

© Ю.М. Казаков, Т.В. Настрога, В.П. Боряк, О.А. Стрільчук, Н.І. Чекаліна

УДК [616.12-005.4:616.36]-085.22

Ю.М. Казаков, Т.В. Настрога, В.П. Боряк, О.А. Стрільчук, Н.І. Чекаліна

ЗАСТОСУВАННЯ ФЛЕНОКСУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ З СУПУТНЬОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи ВДНЗУ УМСА «Роль запалення у патогенезі коронарогенних та некоронарогенних захворювань серця та розробка методів патогенетичної терапії» (номер держ. реєстрації 01070004808).

Вступ. У сучасній клінічній практиці при патології внутрішніх органів, що супроводжуються порушеннями реології крові, все з більшою мірою акцентують увагу на застосування засобів антиагрегантної та тромболітичної терапії [3, 4, 7]. Загроза формування реологічної обструкції реології, що призводить до розвитку порушень мікроциркуляції, ангіотромбозів з наступним розвитком вогнищ некробіозу, дистрофії і фіброзу у внутрішніх органах, супроводжує багато запальних і дисметаболических захворювань органів і систем [5, 6].

Метою роботи було дослідити особливості реології крові, дисліпідемії та інших клініко-біохімічних та інструментальних параметрів у пацієнтів із стабільною стенокардією II-III ФК. з супутнім хронічним персистируючим гепатитом та вивчити ефективність від запропонованої патогенетичної терапії із застосуванням вітчизняного тромболітичного препарату фленоксу.

Об'єкт і методи дослідження. Нами обстежено 32 пацієнта з клінічною маніфестацією стенокардії напруги II-III ст. в віці 45-59 років. З них 12 жінок та 20 чоловіків. При цьому у хворих відмічались напади болю давлячого, стискаючого, інколи пекучого характеру за грудиною до 10-15 хв. з ірадіацією в ліву лопатку та ліве плече, які купіювались прийомом нітратів та седативних засобів, приступи серцебиття, задишки, слабкості, запаморочення, відчуття страху та неспокою. Контрольною групою були 15 практично здорових осіб такого ж віку. Супутньою патологією у обстежених хворих був хронічний персистуючий гепатит, повільно прогресуючої перебігу. початкова та сформована стадія без проявів печінкової недостатності, період нестійкої ремісії.

При проведенні біохімічних досліджень використовувалась така апаратура: спектрофотометр СФ-26, фотоелектроколориметр КФК-2МП, нефелометр ЛМФ-72, рН-метр 340, рефрижераторна центрифуга К-70 (ДРН), лабораторний мікроскоп «Біолам Р-16» та інше звичайне лабораторне приладдя.

Для визначення вмісту тригліцеридів та холестерину використовували діагностичний набір «Біотест» фірми «Lachema» (Чехія).

Коагуляційний гемостаз оцінювали по визначенню концентрації фібриногену у сироватці крові,

тромбінового, протромбінового часу, часу рекальцифікації та фібринолізу.

Всі методи визначення зсідання крові і фібринолізу, застосовані у наших дослідженнях, запозичені з довідника по лабораторним і інструментальним дослідженням [2]. Оцінку коагуляційних і фібринолітичних властивостей крові проводили за допомогою біохімічних методів дослідження. Вивчення процесів гемокоагуляції включало визначення наступних параметрів: час рекальцифікації плазми, протромбіновий час, тромбіновий час, фібриноген плазми крові, час лізису еуглобулінових згустків (фібриноліз еуглобулінів, час згортання крові, агрегація тромбоцитів.

Нами при вивченні відносної в'язкості крові використовувався ротаційний віскозиметр В.Н. Захарченко. Оберти створюються роторною насадкою, яка за допомогою передаточної рідини передає оберти на внутрішній циліндр. В залежності від швидкості обертання роторної насадки, яка приводить в рух через проміжну рідину внутрішній, вільноплаваючий циліндр, ведуться розрахунки по визначенню показників в'язкості крові. Обертання внутрішнього циліндра з постійною кутовою швидкістю можливе тільки в тому випадку, коли величина моменту, яка передається йому від роторної насадки через проміжну речовину, буде дорівнювати та протилежно направлена моменту, обумовленого опором рідини між зовнішнім та внутрішнім циліндром.

Для спрощення досліджень шляхом ряду подальших розрахунків, час одного оберту внутрішнього циліндра при відомій в'язкості проміжної рідини визначають за формулою:

$$Z = K(t_1/t_2 - 1),$$

де Z - в'язкість крові;

K - константа, яка відображає постійність геометричних розмірів проміжної рідини;

t₁ - час одного оберту роторної насадки;

t₂ - час одного оберту внутрішнього циліндра.

При визначенні в'язкості крові у внутрішньому вільноплаваючому циліндрі розміщувалась водно-гліцеринова суміш з постійною в'язкістю 62,6 мПа/с, у внутрішній - заливалася нерозведена кров (2,4 мл). Звуковим генератором створювався широкий діапазон напруг (від 0,7 до 5,0 дин\см²) і швидкостей зсуву (від 9,7 до 94,0 сек⁻¹). При допомозі графіків залежності обертів внутрішнього циліндру від цих величин визначалась в'язкість досліджуваної крові. По даним, які мають, визначення в'язкості крові

при низьких швидкостях та напругах зсуву ($9,7 - 20,9$ сек-1; $0,7 - 1,3$ дин/см²) дає уяву про стан плинності крові на мікроциркуляторному рівні (капілярів і венул), при високих напругах і швидкостях зсуву — на рівні крупніших судин м'язово-еластичного типу.

У всіх хворих вивчалася біоелектрична активність міокарду за допомогою електрокардіографії. Стан регіонарної гемодинаміки досліджували за даними реоенцефалографії, яка проводилася за допомогою комп'ютерного комплексу «Кардіо+» у фронтостойдальних відведеннях. Запис РЕГ-кривої проводився в горизонтальному положенні хворого у спокої. Для розрахунків приймалися такі показники: пульсове артеріальне кровонаповнення, хвилинне артеріальне кровонаповнення, тонус регіональних артерій великого калібру, тонус регіональних артерій середнього калібру, тонус регіональних артерій середнього калібру, дикротичний індекс, реографічний діастолічний індекс.

Оцінка скоротливої функції міокарду лівого шлуночку проводилася методом ехокардіографії і базувалася на аналізі даних, отриманих при вимірюванні внутрішніх розмірів порожнини лівого шлуночку, об'ємів камер серця, розрахованих за методом Тейхольца. Дослідження проводилися на ультразвуковому сканері "SLE-101PC" в М- і В-режимах. Використовували розрахункові параметри: кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка (КСРЛШ), кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка (КДРЛШ), кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка (КСОЛШ), кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка (КДОЛШ) фракція викиду (ФВ).

Хворим на ІХС з супутнім хронічним персистоючим гепатитом на фоні традиційної терапії, що являла собою застосування нітратів, бета-адреноблокаторів, антагоністів кальцію, протизапальних, жовчогінних засобів, гепатопротекторів та ін. проводилось підшкірне введення препарату фленокс (еноксапарина натрію) в дозі $0,4$ мл ($40\ 000$ анти-Ха МО, що еквівалентно 40 мг еноксапарину натрію) \times 1 раз на добу протягом 10 діб. Розрахунок дози фленокса був здійснений на основі досліджень EXCLAIM (Extended Clinical prophylaxis in Acutely Ill Medical patients). Мета цього дослідження полягає у вивченні продовженою після 10 днів стандартного вступу еноксапарину (40 міліграм 1 разу добу) профілактики цим НМГ в такій же дозі протягом наступних 28 ± 4 дні в порівнянні з плацебо, з метою вивчення оптимальної тривалості профілактичного курсу еноксапарина у терапевтичних хворих.

Результати досліджень та їх обговорення.

Клінічна маніфестація захворювання корелювала зі змінами лабораторних і інструментальних показників в обстежених групах лікування.

Так, при біохімічному обстеженні у хворих на ІХС з супутнім персистоючим гепатитом встановлено підвищення рівня загального холестерину ($6,05 \pm 0,3$ ммоль/л), холестерину ЛПНП ($5,23 \pm 0,26$ ммоль/л). Показник триглицеридів складав $1,45 \pm 0,08$ ммоль/л.

У групі обстежених хворих відмічалось підвищення фібриногена крові до рівня $5,51 \pm 0,21$ г/л, тромбінового часу - $22,64 \pm 3,49$ сек. Протромбіновий індекс складав $95,78 \pm 2,95\%$. Активованій частковий тромбіновий час - $33,66 \pm 3,08$ сек., тривалість кровотечі - $3,02 \pm 0,4$ хв., рівень тромбоцитів - $195,0 \pm 11,9$ тис.

Результати досліджень в'язкісних характеристик крові вказують на суттєве порушення стану гемореології крові на низьких і на високих швидкостях і напрузі зрушення в обстежених хворих (табл.). Так, при напрузі зрушення $0,7$ дин/см², гадана в'язкість крові, що характеризує стан текучості крові на рівні мілких вен та венул, у обстежених хворих становила $9,12 \pm 0,08$ м.Па.с (при нормі $7,61 \pm 0,11$ м.Па.с.). При напрузі зрушення $1,7$ дин/см² в'язкість крові, що характеризує стан кровотоку на рівні середнього калібру судин, становила $7,36 \pm 0,09$ м.Па.с (норма $6,51 \pm 0,09$ м.Па.с). Показник гаданої в'язкості крові при напрузі зрушення $5,0$ дин/см², що відображає стан кровообігу на рівні крупних судин, встановлено на рівні $5,53 \pm 0,06$ м.Па.с (норма $5,32 \pm 0,08$ м.Па.с), підвищення гаданої в'язкості крові при $0,7$; $1,0$; $1,3$ дин/см², що відображає стан гемореології в малих венах та венулах.

При вивченні ехокардіографічних даних у обстежених хворих встановлено збільшення КСРЛШ ($4,32 \pm 0,38$ см), збільшення КСОЛШ відмічалось ($71,45 \pm 6,62$), та зниження фракції викиду (ФВ $44 \pm 3\%$).

Проведене нами комплексне лікування хворих на ІХС з супутнім хронічним персистоючим гепатитом із застосуванням фленоксу призвело до значного поліпшення клінічного стану обстежених хворих. Так, зникли напади стенокардії напруги у 92% пролікованих хворих. У 8% хворих відмічено значне покращення клінічного перебігу коронарної хвороби, при якому напади стенокардії стали рідкими, коротшими за часом, менш інтенсивними і в більшості своїй не потребували застосування симптоматичних засобів. У всіх пролікованих хворих зникла задишка, серцебиття, запаморочення, слабкість. Були значно зменшені клініко-біохімічні строки лікування супутнього персистоючого гепатиту, протягом $2-2,5$ тижнів зникли ознаки маніфестації клінічного загострення хронічного ураження печінки. Покращення клінічного стану обстежених хворих чітко корелювало з позитивними змінами проведеного лабораторно-інструментального дослідження.

Так, нами встановлено статистично достовірне ($P < 0,05$) зниження в'язкості крові на високих та середніх швидкостях зрушення в групі хворих, що приймали традиційну терапію + фленокс, тоді як у групі традиційної терапії в'язкість достовірно зменшилась тільки на малих швидкостях зрушення. Зміна показників гаданої в'язкості крові у хворих обох груп у результаті лікування наведені в таблиці.

Це характеризує явне погіршення мікроциркуляторного кровотоку і обумовлює порушення кровопостачання міокарду аж до можливої обструкції мікроциркуляторного русла і розвитку метаболічних розладів. Показник "в'язкісні характеристики крові"

**Зміни гаданої в'язкості крові у хворих,
які приймали традиційну терапію та лікування фленоксом**

Показники		Традиційна терапія n=15			Традиційна терапія + фленокс n=18		
Напруга зрушення дин/см ²	Швидкість зрушення, сек. ⁻¹	До лікування	Після лікування	P	До лікування	Після лікування	P
0,7	9,7	9,12±0.08	8,97±0.11	>0,05	9,17±0.08	9,04±0.06	>0,05
1,0	15,2	8,28±0.08	8,31±0.08	>0,05	8,65±0.08	8,52±0.07	>0,05
1,3	20,9	8,21±0.12	8,16±0.09	>0,05	8,51±0.06	7,12±0.05	<0,05
1,7	28,5	7,36±0.09	7,41±0.08	>0,05	7,52±0.05	6,43±0.06	<0,05
2,1	34,8	7,13±0.08	6,52±0.04	<0,05	7,47±0.06	6,24±0.05	<0,05
2,7	47,0	6,58±0.06	6,02±0.05	<0,05	6,38±0.05	5,61±0.05	<0,05
3,4	58,8	6,47±0.07	6,41±0.05	>0,05	6,36±0.07	5,51±0.04	<0,05
4,3	85,5	5,92±0.07	5,86±0.06	>0,05	6,15±0.04	5,34±0.04	<0,05
5,0	94,0	5,53±0.06	5,50±0.05	>0,05	5,61±0.05	5,03±0.05	<0,05

Примітка: P показує вірогідність стосовно відповідної групи до та після лікування.

включає в собі такі складові цільної крові, як грубо-дисперсні білкові з'єднання, рівень фібриногену, стан агрегаційної здатності формених елементів крові, рівень електрокінетичних властивостей крові, показники протромбінового індексу, тромбінового і протромбінового часу, стан швидкості мікроциркуляторного кровотоку, рівень регіонарної і центральної гемодинаміки та ін. Це демонструє, що підвищена в'язкість крові є одним з ланок патогенезу дисметаболических процесів міокарду за рахунок як підвищення опору в судинах великого та малого круга кровообігу, так і погіршення мікроциркуляції, що обумовлює формування органічних та функціональних порушень органів та систем.

Виявлені нами позитивні зміни в показниках в'язкісних властивостей крові підтверджуються покращенням стану гемокоагуляції у обстежених хворих. Встановлено достовірне зниження фібриногену крові з 5,51±0,21 г/л до 3,91±0,21 г/л (p<0,001), протромбінового індексу з 95,78±2,95 до 78,66±1,72 (p<0,001), менш достовірні зміни тромбінового часу – з 22,64±3,49 сек до 21,16±2,65 сек (p>0,05) та АЧТЧ з 33,66±5,08 до 36,4±0,8 сек (p>0,05). Рівень тромбоцитів крові у обстежених хворих достовірно не змінювався - 195±9,9 тис. до 178±6,79 тис. (p>0,05), що демонструє мінімальний ризик виникнення гепарин-індукованої тромбоцитопенії.

Відмічено достовірне зниження загального холестерину з 6,05±0,3 ммоль/л до 5,1±0,16

ммоль/л (p<0,05) при незміненому рівні тригліцеридів (з 1,45±0,18 ммоль/л до 1,42±0,36 ммоль/л (p<0,05)).

Встановлене достовірне зниження пульсового артеріального кровонаповнення і підвищення хвилинного артеріального кровонаповнення в обстежених хворих (p<0,05), де показники вірогідно відрізнялись в порівнянні з контрольною групою. Проведена терапія з застосуванням фленоксу призвела до явного зниження тонуусу регіональних артерій дрібного калібру (p<0,05), що значно покращує мікроциркуляцію і може оцінюватись як позитивний вплив застосованої комплексної терапії.

При порівнянні ехокардіографічних результатів дослідження також виявлялись деякі закономірності. Так, відмічалась тенденція до зменшення КСРЛШ (до лікування - 4,32±0,38 см; після 3,90±0,12 см, p>0,05) та тенденція збільшення ФВ (48 ± 4 проти 44 ± 3 %).

Маркери функціонального стану гепатобілярної системи у обстежених хворих достатньо швидко (протягом 3-х тижнів) досягли нормальних показників.

Висновки. Проведені нами дослідження надають можливість застосування еноксапарина натрію – фленокса не тільки з метою профілактики та лікування тромбоемболічних ускладнень при венозних тромбозах та нестабільної стенокардії і гострої фази інфаркту міокарда без зубця Q, а і для стабілізації клінічного перебігу хронічних форм ІХС, обтяженої супутнім ураженням гепатобілярної

системи. Протитромботичний ефект низькомолекулярних гепаринів довгий час пов'язували виключно з переважанням антиХа-активності над антиIIа-активністю (у фраксипарина співвідношення антиIIа-активності і антиХа-активності рівне 1:4). Пізніше з'ясувалося, що тільки 30% протитромботичної активності низькомолекулярних гепаринів здійснюється через АТ III і 70% — через ефекти, пов'язані з ендотелієм, зокрема вивільненням з нього природного інгібітору зовнішнього шляху згортання TFP1 і антиагрегантних субстанцій (простацикліну) та ін. До інших ефектів, не пов'язаних з АТ III, відносять взаємодію з гепарин-кофактором II, інгібування прокоагулянтного впливу лейкоцитів, активацію фібринолізу та іншу модуляцію ендотелію судин (рецепторно і не рецепторно обумовлену). Це багато в чому пояснює, чому у пацієнтів зберігається "антитромботичний стан" після одноразового підшкірного введення профілактичної дози низькомолекулярного гепарину протягом 24 годин, не зважаючи на те, що вже через 12 годин після ін'єкції антиХа-активність не виявляється. Ряд досліджень свідчать про ефективний вплив низькомолекулярних гепаринів (фраксипарина), як інгібіторів, що впливають на АДФ-колаген- і ристомііцин-індуковану агрегацію тромбоцитів.

За нашими уявленнями, стабілізуючий вплив фленоксу на реологічні показники крові у хворих на хронічну ІХС обумовлений його багатоцільовим впливом на стан мікроциркуляторного кровотоку. Це і нормалізація стану гемокоагуляції, і інактивація та розщеплення грубодисперсних білкових сполук,

і антиагрегантний ефект, і включення протизапальних механізмів низькомолекулярного гепарину та ін. Вищезазначене прискорює нормалізацію клінічного стану хворих на ІХС, посилює профілактику ускладнень основного захворювання, і, можливо, виступає в ролі фактора синергізму при застосуванні в лікуванні сучасних фармакологічних препаратів.

Застосування фленоксу в активному лікуванні «реологічної обструкції», яка нерідко призводить до розвитку гіпоксії та ішемії тканин внутрішніх органів, дає можливість ефективно впливати на морфологічно-функціональний стан органів і систем організму. Покращення коронарного кровотоку як на рівні судин, так і в місцях коронарного шунтування та колатерального кровообігу, в значній мірі сприяє стабілізації показників гемодинаміки [1,3,4].

Доцільність і пріоритетність призначення фленоксу в практиці лікаря кардіолога також обумовлена його економічною привабливістю, що надає можливість оптимального застосування цього препарату серед широких верств населення.

Перспективи подальших досліджень. Представлені матеріали досліджень звертають увагу на доцільність подальшого вивчення можливостей застосування еноксапарина натрію (фленокса) в профілактиці та лікуванні хронічних запальних та незапальних захворювань внутрішніх органів, що супроводжуються ураженням артеріовенозної судинної системи та коагулопатіями. Це надасть можливість прискорити терміни реабілітації захворювань та виключити загрозу вірогідних ускладнень.

Список літератури

1. Денисюк В.И. Стенокардия. Достижения, проблемы, перспективы / В.И. Денисюк, В.К. Серкова, Л.Т. Малая. – Винница-Харьков: ДП Державна картографічна фабрика, 2002. – 512 с.
2. Лабораторные и инструментальные исследования в диагностике: справочник / Под ред. проф. В.Н. Титова. – М.: Гэотар-Мед. – 2004. – 350 с.
3. Нетяженко В.З. Різні режими антитромбінової терапії еноксапарином у гострому періоді інфаркту міокарда та їх значення в покращенні прогнозу у хворих похилого віку / В.З.Нетяженко, В.В.Батушкін // Внутрішня медицина. – 2008. – №2(8). – С. 50-58.
4. Нетяженко В.З. Роль та місце еноксапарину в сучасному лікуванні гострого коронарного синдрому / В.З. Нетяженко, Т.Й. Мальчевська, В.В. Батушкін // Внутрішня медицина. – 2008. – №4(10). – С. 26-32.
5. Пархоменко А.Н. Феномен невосстановленного кровотока у больных с острым коронарным синдромом и возможные пути улучшения тканевой перфузии / А.Н. Пархоменко // Мат. VIII нац. конгреса кардіологів України 20-22 вересня 2007 р. – Укр. кардіол. журн. – №5. – С. 17-25.
6. Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2008. – 1424 с.
7. Кау Р. Низкомолекулярный гепарин для лечения острого ишемического инсульта / Р. Кау // Новые аспекты лечения тромбоземболических состояний: Мат. VI Евр. конф. по проблемам инсульта. – Амстердам, 1997. – С. 50-59.

УДК [616.12-005.4:616.36]-085.22

ЗАСТОСУВАННЯ ФЛЕНОКСУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ З СУПУТНЬОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

Казаков Ю.М., Настрога Т.В., Боряк В.П., Стрільчук О.А., Чекаліна Н.І.

Резюме. Було досліджено вплив фленокса на клінічний перебіг хронічної ІХС з супутнім хронічним персистуючим гепатитом. Застосування фленокса в комплексній терапії стенокардії напруги призвело до суттєвого покращення суб'єктивного та клініко-функціонального стану хворих, сприяло нормалізації реологічних властивостей крові, деяких показників центральної гемодинаміки, що обґрунтовує доцільність його подальшого вивчення з перспективою застосування при хронічних запальних та незапальних захворюваннях внутрішніх органів.

Ключові слова: фленокс, стенокардія напруги, хронічний гепатит, гемореологія, ехокардіографія.

УДК [616.12-005.4:616.36]-085.22

ПРИМЕНЕНИЕ ФЛЕНОКСА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Казakov Ю.М., Настрога Т.В., Борjak В.П., Стрильчук Е.А., Чекалина Н.И.

Резюме. Было изучено влияние фленокса на клиническое течение хронической ИБС с сопутствующим персистирующим гепатитом. Использование фленокса в комплексной терапии стенокардии напряжения привело к существенному улучшению субъективного, клинико-функционального состояния больных, способствовало нормализации реологических свойств крови, некоторых показателей центральной гемодинамики, что обосновывает целесообразность его дальнейшего изучения с перспективой применения при хронических воспалительных и невоспалительных заболеваниях внутренних органов.

Ключевые слова: фленокс, стенокардия напряжения, хронический гепатит, гемореология, эхокардиография.

UDC [616.12-005.4:616.36]-085.22

Application Of Flenox At Ischemic Heart Disease With An Accompanying Pathology Of Bile-Deducing System

Kazakov J.M., Nastroga T.V., Borjak. V.P., Strilchuk E.A., Chekalina N.I.

Summary. Influence of Flenox on a clinical current of a chronic ischemic heart disease with an accompanying persistent hepatitis has been studied. Using of Flenox in complex therapy of an angina pectoris has led to substantial improvement of a subjective, clinical and functional condition of patients, promoted normalisation of rheologic properties of the blood, some indicators central hemodynamic, that proves expediency of its further studying with application prospect at chronic inflammatory and noninflammatory diseases of internal organs.

Key words: Flenox, angina pectoris, chronic hepatitis, rheologic properties of the blood, echocardiography.

Стаття надійшла 31.10.2011 р.