



І.Л. Кечін, В.А. Візір, В.В. Гладишев, В.В. Нагорний

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

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, нітропрусид натрію, лікарські плівки, трансбукальний шлях введення.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, нитропруссид натрия, лекарственные пленки, трансбукальный путь введения.

**Key words:** an arterial hypertension, Sodium nitroprussidum, medicinal Membranulas, transbukalis a way of introduction.

Виявлено, що застосування плівок букальних з натрію нітропрусидом (Ніпруцел) зменшує агрегацію тромбоцитів на тлі зниження вмісту фібриногену у хворих з церебральними та кардіальними гіпертонічними кризами. При кардіальних кризах Ніпруцел достовірно збільшував час досягнення максимальної агрегації, що свідчить про дезагрегаційну дію лікарської форми натрію нітропрусида, що досліджувалась. Її використання доцільне й перспективне у хворих на артеріальну гіпертензію при розвитку кардіальних і церебральних гіпертонічних кризів з метою поліпшення реологічних властивостей крові.

Выявлено, что применение пленок букальных с натрия нитропруссидом (Нипруцел) уменьшает агрегацию тромбоцитов на фоне снижения содержания фибриногена у больных с церебральными и кардиальными гипертоническими кризами. При кардиальных кризах Нипруцел достоверно увеличивал время достижения максимальной агрегации, что свидетельствует о дезагрегационном эффекте исследованной лекарственной формы натрия нитропрусида. Ее использование целесообразно и перспективно у больных артериальной гипертензией при развитии кардиальных и церебральных гипертонических кризов с целью улучшения реологических свойств крови.

It is taped, that application of Membranulas bukalis with Natrium nitroprussicum (Niprucel) reduces aggregation of thrombocytes on a background of depression of the maintenance of a fibrinogen at patients with cerebral and cardial hypertonic crises. At cardial crises Niprucel authentically enlarged time of achievement of the maximal aggregation that testifies about dezagregation effect of the investigated medicinal form of Natrium nitroprussicum. Its use is expedient and is perspective at sick of an arterial hypertension at development of cardial and cerebral hypertonic crises with the purpose of improvement of rheologic properties of a blood.

У всьому світі нараховується приблизно 1 мільярд хворих на артеріальну гіпертензію й 7,1 мільйони хворих щорічно помирають від її ускладнень [1]. 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. Літературні дані свідчать про важливу роль порушень у контактній системі фактора Хагемана в генезі ускладнень АГ [2]. Установлено, що ЕД прискорює розвиток атеросклерозу за рахунок посилення тромбогенного потенціалу крові, що поєднується з інтенсифікацією процесу пероксидації ліпідів [3].

Для лікування гіпертензивних кризів, що ускладнились церебральними або кардіальними порушеннями, рекомендовано використовувати нітропрусид натрію, котрий вводять в/в з контрольованою швидкістю за допомогою інфузоматів з моніторингом артеріального тиску. При неускладнених гіпертензивних кризах рекомендовано застосовувати каптопрес, клонідін та ніфедипін сублінгвально або per os [4]. Однак, для сублінгвального застосування ці препарати не призначені виробником, а при прийомі їх усередину можна очікувати непрогнозованої гіпотензивної реакції, яка може погіршувати перфузію життєво важливих органів-мішеней [5].

Нами запропоновано застосування аплікаційної лікарської форми нітропрусида у вигляді полімерних плівок для трансбукального застосування (ніпруцел), що надає змогу хворому самостійно контролювати рівень артеріального тиску

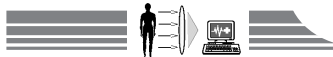
шляхом керування швидкістю розсмоктування препарату або взагалі припинити його дію при необхідності.

Встановлено, що ніпруцел при 6-кратному прийомі упродовж 24 годин помірно знижує систолічний та діастолічний АТ. Ніпруцел у вигляді букальних полімерних плівок 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 з більш значним ступенем порушення кровообігу. Ніпруцел поліпшує внутрішньосерцеві показники гемодинаміки за рахунок зниження після- та перенавантаження. 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 нітропрусида має низьку токсичність і не спричиняє побічної дії.[6].

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ:** вивчення впливу нітропрусида натрію у букальній лікарській формі на персистенцію нейрогуморальних маркерів дисфункції ендотелію та функційної активності тромбоцитів у хворих на АГ з неускладненими гіпертензивними церебральними й кардіальними кризами.

### ПАЦІЄНТИ Й МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для з'ясування зв'язку порушень у контактній нейрогуморальній системі чинника Хагемана з розвитком



неускладнених гіпертензивних ГК усього досліджено 164 хворі на АГ II стадії й високої категорії ризику; з них 90 хворих з церебральними ГК, які маніфестували рапто-вим підвищенням артеріального тиску з загостренням загально мозкової симптоматики без явищ вогнищового неврологічного дефіциту: (42 жінки й 40 чоловіків), середній вік у групі  $58,7 \pm 5,2$  років, 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 з кардіальним ГК, що проявлялися загостренням синдрому діастолічної серцевої недостатності на тлі гіпертензивного серця; АТ сер.  $139,8 \pm 5,31$  та ІММЛШ понад 160г/л. Середній вік  $59,7 \pm 4,35$  років. Групу порівнювання склали 44 хворих на АГ у безкризовому стані (22 чоловіки й 22 жінки) з ГЛШ (ІММЛШ=140-160г/м<sup>2</sup>) АТсер.  $122,84 \pm 15,04$  мм рт. ст.

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

З метою вивчення взаємозв'язків калікреїн-кінінової, згортаючої та фібринолітичної систем було використано експрес-метод дослідження гуморальних механізмів дії лікарських препаратів, в основі яких лежить одночасне визначення *in vitro* показників інгібіторної, згортаючої, 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 потенціалів крові у динаміці лікування [7].

Компоненти кінінової системи у плазмі досліджені за методикою Т.С. Пасхіної [8], активність б<sub>2</sub>-макроглобуліну методом В.Ф. Нартикової [9].

Функціональна активність тромбоцитів оцінювалася стандартним способом, з використанням у якості індуктора агрегації АДФ. Вміст фібриногену й розчиненого фібрину у плазмі крові визначали фотоколориметричним та протеїнсульфатним методами [10].

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

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

Дослідження проводили у кризових умовах й через 24 години після аплікації на слизову щочки плівки ніпруцелу на тлі базової терапії еднітом у дозі 20мг на добу. Добова доза ніпруцелу складала 30 мг через рівні проміжки часу.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

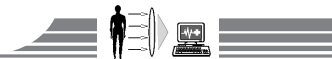
Результати дослідження подані в таблиці №1.

Таблиця 1

Вплив ніпруцелу на активність компонентів системи фактора Хагемана

Показники		Контроль	Церебральні кризи з асиметрією ЛШК			Кардіальні кризи	
		Волонтери	Без асиметрії ЛШК	30-50%			ІММЛШ > 160 г/м <sup>2</sup>
		1	2	3	4	5	6
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 $p_{2-6} < 0,05$

© І.Л. Кечін, В.А. Візір, В.В. Гладишев, В.В. Нагорний, 2009



Кініназа I, нмоль/хв·мл	1	310,5±11,8	220,6±10,2 p <sub>1-2</sub> <0,05	258,11±12,3 p <sub>2-3</sub> >0,05	175,42±8,18 p <sub>2-4</sub> <0,05	154,31±6,62 p <sub>2-5</sub> <0,05	263,7±2,53* p <sub>2-6</sub> <0,05
	2		182,6±11,7 p <sub>1-2</sub> >0,05	218,72±10,5 p <sub>2-3</sub> >0,05	147,3±6,66 p <sub>2-4</sub> <0,05	121,0±8,71 p <sub>2-5</sub> <0,05	188,0±3,18 p <sub>2-6</sub> >0,05
АЧТВ, сек	1	45,85±1,23	38,2±0,15 p <sub>1-2</sub> >0,05	38,8±0,12 p <sub>2-3</sub> >0,05	35,91±0,12 p <sub>2-4</sub> >0,05	36,9±0,14 p <sub>2-5</sub> >0,05	39,5±0,14 p <sub>2-6</sub> >0,1
	2		40,7±0,54 p <sub>1-2</sub> >0,05	44,7±0,33 p <sub>2-3</sub> >0,05	43,74±0,25 p <sub>2-4</sub> >0,05	42,54±0,12 p <sub>2-5</sub> >0,05	49,3±2,32 p <sub>2-6</sub> >0,1
Сумарна протеазна активність, КЕ/л	1	27,8±3,15	37,0±1,5* p <sub>1-2</sub> <0,05	60,77±3,51** p <sub>2-3</sub> <0,002	62,85±3,3** p <sub>2-4</sub> <0,002	61,2±2,81** p <sub>2-5</sub> <0,005	40,8±0,3* p <sub>2-6</sub> >0,05
	2		25,4±1,01 p <sub>1-2</sub> >0,05	27,84±0,7 p <sub>2-3</sub> >0,05	29,9±0,96 p <sub>2-4</sub> >0,05	29,4±0,33 p <sub>2-5</sub> >0,05	31,7±0,7 p <sub>2-6</sub> >0,05
Фібринолітична активність, сек	1	235,7±10,6	254,6±7,7* p <sub>1-2</sub> >0,05	258,7±13,8 p <sub>2-3</sub> >0,05	251,71±10,54 p <sub>2-4</sub> >0,05	282,64±8,5 p <sub>2-5</sub> <0,05	254,6±3,83* p <sub>2-6</sub> >0,05
	2		229,3±8,3 p <sub>1-2</sub> >0,05	241,4±18,3 p <sub>2-3</sub> >0,05	65,42±16,8 p <sub>2-4</sub> >0,05	255,7±5,3 p <sub>2-5</sub> >0,05	292,0±4,33 p <sub>2-6</sub> >0,1
Трипсин, мкмоль/хв·мл	1	2,25±0,09	3,16±0,03* p <sub>1-2</sub> <0,05	4,92±0,18 p <sub>2-3</sub> <0,05	5,89±0,19 p <sub>2-4</sub> <0,01	6,24±0,19 p <sub>2-5</sub> <0,05	7,59±0,27** p <sub>2-6</sub> <0,005
	2		2,28±0,04 p <sub>1-2</sub> >0,05	2,79±0,15 p <sub>2-3</sub> >0,05	2,55±0,11 p <sub>2-4</sub> >0,05	3,33±0,12 p <sub>2-5</sub> <0,05	3,33±0,14 p <sub>2-6</sub> <0,01

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

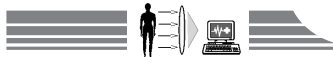
Під впливом ніпруцелу активність системи чинника Хагемана зменшилася практично за всіма показниками у всіх хворих. Так, наприклад, у першій підгрупі без асиметрії ЛШК активність калікреїну зменшилась більш, ніж у 2 рази – 46,2% (p<0,01), б-2-макроглобуліну збільшилась на +154% (p<0,01). Однак, на відміну 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 у тривалості процесів фібринолізу під впливом ніпруцелу складала у першій підгрупі – 6,1% (p>0,1).

Схожа картина відзначалась у всіх підгрупах хворих на АГ з 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 суттєвим 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 і 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 встановлено аналогічну тенденцію. 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 значимої різниці (–16,1% (p>0,05). Суттєвою 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 з церебральними кризами з критичним ураженням брахіоцефальних артерій через добу лікування встановлено така ж динаміку, як і у попередній підгрупі, яка різнилася лише кількісними показниками. Так, активність калікреїну значно зменшилась: 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 з церебральними кризами, зниження її в порівнянні з кризовим рівнем сягнуло –21,6% (p<0,05). Протеолітична сумарна активність плазми крові під впливом лікування ніпруцелом значно знизилась, як і у 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.

Резюмуючи результати дослідження динаміки активності системи чинника Хагемана у крові хворих з церебральними ГК на тлі асиметрії кровообігу по контрлатеральним БЦА слід відзначити, що у всіх хворих відмічається активація ККС. Ця активація була менш вираженою у хворих з незначною асиметрією кровообігу. Встановлено, що активність



системи чинника Хагемана зростає в міру 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, в тому числі й протеолітичних ферментів. Враховуючи дані про те, що кініни прискорюють мозковий кровообіг, підвищують проникливість судинної стінки [11], що може сприяти виходу білка з судинного русла та підвищенню гідростатичного тиску, а також, беручи до уваги результати експериментальних робіт, в яких переконливо показано, що пусковим механізмом розвитку гіпертензивної енцефалопатії є прискорення мозкового кровообігу з розвитком набряку мозку, можна припустити, що активація усіх ланок системи чинника Хагемана у крові при церебральних ГК є вторинним фактором патогенезу [12]. 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 з 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 і становила 43,9% від кризового рівня, що перевищувало тотожний показник у хворих з 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 таковій при церебральних ГК без суттєвої асиметрії ЛШК по БЦА. При кардіальних ГК її активація значно нижча. У динаміці добового лікування, на відміну від хворих з церебральними кризами, встановлено активацію кініноутворення. Ця активація підтримує додатковий гідроліз кініногену, що веде до збільшення вмісту БК на тлі додаткової пригніченості його деградації.

Як відомо, активація брадикініноутворення притаманна підвищенню вмісту оксиду азоту, до якої веде призначення його екзогенного донора – ніпруцелу. Ніпруцел суттєво зменшував протеолітичну активність крові та активність трипсину. Раніше було встановлено, що активація брадикініну у хворих з 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 ніпруцелу 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 з церебральними кризами, встановлено активацію 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. Калікреїн-кінінова система нирок відносно автономна й не бере участі у розвитку гіпертензивних кризів.

При вивченні впливу ніпруцелу на агрегацію тромбоцитів при гіпертензивних неускладнених кризах отримані дані, репрезентовані у таблиці №2.

Таблиця 2

Динаміка показників тромбоцитарного гемостазу під впливом ніпруцелу

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



Фібриноген, г/л	$4.2 \pm 0.2$ $3.5 \pm 0.1$ -16,6% $p < 0,05$	$4.22 \pm 0.2$ $3.24 \pm 0.2$ -23,3% $p < 0,05$	$4.26 \pm 0.3$ $3.06 \pm 0.15$ 28,2% $p < 0,05$	$4.33 \pm 0.07$ $3.88 \pm 0.06$ -10,% $p < 0,05$
Розчинний фібрин, мг/л	$81.7 \pm 1.3$ $72.2 \pm 1.5$ -12,6% $p < 0,05$	$82.5 \pm 2.4$ $73.8 \pm 1.7$ -10,6%	$83.9 \pm 1.2$ $72.4 \pm 1.5$ -13,7%	$92.8 \pm 2.3$ $82.7 \pm 1.4$ -10,9%

Примітка: у чисельнику – вихідні дані, у знаменнику – через добу терапії (р – в порівнянні з вихідними даними).

Встановлено, що у всіх хворих з церебральними ГК, під впливом добового лікування ніпруцелом, відзначалось зниження ступеня агрегації тромбоцитів ( $p < 0,05$ ). Час досягнення максимальної агрегації збільшився лише при кардіальних ГК. Вміст фібриногену зменшився у всіх групах хворих ( $p < 0,05$ ). У хворих на АГ, при розвитку ГК, було виявлено лише тенденцію до зниження розчинного фібрину.

### ВИСНОВКИ

1. Виявлено, що застосування плівок букальних з натрію нітропрусидом (Ніпруцел) зменшує агрегацію тромбоцитів на тлі зниження вмісту фібриногену у хворих з церебральними та кардіальними гіпертонічними кризами. При кардіальних кризах Ніпруцел достовірно збільшував час досягнення максимальної агрегації, що свідчить про дезагрегаційну дію лікарської форми натрію нітропрусиду, що досліджувалась.

2. Використання плівок букальних з натрію нітропрусидом (Ніпруцел) доцільне й перспективне у хворих на артеріальну гіпертензію при розвитку кардіальних і церебральних гіпертонічних кризів з метою поліпшення реологічних властивостей крові.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Varon J. Treatment of acute severe hypertension: current and newer agents. / J. Varon // Drugs. 2008; Vol. 68, № 3 – P.283-297.
2. 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, № 4. – P. 765-776.
3. Gavras I. Hypertension, vasoactive peptides and coagulation factors / I. Gavras, H. Gavras // J. Hypertens. – 2004. – Vol. 22, № 6. – P. 1091-1092.

### Відомості про авторів:

- Кечин Ігор Леонідович, канд.мед.наук., доцент кафедри внутрішніх хвороб-1 Запорізького державного медичного університету.
- Візір Вадим Анатолійович, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб-2 Запорізького державного медичного університету.
- Гладишев Віталій Валентинович, д. фарм. н., професор, завідувач кафедри кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.
- Нагорний Володимир Володимирович, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.
- Адреса для листування: 69000, м. Запоріжжя, пр. Леніна, 133–90.  
e-mail: Ketchin@express.net.ua  
тел. моб. 80676110033 Кечин І.І.