

*І.Л. Кечин,
В.А. Візір,
В.В. Назорний*

НІТРОПРУСИДУ НАТРІЮ У БУКАЛЬНІЙ ЛІКАРСЬКІЙ ФОРМІ НА ПЕРСИСТЕНЦІЮ НЕЙРОГУМОРАЛЬНИХ МАРКЕРІВ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ТРОМБОЦИТІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З НЕУСКЛАДНЕНИМИ ГІПЕРТЕНЗИВНИМИ ЦЕРЕБРАЛЬНИМИ І КАРДІАЛЬНИМИ КРИЗАМИ

ВПЛИВ

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, кардіальний криз, церебральний криз, натрію нітропрусид, плівки букальні
Key words: arterial hypertension, cardiac crisis, cerebral crisis, sodium nitroprusid, membranulas bucalis

Резюме. Натрія нітропрусид в формі букальних плінок «Нипруцел» зменшує агрегацію тромбоцитів на фоні зниження вмісту фібриногена у хворих з церебральними і кардіальними гіпертензивними кризами. При кардіальних кризах «Нипруцел» достовірно збільшує час досягнення максимальної агрегації, що свідчить про дезагрегаційну дію досліджуваної лікарської форми натрія нітропрусида. На основі цих даних можна рекомендувати застосування «Нипруцела» у хворих артеріальною гіпертензією при розвитку кардіальних і церебральних гіпертонічних кризів з метою покращення реологічних властивостей крові.

Summary. Sodium nitroprusid in the form of buccal membranes «Niprucel» reduces aggregation of thrombocytes on a background of depression of the maintenance of fibrinogen in patients with cerebral and cardiac hypertensive crises. In cardiac crises «Niprucel» authentically enlarges time of achievement of the maximal aggregation; this testifies to desaggregation action of the investigated medicinal form of sodium nitroprusid. On the basis of these data it is possible to recommend application of «Niprucel» in development of cardiac and cerebral hypertonic crises with the purpose to improve rheologic properties of blood to patients with arterial hypertension.

Епідеміологічні дослідження, проведені в Україні, показали велику поширеність у популяції таких факторів серцево-судинного ризику, як артеріальна гіпертензія (АГ) -56,9%, дисліпідемія (50,6%), підвищений індекс маси тіла (44,1%) та ін. Незважаючи на загрозливі цифри, боротьба з найнебезпечнішими факторами, що спричиняють розвиток серцево-судинних захворювань, ведеться не досить активно. У той же час про високу ефективність такої боротьби свідчить досвід розвинених країн, де активізована робота з модифікації факторів ризику серцево-судинних захворювань [7].

Національна стратегія профілактики, лікування й запобігання ускладненням у малосимптомних пацієнтів із високим кардіо- і цереброваскулярним ризиком включає заходи вторинної профілактики, а саме - лікування АГ і профілактика її ускладнень на основі створення вітчизняних стандартів діагностики й протоколів лікування, забезпечення й удосконалення невідкладного високоспеціалізованого лікування, розробку спільних із суміжними галузями медицини

програм, що забезпечують наступність й етапність лікування пацієнтів з атеросклеротичним ураженням судин різної локалізації [6].

АГ й атеросклероз мають загальні фактори, що сприяють їхньому розвитку. Одним із початкових етапів формування атеросклеротичного ушкодження є порушення функції ендотелію. АГ викликає ендотеліальну дисфункцію шляхом механічного впливу на судинну стінку, внаслідок чого підвищується проникність клітин ендотелію для ліпопротеїдів і вільних радикалів і підсилюється секреція вазоконстрикторних нейрогуморальних субстанцій на тлі депресії вазодилатуючих систем. Сьогодні з упевненістю можна говорити й про зворотній зв'язок АГ й атеросклерозу: зміна еластичності судин, що зумовлена атеросклеротичним процесом, сприяє прогресивному підвищенню й формуванню АГ. Установлено, що ЕД прискорює розвиток атеросклерозу за рахунок посилення тромбогенного потенціалу крові, що поєднується з інтенсифікацією процесу пероксидації ліпідів [9, 10]. Літературні дані свідчать про важливу

роль порушень у контактній системі фактора Хагемана в генезі ускладнень АГ [8, 12].

Незважаючи на досягнутий за останні роки значний прогрес у розумінні патогенезу гіпертензивних кризів (ГК), профілактика церебро- і кардіоваскулярних ускладнень артеріальної гіпертензії (АГ) залишається однією з найважливіших і до кінця не вирішених проблем кардіології. Для лікування гіпертензивних кризів, що ускладнились церебральними або кардіальними порушеннями рекомендовано використовувати нітропрусид натрію, котрий вводять в/в із контрольованою швидкістю за допомогою інфузоматів із монітуванням артеріального тиску. При неускладнених гіпертензивних кризах рекомендовано застосовувати каптопрес, клонідин та ніфедипін сублінгвально або per os [6]. Однак для сублінгвального застосування ці препарати не призначені виробником, а при прийомі їх усередину можна очікувати непрогнозованої гіпотензивної реакції, яка може погіршити перфузію життєво важливих органів–мішеней [7].

Нами запропоновано застосування аплікаційної лікарської форми натрію нітропрусиду у вигляді полімерних плівок «Ніпруцел» для трансбукального застосування, що надає змогу хворому самостійно контролювати рівень артеріального тиску шляхом керування швидкості розсмоктування препарату або взагалі припинити його дію при необхідності.

Відомо, що препарат «Ніпруцел» при 6-кратному прийомі протягом 24 годин помірно знижує систолічний та діастолічний артеріальний тиск (АТ). Натрію нітропрусид у вигляді булакних полімерних плівок «Ніпруцел» надає достовірну гіпотензивну дію максимум на 20 хв. і тривалістю 240 хвилин. Зниження АТ до цільового рівня досягнуто в 53,3% пацієнтів, що досліджувались. Ступінь порушення лінійної швидкості кровообігу по екстрацеребральних артеріях впливає на гіпотензивну «відповідь» пацієнта: більш виражена гіпотензивна реакція зафіксована у хворих із більш значним ступенем порушення кровообігу. Ніпруцел поліпшує внутрішньосерцеві показники гемодинаміки за рахунок зниження після- та переднавантаження. При гіпертензивних ГК ніпруцел виявив церебропротективну дію шляхом збільшення мозкового кровообігу, поліпшення показників енергетичного обміну в мозку, зменшення напруги оксидативного стресу та підвищення антиоксидантного потенціалу крові. Досліджувана лікарська форма натрію нітропрусиду має низьку токсичність і не спричиняє побічної дії.[2].

Мета дослідження – вивчити метаболізм нейрогуморальної системи чинника Хагемана при неускладнених гіпертензивних ГК і вплив на «контактну систему гемостазу» аплікаційної лікарської форми нітропрусиду натрію.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для з'ясування зв'язку порушень у контактній нейрогуморальній системі чинника Хагемана з розвитком неускладнених гіпертензивних ГК усього обстежено 164 хворі на АГ II стадії й високої категорії ризику; з них 90 хворих із церебральними ГК, які маніфестували раптовим підвищенням артеріального тиску із загостренням загально мозкової симптоматики без явищ вогнищового неврологічного дефіциту (42 жінки й 40 чоловіків), середній вік у групі $58,7 \pm 5,2$ року, АТсер. $131,8 \pm 11,25$ мм рт.ст., які розподілялись по підгрупах у залежності від ступеня сумарної асиметрії середньої лінійної швидкості кровотоку (ЛШК) по внутрішніх сонних артеріях: сумарна асиметрія ЛШК від 30 до 50%; від 51 до 70% й – понад 71% по 30 хворих у підгрупі. А також – 30 хворих із кардіальним ГК, що проявлялися загостренням синдрому діастолічної серцевої недостатності на тлі гіпертензивного серця; АТ сер. $139,8 \pm 5,31$ та ІММЛШ понад 160 г/л. Середній вік – $59,7 \pm 4,35$ року. Групу порівняння склали 44 хворих на АГ у безкризовому стані (22 чоловіки й 22 жінки) із ГЛШ (ІММЛШ = 140 – 160 г/м²) АТсер. $122,84 \pm 15,04$ мм рт. ст.

Стан екстрацеребрального кровотоку й структурно-функціональні дослідження міокарда лівого шлуночка вивчали за допомогою постійно-хвильової й переривчастої дуплексної доплерографії брахіоцефальних артерій і міокарда, які виконували на доплерокардіографі Vivid-3 Expert фірми General Electric (США) судинним датчиком із частотою випромінювання 7–10 МГц та ротаційним – 3,5 МГц.

З метою вивчення взаємозв'язків калікреїнової, згортальної та фібринолітичної систем був використаний експрес-метод дослідження гуморальних механізмів дії лікарських препаратів, в основі яких лежить одночасне визначення *in vitro* показників інгібіторної, згортальної, фібринолітичної та кінінової систем крові. Метод забезпечує проведення досліджень по випробуванню нових лікарських препаратів на стадії їх доклінічного та клінічного вивчення, а також дозволяє дати оцінку впливу відомих препаратів на гемокоагуляційний та фібринолітичний потенціали крові в динаміці лікування [3].

Компоненти кінінової системи в плазмі досліджені за методикою Т.С. Пасхіної (1987), активність б₂-макроглобуліну – методом В.Ф. Нартикової (1979) [4,5].

Функціональна активність тромбоцитів оцінювалася стандартним способом, з використанням у якості індуктора агрегації АДФ. Вміст фібриногену й розчиненого фібрину в плазмі крові визначали фотоколориметричним та протеїнсульфатним методами.

За програмою загальної статистики здійснювали розрахунок частоти стривальності показників, які вивчалися, вибір мінімального та максимального значень по кожному показнику, обчислення середньої арифметичної (M) і похибки середньої арифметичної (m) кожного показника.

Для визначення достовірності різниці між показниками, що вивчалися, застосовувався дисперсійний аналіз. На початку проводили перевірку гіпотези про нормальне розподілення даних по кожному показнику (побудова гістограм із накладанням кривої нормального розподілення). Практично всі фактори підкорялися нормальному закону розподілення. Далі був застосований однофакторний дисперсійний аналіз незбалансованого плану. Оцінка значущості показників по групах проводилася за критерієм Стьюдента. Значущими вважали ті показники, у яких рівень відмінностей становив $p < 0,05$.

Дослідження проводили в кризових умовах і через 24 години після аплікації на слизову щокі плівок «Ніпруцел» на тлі базової терапії еднітом у дозі 20 мг на добу. Добова доза натрію нітросилу складала 30 мг через рівні проміжки часу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження надані в таблиці 1.

Під впливом «Ніпруцелу» активність системи чинника Хагемана зменшилася практично за всіма показниками у всіх хворих. Так, наприклад, у першій підгрупі без асиметрії ЛШК активність калікреїну зменшилася більш ніж у 2 рази – 46,2% ($p < 0,01$), б-2-макроглобуліну збільшилася на +154% ($p < 0,01$). Однак, на відміну від очікуваного, виріс вміст брадикініну на +52% ($p < 0,01$), що супроводжувалось подальшою редукцією вмісту кініногену на –13,45% ($p < 0,05$); кінінази – на –17,3% ($p < 0,05$).

Динаміка в тривалості процесів фібринолізу під впливом «Ніпруцелу» становила в першій підгрупі – 6,1% ($p > 0,1$).

Схожа картина відмічалась у всіх підгрупах хворих на АГ із церебральними ГК. Так, у другій підгрупі активність калікреїну знизилась під

впливом ніпруцелу більш ніж у 3 рази ($p < 0,001$), активність б-2-макроглобуліну і БК збільшились практично однаково у порівнянні з першою підгрупою. Дещо більш суттєвою виявилась редукція вмісту кініногену, яка сягнула на –34% у порівнянні з кризовим рівнем ($p < 0,05$); активність кінінази також зменшилась на 15,3% ($p < 0,05$) як відгук на додаткове підвищення вмісту брадикініну. Під впливом «Ніпруцелу» зменшилась сумарна протеолітична активність плазми на 45,8% від кризового рівня ($p < 0,002$). Паралельно знизилась й активність трипсину на 43,3% ($p < 0,01$). Як і у хворих I-ї підгрупи, не зафіксовано достовірних змін у показниках АЧТЧ та фібринолітична активність, як по критеріях параметричної, так і непараметричної статистики. У хворих III-ї підгрупи встановлена аналогічна тенденція. Активність калікреїну знизилась й досягла 45% від кризового рівня ($p < 0,01$); активність БК знизилась несуттєво, кініногену – на 9,7%, активність кінінази також мала тенденцію до редукції, що не досягнула статистично значущої різниці (–16,1% ($p > 0,05$)). Суттєвим було зниження протеолітичної активності (–52,5% від кризового рівня ($p < 0,01$)) та трипсину, активність якого знизилась під впливом ніпруцелу на 56,7% ($p < 0,01$). Також, як і у хворих попередньої підгрупи, практично не зменшилась фібринолітична активність плазми та активований частковий тромбопластиновий час.

У хворих із церебральними кризами із критичним ураженням брахіоцефальних артерій через добу лікування встановлена така ж динаміка, як і в попередній підгрупі, яка різнилася лише кількісними показниками. Так, активність калікреїну зменшилась значніше: на –55% ($p < 0,01$); б-2-макроглобулін збільшився на 11% ($p < 0,05$); вміст БК знизився на – 27,7% ($p < 0,05$); вміст кініногену збільшився на +24% ($p < 0,05$). Активність кінінази була найнижчою з усіх підгруп хворих із церебральними кризами, зниження її у порівнянні з кризовим рівнем сягнуло –21,6% ($p < 0,05$). Протеолітична сумарна активність плазми крові під впливом лікування ніпруцелом значно знизилась, як і в попередніх підгрупах. Редукція її активності досягла –52% ($p < 0,01$); активність трипсину також понизилась на 49,85% ($p < 0,01$). Активований частковий тромбопластиновий час, який відображає активність чинника Хагемана, та фібринолітична активність практично не відреагували на терапію.

Вплив ніпруцелу на активність компонентів системи фактора Хагемана (M±m)

Показники		Контроль	Без асиметрії ЛШК	Церебральні кризи з асиметрією ЛШК			Кардіальні кризи
		волонтери		30-50%	50-70%	>75%	ІММЛШ>160 г/м ²
Калікреїноген, ОД/л	1	378±25,7	310,1±11,3 p ₁₋₂ <0,05	254,3±11,8* p ₂₋₃ <0,05	244,8±15,1* p ₂₋₄ <0,05	226,16±15,4* p ₂₋₅ <0,05	366,7±10,5 p ₂₋₆ >0,05
	2		345,8±19,7 p ₁₋₂ >0,1	327,8±15,3 p ₂₋₃ <0,05	311,3±10,2 p ₂₋₄ >0,05	319,4±11,7 p ₂₋₅ >0,05	343,6±8,9 p ₂₋₆ >0,05
Калікреїн, ОД/л	1	14,6±3,1	36,2±2,1* p ₁₋₂ <0,005	80,4±3,51*** p ₂₋₃ <0,05	93,8±3,41** p ₂₋₄ <0,05	88,3±2,75** p ₂₋₅ <0,002	44,8±0,87 p ₂₋₆ <0,02
	2		16,7±3,3 p ₁₋₂ >0,05	27,8±2,64 p ₂₋₃ <0,05	54,53±2,84 p ₂₋₄ <0,05	39,7±3,83 p ₂₋₅ <0,01	39,4±0,83 p ₂₋₆ <0,05
Альфа-2 макроглобулін, мг/л	1	4,61±0,3	2,73±0,15** p ₁₋₂ <0,05	2,50±0,15* p ₂₋₃ >0,05	2,45±0,33* p ₂₋₄ >0,05	1,99±0,1* p ₂₋₅ <0,05	3,58±0,19* p ₂₋₆ <0,05
	2		4,22±0,12 p ₁₋₂ >0,05	4,21±0,18 p ₂₋₃ >0,05	4,12±0,08 p ₂₋₄ >0,05	2,21±0,08 p ₂₋₅ <0,05	4,44±0,17 p ₂₋₆ >0,05
Брадикінін,нг/мл	1	4,83±0,9	8,42±0,51* p ₁₋₂ <0,05	8,83±0,62* p ₂₋₃ >0,05	20,2±0,91 p ₂₋₄ <0,01	21,71±0,24 p ₂₋₅ <0,001	5,5±0,18* p ₂₋₆ >0,05
	2		12,8±0,31 p ₁₋₂ <0,005	13,54±0,41 p ₂₋₃ >0,05	17,7±0,62 p ₂₋₄ <0,05	15,82±0,49 p ₂₋₅ >0,05	9,3±0,13 p ₂₋₆ <0,05
Кініноген, г/л	1	3,58±0,21	2,32±0,08* p ₁₋₂ <0,05	2,33±0,11* p ₂₋₃ >0,05	1,45±0,08 p ₂₋₄ <0,05	1,19±0,12 p ₂₋₅ <0,01	2,58±0,10* p ₂₋₆ >0,05
	2		2,01±0,1 p ₁₋₂ >0,05	1,54±0,13 p ₂₋₃ <0,05	1,31±0,05 p ₂₋₄ <0,05	1,54±0,18 p ₂₋₅ <0,05	1,54±0,05 p ₂₋₆ <0,05
АЧТВ, сек	1	45,85±1,23	38,2±0,15 p ₁₋₂ >0,05	38,8±0,12 p ₂₋₃ >0,05	35,91±0,12 p ₂₋₄ >0,05	36,9±0,14 p ₂₋₅ >0,05	39,5±0,14 p ₂₋₆ >0,1
	2		40,7±0,54 p ₁₋₂ >0,05	44,7±0,33 p ₂₋₃ >0,05	43,74±0,25 p ₂₋₄ >0,05	42,54±0,12 p ₂₋₅ >0,05	49,3±2,32 p ₂₋₆ >0,1
Сумарна протеазна активність, КЕ/л	1	27,8±3,15	37,0±1,5* p ₁₋₂ <0,05	60,77±3,51** p ₂₋₃ <0,002	62,85±3,3** p ₂₋₄ <0,002	61,2±2,81** p ₂₋₅ <0,005	40,8±0,3* p ₂₋₆ >0,05
	2		25,4±1,01 p ₁₋₂ >0,05	27,84±0,7 p ₂₋₃ >0,05	29,9±0,96 p ₂₋₄ >0,05	29,4±0,33 p ₂₋₅ >0,05	31,7±0,7 p ₂₋₆ >0,05
Фібринолітична активність, сек	1	235,7±10,6	254,6±7,7* p ₁₋₂ >0,05	258,7±13,8 p ₂₋₃ >0,05	251,71±10,54 p ₂₋₄ >0,05	282,64±8,5 p ₂₋₅ <0,05	254,6±3,83* p ₂₋₆ >0,05
	2		229,3±8,3 p ₁₋₂ >0,05	241,4±18,3 p ₂₋₃ >0,05	65,42±16,8 p ₂₋₄ >0,05	255,7±5,3 p ₂₋₅ >0,05	292,0±4,33 p ₂₋₆ >0,1
Трипсин, мкмоль/хв·мл	1	2,25±0,09	3,16±0,03* p ₁₋₂ <0,05	4,92±0,18 p ₂₋₃ <0,05	5,89±0,19 p ₂₋₄ <0,01	6,24±0,19 p ₂₋₅ <0,05	7,59±0,27** p ₂₋₆ <0,005
	2		2,28±0,04 p ₁₋₂ >0,05	2,79±0,15 p ₂₋₃ >0,05	2,55±0,11 p ₂₋₄ >0,05	3,33±0,12 p ₂₋₅ <0,05	3,33±0,14 p ₂₋₆ <0,01

Примітка: 1 – до лікування, 2 – після лікування, достовірність у порівнянні з вихідними даними: * – p<0,05; ** – p <0,01; *** – p <0,001.

Резюмуючи результати дослідження динаміки активності системи чинника Хагемана в крові хворих із церебральними ГК на тлі асиметрії кровообігу по контрлатеральним БЦА, слід відмітити, що у всіх хворих відмічається активація ККС. Ця активація була менш виражена у хворих із незначною асиметрією кровообігу. Установлено, що активність системи чинника

Хагемана зростає по мірі посилення тяжкості порушення кровообігу по екстракраніальних артеріях. Високий рівень активності системи чинника Хагемана, що був установлений у хворих на АГ зі стенотично-оклюзійним ураженням брахіоцефальних артерій під час церебральних кризів пояснюється, можливо, залученням у процеси кініногенезу всіх факторів активації, у

тому числі й протеолітичних ферментів. Враховуючи дані про те, що кініни прискорюють мозковий кровообіг, підвищують проникність судинної стінки [12], що може сприяти виходу білку із судинного русла та підвищенню гідростатичного тиску, а також, беручи до уваги результати експериментальних робіт, у яких переконливо показано, що пусковим механізмом розвитку гіпертензивної енцефалопатії є прискорення мозкового кровообігу з розвитком набряку-набрякання мозку, можна припустити, що активація всіх ланок системи чинника Хагемана у крові при церебральних ГК є вторинним фактором патогенезу [1]. Добове лікування «Ніпруцелом» значно зменшило активацію кініноутворення. Однак досить високу активність БК після лікування ніпруцелом можна пояснити недостатньою його інактивацією кініназою, активність якої наростала значно нижчими темпами.

Під впливом добової терапії «Ніпруцелом» у хворих із кардіальними ГК установлена значно менша динаміка зниження активності системи чинника Хагемана. Так, активність калікреїногену знизилась всього на 6,3%; калікреїногену – збільшилась на 12,1%, активність б-2-макроглобуліну збільшилась на 24% ($p < 0,05$), вміст БК значно зріс і склав +69% від кризового рівня, а концентрація кініногену – зменшилась на –42,3%. Активність кінінази–I зменшилась на 28,7% ($p < 0,05$). Активність трипсину значно зменшилась й становила 43,9% від кризового рівня, що перевищувало однойменний показник у хворих із церебральними ГК ($p < 0,05$). Сумарна протеолітична активність зменшилась під впливом препарату на 22,3% ($p < 0,05$), що не відрізняло її від аналогічного показника при церебральних кризах після лікування ніпруцелом.

Наведені дані дають змогу вважати, що при кардіальних ГК активація деяких гуморальних компонентів системи чинника Хагемана адекватна такій при церебральних ГК без суттєвої асиметрії ЛШК по БЦА. При кардіальних ГК її активація значно нижча. У динаміці добового лікування, на відміну від хворих із церебральними кризами, установлена активація кініноутворення. Ця активація підтримує додатковий гідроліз кініногену, що веде до збільшення вмісту БК на тлі додаткової пригніченості його деградації.

Як відомо, активація брадикінінотворення притаманна підвищенню вмісту оксиду азоту, до якої веде призначення його екзогенного донору – натрію нітропрусиду. «Ніпруцел» суттєво змен-

шував протеолітичну активність крові та активність трипсину. Раніше було встановлено, що активація брадикініну у хворих із декомпенсацією кровообігу є компенсаторним процесом і прискорює відновлення насосної функції міокарда, редукції загального периферійного опору резистивних судин, що й впливає на покращання стану хворих, які одержували кінінопозитивні препарати [13].

У результаті проведених досліджень установлено, що у хворих на АГ на висоті клінічних проявів церебрального ГК під впливом трансмукозного добового введення натрію нітропрусиду відмічається суттєве зниження активності деяких гуморальних компонентів системи чинника Хагемана (попередників): калікреїногену, кініногену, калікреїну на тлі підвищеного вмісту брадикініну. Активація деяких гуморальних компонентів системи чинника Хагемана системи крові (зокрема, протеолізу) є вторинним фактором патогенезу гіпертензивного церебрального кризу.

При кардіальних кризах у динаміці добового лікування «Ніпруцелом», на відміну від хворих із церебральними кризами, установлена активація кініноутворення. «Ніпруцел» достовірно знижує протеолітичну активність плазми крові при обох видах гіпертонічних кризів. Активація ККС нирок не залежить від типу кризу та ступеня порушення мозкової гемодинаміки. На ступінь її активності впливає лише стаж АГ. Калікреїнокінінова система нирок відносно автономна й не бере участі в розвитку гіпертензивних кризів.

При вивченні впливу «Ніпруцелу» на агрегацію тромбоцитів при гіпертензивних неускладнених кризах отримані дані, що репрезентовані в таблиці 2.

Установлено, що при неускладнених гіпертензивних кризах ступінь погіршення кровотоку по екстрацеребральних артеріях не впливає на процеси агрегації тромбоцитів. Під впливом добового лікування «Ніпруцелом» відмічалось зниження ступеня агрегації тромбоцитів ($p < 0,05$). Час досягнення максимальної агрегації збільшився лише при кардіальних ГК. Вміст фібриногену зменшився у всіх групах хворих ($p < 0,05$). При розвитку гіпертензивних кризів установлена лише тенденція до зниження розчинного фібрину. Отримані результати свідчать про те, що ніпруцел зменшує агрегацію тромбоцитів на тлі зниження вмісту фібриногену у хворих із церебральними та кардіальними ГК. При кардіальних кризах «Ніпруцел» достовірно збільшував час досягнення максимальної агрегації, що свідчить про дезагрегаційну дію лі-

карської форми натрію нітропрусиду, що досліджувалась. На основі цих даних можна рекомендувати застосування ніпруцелу у хворих на

АГ при розвитку кардіальних і церебральних ГК із метою поліпшення реологічних властивостей крові.

Таблиця 2

Динаміка показників тромбоцитарного гемостазу під впливом «Ніпруцелу»

Показник	Церебральні кризи			Кардіальні кризи
	0-30%	30-50%	50-71%	ІММЛШ >160г/м ²
	1	2	3	4
Ступінь агрегації тромбоцитів, %	<u>77,21±0,88</u> 59,11±0,36 -33,45% p<0,05	<u>78,5±1,0</u> 63,5±0,7 -19,1% p<0,05	<u>79,3±1,02</u> 62,89±1,1 -21,7% p<0,05	<u>85,5±2,7</u> 68,4±2,1 -20% p<0,05
Час досягнення максимуму агрегації, хв.	<u>6,98±0,11</u> 7,12±0,13 +2%	<u>6,88±0,17</u> 7,29±0,24 +6%	<u>6,54±0,08</u> 7,18±0,1 +9,8%	<u>5,55±0,09*</u> 6,23±0,12 +12,25%
Гематокрит, %	<u>51,16±0,44</u> 50,22±0,34	<u>51,84±0,67</u> 51,11±0,59	<u>50,79±0,92</u> 50,84±0,61	<u>47,0±0,33</u> 50,82±0,65
Фібриноген, г/л	<u>4,2±0,2</u> 3,5±0,1 -16,6% p<0,05	<u>4,22±0,2</u> 3,24±0,2 -23,3% p<0,05	<u>4,26±0,3</u> 3,06±0,15 28,2% p<0,05	<u>4,33±0,07</u> 3,88±0,06 -10% p<0,05
Розчинний фібрин, мг/л	<u>81,7±1,3</u> 72,2±1,5 -12,6% p<0,05	<u>82,5±2,4</u> 73,8±1,7 -10,6%	<u>83,9±1,2</u> 72,4±1,5 -13,7%	<u>92,8±2,3</u> 82,7±1,4 -10,9%

Примітки: у чисельнику – вихідні дані, у знаменнику – через добу терапії (p – у порівнянні з вихідними даними).

ВИСНОВКИ

1. При неускладнених церебральних гіпертензивних кризах відмічається калікреїніндукована активація системи чинника Хагемана.

2. Активність системи чинника Хагемана зростає по мірі посилення тяжкості порушення кровообігу по екстракраніальних артеріях.

3. При неускладнених кардіальних гіпертензивних кризах системи чинника Хагемана адекватна такій самій при церебральних гіпертензивних кризах без суттєвого порушення кровообігу по екстракраніальних артеріях.

4. При неускладнених кардіальних гіпертензивних кризах добуве лікування аплікаційною лікарською формою нітропрусиду натрію значно зменшує сумарну активацію системи чинника Хагемана в більшій мірі, за рахунок зниження активності кінінової системи крові.

5. При неускладнених кардіальних гіпертензивних кризах її активація значно нижча, ніж при церебральних кризах.

6. При неускладнених кардіальних гіпертензивних кризах добуве лікування аплікаційною лікарською формою нітропрусиду натрію, на

відміну від хворих із церебральними кризами, приводить до активації системи чинника Хагемана за рахунок активації процесів кініногенезу, що веде до збільшення вмісту брадикініну на тлі пригнічення його деградації.

7. Нітропрусид натрію при добовому аплікаційному застосуванні у формі букальних плівок суттєво знижує протеолітичну активність крові в рівній мірі при церебральних і кардіальних гіпертензивних кризах.

8. Калікреїн-кінінова система нирок відносно автономна й не бере прямої участі в розвитку гіпертензивних кризів.

9. При неускладнених церебральних і кардіальних гіпертензивних кризах відмічається підвищення агрегатоутворення тромбоцитів і вмісту фібриногену, які не залежать від посилення тяжкості порушення кровообігу по екстракраніальних артеріях.

10. При неускладнених церебральних і кардіальних кризах добува терапія букальною лікарською формою нітропрусиду натрію суттєво зменшує агрегації тромбоцитів вміст фібриногену.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Артериальная гипертония и церебральный инсульт / Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Яхно Н.Н., Парфенов В.А. – М.: Реафарм, 2001. – 191с.
2. Визир В.А. Гемодинамические и метаболические аспекты фармакодинамики натрия нитропрусида при аппликационном буккальном применении у больных с артериальной гипертензией, ассоциированной с атеросклерозом брахиоцефальных артерий / В.А. Визир, И.Л. Кечин // Запорожский медицинский журнал. – 2004. – № 5. – С. 70-74.
3. Крашутский В.В. Изучение гуморальных механизмов действия био-и фармакологических препаратов в регуляции ингибиторных систем крови, свёртывания, фибринолиза и кининогенеза: Методические рекомендации / В.В. Крашутский, Х.Х. Бабаниязов. – М., 1987. – 47с.
4. Нартикова В.Ф. Унифицированный метод определения альфа-1-антитрипсина и альфа-1-макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека / В.Ф. Нартикова, Т.С. Пасхина // Вопросы мед. химии. – 1979. – № 4. – С. 494-496.
5. Пасхина Т.С. Определение компонентов кининовой системы в плазме крови: Методические рекомендации. – М., 1987. – 21с.
6. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К.: Віпол, 2004. – 86 с.
7. Extreme elevation of the blood pressure (hypertensive crisis): recommendations for its clinical-therapeutic boarding / Mendoza-González C., Rosas M., Lomelín Estrada C. [et al.] // Arch. Cardiol Mex. – 2001. – Vol. 78, Suppl 2:S2.-P.74-81.
8. Insights into the redox control of blood coagulation: role of vascular NADPH oxidase-derived reactive oxygen species in the thrombogenic cycle / O. Herkert, T. Djordjevic, R.S. BelAiba [et al.] // Antioxid .Redox. Signal. – 2004. – Vol. 6, N 4. – P. 765-776.
9. Gavras I. Hypertension, vasoactive peptides and coagulation factors I. Gavras, H. Gavras // J. Hypertens. – 2004. – Vol. 22, N 6. – P. 1091-1092.
10. Li J.M. Endothelial cell superoxide generation: regulation and relevance for cardiovascular pathophysiology / J.M. Li, A.M. Shah // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2004. – Vol. 287, N5. – P. 1014-1030.
11. Lind L. Endothelium-dependent vasodilatation in hypertension: a review / L. Lind, S.O. Granstam, J. Milgard // Blood Pressure. – 2000. – Vol. 9, N 3. – P. 4-15.
12. Platelets promote coagulation factor XII-mediated proteolytic cascade systems in plasma / J. Johne, C. Blume, P.M. Benz [et al.] // Biol. Chem. – 2006. – Vol. 387, N 2. – P. 173-178.
13. Shariat-Madar Z. Assembly and activation of the plasma kallikrein-kinin system: a new interpretation / Z. Shariat-Madar, F. Mahdi, A.H. Schmaier // Int. Immunopharmacol. – 2002. – Vol. 2, N 13-14. – P. 1841-1849.
14. Varon J. Treatment of acute severe hypertension: current and newer agents // Drugs. – 2008. – Vol. 68, N 3. – P. 283-297.

