

М. І. Гуменюк, А. І. Ячник, О. Б. Динник, С. Є. Мостовий, В. А. Ячник
НОВІ МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ГЕМОРЕОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРЕПАРАТАМИ
ПЕТОКСИФІЛІНУ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ

*ДУ «Національний інститут фізіотерапії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
Інститут фізіології НАН України*

Сучасна концепція ХОЗЛ, яка розроблена експертами ВООЗ базується на первинній профілактиці цього захворювання і достатньо ефективному лікуванні. Необхідно зазначити, що захворювання дихальної системи входять у п'ятірку найбільш розповсюджених. Серед провідних причин смерті присутні зразу три пульмонологічні нозології, серед яких чільне місце займає ХОЗЛ [1]. Досить часто тяжкість перебігу і прогноз ХОЗЛ обумовлені екстракардіальними проявами захворювання, зокрема розвитком хронічного легеневого серця (ХЛС). Дослідження останніх років свідчать про складні механізми реологічних та коагуляційних розладів при ХЛС. Серед гіпотез існують погляди, які обумовлюють ці зміни порушенням функції ендотелію судин у прокоагулянтний бік із підвищенням утворення тромбіну, який є профактором збільшеного синтезу тромбосану А2. Оскільки ХОЗЛ це захворювання осіб середнього і старечого віку, важливу роль у функціональному стані ендотелію судин може відігравати також віковий аспект [2]. Відомо також, що нарівні із гіпоксичною вазоконстрикцією, інфекційно-токсичним і гіпоксичним ураженням міокарду у патогенезі ХЛС суттєве значення мають гемореологічні порушення і зміни стану системи гемостазу із розвитком мікротромбоутворення в судинах легень. Саме тому лікуванню гемореологічних порушень у осіб із ХОЗЛ приділяється багато уваги, яке могло би покращити стан хворих. Серед засобів, які достовірно покращують реологічні властивості крові і мікроциркуляцію, найбільш дослідженим і ефективним препаратом є пентоксифілін. Вплив препарату багатогранний: за рахунок збільшення вмісту внутрішньоклітинного цАМФ відбувається розслаблення судинної стінки [3]; вірогідно збільшується здатність еритроцитів до деформації, зменшується їх агрегаційна активність і покращується плинність крові [4, 5, 6]; впливаючи на взаємодію між клітинами крові і ендотелієм, препарат сприяє нормалізації реологічних властивостей крові і збільшує здатність віддавати кисень у зоні ішемії [6], викликаючи при цьому збільшення кількості функціонуючих капілярів [4]; володіє потенційною ендотелій-протективною дією [7]. Важливою особливістю пентоксифіліну є його здатність збільшувати різницю в кількості кисню між артеріальною і венозною кров'ю [8].

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) потенціює дію пентоксифіліну. Методика проведення дослідження відповідала Гельсінкській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року.

Порівняльне дослідження ефективності препаратів пентоксифіліну (Трентал, Aventis Pharma; Латрен, Юрія-Фарм) на показники периферичної мікроциркуляції 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 $(59,1 \pm 3,4)$ років. Стаж паління становив $(17,9 \pm 2,2)$ 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 протягом 40 хв. Характеристика груп хворих була наступною: I група — 9 осіб чоловічої статі та 1 жінка, середній вік — $(60,3 \pm 1,7)$ років, із них ХОЗЛ II ступеня — 2, ХОЗЛ III ступеня — 6, ХОЗЛ IV ступеня — 2; II група — 12 чоловіків та 3 жінки, середній вік — $(60,0 \pm 1,8)$, ХОЗЛ II ступеня — 9, ХОЗЛ III ступеня — 6, ХОЗЛ IV ступеня — 1; III група (плацебо) — 4 чоловіки та 1 жінка, середній вік — $(60,2 \pm 2,0)$, ХОЗЛ II ступеня — 3 особи, ХОЗЛ III ступеня — 1, ХОЗЛ IV ступеня — 1 пацієнт.

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 видиху (VCex, % до належн.), форсовану життєву ємність легень (FVC, % до належн.), об'єм форсованого видиху за 1 секунду (FEV₁, % 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).

Газовий склад та кислотно-основний стан капілярної крові оцінювали мікрометодом за допомогою аналізатора "ABL5" фірми "Radiometer" із аналізом наступних показників: рН, напруги вуглекислого газу (pCO₂, мм рт. ст.), дійсного бікарбонату плазми (HCO₃⁻, ммоль/л), стандартного бікарбонату плазми (SBC, ммоль/л), надлишка буферних основ (ABE, ммоль/л), стандартного надлишку основ (SBE, ммоль/л), напруги кисню (pO₂, ммоль/л), насичення гемоглобіну киснем (sO₂, %). Контрольну групу склали 18 здорових осіб співставних за полом та віком із обстежуваними хворими [8].

З метою оцінки стану периферичного кровообігу була застосована лазерна доплерівська флоуметрія (ЛДФ), яка дозволяє проводити неінвазивний контроль

стану мікроциркуляції в реальному масштабі часу. ЛДФ базується на оптичному зондуванні тканин монохроматичним сигналом та аналізі частотного спектру сигналу, відбитого від рухомих компонентів крові (еритроцитів), які мають доплерівський зсув частот. Для оцінки стану периферичного кровообігу використовувалася задня наружна поверхня лівого передпліччя [9]. Реєстрація параметрів мікроциркуляції здійснювалась за допомогою комп'ютеризованого лазерного доплерівського флуометра ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Москва, Росія). Реєструвалися та оцінювалися наступні показники: показник мікроциркуляції (ПМ, пф.од.), максимальної амплітуди нейрогенних коливань (АmaxН, пф.од.), мак-

гали статистичному аналізу за допомогою математичних способів обрахунку коефіцієнта вірогідності їх відмінностей (ліцензована програма Statistica, версія 5) та застосовані непараметричні критерії відмінностей для залежних вибірок Z критерію знаків — Sign test.

Дослідження функції зовнішнього дихання дозволило встановити наступне (табл. 1).

У вихідному стані і під час динамічного спостереження за станом ФЗД вірогідних відмінностей між досліджуваними 3-х груп зареєстровано не було.

Результати дослідження стану мікроциркуляції за даними ЛДФ наведені у таблиці 2.

Приймаючи до уваги відсутність достовірних змін показників Вейвлет-аналізу ЛДФ за критерієм Ст'юдента порівняння значень до і після інфузії препаратів проведено за допомогою непараметричного методу порівняння пов'язаних вибірок «Сінг-тесту» (табл. 3, 4, 5).

В перший день застосування Латрену і Тренталу відмічено достовірне збільшення значення показника мікроциркуляції (ПМ, пф.од.) у порівнянні з вихідними значеннями (перед інфузією). При цьому ПМ в рівному ступені збільшувався при використанні і Латрену і Тренталу. За даними Вейвлет-аналізу відмічено достовірне збільшення значення максимальної амплітуди нейрогенних коливань (АmaxН) в більшому ступені при введенні Латрену у порівнянні із Тренталом. Максимальна амплітуда ендотеліальних коливань (АmaxЕ) достовірно збільшувалась при лікуванні Латреном і недостовірно при лікуванні Тренталом. Важливо відмітити, що в групі пацієнтів, які отримували Трентал, достовірно збільшувалась максимальна амплітуда міогенних коливань (АmaxМ), при цьому в інших групах її значення практично не змінювалось. Крім того, при інфузії Латрену зареєстровано тенденцію до підвищення максимальної амплітуди респіраторних коливань (АmaxД). Значення РКК достовірно не змінювалось. При використанні плацебо достовірних змін не було виявлено, але відмічалась тенденція до зростання ПМ. Таким чином, при інфузії

Таблиця 2

**Вихідні значення ЛДФ у хворих на ХОЗЛ безпосередньо після введення препаратів пентоксифіліну (0 візит)
(метод t-тесту для залежних вибірок, М ± m)**

Показник	Трентал, n = 10		Латрен, n = 15		Плацебо, n = 5	
	Середнє	Різниця	Середнє	Різниця	Середнє	Різниця
ПМ (пф.од.)	4,17±0,41	-1,66±0,57	3,96±0,36	-3,97±0,00	3,17±0,19	-0,59±0,35
АmaxЕ (пф.од.)	0,25±0,07	-0,07±0,09	0,21±0,03	-0,32±0,00	0,14±0,02	-0,05±0,04
АmaxН (пф.од.)	0,20±0,04	-0,12±0,07	0,24±0,04	-0,19±0,00	0,12±0,02	-0,04±0,02
АmaxМ (пф.од.)	0,21±0,05	-0,15±0,09	0,24±0,03	-0,11±0,00	0,10±0,02	-0,04±0,02
АmaxД (пф.од.)	0,23±0,04	-0,14±0,09	0,23±0,04	-0,08±0,00	0,11±0,02	-0,01±0,01
АmaxС (пф.од.)	0,18±0,04	-0,13±0,05	0,19±0,03	-0,22±0,00	0,10±0,02	-0,03±0,05
РКК (%)	170±19	0,00	185±12,54	0,00	177±14	0,00

Показники ФЗД у хворих на ХОЗЛ в процесі лікування препаратами пентоксифіліну, М ± m

Таблиця 1

Препарат	Показник	Візит		
		0	1	2
Трентал n=10	VCin	75,1±6,4	73,6±5,5	72,2±5,7
	VCex	74,7±6,3	72,6±5,5	75,0±5,0
	FVC	76,2±6,4	73,3±6,0	76,3±4,5
	FEV ₁	41,6±4,0	40,2±4,4	39,1±3,4
Латрен n=15	VCin	83,6±6,2	87,8±7,0	84,0±6,6
	VCex	82,5±5,6	84,2±6,8	79,7±6,1
	FVC	83,8±5,7	87,0±7,0	82,3±6,4
	FEV ₁	47,6±3,8	50,2±4,2	46,4±4,3
Плацебо n=5	VCin	85,6±13,7	90,0±7,2	79,9±8,5
	VCex	90,0±15,9	89,6±6,9	85,6±13,1
	FVC	91,8±16,6	90,4±8,2	89,0±16,5
	FEV ₁	53,6±14,4	55,1±13,1	51,4±15,8

симальної амплітуди ендотеліальних коливань (АmaxЕ, пф.од.), максимальна амплітуда міогенних коливань (АmaxМ, пф.од.), максимальної амплітуди респіраторних коливань (АmaxД, пф.од.), резерву капілярного кровотоку (РКК, %). В процесі дослідження була проведена функціональна проба із оклюзією плечової артерії (180 мм рт.ст. на протязі 3 хв.). Обстеження проводилося всім хворим до та безпосередньо після введення досліджуваних препаратів на 0 та 2 візитах.

З метою стандартизації дослідження були використані критерії включення і виключення із дослідження, які дозволило максимально зменшити вплив супутніх захворювань і терапії, здатних впливати на показники периферичної мікроциркуляції.

Статистична обробка матеріалу включала вейвлет (wavelet) аналіз кривої ЛДФ, що дозволило розкласти отриманий сигнал на складові замість традиційної (довгої) синусоїдальної хвилі [10]. Отримані показники підля-

Таблиця 3

Вихідні значення показників ЛДФ у хворих на ХОЗЛ безпосередньо після введення препаратів пентоксифіліну (0 візит) (непараметричний метод порівняння пов'язаних вибірок)

Показ- ник	Тренталп = 10		Латренп = 15		Плацебон = 5	
	Sign Test, Z	p-level	Sign Test, Z	p-level	Sign Test, Z	p-level
ПМ (пф. од.)	2,21	0,027*	2,07	0,039*	1,79	0,074
АmaxЕ (пф.од.)	1,58	0,114*	2,58	0,010*	0,50	0,617
АmaxН (пф.од.)	2,21	0,027*	2,94	0,003*	0,00	1,000
АmaxМ (пф.од.)	2,21	0,027*	1,34	0,181	1,50	0,134
АmaxД (пф.од.)	0,95	0,343	1,34	0,181	0,00	1,000
АmaxС (пф.од.)	1,58	0,114	1,87	0,061	0,00	1,000
РКК(%)	–	–	–	–	–	–

* $p < 0,05$ за критерієм Сінг-тесту при порівнянні з вихідними значеннями.

Тренталу зареєстровано достовірне підвищення ПМ шкіри за рахунок дилатації прекапілярних сфінктерів, що зумовлено впливом на активні механізми регуляції мікроциркуляції. За рахунок пригнічення фосфодіестерази зростає вміст циклічного 3,5-АМФ в гладких міоцитах, зменшується міотонус і нейротонус капілярів. Латрен складається з ізоосмолярного розчину електролітів для інфузії, в якому розчин Рінгера з лактатом потенціює дію пентоксифіліну. Тому при застосуванні Латрену збільшення ПМ також можна пояснити (аналогічно Тренталу) впливом на активні механізми за рахунок як пригнічення фосфодіестерази, так і дії лактату (зниження рН крові спричиняє вазодилатацію прекапілярних сфінктерів). Крім того, на фоні інфузії Латрену,

Таблиця 4

Вихідні значення показників ЛДФ у хворих ХОЗЛ (1 візит) після введення препаратів пентоксифіліну

Показ- ник	Тренталп = 10		Латренп = 15		Плацебон = 5	
	Sign Test, Z	p-level	Sign Test, Z	p-level	Sign Test, Z	p-level
ПМ (пф. од.)	0,32	0,752	0,52	0,606	0,00	1,000
АmaxЕ (пф.од.)	-0,32	0,752	0,27	0,789	0,00	1,000
АmaxН (пф.од.)	0,67	0,505	0,52	0,606	0,00	1,000
АmaxМ (пф.од.)	-0,32	0,752	0,00	1,000	0,00	1,000
АmaxД (пф.од.)	0,00	1,000	0,00	1,000	0,50	0,617
АmaxС (пф.од.)	0,35	0,724	1,03	0,302	0,00	1,000
РКК(%)	-0,32	0,752	0,52	0,606	0,89	0,371

Таблиця 5

Порівняння вихідних значень показників у хворих на ХОЗЛ (2 візит) після введення препаратів пентоксифіліну (Трентал, Латрен) непараметричним методом порівняння пов'язаних вибірок (Сінг-тест)

Показ- ник	Тренталп = 10		Латренп = 15		Плацебон = 5	
	Sign Test, Z	p-level	Sign Test, Z	p-level	Sign Test, Z	p-level
ПМ (пф. од.)	-0,32	0,752	1,03	0,302	-0,50	0,617
АmaxЕ (пф.од.)	0,32	0,752	0,52	0,606	0,00	1,000
АmaxН (пф.од.)	1,58	0,114	1,55	0,121	0,89	0,371
АmaxМ (пф.од.)	1,58	0,114	0,80	0,423	0,89	0,371
АmaxД (пф.од.)	0,67	0,505	0,80	0,423	0,89	0,371
АmaxС (пф.од.)	0,95	0,343	0,29	0,773	1,79	0,074
РКК(%)	-0,32	0,752	2,07	0,039*	0,00	1,000

* $p < 0,05$ за критерієм Сінг-тесту при порівнянні з вихідними значеннями.

активація ендотеліального компоненту АmaxЕ пов'язана з метаболізмом вазоактивних речовин, які синтезуються ендотеліальними клітинами: оксиду азоту і ендотелінів, які діють на гладкі міоцити мікросудин, що відповідає даним інших дослідників [11, 12].

Зміни показників ЛДФ під впливом інфузій препаратів пентоксифіліну у хворих на ХОЗЛ на 1 візиті наведені у таблиці 4.

При порівняльному аналізі показників у хворих на 3–5 добу після введення препаратів пентоксифіліну достовірних змін не виявлено.

При аналізі змін показників ЛДФ у хворих на 5–7 добу (табл. 5) відмічено достовірне підвищення резерву капілярного кровотоку (РКК) після прийому латрену, в інших групах достовірних змін не відмічено. Це може свідчити про поліпшення ендотеліальної вазодилатації за рахунок впливу препарату на зовнішній дзета-потенціал еритроцитів, тромбоцитів і, вірогідно, ендотеліоцитів мікроциркуляторного русла шкіри, за рахунок підвищення в них концентрації АТФ. Також Латрен впливає на синтез в ендотеліоцитах гіперполяризуючого фактору, оксиду азоту, ендотелінів, аденозину [13, 14]. Дискримінантний аналіз дозволяє виявити, що досліджувані показники ЛДФ після застосування Латрену більше відрізняються від плацебо, тоді як застосування Тренталу не виявило достовірних змін показників ЛДФ у порівнянні із застосуванням плацебо. Зміни показників Вейвлет-аналізу ЛДФ після застосування Латрену через 3–5–7 діб достовірно відрізнялись ($p < 0,05$) від значень початкового рівня.

Таким чином, використання Латрену достовірно покращує стан мікроциркуляції у хворих після першої інфузії. Вплив Латрену спрямований на активні механізми регуляції мікроциркуляції з переважанням впливу на ендотеліальний компонент. Ендотеліопротективний ефект, що реалізується підвищенням РКК, проявляється на 6–7 добу від початку інфузії Латрену.

Висновки

Наявність у складі Латрену рінгера-лактатного сприяє за рахунок зміни реакції крові в лужну сторону покращенню її реологічних властивостей.

Призначення досліджуваних препаратів пентоксифіліну достовірно покращує стан мікроциркуляції у хворих після першої інфузії. Вплив Латрену спрямований на активні механізми регуляції мікроциркуляції з переважанням впливу на ендотеліальний компонент. Ендотеліопротективний ефект препарату, що реалізується підвищенням резерву капілярного кровотоку, на відміну від тренталу, починає проявлятися на 6–7 добу від початку інфузій.

ЛИТЕРАТУРА

11. *Фещенко, Ю. И.* Трудно переоценить важность пульмонологических проблем для современного общества [Текст] / Ю. И. Фещенко // Здоров'я України — 2008. — №3/1. — С. 3.
12. *Коркушко, О. В.* Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы [Текст] / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишневская // Кровообіг та гемостаз. — 2003. — № 2. — С. 4–15.
13. *Verhaeghe, R.* [Text] / R. Verhaeghe, M. Verhaeghe // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1991. — Vol. 41, № 47. — P. 507–509.
14. *Чекман, І. С.* Клініко-фармакологічна активність агапурина [Текст] / І. С. Чекман, А. С. Свінцицький, В. В. Бондур, М. І. Загородний // Лік. справа. — 1999. — № 6. — С. 6–11.
15. *Angekort, B.* Influence of pentoxifylline on erythrocyte deformability in peripheral occlusive arterial disease [Text] / B. Angekort [et al.] // Cur. Med. Res. Opin. — 1979. — Vol. 6, № 8. — P. 255–261.
16. *Deltebach, H. R.* Clinical pharmacology of pentoxifylline with special reference to its hemorrheologic effect for the treatment of intermittent claudication [Text] / H. R. Deltebach, D. M. Aviado // J. Clin. Pharmacol. — 1985. — Vol. 25, № 12. — P. 8–26.
17. *Суслина, З. А.* Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия [Текст] / З. А. Суслина [и др.]. — Москва, 2005. — 216 с.
18. *Гуменюк, Н. И.* Влияние реосорбилакта на газовый состав и кислотно-основное состояние крови у больных с хроническим легочным сердцем и гиперкапнией [Текст] / Н. И. Гуменюк [и др.] // Укр. пульмонол. журн. — 2007. — № 3. — С. 24–27.
19. *Маколкин, В. И.* Метод лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии [Текст] / В. И. Маколкин [и др.]. — Москва, 1999. — 50 с.
20. *Астафьева, Н. М.* Вейвлет-анализ: основы теории и примеры применения [Текст] / Н. М. Астафьева // УФН. — 1996. — Т. 166, № 11. — С. 1145–1170.
21. *Крупаткин, А. И.* Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови [Текст] / Под редакцией А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. Руководство для врачей, Москва: ОАО «Медицина», 2005. — 256 с.
22. *Newton, D.* Assessment of microvascular endothelial function in human skin [Text] / D. Newton [et al.] // Clinical Science. 2001. — Vol. 101. — P. 567–572.
23. *Stefanovska, A.* Physics of the human cardiovascular system [Text] / A. Stefanovska, M. Brack // Contemporary Physics. — 1999. — Vol. 40, № 1. — P. 31–35.
24. *Маколкин, В. И.* Микроциркуляция в кардиологии [Текст] / Под ред. член-кор. РАМН проф. В. И. Маколкина. — Москва: «Визарт», 2004. — 135 с.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРЕПАРАТАМИ ПЕТОКСИФИЛЛИНА У БОЛЬНЫХ ХОЗЛ

**Н. И. Гуменюк, А. И. Ячник, О. Б. Дынник,
С. Е. Мостовой, В. А. Ячник**

Резюме

На основе сравнительного анализа влияния препаратов пентоксифиллина (Латрен, Трентал) на показатели реологических свойств крови у 25 больных ХОЗЛ выявлено, что за счет наличия в составе Латрена рингера-лактатного, изменения реакции крови в щелочную сторону, прямого влияния на агрегацию форменных элементов крови, улучшения реологических свойств и перфузии тканей, препарат способствует улучшению не только реологических свойств крови, но и оксигенации.

Назначение исследуемых препаратов пентоксифиллина способствует достоверному улучшению состояния микроциркуляции у больных ХОЗЛ после первой инфузии. Влияние Латрена направлено на активные механизмы регуляции микроциркуляции с преимущественным влиянием на эндотелиальный компонент. Эндотелиопротективный эффект, который реализуется повышением резерва капиллярного кровотока, в отличие от трентала, начинает проявляться на 6–7 день от начала инфузий.

NEW OPPORTUNITIES OF HAEMORRHEOLOGICAL DISTURBANCES CORRECTION USING PENTOXYPHILLINE MEDICATIONS IN COPD PATIENTS

**N. I. Gumenyuk, A. I. Yachnik, O. B. Dynnyk,
S. E. Mostovyi, V. A. Yachnik**

Summary

Based on comparative analysis of pentoxifylline medications (Latren, Trental) influence on rheological properties of blood in 25 COPD patients, we revealed not only improvement of blood rheology and perfusion, but an improvement of oxygenation as well. These effects were associated with the presence of ringer lactate ring in latren formula, the shift of acid-base balance in the alkaline side and direct influence on blood cells aggregation.

Administration of studied medications improved microcirculation in COPD patients after first infusion. Influence of latren is aimed on active microcirculation regulatory mechanisms with dominating influence on endothelium. Endothelium-protective effect, which was mediated through an elevation of capillary flow, reached (to the contrast from trental) noticeable level on 6-7th day after the start of the therapy.