

УДК 616.12-008.46-036.12:615.22

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПЕНТОКСИФІЛІНУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Г.В. Дзяк, О.С. Гончарова

Дніпропетровська державна медична академія

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, лікування, цитокіни, пентоксифілін.

Стратегія лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН) істотно змінювалася упродовж останніх 50 років. Раніше традиційна терапія ХСН включала діуретики, вазодилататори та інотропні агенти, які поліпшували функціональний статус та симптоми, але не знижували летальності [3, 5].

Визнання нейрогормонів важливими чинниками патогенезу ХСН спонукало до розроблення нових терапевтичних підходів. Сучасні рекомендації з лікування ХСН пропонують використання інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), антагоністів альдостерону та β -адреноблокаторів як препаратів, висока ефективність яких та здатність подовжувати тривалість життя при ХСН доведена в численних міжнародних дослідженнях [2].

Однак результати клінічних досліджень продемонстрували, що попри поліпшення клінічного стану хворих та зниження ризику кардіоваскулярних змін внаслідок лікування сучасними препаратами, ХСН продовжує прогресувати, хоча і менш інтенсивно [1]. Було запропоновано нову теорію прогресування недостатності кровообігу, що ґрунтується на уявленні про імунну активацію та системне запалення як маркерів невіддалого прогнозу та високого ризику кардіоваскулярних змін [8]. Загальновідомим є факт підвищення в плазмі крові хворих з ХСН прозапальних цитокінів — фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкінів — ІЛ-1 β , ІЛ-6, які є медіаторами імунної відповіді [7, 9]. Ці речовини відіграють важливу роль у реалізації процесів гіперкоагуляції крові [10], порушенні регулювання тону судин [11], формуванні синдрому ендотеліальної дисфункції [12], індукції процесів метаболізму в скелетних м'язах та прогресуванні дистрофії м'язів [6]. У низці досліджень продемонстровано, що при ХСН виникає дисбаланс продукції прозапальних (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α) та антизапальних (інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) цитокінів, і зроблено припущення: що ці зміни можуть стати фіналом загального шляху еволюції недостатності кровообігу незалежно від її етіології [4].

Усе зазначене вище вказує на потребу пошуку нових фармакотерапевтичних підходів корекції ХСН та детального вивчення впливу вже відомих препаратів на систему про- та антизапальних цитокінів з метою підвищення ефективності лікування хворих з цією патологією.

Мета роботи — вивчення ефективності застосування пентоксифіліну як модулятора активності цитокінової системи у лікуванні хворих з ХСН.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено 40 хворих (чоловіки віком від 54 до 78 років, середній вік — $(62 \pm 7,2)$) з ХСН III функціонального класу (за класифікацією NYHA), яка розвинулася внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС). У всіх пацієнтів діагностовано стабільну стенокардію напруження II—III функціонального класу. 28 хворих перенесли інфаркт міокарда. 16 осіб страждали від артеріальної гіпертензії II—III стадії.

У дослідження не включали хворих з цукровим діабетом, епізодами тривалої шлуночкової тахікардії або фібриляції шлуночків протягом останніх двох місяців, вторинною артеріальною гіпертензією, хронічними запальними захворюваннями, пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда або порушення мозкового кровообігу за останні 6 міс.

Пацієнти були розподілені на дві групи. До контрольної групи увійшли 20 хворих, яким призначали аспірин (зазвичай, аспекард по 1 таблетці на добу), пролонговані форми нітратів, інгібітор АПФ еналаприлу малеат (10 мг на добу у два прийоми), β -адреноблокатор бісопролол (до початку дослідження пацієнтам як контрольної, так і основної групи проводили титрацію дози бісопрололу до 10 мг на день; серед усіх обстежених середня доза препарату наприкінці періоду титрування становила $(6,25 \pm 2,45)$ мг на добу, діуретик (зазвичай, гіпотіазид 25 мг щоденно вранці), антагоніст альдостерону (спіронолактон — 25 мг щоденно вранці). До основної групи зарахували 20 пацієнтів, які на тлі згаданої вище терапії приймали пентоксифілін у

дозі 400 мг 3 рази на добу протягом 1 тиж, а потім 200 мг 3 рази на добу 3 тиж. Групи були порівнювані за віком (середній вік хворих основної групи дорівнював $(63,4 \pm 6,7)$ року, контрольної групи — $(61,8 \pm 8,2)$), тривалістю ХСН (тривалість ХСН в основній групі — $(3,2 \pm 0,9)$ року, у контрольній — $(3,4 \pm 1,1)$ року).

Оскільки немає загальноприйнятих норм рівнів цитокінів, було утворено групу порівняння, до якої увійшли 10 хворих з ІХС — стабільною стенокардією напруження II—III функціонального класу, неускладненою ХСН.

До початку терапії хворі скаржилися на напади за грудинного болю, що виникали при фізичному та емоційному навантаженні та купувалися прийомом препаратів з групи нітратів або сиднонімінів, а також на задишку та серцебиття з цих же причин, набряки в ділянці гомілок у вечірні години, почуття важкості у правому підребер'ї, загальну слабкість. Ступінь виразності скарг визначали за шкалою: 0 — немає скарг, 1 — незначна виразність, 2 — помірна виразність, 3 — значна виразність симптому.

Частота серцевих скорочень у стані спокою у пацієнтів контрольної групи дорівнювала $(92,8 \pm 6,4)$ за хвилину, основної — $(93,4 \pm 5,7)$ за хвилину.

За даними 6-хвилинного навантажувального тесту з ходьбою в контрольній групі середня дистанція становила $(254,8 \pm 31,4)$ м, у основній — $(245,7 \pm 35,8)$ м (за стандартами американської асоціації кардіологів, підтвердженими Н.С. Айдаргієвим, В.Г. Флоря, хворих, здатних здолати дистанцію 150—300 м за 6 хв, відносять до III функціонального класу ХСН за класифікацією NYHA).

Переносність призначеного лікування оцінювали таким чином: «відмінно» — побічні ефекти протягом періоду спостереження не виникали; «добре» — виникали побічні ефекти, які не призводили до відміни терапії; «незадовільно» — виникали побічні ефекти, які призводили до відміни призначеної терапії.

Хворим проводили загальноклінічне обстеження, виконували електрокардіографію, ехокардіографію, 6-хвилинний тест з ходьбою для визначення толерантності до фізичного навантаження, визначали рівні ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-10 у сироватці крові методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем виробництва фірми «DIACLONE» (Франція).

Період спостереження — 1 міс.

Статистичне опрацювання результатів проводили за допомогою програмної системи «Biostat». Для оцінки значущості відмінностей одержаних результатів у різних групах хворих використано тест Стьюдента, оцінки ефективності лікування — парний критерій Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

До початку лікування рівні ФНП- α в основній та контрольній групах виявилися достовірно вищими від середнього рівня ФНП- α при ІХС без ХСН. Показники ІЛ-1 β у хворих обох груп також були вищими, ніж у пацієнтів групи порівняння. Рівні ІЛ-10 при ХСН III функціонального класу були значно нижчими, ніж у групі при ІХС, неускладненій ХСН. Спостерігалася достовірна різниця між рівнями ІЛ-10 у пацієнтів основної групи та групи порівняння, контрольної групи та групи порівняння (таблиця).

Через 1 міс лікування у хворих контрольної та основної груп поліпшилося самопочуття, значно зменшилися набряки нижніх кінцівок та розміри печінки, підвищилася працездатність (рис. 1).

Наприкінці періоду спостереження істотно у обстежених поліпшилася толерантність до фізичного навантаження за даними 6-хвилинного тесту з ходьбою, причому в основній групі ці зміни були більш значними (рис. 2).

Через 4 тиж лікування у хворих рівні прозапальних цитокінів достовірно знизилися, причому в основній групі дослідження виявилися меншими, ніж у групі контролю. Динаміка рівнів протиза-

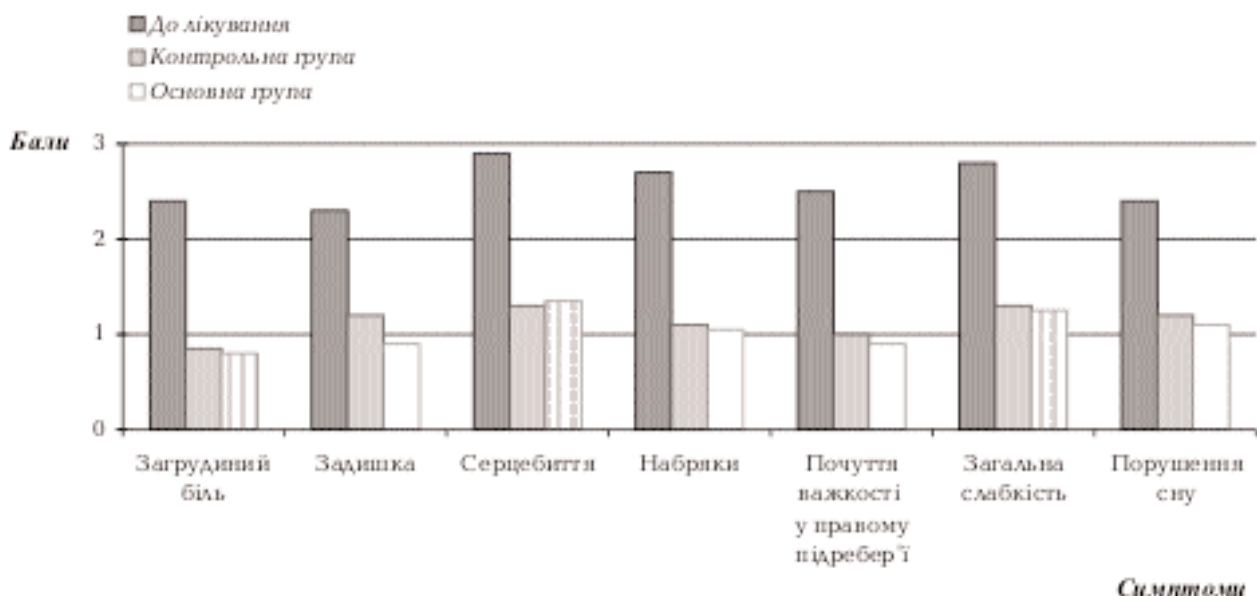


Рис. 1. Зміни клінічної симптоматики у включених в дослідження пацієнтів на плі лікування

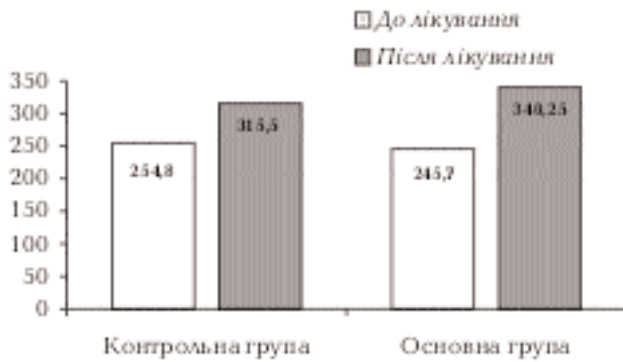


Рис. 2. Зміни толерантності до фізичного навантаження у включених в дослідження хворих. Достовірна різниця між дистанцією ходьби у пацієнтів контрольної ($P < 0,05$) та основної ($P < 0,01$) груп

пального цитокіну ІЛ-10 у хворих основної та контрольної груп відрізнялася. Якщо у тих, хто приймав пентоксифілін на доповнення до базисної терапії ХСН, показник цього цитокіна достовірно підвищився, то в контрольній групі практично не змінювався (таблиця).

Переносність терапії пентоксифіліном у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (стабільна стенокардія напруження II—III функціонального класу) та хронічною серцевою недостатністю III функціонального класу за класифікацією NYHA розцінювалася як добра, оскільки у включених в дослідження хворих не виникали побічні явища, що зумовлювали відмовлення від цього лікування.

Під час кореляційного аналізу рівнів про- та протизапальних цитокінів у хворих з неускладненою ІХС кореляції не виявлено; при ХСН в обох групах встановлено позитивний кореляційний зв'язок між ФНП- α та ІЛ-1 β ($r = +0,65$, $P < 0,05$), а також негативний кореляційний зв'язок між ФНП- α та ІЛ-10 ($r = -0,68$, $P < 0,05$), ІЛ-1 β та ІЛ-10 ($r = -0,71$, $P < 0,01$).

Значення ІЛ-10 полягає у пригніченні продукції протизапальних цитокінів, участі в регуляції імунної відповіді, тому його зниження у пацієнтів з тяжкою ХСН на тлі підвищених рівнів прозапальних цитокінів може свідчити про дисбаланс в імунній системі хворих із синдромом ХСН, та, мабуть, є відображенням прогресування захворювання. Підвищення рівня ІЛ-10, зниження рівнів прозапальних цитокінів на тлі терапії пентоксифіліном, можливо, відображає один із механізмів дії цього препарату і частково пояснює його ефективність у хворих з ХСН.

ВИСНОВКИ

1. Застосування пентоксифіліну в дозі 400 мг 3 рази на добу протягом 1 тиж, а потім 200 мг 3 рази на добу 3 тиж у хворих з ішемічною хворобою серця (стабільна стенокардія напруження II — III функціонального класу) та хронічною серцевою недостатністю III функціонального класу за класифікацією NYHA на тлі базисної терапії пригнічує активність прозапальної системи цитокінів та підвищує активність протизапальної системи цитокінів.

2. Прийом пентоксифіліну в дозі 400 мг 3 рази на добу протягом 1 тиж, а потім 200 мг 3 рази на добу 3 тиж при ішемічній хворобі серця (стабільна стенокардія напруження II—III функціонального класу) та хронічній серцевій недостатності III функціонального класу за класифікацією NYHA поліпшує стан хворих, підвищує толерантність до фізичних навантажень за даними 6-хвилинного тесту з ходьбою.

3. Переносність терапії пентоксифіліном у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (стабільна стенокардія напруження II—III функціонального класу) та хронічною серцевою недостатністю III функціонального класу за класифікацією NYHA розцінювалася як добра, оскільки в обстежених не виникали побічні явища, що зумовлювали відмовлення від згаданого лікування.

Таблиця. Динаміка рівнів цитокінів у включених в дослідження хворих

Показник	Група порівняння	Контрольна група		Основна група	
		До лікування	Через 1 міс	До лікування	Через 1 міс
ФНП- α , пг/мл	36,99	131,5 ¹	90,46 ³	149,77 ²	53,02 ^{4,5}
ІЛ-1 β , пг/мл	15,66	41 ¹	30,1 ³	42,05 ²	18,3 ^{4,5}
ІЛ-10, пг/мл	15,55	4,9 ¹	5,76	6,43 ²	15,35 ^{4,5}

Примітка. Відмінності показників достовірні між: ¹ — першою групою до лікування та контролем ($P < 0,01$); ² — другою групою до лікування та контролем ($P < 0,01$); ³ — до та після лікування у першій групі ($P < 0,01$); ⁴ — до та після лікування у другій групі ($P < 0,01$); ⁵ — другою та першою групою після лікування ($P < 0,05$).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при хронической сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания // Сердечная недостаточность.— 2000.— Т. 1, № 4.— С. 3—8.
2. Воронков Л.Г. Современные рекомендации по лечению хронической сердечной недостаточности: комментарий в свете доказательной медицины / Пособие для врачей.— К.: Четверта хвиля, 2003.— 68 с.
3. Корж А.Н. Цитокины при хронической сердечной недостаточности: патогенетическое и клиническое значение // Укр. кард. журн.— 2003.— № 2.— С. 124—128.
4. Aukrust P., Ueland T., Lien E. et al. The cytokine network in congestive heart failure: dysbalance between proinflammatory and anti-inflammatory mediators // Eur. Heart J.— 1998.— Vol. 19.— P. 170—172.
5. Damas J.K., Gullestad L., Aukrust P. Cytokines as new treatment targets in chronic heart failure // Curr Control Trials Cardiovasc Med.— 2001.— Vol. 2.— P. 271—277.
6. De Keulenaer G., Ushio-Fukai M., Ishizaka M. et al. TNF-alpha activates a p22phox-containing NADH oxidase in vascular smooth muscle cells // Circulation.— 1996.— Vol. 94.— P. 1—44.
7. Eiken H.G., Oie E., Damas J.K. et al. Myocardial gene expression of leukemia inhibitory factor, interleukin-6 and glycoprotein 130 in end-stage human heart failure // Eur. J. Clin. Invest.— 2001.— Vol. 31.— P. 389—397.
8. Hasper D., Hummel M., Kleber E.X. et al. Systemic inflammation in patients with heart failure // Eur. Heart J.— 1998.— Vol. 19.— P. 761—765.
9. Mann D.L., Young J.B. Basic mechanisms in congestive heart failure: recognizing the role of proinflammatory cytokines // Chest.— 1994.— Vol. 105.— P. 897—904.
10. McMurray J., Abdullah I., Dargie H.J. et al. Increased concentrations of tumor necrosis factor in «cachectic» patients with severe chronic heart failure // Br. Heart J.— 1991.— Vol. 66.— P. 356—358.
11. Medzhitov R., Janeway C. Jr. Innate immunity // N. Engl. J. Med.— 2000.— Vol. 343.— P. 338—344.
12. Vanderheyden M., Kerschot E., Paulus W.J. Pro-inflammatory cytokines and endothelium-dependent vasodilation in the forearm. Serial assesment in patients with congestive heart failure // Eur. Heart J.— 1998.— Vol. 19.— P. 747—752.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Г.В. Дзяк, О.С. Гончарова

Обследовано 40 мужчин с ХСН III функционального класса, по классификации NYHA, в возрасте ($62 \pm 7,2$) лет, развившейся на фоне ишемической болезни сердца (ИБС). Пациенты контрольной группы (20 человек) получили базисную терапию (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, аспирин, нитраты, диуретики, антагонисты альдостерона), пациенты основной группы (20 человек) — базисную терапию и пентоксифиллин. Результаты исследования свидетельствуют о том, что применение пентоксифиллина в суточной дозе 1200 мг в течение 1 нед, затем 600 мг 3 нед на фоне базисной терапии ХСН позволяет корректировать дисбаланс в системе цитокинов, повышает толерантность к физическим нагрузкам по данным 6-минутного теста с ходьбой, хорошо переносится больными.

EXPERIENCE OF PENTOXIFYLLINE USE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

G.V. Dzyak, O.S. Goncharova

440 patients with ischemic heart disease and chronic heart failure of III functional class (NYHA classification) at the age of $62 \pm 7,2$ years were investigated. They were divided in two groups. The patients of control group (20 persons) received basic therapy (ACE inhibitors, beta-blockers, aspirin, nitrates, diuretics, aldosterone antagonists) and subjects of the main group (20 patients) — basic therapy and pentoxifylline in a daily dose of 1200 mg the 1 weak, then 600 mg per day during 3 weeks. The results of our study showed that pentoxifylline administration with the basic therapy of chronic heart failure allows to correct the cytokines imbalance, to increase the tolerance of physical activity by the data of 6-minutes walk test, and is well tolerated by patients.