

## ПРЕПАРАТ ПЕНТОКСИФІЛІНУ В КОРЕКЦІЇ ГЕМОРЕОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ

**А. І. Ячник, В. А. Ячник**

*ДУ «Національний інститут фіззіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ*

**Резюме.** В статті наведені дані порівняльного аналізу впливу препарату пентоксифіліну — Латрену — на реологічні властивості крові у хворих на ХОЗЛ. Призначення Латрену достовірно покращує стан мікроциркуляції у хворих ХОЗЛ після першої інфузії. Вплив препарату спрямований на активні механізми регуляції мікроциркуляції з переважанням впливу на ендотеліальний компонент. Ендотеліопротективний ефект, що реалізується підвищенням резерву капілярного кровотоку, починає проявлятися на 6–7 добу від початку інфузій.

**Ключові слова:** ХОЗЛ, реологічні властивості крові, лікування, Латрен.

### ПРЕПАРАТ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА В КОРЕКЦИИ ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ

**А. И. Ячник, В. А. Ячник**

**Резюме.** В статье приведены данные сравнительного анализа влияния микроциркуляции препарата пентоксифиллина — Латрена — на реологические свойства крови у больных ХОБЛ. Применение Латрена достоверно улучшает состояние у больных ХОБЛ после первой инфузии. Влияние препарата направлено на активные механизмы микроциркуляции с преобладанием влияния на эндотелиальный компонент. Эндотелиопротективный эффект, который реализуется повышением резерва капиллярного кровотока, начинает проявляться на 6–7 сутки от начала инфузий.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, реологические свойства крови, лечение, Латрен.

### DRUG PENTOXIFYLLINE IN CORRECTION OF HEMORHEOLOGICAL DISORDERS IN COPD PATIENTS

**A. I. Iachnyk, V. A. Iachnyk**

**Summary.** The article presents the data of the comparative analysis of the effect of pentoxifylline microcirculation, trade name — Latren — on the rheological properties of blood in patients with COPD. Latren application significantly improves COPD patients after the first infusion. Effect of the drug is aimed at active mechanisms of microcirculation dominated effect on endothelial component. Endothelioprotective effect, implemented by increased capillary blood flow reserve begins to display for 6–7 days from the beginning of infusion.

**Keywords:** COPD, blood rheology, treatment, Latren.

Адрес для переписки:

Ячник Анатолий Иванович

ГУ «Національний інститут фіззіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

03680, Київ, ул. Амосова, 10

Захворювання органів дихання входять у п'ятірку найбільш розповсюджених і 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, а також розвитком хронічного легеневого серця (ХЛС). Результати досліджень останніх років свідчать про складні механізми реологічних та коагуляційних розладів при ХЛС: суттєве значення мають гемореологічні порушення і зміни стану системи гемостазу із розвитком мікротромбоутворення в судинах легень [2]. 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 [4–6]; 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 потенціальною ендотелійпротективною дією [7]. Важливою особливістю пентоксифіліну є його здатність збільшувати різницю в кількості кисню між артеріальною і венозною кров'ю.

Метою роботи було дослідження ефективності впливу на показники периферичної мікроциркуляції нового препарату на основі пентоксифіліну — Латрен, («Юрія-Фарм», Україна) — розчину для інфузій, в якому збалансований ізоосмолярний розчин електролітів (Рінгер-лактатний) потенціює дію пентоксифіліну.

Дослідження ефективності впливу Латрену на показники периферичної мікроциркуляції проведено у 30 хворих на ХОЗЛ. 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 стадії — у 5. Середній вік пацієнтів склав  $(59,1 \pm 3,4)$  року. Стаж паління становив  $(17,9 \pm 2,2)$  пачко/року.

Хворі були розподілені на 2 групи. Пацієнти 1-ї групи (15 осіб) приймали Латрен, хворі 2-ї (5 осіб) — плацебо у вигляді 0,9 % розчину NaCl. Всі розчини вводили внутрішньовенно крапельно в об'ємі 100,0 мл протягом 40 хв продовж 7 днів. Характеристика груп хворих була наступною: 1-ша група — 12 чоловіків та 3 жінки, середній вік —  $(60,0 \pm 1,8)$  року, ХОЗЛ II стадії діагностовано у 9 осіб, ХОЗЛ III стадії — у 6, ХОЗЛ IV стадії — у 1; 2-га група (плацебо) — 4 чоловіки та 1 жінка, середній вік —  $(60,2 \pm 2,0)$  року, ХОЗЛ II стадії діагностовано у 3 осіб, ХОЗЛ III стадії — у 1, ХОЗЛ IV стадії — у 1.

Стан функції зовнішнього дихання оцінювали на основі аналізу кривої форсованого видиху, зареєстрованої на апараті MasterScreen («Viasis Healthcare GmbH», Німеччина) із визначенням життєвої ємності легень вдиху і видиху, форсованої життєвої ємності легень, об'єму форсованого видиху за 1 секунду.

З метою оцінки стану периферичного кровообігу була застосована лазерна доплерівська флуометрія (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 кровоплину використовувалася задня зовнішня поверхня лівого передпліччя [9]. Реєстрація параметрів мікроциркуляції здійснювалась за допомогою комп'ютеризованого лазерного доплерівського флуометра

коливань (АmaxД, пф.од.), резерв 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-му та 2-му візитах.

Обстеження хворих проводили до початку інфузійної терапії (0-й візит), через 3–4 дні (1-й візит) та через 5–7 днів від початку застосування інфузійних препаратів (2-й візит).

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

Статистична обробка матеріалу включала Вейвлет-аналіз кривої ЛДФ, що дозволило розкласти отриманий сигнал на складові замість традиційної (довгої) синусоїдальної хвилі [10]. Отримані показники підлягали статистичному аналізу за допомогою математичних способів обрахування коефіцієнта вірогідності їх відмінностей (ліцензована програма «Statistica», версія 5) та непараметричні критерії відмінностей для залежних вибірок Z-критерію знаків — Sign test.

Дослідження функції зовнішнього дихання дозволило встановити, що зміни величин показників відповідали ступеню тяжкості перебігу ХОЗЛ. У вихідному стані і під час динамічного спостереження за ФЗД вірогідних відмінностей між досліджуваними обох груп зареєстровано не було.

Результати дослідження стану мікроциркуляції за даними ЛДФ у хворих на ХОЗЛ безпосередньо після введення препарату на 0-му візиті наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Динаміка значень показників ЛДФ у хворих на ХОЗЛ безпосередньо після введення препарату на 0-му візиті (метод t-тесту для залежних вибірок,  $M \pm m$ )

| Показник       | Латрен, n = 15  |                  | Плацебо, n = 5  |                  |
|----------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
|                | Середнє         | Різниця          | Середнє         | Різниця          |
| ПМ (пф.од.)    | $3,96 \pm 0,36$ | $-3,97 \pm 0,00$ | $3,17 \pm 0,19$ | $-0,59 \pm 0,35$ |
| АmaxЕ (пф.од.) | $0,21 \pm 0,03$ | $-0,32 \pm 0,00$ | $0,14 \pm 0,02$ | $-0,05 \pm 0,04$ |
| АmaxН (пф.од.) | $0,24 \pm 0,04$ | $-0,19 \pm 0,00$ | $0,12 \pm 0,02$ | $-0,04 \pm 0,02$ |
| АmaxМ (пф.од.) | $0,24 \pm 0,03$ | $-0,11 \pm 0,00$ | $0,10 \pm 0,02$ | $-0,04 \pm 0,02$ |
| АmaxД (пф.од.) | $0,23 \pm 0,04$ | $-0,08 \pm 0,00$ | $0,11 \pm 0,02$ | $-0,01 \pm 0,01$ |
| АmaxС (пф.од.) | $0,19 \pm 0,03$ | $-0,22 \pm 0,00$ | $0,10 \pm 0,02$ | $-0,03 \pm 0,05$ |
| РКК(%)         | $185 \pm 12,54$ | 0,00             | $177 \pm 14$    | 0,00             |

ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Москва, Росія). Реєструвалися та оцінювалися наступні показники: показник мікроциркуляції (ПМ, пф.од.), максимальна амплітуда нейрогенних коливань (АmaxН, пф.од.), максимальна амплітуда ендотеліальних коливань (АmaxЕ, пф.од.), максимальна амплітуда міогенних коливань (АmaxМ, пф.од.), максимальна амплітуда респіраторних

Приймаючи до уваги відсутність достовірних змін показників Вейвлет-аналізу ЛДФ за критерієм Ст'юдента порівняння значень до і після інфузії препарату проведено за допомогою непараметричного методу порівняння пов'язаних вибірок Sign test (табл. 2–4).

В перший день застосування Латрену (табл. 2) відмічено достовірне збільшення значення ПМУ

Таблиця 2

Аналіз значень показників ЛДФ у хворих на ХОЗЛ безпосередньо після введення препарату на 0-му візиті (непараметричний метод порівняння пов'язаних вибірок)

| Показник       | Латрен, n = 15 |         | Плацебо, n = 5 |         |
|----------------|----------------|---------|----------------|---------|
|                | Sign test, Z   | p-level | Sign test, Z   | p-level |
| ПМ (пф.од.)    | 2,07           | 0,039*  | 1,79           | 0,074   |
| AmaxE (пф.од.) | 2,58           | 0,010*  | 0,50           | 0,617   |
| AmaxH (пф.од.) | 2,94           | 0,003*  | 0,00           | 1,000   |
| AmaxM (пф.од.) | 1,34           | 0,181   | 1,50           | 0,134   |
| AmaxD (пф.од.) | 1,34           | 0,181   | 0,00           | 1,000   |
| AmaxC (пф.од.) | 1,87           | 0,061   | 0,00           | 1,000   |
| РКК(%)         | --             | --      | --             | --      |

Примітка: \*—  $p < 0,05$  за критерієм Sign test при порівнянні з вихідними значеннями.

порівнянні з такими перед інфузією. За даними Вейвлет-аналізу відмічено достовірне збільшення рівня AmaxH при введенні Латрену. Максимальна амплітуда ендотеліальних коливань достовірно збільшувалась при лікуванні досліджуваним препаратом. Крім того при інфузії Латрену за реєстровано тенденцію до підвищення AmaxD. Значення РКК достовірно не змінювалось. При використанні плацебо достовірних змін не було виявлено, але відмічалась тенденція до зростання ПМ. Латрен складається з ізоосмолярного розчину електролітів для інфузії, в якому розчин Рінгера з лактатом потенціє дію пентоксифіліну. Тому при застосуванні Латрену збільшення ПМ також можна пояснити 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 активація ендотеліального компоненту AmaxE пов'язана з метаболізмом вазоактивних речовин, які синтезуються ендотеліальними клітинами — оксиду азоту і ендотелінів, що діють на гладкі м'язи мікросудин, відповідала даним інших дослідників [11, 12].

Зміни показників ЛДФ під впливом інфузії препарату пентоксифіліну у хворих на ХОЗЛ на 1 візиті наведені у таблиці 3.

При порівняльному аналізі рівнів показників у хворих обох груп на 3–5 добу після введення препарату пентоксифіліну достовірних змін не виявлено.

При аналізі змін показників ЛДФ у хворих на 5–7 добу (табл. 4) відмічено достовірне підвищення РКК після прийому препарату, інших 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].

Таблиця 3

Аналіз значень показників ЛДФ у хворих на ХОЗЛ безпосередньо після введення препарату на 1-му візиті

| Показник         | Латрен, n = 15 |         | Плацебо, n = 5 |         |
|------------------|----------------|---------|----------------|---------|
|                  | Sign test, Z   | p-level | Sign Test, Z   | p-level |
| ПМ (пф.од.)      | 0,52           | 0,606   | 0,00           | 1,000   |
| A(max)E (пф.од.) | 0,27           | 0,789   | 0,00           | 1,000   |
| A(max)H (пф.од.) | 0,52           | 0,606   | 0,00           | 1,000   |
| A(max)M (пф.од.) | 0,00           | 1,000   | 0,00           | 1,000   |
| A(max)D (пф.од.) | 0,00           | 1,000   | 0,50           | 0,617   |
| A(max)C (пф.од.) | 1,03           | 0,302   | 0,00           | 1,000   |
| РКК(%)           | 0,52           | 0,606   | 0,89           | 0,371   |

Дискримінантний аналіз дозволяє виявити, що величини показників ЛДФ після застосування Латрену більше відрізняються від таких після введення 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.

Таблиця 4

Аналіз значень показників ЛДФ у хворих на ХОЗЛ безпосередньо після введення препарату на 2-му візиті

| Показник         | Латрен n = 15 |         | Плацебо n = 5 |         |
|------------------|---------------|---------|---------------|---------|
|                  | Sign test, Z  | p-level | Sign test, Z  | p-level |
| ПМ (пф.од.)      | 1,03          | 0,302   | -0,50         | 0,617   |
| A(max)E (пф.од.) | 0,52          | 0,606   | 0,00          | 1,000   |
| A(max)H (пф.од.) | 1,55          | 0,121   | 0,89          | 0,371   |
| A(max)M (пф.од.) | 0,80          | 0,423   | 0,89          | 0,371   |
| A(max)D (пф.од.) | 0,80          | 0,423   | 0,89          | 0,371   |
| A(max)C (пф.од.) | 0,29          | 0,773   | 1,79          | 0,074   |
| РКК(%)           | 2,07          | 0,039*  | 0,00          | 1,000   |

Примітка: \*—  $p < 0,05$  за критерієм Sign test при порівнянні з вихідними значеннями.

## ВИСНОВКИ

Навність у складі Латрену Рінгера-лактатного сприяє покращанню крові реологічних властивостей за рахунок зміни її реакції в лужну сторону.

Призначення Латрену достовірно покращує стан мікроциркуляції у хворих після першої інфузії. Вплив препарату спрямований на активні механізми регуляції мікроциркуляції з переважанням впливу на ендотеліальний компонент. Ендотеліопротективний ефект препарату, що ре-

алізується підвищенням резерву капілярного кровотоку починає проявлятися на 6–7 добу від початку інфузій.

#### ЛІТЕРАТУРА

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