

МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ АГРЕГАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ ЯК ПРОФІЛАКТИКА ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ВЕНОЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ З ХРОНІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шурика
Київська міська клінічна лікарня №6.

Біляєва О.О¹, Крижевський В.В¹, Балінська М.Р.

Резюме. Хронічні захворювання вен - це різні патологічні стани, які характеризуються порушенням відтоку венозної крові з нижніх кінцівок і проявляються різноманітними симптомами і синдромами. У виникненні і прогресуванні ХЗВ беруть участь різні патогенетичні механізми, серед яких найважливіше місце посідає запалення. Тому великий інтерес є до фармакологічних препаратів, які нормалізують функцію ендотелію. На базі хірургічного відділення №2 КМКЛ №6 було проведено клінічне дослідження, метою якого була оцінка терапевтичної ефективності лікарського засобу «Плестазол». В дослідженні взяли участь 73 пацієнта. Хворі з ХВН були розділені на 2 групи: 1) основна (38 пацієнтів), в якій призначався «Плестазол», 2) група порівняння (35 пацієнтів), в якій призначалась ацетилсаліцилова кислота. «Плестазол» призначався у дозуванні 1 таб. 100 мг 2 р/д, ацетилсаліцилова кислота – 100 мг 1 таб, 1 р/д.

У хворих, які застосовували «Плестазол» ступінь агрегації тромбоцитів зменшився у 1,5 рази на 7-й день лікування та у 2,1 разів на 60-й день. У пацієнтів, котрі приймали «Плестазол» на 7-й день відмічається зменшення набряку ураженої кінцівки в 2 рази. В основній групі пацієнтів при двохмісячному застосуванні «Плестазолу» у 76,3% хворих не було болю, що на 27,7% більше, ніж в групі порівняння.

«Плестазол» доцільно призначати для лікування пацієнтів із ХВН нижніх кінцівок.

Ключові слова: хронічні захворювання вен, цілостазол, агрегація тромбоцитів, ендотеліальна дисфункція.

Актуальність. Хронічні захворювання вен (ХЗВ) - це різні патологічні стани, які характеризуються порушенням відтоку венозної крові з нижніх кінцівок і проявляються різноманітними симптомами і синдромами, серед яких найбільш наглядними є варикозні вени і трофічні виразки. Іншими ознаками, які характеризують хронічне порушення венозного відтоку є набряк, венозна екзема, гіперпігментація шкіри в нижній третій гомілок, біла атрофія шкіри, ліподерматосклероз і фіброз підшкірно жирової клітковини.

ХЗВ поширені серед населення індустріально розвинутих країн. Одне із останніх міжнародних епідеміологічних досліджень, яке називалось VEIN CONSULT, показало, що ознаки ХЗВ відсутні лише у 16,4% людей із середнім віком 50,6±16,9 роки. Венозні виразки - найбільш тяжкий прояв хронічної венозної недостатності (ХВН) [1,2,3]. На початку розвитку ХВН наявні прояви некомпенсованого стазу крові в капілярах і посткапілярах, зростає активність артеріоло-венозних анастомозів. Відмічається адгезія та агрегація тромбоцитів навколо ендотеліальних клітин судин. При виражених ознаках ХВН – наявні дилатовані капіляри судин, практично позбавлені клітин крові, агрегація формених елементів крові із розвитком секвестрації плазми (сладж - синдрому) і формуванням тромбів [4, 5].

Підвищення проникності капілярів, спричиненої патологічним рефлюксом, призводить до збільшення інтерстиціальної рідини, внаслідок чого розвивається набряк, лімфостаз і гіпертензія. Відбувається міграція, адгезія та загибель лейкоцитів із звільненням великої кількості біологічно активних речовин: цитокінів, лейкотрієнів, фактору активації

тромбоцитів, вільних радикалів, протеолітичних ферментів, що призводить до порушення мікроциркуляції, гіпоксії, склерозу підшкірної клітковини та індурації шкіри. В результаті утворюються трофічні виразки [6].

Фармакологічні препарати, які нормалізують функцію ендотелію складають великий інтерес. Дослідження in vitro та in vivo показують можливість подавлення лейкоцитарно-ендотеліальної адгезії та інших компонентів веноспецифічного запалення за допомогою медикаментів (гепарин, аспірин, біофлавоноїди та ін.). Ранній початок фармакотерапії ще до процесу патоморфологічних змін стінки вени і її клапанів дозволить зменшити кількість пацієнтів з важкими формами ХЗВ. За даними літератури відомо, що фармакотерапія дозволяє покращити результати лікування хворих ХВН і венозними виразками [7].

Постійно відбувається пошук нових дезагрегантних засобів для лікування серцево-судинних захворювань, які були б більш ефективними і безпечними та мали плейотропну дію. Перспективним у цьому є порівняно новий препарат цілостазол (в Україні «Плестазол», виробник Київський вітамінний завод), який має антиагрегантну дію, а також інші позитивні впливи.

У 1988 р. в Японії було схвалено цілостазол для лікування виразок та переміжної кульгавості [8]. Цілостазол (cilostazol) – це препарат, похідний хінолінону, що інгібує фосфодієстеразу третього типу, підвищує вміст цАМФ у тромбоцитах, гладких м'язах судинах, ендотеліальних клітинах. Наслідком такого впливу є виражене пригнічення активації/агрегації тромбоцитів, зменшення ризику тромбозу, збільшена продукція окису азоту та вазодилатація. Відомо, що ендотеліальна

¹ – кафедра загальної та невідкладної хірургії НМАПО імені П.Л.Шурика;

² - хірургічне відділення №2 КМКЛ №6

активізація оксиду азоту має позитивний вплив для різних судинних хвороб [9]. Дослідження показують, що цілостазол має ангіопротекторний ефект при ішемії тканин, діючи безпосередньо на ендотелій судин. Доведено, що цілостазол діє через інгібування ліпополісахарид-індукованого апоптозу та активізації виробництва оксиду азоту в ендотеліальних клітинах на захист ендотелію [10,11]. В експериментах було доказано, що цілостазол гальмує проліферацію гладком'язових клітин, підвищує вміст ліпопротеїдів високої щільності в крові і зменшує тригліцериди, а також сприяє ангіогенезу та гальмує запальні процеси [9].

Мета дослідження. Оцінити можливості корекції порушень агрегаційної активності тромбоцитів у хворих похилого та старечого віку з ХВН, покращити результати лікування за допомогою медикаментозних препаратів, вивчити терапевтичну ефективність препарату «Плестазол» в лікуванні ХВН.

Матеріали і методи. На базі хірургічного відділення для лікування хворих з гнійними хірургічними захворюваннями та ускладненнями Київської міської клінічної лікарні №6 було проведено клінічне рандомізоване порівняльне, паралельне в двох групах дослідження, метою якого була оцінка терапевтичної ефективності лікарського засобу «Плестазол», таблетки по 100 мг, виробництва Київського вітамінного заводу (Україна), в порівнянні з ацетилсаліциловою кислотою, таблетки по 100мг, в лікуванні пацієнтів з ХВН нижніх кінцівок. Протягом 2016 р на лікуванні знаходилось 145 хворих з ХВН нижніх кінцівок. Пацієнтів працездатного віку (до 59 років) було 72 (49,7%), з них – 40 (55,4%) чоловіків і 32(44,65%) жінок. Хворих похилого та старечого віку (після 59 років) було 73(50,3%), з них 22 (30,1%) чоловіків і 51(69,9%) жінка. Тривалість захворювання в середньому складала 13,5 років.

Із супутніх захворювань у пацієнтів була: 51,3% - ішемічна хвороба серця, 47,1% - гіпертонічна хвороба, 17,8% - цукровий діабет II тип, 13,5% – приєднання бешихи.

Консервативне лікування, яке проводилось пацієнтам, включало периферичні вазодилататори, венотоніки, нестероїдні протизапальні препарати, при потребі антибіотикотерапію (емпіричну, а після отримання результатів бактеріологічного дослідження – етіотропну), а також місцеве лікування аплікаційними сорбентами у пацієнтів в С6 стадії за класифікацією CEAP із обов'язковим застосуванням еластичної компресії ураженої нижньої кінцівки (за винятком хворих із супутніми облітеруючими захворюваннями судин нижніх

кінцівок).

В дослідженні взяли участь 73 пацієнта. Хворі з ХВН були розділені на 2 групи: 1) основна (38 пацієнтів), в якій призначався «Плестазол», 2) група порівняння (35 пацієнтів), в якій призначалась ацетилсаліцилова кислота. «Плестазол» призначався у дозуванні 1 таб. 100 мг 2 р/д, ацетилсаліцилова кислота – 100 мг 1 таб, 1 р/д. Групи були репрезентативні по віку, супутній патології, термінам захворювання.

В роботі застосовані лабораторні, інструментальні методи дослідження з обов'язковим проведенням ультразвукової доплерографії (УЗДГ). Визначався ступінь агрегації тромбоцитів. Методика визначення ступеня агрегації тромбоцитів (адреналінова агрегація) на агрегометрі AP 2120. Венозна кров забиралась натщесерце на 1, 7 і 60 добу в моновети з цитратом натрію, транспортування до лабораторії проводилось протягом 1 год. Для даного дослідження норма ступеня агрегації становить 35-92,5%. Слід відзначити, що ступінь агрегації значно нижчий за норму при даній методиці дослідження (адреналінова агрегація), проте, саме такі «низькі» показники є цільовими для хворих з ХВН та іншими судинними захворюваннями, що асоційовані з порушенням будови стінки судин, що в свою чергу вимагає менших показників ступеня агрегації тромбоцитів з метою профілактики підвищеного тромбоутворення у таких хворих.

Результати та обговорення. Всі хворі похилого та старечого віку госпіталізовані в клініку, з них в ургентному порядку 3 хворих з приводу кровотечі з варикозного вузла і 5 – кровотечі з виразки. Їм була проведена зупинка кровотечі шляхом прошивання вузла. В подальшому ці пацієнти обстежувались і їм проведено оперативне лікування в плановому порядку. У 11 пацієнтів трофічна виразка виникла в результаті посттромбофлебітичного синдрому. Цим хворим проводилось комплексне лікування із місцевим застосуванням аплікаційних сорбентів та оксиду азоту (NO-терапія). Оперативне втручання їм не проводилось. Після передопераційної підготовки, при наявності трофічної виразки – вивчення мікробіологічного пейзажу (для визначення антибіотикотерапії), корекції порушень серцево-судинної діяльності, повного обстеження - 62 хворих прооперовані з приводу варикозної хвороби. В післяопераційному періоді хворі отримували комплексне лікування.

Результати дослідження крові відображені в таблиці №1.

На 7 добу у хворих, які приймали «Плестазол», ступінь

Середній показник ступеня агрегації тромбоцитів

Табл. 1.

Термін від початку прийому вказаних препаратів	Середній ступінь агрегації тромбоцитів, % в динаміці		достовірність
	Плестазол	Ацетилсаліцилова кислота	
1-й день	23,2 ± 1,3	24,7 ± 1,7	P<0,05
7-й день	15,7 ± 1,5	22,5 ± 1,3	P<0,05
60-й день	11,5 ± 1,4	18,4 ± 1,2	P<0,05

агрегації тромбоцитів зменшився у 1,5 рази, на 60 добу - в 2,1 разів (P<0,05). У хворих, які отримували ацетилсаліцилову кислоту ступінь агрегації зменшився у 1,1 на 7 добу та у 1,3 разів на 60 добу відповідно (P<0,05). Як видно з представлених даних «Плестазол» в 1,3 рази швидше зменшує агрегацію тромбоцитів на 7 добу та в 2,1 рази швидше на 60 добу в порівнянні з ацетилсаліциловою кислотою.

Для контролю ефективності проведеного лікування проводилось вимірювання об'єму гомілок у см., щоб прослідкувати як зменшується набряк кінцівок. Середнє арифметичне значення об'єму враженої гомілки для основної групи та групи порівняння показано на діаграмі.

У пацієнтів, котрі приймали «Плестазол» на 7-й день відмічається зменшення набряку ураженої кінцівки в 2 рази.

Важливим показником була наявність чи відсутність болю, а також його інтенсивність. Вираженість болю у хворих досліджували за допомогою вербальної описової шкали, запропонованої Gaston-Johansson F. та Albert M. та іншими дослідниками в 1990 році.

Результати показано в таблиці №2.

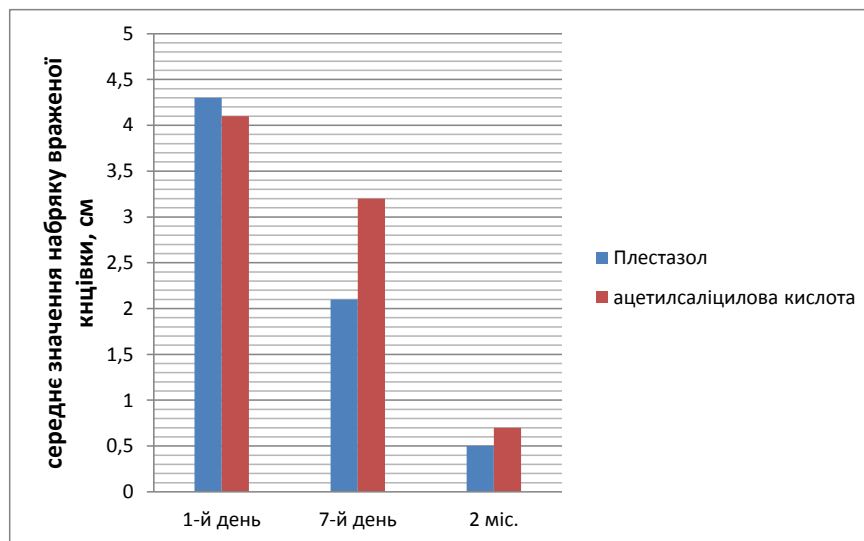
В основній групі пацієнтів на 60 добу застосування препарату «Плестазол» у 76,3% хворих не було болю, що на 27,7% більше, ніж в групі порівняння.

Вираженість болю	Плестазол абс (%)			Ацетилсаліцилова кислота абс (%)		
	1-ий день	7-ий день	60-ий день	1-ий день	7-ий день	60-ий день
відсутній	-	20 (52,6)	29(76,3)	-	13 (37,1)	17 (48,6)
слабкий	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)	-	-
всього	38 (100)	38 (100)	38 (100)	35 (100)	35 (100)	35 (100)

Висновки. Під впливом препарату «Плестазол» ступінь агрегації тромбоцитів зменшився у 1,5 рази на 7-й день лікування, що у 1,3 рази більше, ніж в групі хворих, які приймали ацетилсаліцилову кислоту, та в 2,1 разів - на 60 добу, що у 1,6 рази більше, ніж в групі порівняння. Зменшується набряк ураженої кінцівки в 2 рази на 7-й день прийому. Больові відчуття в нижніх кінцівках зникають у 76,3% хворих на 60 добу.

Здатність препарату «Плестазол» пригнічувати активацію/агрегацію тромбоцитів, зменшувати ризик тромбозу доказує доцільність призначення його для комплексного лікування пацієнтів із ХВН нижніх кінцівок. Наявність в більшості хворих похилого віку супутньої серцево-судинної патології, отримані результати нашого дослідження дають можливість призначати цілостазол (препарат «Плестазол») для антиагрегантної терапії при захворюваннях периферичних артерій та ХВН нижніх кінцівок.

Зменшення ступеню набряку.



Список літератури. 1.Хронические заболевания вен нижних конечностей: современный взгляд на патогенез, лечение и профилактику / В. Ю. Богачев, О. В. Голованов, А. Н. Кузнецов [и др.] // Фарматека. – 2014. – № 20. – С. 19 – 26.

2. Оцінка комплексного лікування хронічної венозної недостатності в стадії трофічних виразок із застосуванням оксиду азоту і апікаційних сорбентів / О.О. Біляєва, М.І. Балінська, Л.І. Уланович [та ін.] // Харківська хірургічна школа. – 2015. – №6(75). – С. 144-147.

3. Management of chronic venous disorders of the lower limbs / Nicola ideas A., Kakkos S., Eklof B. [et al.] // Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol. – 2014. – № 33(2). – P. 87 – 208.

4. Загороднов А. Е. Прогностическое значение изменений регионарной микроциркуляции после корригирующих кровотоков операций при хронической венозной недостаточности нижних конечностей: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Загороднов А. Е. – М., 2006. – 94 с.

5. Музь М. І. Комплексні методи хірургічного лікування трофічних виразок нижніх кінцівок при хронічній венозній недостатності: дис. ... кандидата мед. наук : 14.01.03 / Музь Микола Іванович. – К.,

2015. – 164 с.

6. Оклей Д. В. Хроническая венозная недостаточность: аспекты рациональной фармакотерапии / Д. В. Оклей, С. Ю. Штрыголь // Провизор. – Харьков, 2009. - №4.

7. Allegra C., Antignani P.L. Drug therapy. In: News in phlebology / Edited by C. Allegra, P.L. Antignani, E. Kalodiki Minerva Medica. - 2013. - 55-8.

8. ESPRIT trial // Lancet. — 2006. — 9534. — P. 448.

9. Activation of endothelial nitric oxide synthase by cilostazol via a cAMP/protein kinase A- and phosphatidylinositol3-kinase/Akt-dependent mechanism / A.Hashimoto, G.Miyakoda, Y.Hirose [et al.] // Atherosclerosis. — 2006. — 189. — P. 350 — 357.

10. Кобза І. І. Сучасна дезагрегантна терапія у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями / І. І. Кобза, Т. Б. Рудик, Т. І. Кобза // Серце і судини. — 2014. — № 1. — С. 51—58.

11. Cilostazol Stimulates Revascularisation in Response to Ischaemia via an eNOS-Dependent Mechanism / Horia A., Shibatab R., Morisakia K. [et al.] // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. — 2012. — 43, 1. — P. 62 — 65.

МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ АГРЕГАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ ЯК ПРОФІЛАКТИКА ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ВЕНОЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ З ХРОНІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, кафедра загальної та невідкладної хірургії.
Київська міська клінічна лікарня №6

Kryzhevskiy V., Biliaeva O., Balinska M.
Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv, Ukraine
The Kyiv City Clinical Hospital №6

Д.мед.н., проф. Біляєва О.О., Д.мед.н., доцент Крижевський В.В., Балінська М.І.

Cilostazol

Лікування симптомів захворювань периферичних артерій

Лікування переміжної
кульгавості*

Профілактика рестенозів
при стентуванні**

Профілактика рецидивів
перенесеного інсульту***



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД

Якість без компромісів!

www.vitamin.com.ua

* TASC 11(2 римск).Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. On behalf of the TASC II Working group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // J vasc Surg. – 2007. – Suppl.1. – P.5-67

**CREST.Schleinitz MD, Olkin I., Heidenreich PA Cilostazol, clopidogrel or ticlopidine to prevent sub-acute stent thrombosis: a meta-analysis of randomized trials. Am Heart J 2004; 148: 990-997.

***CSPS 2. Shinohara Yu., Katayama Ya. et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomized non-inferiority trial. The Lancet Neurology, Vol 8, Issue 10, Page 959-968.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ З ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я