

В.Ю. Жаринова², К.Н. Игрунова¹, Л.А. Бодрецкая², Ж.С. Бутинец², Н.Н. Бенковская², Б.Ф. Яковлев¹

¹Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, Киев

²ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев

Пентоксифиллин (Латрен®) в лечении больных пожилого возраста с коронарогенной хронической сердечной недостаточностью

Введение

Учитывая то, что иницирующую роль в прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) играет избыточная нейрогуморальная активация, препаратами первого ряда для коррекции системных перфузионных расстройств являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы β-адренорецепторов, ингибиторы альдостерона, а также антитромботические препараты (Бойко А.Н. и соавт., 2005; Камчатнов П.Р. и соавт., 2008). Оптимальный результат такой терапии (являющейся базисной при ХСН) — устранение периферического спазма микрососудов, уменьшение выраженности локальных воспалительных реакций и снижение активности внутрисосудистого микротромбообразования (McMurray J.J. et al., 2012). Вместе с тем, учитывая, что развитие сердечной недостаточности у больных с комплексной кардиоваскулярной патологией происходит на фоне атеросклеротического поражения сосудов различной локализации, повышенного уровня артериального давления, подобной терапии зачастую оказывается недостаточно (Лишневская В.Ю., 2005; Аронов Д.М., Лупанов В.П., 2011; Кобза И.И. и соавт., 2014). Поэтому с целью обеспечения адекватной перфузии тканей, восстановления водно-электролитного и кислотно-основного баланса требуется курсовое назначение дополнительных классов препаратов, оказывающих комплексное воздействие на систему гемоваскулярного гомеостаза (Бойко А.Н. и соавт., 2005; Лишневская В.Ю., 2005; Guyatt G.H. et al., 2012).

Одним из препаратов, имеющих наибольшую доказательную базу в отношении коррекции перфузионных расстройств у пациентов с комплексной кардиоваскулярной патологией, является пентоксифиллин (Jull A. et al., 2007; Fernandes J.L. et al., 2008). Благодаря своей химической структуре пентоксифиллин (как производное ксантина) обладает способностью блокировать аденозиновые рецепторы, повышает эластичность эритроцитов за счет активирования процессов гликолиза и повышения содержания в их мембранах АТФ, а также соотношения АТФ/

АДФ, что особенно важно для сосудов микроциркуляторного русла, диаметр которых менее диаметра эритроцита. Под влиянием пентоксифиллина повышается синтез простаглицлина и уменьшается образование тромбосана А₂ в эндотелиальных клетках, изменяются концентрация фибриногена в плазме крови и активность ингибитора активатора плазминогена, блокируется фермент фосфодиэстераза, что приводит к накоплению в тромбоцитах циклического АМФ. Вышеперечисленные эффекты препятствуют адгезии тромбоцитов и эритроцитов, что значительно влияет на реологические свойства крови (Heinze H. et al., 2007; Fernandes J.L. et al., 2008).

Пентоксифиллин оказывает умеренный сосудорасширяющий эффект и при этом воздействует, прежде всего, на зону микрососудов, ускоряя снабжение тканей кислородом. Под его влиянием открываются функционально способные коллатерали, благодаря чему поддерживается и улучшается венозный отток. Таким образом, улучшается периферическое и центральное кровообращение, причем этот эффект на фоне приема препарата возникает достаточно быстро (Игрунова И.И., Яковлев Б.Ф., 2012).

Отметим, что пентоксифиллин входит в стандарты лечения при цереброваскулярных заболеваниях и заболеваниях периферических сосудов атеросклеротического генеза, то есть его применение у больных системным атеросклерозом является патогенетически и клинически обоснованным. Кроме того, существует значительное количество исследований, подтверждающих целесообразность применения пентоксифиллина у больных ХСН не только для коррекции гемореологических нарушений, но и для снижения уровня фактора некроза опухоли (ФНО)-α, являющегося не только показателем активности внутрисосудистого воспаления, но и доказанным индуктором апоптоза кардиомиоцитов у больных ХСН (Лутай М.И. и соавт., 2006; Сычов А.В., Марееш В.Ю., 2010; Lansberg M.G. et al., 2012). Показано, что пентоксифиллин способен снижать продукцию ФНО-α как *in vitro*, так и *in vivo*. Препарат блокирует внутриклеточную аккумуляцию матричной

РНК ФНО-α, предотвращая синтез этого цитокина, и повышает уровень внутриклеточного циклического АМФ.

Эффективность пентоксифиллина у больных ХСН изучена в ряде исследований. Так, его применение в дозе 1200 мг/сут у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и ХСН приводило к снижению уровня ФНО-α в плазме крови, увеличению фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) (с 26,8 до 38,7%; $p < 0,04$) и регрессу клинических симптомов ХСН. Положительное действие пентоксифиллина выявлено не только у пациентов с умеренной ХСН, но и с декомпенсацией кровообращения вследствие идиопатической ДКМП. Добавление пентоксифиллина к стандартной терапии больных ДКМП ишемического генеза приводило к улучшению их клинического состояния, увеличению фракции выброса ЛЖ, а также сопровождалось снижением уровня маркеров воспаления (мозгового натрийуретического пептида, С-реактивного белка, ФНО-α) и апоптоза (Залесский В.Н., Гавриленко Т.И., 2002; Залесский В.Н., Великая Н.В., 2003).

Объект и методы исследования

В исследование включены пациенты, находящиеся на стабильной терапии, соответствующей рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) по лечению больных ХСН (2012) и Рекомендациям Украинской ассоциации по сердечной недостаточности (2013), в течение >3 мес. Все пациенты находились под наблюдением в кардиологическом отделении ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (Киев).

Больные обследованы в исходном состоянии на фоне стандартной терапии (блокатор β-адренорецепторов, ацетилсалициловая кислота, нитраты — при необходимости), а затем после курсового лечения пентоксифиллином (препарат Латрен®, «Юрия-Фарм», Украина), включившего 10 инфузий по 200 мл.

Изучены функциональное состояние тромбоцитов; эндотелиальная функция; реологические свойства крови; уровень апоптоза мононуклеарных клеток крови

(МНК), факторов воспаления, адгезивных молекул; диастолическая функция миокарда ЛЖ.

Также исследовали вязкость крови с помощью ротационного вискозиметра «АКР-2» (Российская Федерация) при скоростях сдвига 20, 100 и 200 с⁻¹ с расчетом индекса деформируемости (ИД) и индекса агрегации эритроцитов (ИАЭ). ИАЭ рассчитывали, как частное показателя вязкости крови при скорости сдвига 20 и 100 с⁻¹. ИД является соотношением показателя вязкости крови при скорости сдвига 100 и 200 с⁻¹.

Агрегационную активность тромбоцитов изучали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов «230LA» («Биола», Российская Федерация) турбидиметрическим методом.

Функциональное состояние эндотелия и капиллярный резерв исследовали путем проведения пробы с реактивной гиперемией на лазерном доплеровском флоуметре «ЛАКК-2» (Российская Федерация).

Уровень молекул средней массы (МСМ) определяли с использованием трихлоруксусной кислоты. К 0,6 мл сыворотки крови добавляли 0,3 мл 10% трихлоруксусной кислоты, перемешивали, инкубировали в течение 5 мин при температуре -20 °С, после чего центрифугировали в течение 20 мин при 1700 г. К 0,5 мл супернатанта добавляли 4,5 мл дистиллированной воды. Измерения проводили при длине волн 280 и 254 нм. После этого выполняли расчет индекса распределения путем деления результатов оптической плотности, полученных при 280 нм, на показатель оптической плотности при 254 нм. Нормальное значение индекса распределения — 1,4 у.е.

Состояние клеток организма оценивали по показателям индекса индукции апоптоза (ИИА) и изменений митохондриального мембранного потенциала МНК, который зависит от уровня пуринового производного — АТФ. Для определения уровня апоптоза аннексиновым методом и изучения мембранного потенциала митохондрий выделяли МНК больных на градиенте плотности фиколл-урографин (d=1,077). Для определения ИИА отбирали по 10⁵ МНК. В одну из пробирок добавляли индуктор апоптоза и инкубировали на питательной среде при температуре 37 °С в течение 18 ч.

Исследование уровня апоптоза аннексиновым методом проводили на проточном цитометре «PAS» («Partec», Германия) с использованием набора для определения апоптоза «Annexin V-FITC Apoptosis detection Kit I» («BD Bioscience Pharmingen», США).

Определение изменений мембранного потенциала митохондрий проводили по общепринятой методике с родамином 123 («Fluka»). Дифференцирование клеток по типу гибели происходило следующим образом:

- родамин 123 (-)/пропидий йодид (-) — клетки, погибшие путем апоптоза;
- родамин 123 (-)/пропидий йодид (+) — клетки, погибшие путем некроза;
- родамин 123 (+)/пропидий йодид (-) — интактные клетки;
- родамин 123 (+)/пропидий йодид (+) — клетки с нарушением интактности цитоплазматических мембран.

Параметры диастолической функции миокарда ЛЖ оценивали с использованием двухмерной эхокардиографии и доплерографического исследования на аппарате «Xario SSA-660A» («Toshiba», Япония) по стандартной методике с использованием датчика «PST-30BT» 3,0 МГц. Исследование проводили в положении пациента на левом боку при спокойном дыхании. Все измерения делали как минимум в течение трех сердечных циклов с последующим усреднением данных.

Для оценки диастолической функции сердца изучали показатели трансмитрального кровотока (ТМК): максимальную скорость раннего (Е) и позднего предсердного (А) наполнения ЛЖ, их соотношение (Е/А), время замедления скорости раннего наполнения (DT), время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT). Изучали также движения фиброзного кольца митрального клапана импульсным режимом тканевого доплера (TDI) на сепальном и латеральном участке, при этом определяли скорость раннего (Е₁) и позднего (А₁) диастолического движения, рассчитывали соотношение зависимого от преднагрузки показателя Е (ТМК) к независимому от преднагрузки Е₁-Е/Е₁ с целью оценки конечно-диастолического давления в ЛЖ.

Давление в легочной артерии рассчитывали по скорости максимальной регургитации на трехстворчатом клапане по фор-

муле Бернулли с учетом центрального венозного давления, определяемого по диаметру и степени коллабирования нижней полой вены. Измерения индексировали к площади поверхности тела, рассчитанной по формуле Дюбуа.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Statistica», использовали t-тест для независимых вариаций и описательную статистику.

Результаты и их обсуждение

На исходном этапе наблюдения пациенты не различались по клиническому состоянию и показателям гемоваскулярного гомеостаза. В соответствии с полученными данными, у всех включенных в исследование пациентов наблюдали признаки значительной дестабилизации состояния показателей гемоваскулярного гомеостаза — нарушения функции эндотелия, активации локального воспаления, микротромбообразования, текучести и жидкостных характеристик форменных элементов крови, что стало причиной достоверного снижения объемной скорости кровотока и нарушения перфузии кожи. Эти данные, учитывая системный характер заболевания, могут быть интерполированы на состояние других органов и тканей, о чем свидетельствуют полученные ранее в эксперименте результаты сопоставления данных лазерной доплеровской флоуметрии, проведенные на экспериментальных моделях, либо во время хирургических вмешательств (Пигаревский П.В. и соавт., 2013).

Последующее наблюдение показало достоверные изменения в группе пациентов, применявших пентоксифиллин, как по сравнению с исходным состоянием, так и по сравнению с группой сравнения.

В частности добавление к терапии пентоксифиллина привело к снижению уровня агрегационной активности тромбоцитов (табл. 1) как спонтанной, так и индуцированной, снижению частоты повышенного титра аутоантител к тромбоцитам, характеризующих усиленную дегрануляцию кровяных телец, связанную преимущественно с активацией втрисосудистого тромбообразования (табл. 2).

Также на фоне терапии пентоксифиллином отмечали достоверное увели-

Таблица 1 Уровень агрегационной активности тромбоцитов в группах сравнения на фоне проводимой терапии

Тип агрегации	Группа контроля			Основная группа		
	До лечения	после лечения		До лечения	После лечения	
		сразу	спустя 3 мес		сразу	спустя 3 мес
Спонтанная	4,92±1,55	4,96±1,39	5,07±1,37	3,87±1,73	2,55±0,34*	2,13±0,17*
Адреналин-индуцированная	40,32±11,27	42,55±16,12	46,28±14,29	47,37±15,57	29,62±5,71*	23,13±6,28*
АДФ-индуцированная	33,35±9,27	39,01±7,95	41,72±11,67	48,39±14,90	28,96±3,14*	21,73±5,21*

В табл. 1–6: *различия по сравнению с исходными показателями статистически значимы (p<0,05).

Таблица 2 Уровень васкулотропных аутоантител в группах сравнения на фоне проводимой терапии

Показатель	До лечения			После лечения		
	Медиана	Перцентиль		Медиана	Перцентиль	
		25	75		25	75
Аутоантитела к eNOS	15,50*	8,75	33	4*	2	8
Аутоантитела к PAPPА	33*	14,25	92	5,50*	2	9,25
Аутоантитела к ANCA	11*	6,75	23	6*	3	11

Здесь и далее: eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота, ANCA — антитела к цитоплазме нейтрофилов.

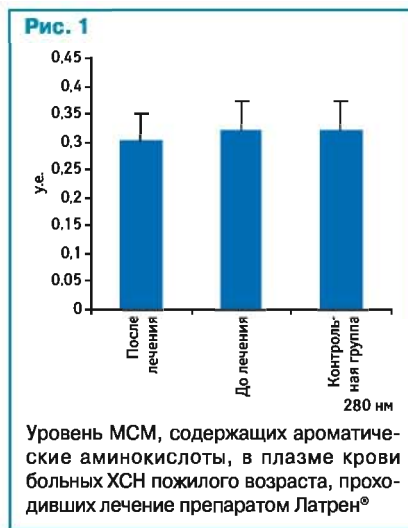
чение прироста объемной скорости кровотока кожи при создании реактивной гиперемии, что свидетельствует об улучшении функционального состояния эндотелия на уровне микрососудов, в частности NO-синтезирующей функции (табл. 3).

Важным критерием улучшения функциональных характеристик эндотелия является снижение частоты повышенного титра аутоантител к eNOS и их абсолютного уровня в среднем по группе, поскольку доказано, что длительное течение ишемической болезни сердца (ИБС), тем более на этапе прогрессирующей ХСН, сопровождается ухудшением NO-синтезирующей функции эндотелия в значительной степени в связи с нарушением структуры (декуплетизацией) и функциональной активности eNOS, что подтверждается в нашем исследовании повышением титра соответствующих аутоантител (см. табл. 2).

Кроме того, выявлено значительное снижение титров аутоантител к ANCA — маркеру пристеночного воспаления и избыточной активации нейтрофильно-тромбоцитарного взаимодействия (см. табл. 2). Согласно данным литературы, повышение титра аутоантител к ANCA сопровождается значительными изменениями состояния кровотока в микрососудах, в связи с чем полученный результат может быть истолкован как свидетельство позитивного влияния препарата на микрососудистое русло.

Очевидно, что представленные данные являются дополнительным подтверждением доказанной противовоспалительной активности пентоксифиллина, позволяющей считать этот препарат потенциально перспективным для лечения больных ХСН (Ватутин Н.Т. и соавт., 2010; Игрунова И.И., Яковлев Б.Ф., 2012).

Не менее значимым является влияние пентоксифиллина на реологические свойства крови. На фоне терапии препаратом Латрен® отмечали снижение вязкости крови на всех скоростях сдвига, и, что особенно важно, на больших скоростях, отражающих реологические характеристики крови на уровне микрососудов (табл. 4).

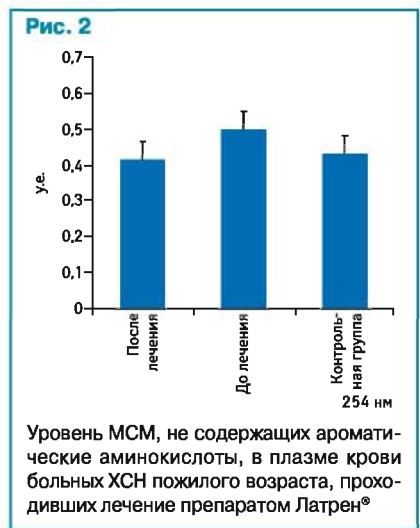


Результатом позитивного влияния пентоксифиллина на отдельные показатели гемоваскулярного гомеостаза стало увеличение объемной скорости кровотока — интегрального показателя, характеризующего уровень кровотока в капиллярах. До лечения ПМ составлял $2,77 \pm 0,34$ пф. ед., после лечения — $4,40 \pm 0,52$ пф. ед.

Учитывая то, что препарат Латрен® оказал выраженное позитивное влияние на показатели перфузии органов и способствовал уменьшению выраженности воспаления, для оценки конечной эффективности проведенной терапии представляет интерес изучение влияния препарата на уровень показателей, характеризующих выраженность эндотоксикоза и маркеров апоптоза клеток.

Согласно полученным данным, на фоне терапии препаратом Латрен® имело место снижение уровня $МСМ_{280}$: с $0,328$ до $0,304$ у.е. до и после лечения соответственно (рис. 1). Исследование уровня $МСМ_{254}$ показало ту же динамику, что и для $МСМ_{280}$, однако изменения были более выраженными и после лечения: уровень $МСМ_{254}$ снижался до контрольного значения ($0,522$ и $0,437$ у.е. до и после лечения соответственно) (рис. 2).

Таким образом, результаты, полученные в ходе исследования уровня МСМ в крови больных ХСН пожилого возраста,



свидетельствуют о наличии эндотоксикоза в исходном состоянии, однако применение препарата Латрен® способствовало снижению уровня МСМ в крови.

Поскольку известно, что эндогенная интоксикация способствует активации клеточного апоптоза, мы сочли целесообразным провести исследование уровня апоптоза МНК (Залесский В.Н., Великая Н.В., 2003; Архипов А.В., Маслова И.Г., 2011). Исследование количества апоптотических клеток до и после лечения показало снижение уровня спонтанного апоптоза на фоне терапии. Так, уровень спонтанного апоптоза до лечения составил $29,11\%$ общего количества клеток, а после лечения наблюдали снижение до $22,00\%$. Следующий этап исследования — определение уровня индуцированного апоптоза МНК. Показано, что до лечения количество апоптотических клеток после индукции составляло $41,55\%$, а после лечения статистически достоверно ($p < 0,05$) снижалось до $32,55\%$ (рис. 3).

Результаты, полученные в ходе исследования влияния лечения больных ХСН пожилого возраста, проходивших лечение препаратом Латрен®, показали, что до лечения отмечено повышение значения ИИА, составившее $0,868$ у.е. при норме $0,550-0,700$ у.е. После лечения наблюдали некоторое снижение уровня ИИА (до $0,810$ у.е.) (рис. 4).

Таблица 3

Уровень объемной скорости кровотока при создании реактивной гиперемии в группах сравнения на фоне проводимой терапии

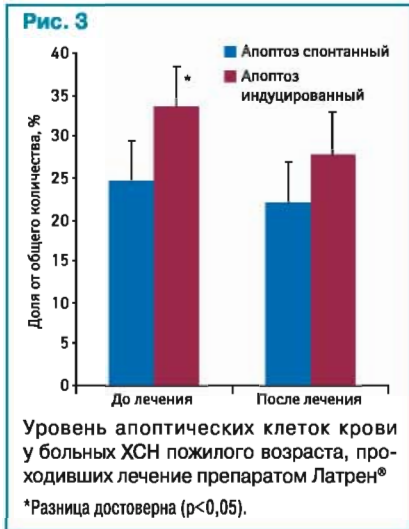
Показатель	Группа контроля			Основная группа		
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
		сразу	спустя 3 мес		сразу	спустя 3 мес
ПМ _{ск.} , пф. ед.	$3,76 \pm 0,76$	$3,46 \pm 0,39$	$2,97 \pm 0,61$	$2,77 \pm 0,34$	$4,40 \pm 0,52^*$	$3,65 \pm 0,61^*$
ПМ _{мкс.} , пф. ед.	$11,53 \pm 1,55$	$10,54 \pm 1,95$	$9,1 \pm 1,38$	$9,10 \pm 1,18$	$13,22 \pm 2,34^*$	$11,13 \pm 1,89$
Эндотелиальная функция	$390,5 \pm 22,17$	$309,97 \pm 31,14$	$288,12 \pm 18,19$	$321,71 \pm 50,35$	$326,82 \pm 21,76$	$328,74 \pm 18,32$

Здесь и далее: ПМ — показатель микроциркуляции.

Таблица 4

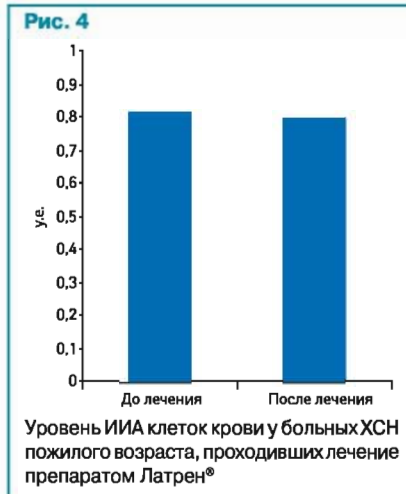
Реологические свойства крови в группах сравнения на фоне проводимой терапии

Вязкость, мПа · с	Группа контроля			Основная группа		
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
		сразу	спустя 3 мес		сразу	спустя 3 мес
10 с ⁻¹	$4,76 \pm 0,34$	$4,9 \pm 0,27$	$4,94 \pm 0,21$	$5,39 \pm 0,24$	$4,15 \pm 0,41^*$	$4,10 \pm 0,37^*$
20 с ⁻¹	$4,59 \pm 0,18$	$4,70 \pm 0,25$	$4,74 \pm 0,19$	$4,94 \pm 0,32$	$3,94 \pm 0,25^*$	$3,87 \pm 0,27^*$
50 с ⁻¹	$4,3 \pm 0,21$	$4,36 \pm 0,18$	$4,37 \pm 0,14$	$4,37 \pm 0,31$	$3,73 \pm 0,33^*$	$3,75 \pm 0,59^*$
100 с ⁻¹	$4,04 \pm 0,15$	$4,06 \pm 0,17$	$4,06 \pm 0,18$	$4,02 \pm 0,25$	$3,47 \pm 0,18^*$	$3,48 \pm 0,27^*$
200 с ⁻¹	$3,84 \pm 0,13$	$3,9 \pm 0,18$	$3,9 \pm 0,17$	$3,76 \pm 0,21$	$3,03 \pm 0,21^*$	$3,01 \pm 0,25^*$
ИАЭ, у.е.	$1,13 \pm 0,01$	$1,15 \pm 0,01$	$1,16 \pm 0,01$	$1,12 \pm 0,05$	$1,12 \pm 0,02$	$1,12 \pm 0,03$
ИД, у.е.	$1,04 \pm 0,01$	$1,03 \pm 0,02$	$1,03 \pm 0,01$	$1,06 \pm 0,03$	$1,07 \pm 0,02$	$1,07 \pm 0,01$



Полученные результаты показали, что достигнутое при помощи терапии пентоксифиллином улучшение перфузии органов способствовало снижению уровня апоптоза клеток, то есть замедляло процессы патологической деструкции тканей у обследованных больных.

Указанные эффекты дополнительной терапии пентоксифиллином способствовали улучшению клинического состояния пациентов, о чем свидетельствуют результаты изучения морфофункционального состояния миокарда (табл. 5). Известно, что процесс расслабления миокарда определяется скоростью актинмиозиновой диссоциации (активная, энергозависимая часть релаксации) и растяжением эластических структур миокарда, сжатых в систолу (пассивная, энергонезависимая часть релаксации), которая зависит от энергообеспечения миокарда (Свищенко Е.П., 2009; Капелько В.И., 2011). Очевидно, что наблюдающаяся при микрососудистой недостаточности тканевая гипоксия обуславливает значительное снижение метаболического резерва миокарда, что приводит к нарушению энерге-



тического процесса расслабления миокарда и развитию диастолической дисфункции. Доказано, что при постепенном нарушении энергообразования расслабление изолированного сердца изменяется раньше, чем снижаются показатели систолической функции. Именно поэтому изменения показателей диастолического наполнения ЛЖ считают наиболее ранними маркерами заболевания, предшествующими развернутой клинической картине ИБС с развитием сердечной недостаточности и нарушением систолической функции миокарда ЛЖ.

Нами изучены показатели диастолической функции ЛЖ до и после лечения препаратом Латрен® (см. табл. 5). Выявлено, что у пациентов с ХСН после лечения улучшаются показатели, характеризующие диастолическую функцию миокарда ЛЖ: достоверно повышается скорость раннего расслабления септального и латерального сегмента фиброзного кольца митрального клапана, уменьшается время замедления раннего расслабления, по данным ТМК, увеличивается соотношение скорости раннего ТМК к систоле левого предсердия, что способствует снижению конечно-диастолического давления в ЛЖ.

Результатом проведенной терапии стала положительная тенденция данных теста с 6-минутной ходьбой, а также уменьшение балла оценки самочувствия по результатам Миннесотского опросника (табл. 6).

Также терапия пентоксифиллином привела к достоверному снижению функционального класса ХСН в среднем по группе, по сравнению с пациентами, находящимися на стандартной терапии (см. табл. 6).

Спустя 3 мес после проведенного курса терапии пентоксифиллином пациенты обследованы повторно. Согласно результатам повторного обследования, применение пентоксифиллина в составе терапии больных ХСН показало не только кратковременные, но и отсроченные эффекты. Наиболее значимо, с нашей точки зрения, устойчивое положительное влияние на клиническое течение заболевания и состояние пациентов. Так, в группе получавших пентоксифиллин отмечена устойчивая стабилизация течения заболевания: отсутствие случаев ухудшения клинического состояния пациентов и увеличения функционального класса ХСН. Более того, у 43% обследованных отмечено улучшение самочувствия и увеличение проходимой дистанции при проведении теста с 6-минутной ходьбой.

Отметим, что состояние перфузии органов в группе получавших Латрен®, по результатам 3-месячного наблюдения, несмотря на некоторое ухудшение показателей, по сравнению с полученными сразу после терапии, оставалось стабильным (см. табл. 1-4). О том, что указанный эффект связан с применением пентоксифиллина, свидетельствуют данные анализа клинического состояния группы сравнения, согласно которым за 3 мес наблюдения ухудшение клинического течения заболевания отмечали у 22% обследованных. Также у большинства пациентов выявлена отрицательная динамика показателей гемоваскулярного гомеостаза, приведшая к ухудшению среднegrupповых характеристик.

Таблица 5

Влияние лечения препаратом Латрен® на показатели диастолической функции миокарда ЛЖ у больных ХСН

Показатель	Группа контроля			Основная группа		
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
		сразу	спустя 3 мес		сразу	спустя 3 мес
E, м/с	0,73±0,09	0,77±0,07	0,88±0,05	0,67±0,03	0,75±0,05*	0,82±0,07*
A, м/с	0,81±0,11	0,83±0,04	0,78±0,07	0,93±0,07	0,89±0,06	0,86±0,09*
E/A	0,91±0,14	0,92±0,08	0,86±0,06	0,72±0,19	0,86±0,11*	0,95±0,05*
DT, мс	188,7±28,1	192,1±17,4	190,9±22,9	278,3±37,4	175,3±26,7*	176,2±18,9*
IVRT, мс	111±10,32	110,7±9,44	112,4±10,13	113,7±11,1	92,4±13,8*	90,4±7,4*
E/септ., м/с	0,077±0,041	0,080±0,033	0,075±0,063	0,053±0,021	0,103±0,011*	0,107±0,013*
A/септ., м/с	0,086±0,023	0,082±0,017	0,080±0,04	0,082±0,011	0,080±0,010	0,093±0,014
E/E/септ.,	9,43±1,09	9,58±1,11	9,06±1,21	12,75±1,15	8,59±1,19*	8,81±1,17*
E/лат., м/с	0,071±0,073	0,073±0,051	0,067±0,033	0,061±0,008	0,086±0,010*	0,097±0,012
A/лат., м/с	0,079±0,009	0,077±0,011	0,071±0,018	0,102±0,018	0,117±0,012	0,115±0,011
E/E/лат.	10,18±1,27	10,47±0,97	10,5±0,99	10,91±2,11	6,55±1,11*	7,11±0,93*
E/E	9,08±1,16	10,01±0,99	9,78±1,13	11,81±1,87	7,47±1,19*	7,96±1,12*
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	34,18±3,45	33,19±2,77	34,47±2,65	33,93±6,48	27,16±3,14	27,38±3,55

Таблица 6

Динамика показателей качества жизни под влиянием терапии у больных ХСН пожилого возраста

Показатель	До лечения	Основная группа	
		сразу	спустя 3 мес
Миннесотский опросник качества жизни, баллов	74,7±1,4	59,9±1,3*	73,7±0,8*
Тест с 6-минутной ходьбой, м	220,16±5,5	243,18±3,5*	237,5±3,5

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что периодическое включение пентоксифиллина в лечение больных пожилого возраста с коронарогенной ХСН способствует стабилизации показателей гемовазкулярного гомеостаза, уменьшению выраженности локального пристеночного внутрисосудистого воспаления, эндогенной интоксикации и активности клеточного апоптоза, повышению объемной скорости кровотока в тканях, что способствует стабилизации клинического течения заболевания и улучшению качества жизни этой категории больных.

Пациентам пожилого возраста с ХСН коронарогенного генеза в дополнение к стандартной терапии рекомендовано курсовое применение пентоксифиллина (препарат Латрен®) с периодичностью в 3 мес.

Выводы

1. Дополнительная терапия пентоксифиллином у больных пожилого возраста с коронарогенной ХСН способствует улучшению функционального состояния эндотелия и тромбоцитов, улучшению реологических свойств крови.

2. В группе получавших пентоксифиллин отмечали значительное снижение титров аутоантител к ANCA — маркеру пристеночного воспаления и снижение уровня МСМ.

3. Достигнутое при помощи терапии пентоксифиллином улучшение перфузии органов способствовало снижению уровня апоптоза клеток, то есть замедлило процессы патологической деструкции тканей у обследованных пациентов.

4. Указанные эффекты дополнительной терапии пентоксифиллином способствовали улучшению клинического состояния пациентов, о чем свидетельствует положительная тенденция теста с 6-минутной ходьбой, а также снижение балла оценки самочувствия, по данным Миннесотского опросника.

5. По результатам 3-месячного наблюдения состояние перфузии органов в груп-

пе применявших Латрен®, по сравнению с полученными сразу после терапии, оставалось стабильным, у 43% обследованных отмечено улучшение самочувствия и увеличение проходимой дистанции при проведении теста с 6-минутной ходьбой.

Список использованной литературы

- Аронов Д.М., Лупанов В.П.** (2011) Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. *Атероскл. дислипидем.*, 1: 48–56.
- Архипов А.В., Маслова И.Г.** (2011) Роль инфекции и воспаления в развитии атеросклероза (обзор литературы). *Ангиол. сосуд. хирург.*, 1(17): 35–41.
- Бойко А.Н., Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. и др.** (2005) Коррекция реологических свойств крови — патогенетический подход к лечению больных с вертебрально-базиллярной недостаточностью. *Врач.* 6: 45–49.
- Ватугин Н.Т., Калинин Н.В., Шевелек А.Н., Адаричев В.В.** (2010) Хроническая сердечная недостаточность обусловленная ишемической болезнью сердца. *Серцева недостатність.* 2: 95–106.
- Залесский В.Н., Великая Н.В.** (2003) Механизмы цитотоксических эффектов активных молекул кислорода и развития апоптоза. *Совр. пробл. токсикол.*, 1: 11–17.
- Залесский В.Н., Гавриленко Т.И.** (2002) Апоптоз при ишемии и реперфузии миокарда. *Врач. дело.* 1: 8–15.
- Игрунова И.И., Яковлев Б.Ф.** (2012) Системный подход к решению проблем медицины — инфузионная терапия эндотоксикоза. *Укр. хіміотер. журн.*, 3(27): 37–41.
- Камчатнов П.Р., Радых Б.Б., Глушков К.С., Чугунов А.В.** (2008) Хронические цереброваскулярные расстройства — современные подходы к лечению. *РМЖ (Русский медицинский журнал)*, 16(5): 358–361.
- Капелько В.И.** (2011) Диастолическая дисфункция. *Кардиология.* 1: 79–90.
- Кобза И.И., Рудик Т.Б., Кобза Т.И.** (2014) Современная дезагрегантная терапия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Серце і судини.* 1(45): 43–49.
- Лишевская В.Ю.** (2005) Синдром микрососудистой недостаточности в гериатрии: современный взгляд на проблему. *Пробл. старения и долголетия.* 14: 157.
- Лутай М.И., Голикова И.П., Деяк С.И., Слободской В.А.** (2006) Системное воспаление

у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска. *Укр. мед. часопис.* 2(52): 80–83 (<http://www.umj.com.ua/article/491>).

Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Снегова В.А. (2013) Прогрессирующие атеросклеротические поражения у человека. Морфологические и иммуноопалитательные аспекты. *Цитокины и воспаление.* 1: 5–14.

Свищенко Е.П. (2009) Диастолическая сердечная недостаточность. *Серцева недостатність.* 1: 47–54. Сычов А.В., Мареев В.Ю. (2010) Антицитокиновая терапия в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 5: 77–81.

Fernandes J.L., de Oliveira R.T., Mamon R.L. et al. (2008) Pentoxifylline reduces pro-inflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease — a randomized placebo-controlled study. *Atherosclerosis.* 196(1): 434–442.

Guyatt G.H., Norris S.L., Schulman S. et al.; American College of Chest Physicians (2012) Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 141(2 Suppl.): 53S–70S.

Heinze H., Rosemann C., Weber C. et al. (2007) A single prophylactic dose of pentoxifylline reduces high dependency unit time in cardiac surgery — a prospective randomized and controlled study. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 32(1): 83–89.

Jul A., Arroll B., Parag V., Waters J. (2007) Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 3: CD001733.

Lansberg M.G., O'Donnell M.J., Khatri P. et al.; American College of Chest Physicians (2012) Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 141(2 Suppl.): e601S–e636S.

McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.*, 33(14): 1787–1847.

Получено 17.12.2014

Латрен®

Р.с. UA/6388/01/01 от 20.04.2012 г.

Состав. 1 мл раствора содержит 0,5 мг пентоксифиллина. **Фармакотерапевтическая группа.** Периферические вазодилаторы. Производные пурина. **Код АТС.** C04A D03. **Фармакологические свойства.** Пентоксифиллин является производным метилксантина. Механизм действия связывают с угнетением фосфодиэстеразы и накоплением 3,5-АМФ в клетках гладких мышц сосудов, клетках крови, а также других тканях и органах. Тормозит агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, повышает их гибкость, снижает повышенную концентрацию фибриногена в плазме крови и усиливает фибринолиз, что уменьшает вязкость крови и улучшает ее реологические свойства. Оказывает слабое миотропное сосудорасширяющее действие, несколько уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление, имеет положительный инотропный эффект. Улучшает микроциркуляцию и снабжение тканей кислородом, преимущественно в конечностях, центральной нервной системе, умеренно — в почках. Незначительно расширяет коронарные сосуды. **Показания.** Атеросклеротическая энцефалопатия; ишемический церебральный инсульт; дисциркуляторная энцефалопатия; нарушения периферического кровообращения, обусловленные атеросклерозом, сахарным диабетом (включая диабетическую ангиопатию), воспалением; трофические

расстройства в тканях, связанные с поражением вен или нарушением микроциркуляции (посттромбофлебитический синдром, трофические язвы, гангрена, отморожения); облитерирующий эндартерит; ангионейропатии (болезнь Рейно); нарушение кровообращения глаза (острая, подострая, хроническая недостаточность кровообращения в сетчатке и сосудистой оболочке глаза); нарушение функции внутреннего уха сосудистого генеза, сопровождающиеся снижением слуха. **Побочные реакции.** *Со стороны лабораторных показателей:* повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы; *со стороны сердца:* аритмия, тахикардия, стенокардия, кардиалгия и др.; *со стороны системы кровотока:* тромбозы, тромбозы с тромбоцитопенической пурпурой, апластическая анемия и др.; *со стороны нервной системы:* головокружение, головная боль и др.; *со стороны кожи и подкожных тканей:* зуд, покраснение кожи, крапивница и др.; *со стороны иммунной системы:* анафилактические реакции, ангионевротический отек, бронхоспазм и др.; *со стороны пищеварительной системы:* тошнота, рвота и др.; *со стороны печени и желчевыводящих путей:* внутрипеченочный холестаз; *со стороны психики:* возбуждение, нарушение сна и др.; *со стороны органа зрения:* нарушение зрения, конъюнктивит и др.

Полная информация о лекарственном средстве содержится в инструкции по медицинскому применению.