

МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ АГРЕГАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ ЯК ПРОФІЛАКТИКА ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ВЕНОЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО Й СТАРЕЧОГО ВІКУ ПРИ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК

О. О. Біляєва¹, В. В. Крижевський^{1,2}, М. І. Балінська²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ,

²Київська міська клінічна лікарня № 6

MEDICAMENTOUS CORRECTION OF TROMBOCYTIC AGGREGATION AS A PREVENTION OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS IN CHRONIC DISEASES OF LOWER LIMBS VEING

O. O. Biliaeva¹, V. V. Kryzhevskiy^{1,2}, M. I. Balinska²

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv,

²Kyiv City Clinical Hospital No 6

Реферат

На базі хірургічного відділення № 2 КМКЛ № 6 проведено клінічне дослідження терапевтичної ефективності лікарського засобу Плестазол. В дослідженні взяли участь 73 пацієнта. З приводу хронічної венозної недостатності (ХВН) нижніх кінцівок (НК) 38 пацієнтам призначали Плестазол, 35 – ацетилсаліцилову кислоту (АСК). При застосуванні Плестазолу ступінь агрегації тромбоцитів на 7–му добу лікування зменшився у 12,7 разу, на 60–ту добу – у 20,6 разу. На 7–му добу відзначали зменшення набряку ураженої НК удвічі. Через 2 міс лікування з використанням Плестазолу у 76,3% хворих зник біль, що на 27,7% більше, ніж при застосуванні АСК. Плестазол доцільно призначати для лікування пацієнтів з приводу ХВН НК.

Ключові слова: хронічні захворювання вен; агрегація тромбоцитів; ендотеліальна дисфункція; цилостазол.

Abstract

On the basis of surgical department N 2 KCCH N 6 a clinical study of therapeutic efficacy of the medicinal product Plestazol was conducted. The study was attended by 73 patients. Regarding chronic venous insufficiency (CVI) of the lower extremities (LE), 38 patients were prescribed Plestazol, 35 – acetylsalicylic acid (ASA). When using Plestazol, the degree of aggregation of platelets at the 7th day of treatment decreased by 12.7 times, at the 60th day – by 20.6 times. On the 7th day there was a reduction in the swelling of the affected LE twice. After 2 months of treatment with the use of Plestazol in 76.3% of patients pain disappeared, which is 27.7% more than with the use of ASA. It is expedient to prescribe Plestazol for the treatment of patients with CVI LE.

Keywords: chronic diseases of veins; platelet aggregation; endothelial dysfunction; Cilostazole.

Хронічні захворювання вен (ХЗВ) – це патологічні стани, що характеризуються порушенням відтоку венозної крові з НК, проявляються різноманітними симптомами і синдромами, найбільш часто – варикозними змінами вен і трофічними виразками. Хронічне порушення венозного відтоку характеризують також набряк, венозна екзема, гіперпігментація шкіри НК в нижній третині гомілок, біла атрофія шкіри, ліподерматосклероз, фіброз підшкірного прошарку.

ХЗВ поширені в індустріально розвинутих країнах. Ознаки ХЗВ відсутні лише у 16,4% людей віком у середньому (50,6 ± 16,9) року. Венозні виразки – найбільш тяжкий прояв

ХВН НК [1 – 3]. На початкових стадіях ХВН НК відзначають прояви некомпенсованого стазу крові в капілярах і посткапілярах, збільшення активності артеріоло–венозних анастомозів. Виникають адгезія та агрегація тромбоцитів навколо ендотеліальних клітин стінки судин. Ознаками вираженої ХВН НК є дилатовані капіляри, практично позбавлені клітин крові, агрегація формених елементів крові, секвестрація плазми (сладж – синдром), формування тромбів [4, 5].

Підвищення проникності капілярів, спричинене патологічним рефлюксом, зумовлює збільшення кількості інтерстиціальної рідини, внаслідок чого виникають набряк,

лімфостаз, гіпертензія. Відбуваються міграція, адгезія та загибель лейкоцитів з вивільненням великої кількості біологічно активних речовин: цитокінів, лейкотрієнів, фактору активації тромбоцитів, вільних радикалів, протеолітичних ферментів, що спричиняє порушення мікроциркуляції, гіпоксію тканин, склероз підшкірного прошарку, індурацію шкіри, утворення трофічних виразок [6].

Фармакологічні препарати, що нормалізують функцію ендотелію, викликають великий інтерес. У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* встановлено можливість зменшення лейкоцитарно–ендотеліальної адгезії та інших компонентів веноспеци-

фічного запалення під впливом лікарських засобів (гепарин, аспірин, біофлавоноїди тощо). Ранній початок фармакотерапії, ще до появи морфологічних змін стінки вени та її клапанів, сприятиме зменшенню частоти виникнення тяжких форм ХЗВ. За даними літератури, проведення фармакотерапії дозволяє покращити результати лікування за наявності ХВН НК і венонних виразок [7].

Ведуться пошуки нових дезагрегантних засобів для лікування серцево-судинних захворювань, більш ефективних і безпечних, з плейотропною дією. Перспективним у цьому напрямку є препарат цилостазол (в Україні Плестазол, виробник Київський вітамінний завод), що має антиагрегантну дію, а також інші позитивні якості.

У 1988 р. цилостазол схвалений для лікування виразок та переміжної кульгавості [8]. Цилостазол (Cilostazol) – похідний хінолінону, що інгібує фосфодіестеразу третього типу, збільшує вміст цАМФ у тромбоцитах, гладеньких м'язів судин, ендотеліальних клітинах. Наслідком такого впливу є виражене пригнічення активації/агрегації тромбоцитів, зменшення ризику виникнення тромбозу, збільшення продукції оксиду азоту, вазодилатація. Ендотеліальна активізація оксиду азоту справляє позитивний вплив за різних судинних хвороб [9]. Цилостазол має ангіопротекторний ефект при ішемії тканин, діючи безпосередньо на ендотелій судин. Цилостазол діє шляхом інгібування ліпополісахарид-індукованого апоптозу та активізації продукції оксиду азоту в ендотеліальних клітинах на захист ендотелію [10, 11]. В експериментах доведено, що цилостазол гальмує проліферацію гладеньком'язових клітин, підвищує рі-

вень ліпопротеїдів високої щільності в крові, зменшує вміст тригліцеридів, сприяє ангіогенезу, гальмує запальні процеси [9].

Мета дослідження: оцінити можливість корекції порушень агрегаційної активності тромбоцитів у хворих похилого й старечого віку при ХВН НК, покращити результатів їх лікування з використанням препаратів, вивчити терапевтичну ефективність препарату Плестазол у лікуванні ХВН НК.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На базі хірургічного відділення для лікування пацієнтів з приводу гнійних хірургічних захворювань та їх ускладнень Київської міської клінічної лікарні № 6 проведено клінічне рандомізоване порівняльне, паралельне в двох групах дослідження для оцінки терапевтичної ефективності лікарського засобу Плестазол, таблетки по 100 мг (виробництва Київського вітамінного заводу, Україна), в порівнянні з АСК, таблетки по 100 мг, в лікуванні пацієнтів з приводу ХВН НК. У 2016 р. лікували 145 хворих з приводу ХВН НК. Пацієнтів працездатного віку (до 59 років) було 72 (49,7%), з них 40 (55,4%) чоловіків і 32 (44,65%) жінки. Хворих похилого й старечого віку (старше 59 років) було 73 (50,3%), з них 22 (30,1%) чоловіка і 51 (69,9%) жінка. Тривалість захворювання у середньому 13,5 року.

Діагностовані супутні захворювання: у 51,3% пацієнтів – ішемічна хвороба серця, у 47,1% – гіпертонічна хвороба, у 17,8% – цукровий діабет II типу, у 13,5% – бешиха.

Консервативне лікування включало периферійні вазодилатори, вено-tonіки, нестероїдні протизапальні препарати, за потреби – антибактеріальну терапію (емпіричну, після отримання результатів бактеріологічного дослідження – етіотропну), місцеве лікування з використанням апікаційних сорбентів у пацієнтів в стадії С6 (за класифікацією СЕАР) з обов'язковим застосуванням еластичної компресії ураженої НК (за винятком пацієнтів з супутніми облітеруючими захворюваннями судин НК).

У дослідження включені 73 пацієнта, 38 з них (основна група) призначали Плестазол, 35 (група порівняння) – АСК. Плестазол призначали по 1 таблетці (100 мг) двічі на добу, АСК по 1 таблетці (100 мг) 1 раз на добу. Групи репрезентативні за віком пацієнтів, супутніми захворюваннями, тривалістю основного захворювання.

Хворі обстежені з застосуванням лабораторних, інструментальних методів дослідження, обов'язково проводили ультразвукову доплерографію (УЗДГ). Визначали ступінь агрегації тромбоцитів (адреналінова агрегація) за допомогою агрегометра AP 2120. Венозну кров забирали натщесерце у 1, на 7-му і 60-

Таблиця 1. **Ступінь агрегації тромбоцитів у хворих досліджуваних груп**

Тривалість спостереження, діб	Ступінь агрегації тромбоцитів, % в групах ($\bar{x} \pm m$)	
	порівняння	основній
1	119,2 ± 1,4	123,4 ± 1,2*
7	20,5 ± 1,3	9,7 ± 1,3*
60	17,4 ± 1,2	6,2 ± 1,2*

Примітка. * - різниця показників достовірна відносно таких у групі порівняння ($p < 0,05$).

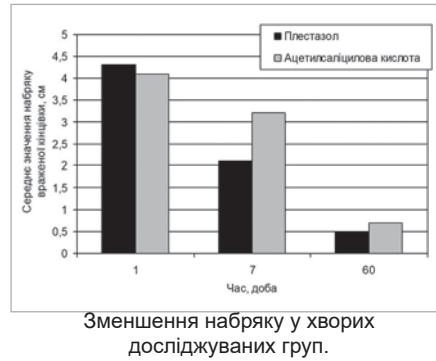
Таблиця 2. **Характеристика вираженості болю у хворих досліджуваних груп**

Вираженість болю	Кількість спостережень в групах у строки, діб											
	основній						порівняння					
	1		7		60		1		7		60	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Відсутній	-	-	20	52,6	29	76,3	-	-	13	37,1	17	48,6
Слабий	13	34,2	8	21,1	6	15,8	13	37,1	11	31,4	10	28,6
Помірний	17	44,7	10	26,3	3	7,9	15	42,9	11	31,4	8	22,8
Сильний	8	21,1	-	-	-	-	7	20,0	-	-	-	-
Разом ...	38	100	38	100	38	100	35	100	35	100	35	100

ту добу в моновети з натрію цитратом, передавали в лабораторію протягом 1 год. У нормі ступінь агрегації становить 35 – 92,5%. Слід наголосити, що ступінь агрегації значно менший за норму при застосуванні цієї методики дослідження, проте, саме такі «низькі» показники є цільовими у пацієнтів при ХВН НК та інших судинних захворюваннях, асоційованих з порушенням будови стінки судин, що, в свою чергу, потребує менших показників ступеня агрегації тромбоцитів з метою профілактики підвищеного тромбоутворення у таких хворих.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Всі пацієнти похилого й старечого віку госпіталізовані в клініку, з них у невідкладному порядку 3 – з приводу кровотечі з варикозного вузла, 5 – кровотечі з виразки. Кровотеча припинена шляхом прошивання вузла. В подальшому ці пацієнти обстежені, їм проведено оперативне лікування у плановому порядку. В 11 пацієнтів трофічна виразка утворилася внаслідок посттромбофлебтичного синдрому. Цим хворим проведено комплексне лікування з місцевим застосуванням аплікаційних сорбентів та оксиду азоту (NO-терапія). Оперативне втручання у них не виконували. Після передопераційної підготовки, за наявності трофічної виразки – вивчення мікробного пейзажу (для визначення антибактеріальної терапії), корекції порушень



діяльності серцево-судинної системи, повного обстеження 62 пацієнта оперованих з приводу варикозної хвороби НК. Після операції їм проведено комплексне лікування. Результати дослідження крові наведені у *табл. 1*.

На 7-му добу у хворих основної групи ступінь агрегації тромбоцитів зменшився у 12,7 разу, на 60-ту добу – у 20,6 разу ($p < 0,05$); у хворих групи порівняння – відповідно у 5,8 та 6,9 разу ($p < 0,05$). Отже, Плестазол у 2,1 разу швидше зменшує агрегацію тромбоцитів на 7-му добу та у 2,8 разу – на 60-ту добу у порівнянні з АСК.

Для контролю ефективності лікування вимірювали об'єм гомілок, щоб оцінити ступінь зменшення набряку НК. Зміни об'єму ураженої гомілки в основній групі та групі порівняння показані на *рисунок*.

У пацієнтів основної групи на 7-му добу лікування набряк ураженої кінцівки зменшився удвічі.

Важливим показником була наявність болю та його інтенсивність. Вираженість болю у хво-

рих оцінювали за вербальною описовою шкалою, запропонованою F. Gaston-Johansson та M. Albert (1990). Результати наведені у *табл. 2*.

В основній групі на 60-ту добу лікування біль зник у 76,3% пацієнтів, що на 27,7% більше, ніж в групі порівняння.

ВИСНОВКИ

1. Під впливом препарату Плестазол ступінь агрегації тромбоцитів зменшився у 12,7 разу – на 7-му добу лікування, що у 2,1 разу більше, ніж в групі порівняння; на 60-ту добу – у 20,6 разу, що у 2,8 разу більше, ніж в групі порівняння.

2. На 7-му добу лікування набряк ураженої НК зменшився удвічі. Больові відчуття зникли у 76,3% хворих на 60-ту добу.

3. Здатність препарату Плестазол пригнічувати активацію/агрегацію тромбоцитів, зменшувати ризик виникнення тромбозу свідчить про доцільність його призначення у комплексі лікування пацієнтів з приводу ХВН НК.

4. За наявності у більшості пацієнтів похилого віку супутніх серцево-судинних захворювань можливо призначати цилостазол (препарат Плестазол) для антиагрегантної терапії захворювань периферійних артерій та ХВН НК.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bohachev VYu, Holovanova OV, Kuznetsov AN, Ershov PV. Khronycheskye zabolevaniya ven nyzhnykh konechnosti: sovremennyi vzglyad na patohenez, lechenye u profilaktyku. Farmateka. 2014;(20):19–26 [In Russian].
2. Biliaieva OO, Balinska MI, Ulanovych LI, Ustynchenko FA, Bazyshen AO. Otsinka kompleksnogo likuvannya khronichnoi venoznoi nedostatnosti v stadii trofichnykh vyrzok iz zastosuvanniam oksydu azotu i aplikatsiinykh sorbentiv. Kharkivska khirurgichna shkola. 2015;6(75):144–7 [In Ukrainian].
3. Nicolaides A, Kakkos S, Eklof B, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol. 2014;33(2):87–208.
4. Zahorodnov AE. Prohnostycheskoe znachenye yzmenenyi rehyonarnoi mykrotsyrukulyatsyy posle koryhyruishchykh krovotok operatsyy pry khronycheskoi venoznoi nedostatchnosti nyzhnykh konechnosti. [dissertation]. Moskva, 2006. 94 p. [In Russian].
5. Muz MI. Kompleksni metody khirurgichnogo likuvannya trofichnykh vyrzok nyzhnykh kintsivok pry khronichnii venoznii nedostatnosti [dissertation]. Kyiv: NMAPO, 2015. 164 p. [In Ukrainian].
6. Oklei DV, Shtryhol SYu. Khronycheskaia venoznaia nedostatchnost: aspekty ratsyonalnoi farmakoterapy. Provyzor. 2009;(4) [In Russian].
7. Allegra C, Antignani PL. Drug therapy. In: Allegra C, Antignani PL, Kalodiki E, eds. Minerva Medica, 2013. 55–8.
8. ESPRIT trial. Lancet. 2006; 9534: 448.
9. Hashimoto A, Miyakoda G, Hirose Y, Mori T. Activation of endothelial nitricoxide synthase by cilostazol via a cAMP/protein kinase A- and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent mechanism. Atherosclerosis. 2006 Dec;189(2):350–7.
10. Kobza II, Rudyk TB, Kobza TI. Suchasna dezahrehtna terapiia u patsientiv iz sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvanniamy. Sertse i sudyny. 2014;(1):51–8 [In Ukrainian].
11. Hori A, Shibata R, Morisaki K, Murohara T, Komori K. Cilostazol stimulates revascularisation in response to ischaemia via an eNOS-dependent mechanism. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2012 Jan;43(1):62–5. doi: 10.1016/j.ejvs