

Н.М. Грицай
В.П. Міщенко
М.Ю. Дельва

Українська медична
стоматологічна академія,
Полтава

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ ТИКЛІД НА КЛІНІЧНІ СИМПТОМИ, ПРОЦЕСИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ, АНТИОКСИДАНТНУ СИСТЕМУ КРОВІ ТА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ В ГОСТРІЙ СТАДІЇ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Ключові слова: ішемічний інсульт, лікування, симптом, тиклопідин, ТИКЛІД.

Резюме. В статті наведені результати дослідження впливу препарату ТИКЛІД на вираженість клінічних симптомів, процеси перекисного окислення ліпідів, систему антиоксидантного захисту крові та гемостаз у хворих з ішемічним інсультом в гострій стадії. Застосування цього препарату сприяє більш швидкій і суттєвій нормалізації стану пацієнтів, зниженню агрегації тромбоцитів, стабілізації процесів перекисного окислення ліпідів, що патогенетично доцільно в гострій стадії ішемічного інсульту.

ВСТУП

Судинні ураження нервової системи — одна з найбільш складних проблем клінічної неврології. В економічно розвинених країнах смертність внаслідок цих захворювань становить 14% від загальної, поступаючи такій лише внаслідок захворювань серця та пухлин усіх локалізацій (Суслина З.А. і соавт., 1993). Найбільш актуальною в наш час є патогенетично обґрунтована корекція порушень гемостазу в гострій період ішемічного інсульту, що може мати визначальний вплив на результати лікування та частоту виникнення ускладнень захворювання (Виленский Б.С., Широков Е.А., 1992). Поряд з іншими чинниками погіршення стану хворого у разі ішемічного інсульту зумовлене збільшенням тромбу, а також утворенням вторинних рихлих тромбів внаслідок уповільнення кровотоку, послаблення турбулентності, виникнення гіперкоагулянтності крові (Верещагин Н.В. і соавт., 1990; Верещагин Н.В., 1996).

Найбільш інтенсивне та тривале посилення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в біомембранах відбувається у разі гіпоксії в центральній нервовій системі. Вільнорадикальне окислення ліпідів в біомембранах активує синтез індукторів агрегації тромбоцитів — ендоперекису, простагландинів, тромбоксанів. Зростання інтенсивності процесів ПОЛ у плазмі крові та ендотеліоцитах веде до інгібування ферменту простаглантінсинтетази, через що зменшується синтез судинною стінкою

природного атромбогенного фактора — простаглантину.

Взаємодія тромбоцитів з ушкодженою або нормальною судинною стінкою в ділянці зниженого кровотоку не потребує активації згортальної системи крові та відбувається без її участі. В результаті утворюються рихлі тромбоцитарно-еритроцитарні тромби, цим же пояснюється неефективність антикоагулянтів у ряді випадків.

Тому останнім часом інтенсивно розробляється питання застосування дезагрегантів у гострій період ішемічного інсульту.

ТИКЛІД (тиклопідину сульфат) — препарат фірми “SANOFI” (Франція), механізм дії якого принципово новий, на відміну від інших дезагрегантів інгібує адгезію, первинну секрецію та хвилю агрегації тромбоцитів, не впливає на синтез ендотелієм простаглантинів, завдяки чому не знижується атромбогенний потенціал судинної стінки (Чазов Е.И., Смирнов В.И., 1983; Бокарев И.Н. і соавт., 1992).

ОБ’ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами обстежені 20 хворих з ішемічним інсультом в гострій стадії (до 7 діб). Вік хворих — від 41 до 68 років. Чоловіків було 60%, жінок — 40%; 65% хворих — у віці 50–60 років, 25% — 40–50 років, 10% — 60–70 років. Ураження артерій вертебробазиллярного басейну діагностовано у 50% хворих, басейну середньої мозкової артерії — у 40%, басейну передньої мозкової артерії — у 10% хворих.

Залежно від тактики лікування усі хворі були розподілені на дві групи.

До 1-ї групи включені 10 (50%) хворих, яким проводили традиційне лікування із застосуванням церебральних вазоактивних та серцево-судинних препаратів, метаболічних церебропротекторів, дезагрегуючих засобів, дезагрегантів, вітамінотерапії.

До 2-ї групи віднесені 10 (50%) хворих, у лікуванні яких крім традиційних методів використовували препарат ТИКЛІД у дозі 250 мг кожні 12 год протягом 10 дів.

Хворих обстежували до та через 5 і 10 дів після початку лікування. Ми досліджували основні клінічні неврологічні показники, які характеризують інтенсивність процесів ПОЛ в крові — концентрацію малонового діальдегіду (МДА) до інкубації та через 1,5 год після неї, дієнових кон'югат (ДК), β -ліпопротеїдів (β -ЛП); стан системи антиоксидантного (АО) захисту крові — активність супероксиддисмутази (СОД), каталази, концентрацію церулоплазміну (ЦП), перекисну резистентність еритроцитів (ПРЕр); стан системи коагуляційного та тромбоцитарно-судинного гемостазу — активність антитромбіну III (АТ III), сумарну індуковану агрегацію тромбоцитів (СІАТ), кут та час агрегації тромбоцитів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ми наводимо та аналізуємо ті показники лабораторних досліджень, зміни яких вірогідні ($p < 0,05$).

Основними скаргами у хворих на час госпіталізації були:

- головний біль та відчуття тяжкості в голові — у 17 (85%);
- запаморочення — у 14 (70%);
- хитання під час ходьби — у 14 (50%);
- нудота — у 10 (50%);
- порушення чутливості на одній половині тіла — у 9 (45%);
- слабкість кінцівок на одній половині тіла — у 9 (45%); найбільш виражена верхньої — у 7 (35%); нижньої — у 2 (10%);
- блювання — у 7 (35%);
- порушення мови — у 3 (15%);
- порушення акту ковтання — у 2 (10%).

У неврологічному статусі залежно від артерії, в басейні якої виник ішемічний інсульт, виявлені такі симптоми: ністагм, недоведення очних яблук назовні, диплопія, парез конвергенції, бульбарний синдром або його елементи, двобічна рефлекторно-пірамідна недостатність, рухові порушення — центральний геміпарез або геміплегія, порушення чутливості — гемігіпестезія, симптоми орального автоматизму.

Під час лікування у хворих відзначали значне зменшення вираженості загально мозкових (головний біль, нудота, блювання), вестибулярних (запаморочення) симптомів, порушень чутливості, окорухових розладів; помірне зменшення — бульбарного синдрому, моторної афазії, інтелектуально-

мнестичних розладів. Інтенсивність відновлення рухових функцій кінцівок та зменшення симптомів орального автоматизму були мінімальними.

Оцінюючи результати лікування хворих, можна дійти таких висновків.

В обох групах відзначали позитивні зміни у клінічному перебігу:

- а) цефалгічного синдрому (зникнення або зменшення інтенсивності головного болю) у 37% хворих 1-ї та у 78% — 2-ї груп;
- б) вестибулярного синдрому (зникнення або зменшення вираженості відчуття запаморочення) відповідно у 50 та 75%;
- в) розлади чутливості (зникнення або зменшення ознак гіпестезії) — у 25 та 50%;
- г) окорухові порушення (зникнення або зменшення вираженості горизонтального ністагму, парезу конвергенції, парезу погляду вгору, диплопії) — у 33 та 57%;

д) рухові порушення (зниження ступеня парезу, наростання м'язової сили в кінцівках) — у 25 та 40%.

Суттєвої динаміки інших клінічних симптомів у пацієнтів обох груп не спостерігали. Динаміка змін показників процесів ПОЛ, АО захисту крові та гемостазу у хворих обох груп, а також порівняння змін цих показників у хворих обох груп під час лікування наведені в табл. 1–3.

Оскільки під час лікування хворих з використанням ТИКЛІДУ спостерігається більш виражена регресія загально мозкових симптомів (головний біль та запаморочення), ніж під впливом лише традиційної терапії, то можна припустити, що ТИКЛІД інтенсивніше перешкоджає механізмам розвитку гіпоксії нервових клітин завдяки оптимізації мікроциркуляції в головному мозку внаслідок впливу на

Таблиця 1
Динаміка змін показників процесів ПОЛ, АО захисту крові та гемостазу у хворих 1-ї групи

Показник	Статистичні дані	До лікування, n=20	Після початку лікування	
			5 дів, n=10	10 дів, n=10
ПРЕр, %	M±m	2.47±0.31	2.57±0.31	3.88±0.48
	p ₁		>0.05	<0.05
	p ₂			<0.05
СОД, ум. од.	M±m	0.7±0.042	0.68±0.034	0.71±0.049
	p ₁		>0.05	>0.05
	p ₂			>0.05
АТ III, ум. од.	M±m	14.11±1.59	10.08±1.88	7.37±2.02
	p ₁		>0.05	<0.05
	p ₂			<0.05
Час агрегації тромбоцитів, хв	M±m	8.62±1.06	3.38±0.8	3.94±0.67
	p ₁		<0.05	<0.05
	p ₂			<0.05
Кут агрегації тромбоцитів, градусів	M±m	33.15±6.21	12.88±2.08	11.5±2.04
	p ₁		<0.05	<0.05
	p ₂			<0.05
СІАТ, %	M±m	40.93±3.84	15.47±3.72	18.13±3.91
	p ₁		<0.05	<0.05
	p ₂			<0.05

Примітки: p₁ — коефіцієнт вірогідності показників до та на 5-ту добу після початку лікування; p₂ — коефіцієнт вірогідності показників до та на 10-ту добу після початку лікування.

Таблиця 2

Динаміка показників інтенсивності ПОЛ, АО захисту крові та гемостазу у хворих 2-ї групи

Показник	Статистичні дані	До лікування, n=20	Після початку лікування	
			через 5 дб, n=10	через 10 дб, n=10
ПРЕр, %	M±m	2.47±0.31	3.51±0.36	4.12±0.46
	p ₁		<0.05	
	p ₂			<0.05
СОД, ум. од.	M±m	0.7±0.042	0.92±0.07	0.73±0.06
	p ₁		<0.05	
	p ₂			>0.05
АТ III, ум. од.	M±m	14.11±1.59	9.72±1.69	11.26±2.13
	p ₁		<0.05	
	p ₂			>0.05
Час агрегації тромбоцитів, хв	M±m	8.62±1.06	1.09±0.51	1.63±0.74
	p ₁		<0.05	
	p ₂			<0.05
Кут агрегації тромбоцитів, градусів	M±m	33.15±6.21	3.09±2.14	2.91±1.07
	p ₁		<0.05	
	p ₂			<0.05
СІАТ, %	M±m	40.93±3.84	7.62±3.51	6.76±2.82
	p ₁		<0.05	
	p ₂			<0.05

Примітки: p₁ — коефіцієнт вірогідності показників до та на 5-ту добу після початку лікування; p₂ — коефіцієнт вірогідності показників до та на 10-ту добу після початку лікування.

тромбоцити та еритроцити (Чазов Е.И., Смирнов В.И., 1983). Більш інтенсивна та більш рання динаміка регресу вогнищевих симптомів у хворих 2-ї групи ймовірно зумовлена оптимізацією кровотоку на рівні мікроциркуляторного русла в періінфарктній зоні, внаслідок чого створюються умови для нормального колатерального кровообігу.

Гостра гіпоксія головного мозку веде до збільшення вмісту продуктів ПОЛ в крові, але наступна реоксигенація після гострої гіпоксії призводить до ще більш істотного підвищення концентрації цих речовин в крові (Современные аспекты применения средств, улучшающих мозговой кровоток, и нейротропных препаратов в неврологии и психиатрии, 1997). Можна припустити, що у разі застосування ТИКЛІДУ ефект реоксигенації більш виражений і досягається раніше, ніж у разі лікування традиційними методами, внаслідок нормалізації колатерального кровообігу в періінфарктній зоні. У хворих, яким призначали ТИКЛІД, на 5-ту та 10-ту добу лікування відзначали вірогідне збільшення ПРЕр, тоді як при традиційній терапії ПРЕр вірогідно зростає тільки на 10-й день, тобто в 2-й групі хворих простежується тенденція до більш позитивної динаміки змін ПРЕр. ТИКЛІД збільшує деформованість мембран еритроцитів (Чазов Е.И., Смирнов В.И., 1983; Бокарев И.Н. и соавт., 1992). При збільшенні деформованості мембран в них збільшується питома вага фосфоліпідів — ефекторів для мембранозв'язаних ферментів (Бурлакова Е.Б., 1980). Отже, оскільки ТИКЛІД збільшує деформованість мембран еритроцитів, він опосередковано впливає на обмін речовин в мембранах, що веде до збільшення ПРЕр. Під впливом ТИКЛІДУ на 5-ту добу вірогідно зростає активність СОД в крові, зни-

Таблиця 3

Порівняння змін показників ПОЛ, АО захисту крові та гемостазу у хворих обох груп під час лікування

Показник	Статистичні дані	5 дб традиційного лікування, n=10	5 дб традиційного лікування + ТИКЛІД, n=10	10 дб традиційного лікування, n=10	10 дб традиційного лікування + ТИКЛІД, n=10
		ПРЕр, %	M±m	2.57±0.39	3.51±0.36
	p ₁		>0.05		
	p ₂				>0.05
АТ III, ум. од.	M±m	10.8±1.88	9.71±1.69	7.37±2.02	11.26±2.13
	p ₁		>0.05		
	p ₂				>0.05
СОД, ум. од.	M±m	0.68±0.034	0.92±0.07	0.71±0.0497	0.73±0.06
	p ₁		<0.05		
	p ₂				>0.05
Час агрегації тромбоцитів, хв	M±m	3.38±0.8	1.09±0.51	3.94±0.67	1.63±0.74
	p ₁		<0.05		
	p ₂				<0.05
Кут агрегації тромбоцитів, градусів	M±m	12.88±2.08	3.09±2.14	11.5±2.04	2.91±1.07
	p ₁		<0.05		
	p ₂				<0.05
СІАТ, %	M±m	15.47±3.72	7.62±3.51	7.62±3.51	6.76±2.82
	p ₁		<0.05		
	p ₂				<0.05

Примітки: p₁ — коефіцієнт вірогідності показників на 5-ту добу лікування тільки традиційними методами та в поєднанні з препаратом ТИКЛІД; p₂ — коефіцієнт вірогідності показників на 10-ту добу лікування традиційними методами та в поєднанні з препаратом ТИКЛІД.

жуючись на 10-ту добу майже до початкового рівня. В контрольній групі хворих активність СОД протягом лікування майже не змінювалася. Зміни активності СОД в крові у хворих 2-ї групи теж можна пояснити ефектом реоксигенації. В 1-й та 2-й групах на 5-ту та 10-ту добу вірогідно знижуються показники агрегабельності тромбоцитів (СІАТ, кут агрегації тромбоцитів, час агрегації тромбоцитів). Але у хворих 2-ї групи спостерігається більш різке пригнічення агрегації тромбоцитів, що пояснюється механізмами дії ТИКЛІДУ і є патогенетично доцільним в гострій стадії ішемічного інсульту.

ВИСНОВКИ

Отже, у хворих з ішемічним інсультом в гострій стадії доцільно застосовувати дезагрегант ТИКЛІД, що прискорює нормалізацію клініко-лабораторних показників.

ЛІТЕРАТУРА

- Бокарев И.Н., Великов В.К., Зеленчук Н.М. (1992) Тиклид — новое в лечении и профилактике артериальных тромбозов. Терапевт. арх., 4: 96—105.
- Бурлакова Е.Б. (1980) Молекулярные механизмы действия антиоксидантов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология, 8: 48—52.
- Верещагин Н.В. (1996) Клиническая ангионеврология на рубеже веков. Неврология и психиатрия, 1: 11—14.
- Верещагин Н.В., Гулевская Т.С., Миловидов Ю.К. (1990) Приоритетные направления научных исследований по про-

блеме ишемических нарушений мозгового кровообращения. Неврология и психиатрия, 1: 3–8.

Виленский Б.С., Широков Е.А. (1992) О пересмотре принципов и совершенствовании методов дифференцированной терапии ишемического инсульта. Неврология и психиатрия, 1: 53–56.

Джафаров А.И., Магомедов М.М. (1989) Перекисное окисление липидов и активность АТФ-аз в синапсомембранных и митохондриальных фракциях мозга при гипоксии. Вопр. Мед. химии, 4: 51–55.

Современные аспекты применения средств, улучшающих мозговой кровоток, и нейротропных препаратов в неврологии и психиатрии (1997) Метод. рекомендації, Киев, 32 с.

Суслина З.А., Ионова Н.Ю., Никитенко Н.Ю. (1993) Клинические и гемореологические эффекты тиклида у больных перекроваскулярными заболеваниями. Терапевт. арх., 9: 53–56.

Чазов Е.И., Смирнов В.И. (1983) Стенка сосудов в атерогенезе. Медицина, Москва, 167 с.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА ТИКЛИД НА КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ, ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, АНТИОКСИДАНТНУЮ СИСТЕМУ КРОВИ И СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ В ОСТРОЙ СТАДИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Н.Н. Грицай, В.П. Мищенко, М.Ю. Дельва

Резюме. В статье приведены результаты исследования влияния препарата ТИКЛИД на выраженность клинических симптомов, процессы перекисного окисления липидов, систему антиоксидантной защиты крови, гемостаз у больных с ишемическим инсультом в острой стадии. Применение этого препарата способствует более быстрой и существен-

ной нормализации состояния пациентов, снижению агрегации тромбоцитов, стабилизации процессов перекисного окисления липидов у этих больных, что патогенетически целесообразно в острой стадии ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, лечение, симптом, тиклопидин, ТИКЛИД.

THE STUDY OF TICLID EFFICACY UPON CLINICAL SYMPTOMS, LIPID PEROXIDATION, BLOOD ANTIOXIDANT SYSTEM AND HOMEOSTASIS AT THE ACUTE PHASE OF ISCHEMIC STROKE

N.N. Gritzay, V.P. Mizchenko, M. Yu. Del'va

Summary. The study results of TICLID efficacy on clinical symptoms, lipid peroxidation, blood antioxidant defense system, homeostasis in the patients at the acute phase of ischemic stroke are outlined in this article. Using of this drug promotes a faster and significant normalization of patients' state, a decrease of tromboocyte aggregation, a stabilization of lipid peroxidation that is pathogenetically reasonable at the acute phase of ischemic stroke.

Key words: ischemic stroke, treatment, symptom, ticlopidinum, TICLID.

Адреса для листування:

Грицай Наталя Миколаївна
314023, Полтава, вул. Шевченка, 23
Українська медична стоматологічна академія,
кафедра нервових хвороб з курсом нейрохірургії

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Действия внутривенного введения антиоксидантов у больных с септическим шоком

Galley H.F., Howdle P.D., Walker B.E., Webster N.R. (1997) The effects of intravenous antioxidants in patients with septic shock. Free Radic. Biol. and Med., 23 (5): 768–774.

Тридцять больних були розподілені в залежності від застосованого методу лікування: введення або антиоксидантів (Ан) (N-ацетилцистеїн 150 мг/кг в течение 30 мин, затем еще 20 мг/кг/ч плюс 1 г аскорбиновой кислоты болюсом и 400 мг α-токоферола), або 5% розв'язок декстрози. Исходний рівень вітаміна С був низок, а вміст редокс-реактивного заліза підвищено у всіх больних. У 16 больних, приймалих Ан, рівень вітаміна С підвищався ($p=0,0002$). Пероксиди ліпідів були підвищені у всіх больних, але в найближчому при використанні Ан не підвищалися. Загальний рівень нітритів плазми також був підвищений у больних, отримувалих Ан. Через 60 и 120 мин після введення Ан збільшувалися частота скорочень серця и серцевий індекс; індекс системного судинного опору через

120 мин снижался. Действие Ан на гемодинамические переменные ранее не описывали. Введение Ан может быть полезным вспомогательным средством лечения, наряду с общепринятыми методами терапии септического шока.

Влияние ТИКЛИДА на отдаленный результат после выполнения операции на артериях плечевого ствола

Никоненко А.С., Клименко В.Н., Губка А.Б., Котова Т.П., Кузьменко Г.И. (1997) Кліні. хірургія, 11–12: 37–39.

У 138 больних, которым после выполнения операций на артериях плечевого ствола назначали ТИКЛИД, развития ишемического инсульта, инфаркта миокарда, смерти от сердечно-сосудистой патологии не наблюдали. В группе сравнения (120 больных) у 3 пациентов возник инфаркт миокарда (1 больной умер), у 2 — ишемический инсульт. Положительный отдаленный результат после применения ТИКЛИДА отмечен у 93,1% больных, без назначения этого препарата — у 70,5%. Переносимость ТИКЛИДА хорошая.