливу на агрегацію формених елементів крові, нормалізації її реологічних власти-

Таблиця 4

Динаміка показників 6-хвилинного тесту із ходьбою під час лікування препаратами пентоксифіліну, (M±m)

Візит	ЧСС		SaO_2		Дистанція, м
	До тесту	Після тесту	До тесту	Після тесту	
Трентал, n=10					
0	81,50±2,71	99,40±4,05	92,50±1,51	88,70±2,57	399,80±20,01
2	77,60±1,28	102,8±0,49	92,00±1,43	90,90±1,93	417,50±22,72
Латрен, n=15					
0	78,14±3,95	104,50±5,89	91,07±1,78	88,43±2,53	403,07±21,70
2	85,07±2,92	107,86±5,00	93,00±1,21	90,57±2,03	420,79±16,91
Плацебо, n=5					
0	83,00±2,00	98,40±3,87	93,00±1,14	93,60±2,58	408,00±13,29
2	74,20±3,97	93,60±8,15	93,60±1,12	92,60±2,60	407,40±10,67

востей і перфузії тканин, сприяє покращанню не лише реологічних властивостей крові, але й її оксигенації.

Застосування препаратів супроводжувалося різною частотою розвитку побічних реакцій. Зокрема із 10 пацієнтів, які приймали трентал, у 3 мали місце побічні реакції (30,0 %) — у 2 спостерігався головний біль (в одного із них вимагав відміни препарату на 1 день), в 1-му випадку — приступ стенокардії, який також вимагав відміни препарату на 1 день. Призначення латрену супроводжувалось вірогідно (P<0,05) меншою частотою побічних реакцій — у 2 пацієнтів (13,3 %): головний біль із відміною препарату на 2 дні, а також — шум у голові, який не вимагав відміни лікування.

Висновки

Результати проведеного лікування підтверджують однаковий по силі та спрямованості вплив препаратів пентоксифіліну на показники 6-хвилинного тесту із ходьбою. Разом із тим, наявність у складі латрену рінгер-лактатного за рахунок зміни реакції крові в лужну сторону, прямого впливу на агрегацію формених елементів крові, покращання її реологічних властивостей і перфузії тканин, сприяє покращанню не лише реологічних властивостей крові, але й її оксигенації.

Призначення латрену супроводжується вірогідно меншою, у порівнянні із тренталом, частотою розвитку побічних реакцій у вигляді головного болю.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Фещенко, Ю. И.* Трудно переоценить важность пульмонологических проблем для современного обществ [Текст] / Ю. И. Фещенко // Здоров'я України — 2008. — №3/1. — С.3.
2. *Гаврисюк, В. К.* Системные проявления ХОЗЛ: особенности клиники, диагностики и лечения [Текст] / В. К. Гаврисюк // Укр. пульмонол. журн. — 2009. — №2. — С. 7.
3. *Deltebach, H. R.* [Text] / H. R. Deltebach, D. M. Aviado // J. Clin. Pharmacol. — 1985. — V.25, N12. — P. 8–26.
4. *Суслина, З. А.* Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия [Текст] / З. А. Суслина [и др.]. — М., 2005. — 216с.
5. *Самура, Б. Б.* Показники рівня ендотеліну-1 і регіональної гемодинаміки при вторинній легеневій гіпертензії у хворих на хронічний обструктивний бронхіт [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 // Самура Борис Борисович. — Запоріжжя, 2001. — 18 с.
6. *Aberrant* activation of stress-response pathways leads to TNF-{alpha} oversecretion in Fanconi anemia [Text] / D. Briot, G. Mace-Aime, F. Subra, F. Rosselli // Blood. — 2008. — Vol. 111. — P. 1913–1923
7. *Raetsch, C. et al.* Pentoxifylline downregulates profibrogenic cytokines and procollagen I expression in rat secondary biliary fibrosis [Text] / C. Raetsch [et al.] // Gut. — 2002. — Vol. 50. — P. 241– 247.
8. *Гуменюк, Н. И.* Влияние реосорбилакта на газовый состав и кислотно-основное состояние крови у больных с хроническим легочным сердцем и гиперкапнией [Текст] / Н. І. Гуменюк [и др.] // Укр. пульмонол. журн. — 2007. — №3. — С. 24–27.
9. *Беренда, Е. А.* Результаты применения шаттл-теста с возрастающим темпом ходьбы у больных хроническим обструктивным заболеванием легких и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом [Текст] / Е. А. Беренда, Н. Е. Моногарова // Укр. пульмонол. журн. — 2005. — №4. — С. 28–33.

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТІВ ПЕНТОКСИФІЛІНУ НА КАРДІОРЕСПІРАТОРНУ СИСТЕМУ, ГАЗОВИЙ І КИСЛОТНО-ОСНОВНИЙ СТАН КРОВІ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ

М. І. Гуменюк, А. І. Ячник, О. Б. Динник, С. Є. Мостовий, В. А. Ячник

Резюме

На основі порівняльного аналізу впливу препаратів пентоксифіліну (Латрен, Трентал) на показники функції зовнішнього дихання, фізичну активність у 25 хворих на ХОЗЛ встановлено однаковий по силі та спрямованості їх вплив на показники 6-хвилинного тесту із ходьбою. Наявність у складі латрену рінгера-лактатного за рахунок зміни реакції крові в лужну сторону, прямого впливу на агрегацію формених елементів крові, покращання її реологічних властивостей і перфузії тканин, препарат сприяє покращанню не лише реологічних властивостей крові, але й її оксигенації. Призначення латрену супроводжується вірогідно меншою, у порівнянні із тренталом, частотою розвитку побічних реакцій у вигляді головного болю.

PECULIARITIES OF INFLUENCE OF PENTOXYPHILLINE MEDICATIONS ON CARDIO-RESPIRATORY SYSTEM, BLOOD GAS COMPOSITION AND ACID-BASE BALANCE IN COPD PATIENTS

M. I. Gumenjuk, A. I. Jachnik, O. B. Dynnik, S. E. Mostovoj, V. A. Jachnik

Summary

On the basis of the comparative analysis of influence of pentoxyphilline medications (Latren, Trental) on lung function indices and physical exercise capacity in 25 COPD patients we established their identical in terms of strength and direction influence on 6 minute walking test results. Presence of ringer-lactate in Latren formulation accounted for the alkaline shift of blood Ph, direct influence of blood cells aggregation process, improvement of blood rheological properties, tissue perfusion and oxygenation. Administration of Latren was accompanied by considerably lower frequency of side effects, such as headache, in comparison with Trental.