

Поступила 22 января 1958 г.

О РЕЗУЛЬТАТАХ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПАРИНА У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Асп. А. Г. Пономарева

Из кафедры факультетской терапии (зав. — проф. А. И. Гефтер)
Горьковского медицинского института

В комплексной терапии больных с нарушениями венозного кровообращения все более широко применяются антикоагулянты. Растет количество антикоагулянтов с различным механизмом и скоростью действия, в связи с чем выбор антикоагулянта может иметь существенное значение.

Ряд авторов наиболее эффективным антикоагулянтом считает гепарин, так как он более физиологичен, обладает многосторонним действием и редко вызывает геморрагические осложнения.

Весслер при изучении внутрисосудистого свертывания на изолированном участке вены у собаки нашел, что гепарин вызывает расплавление тромба и что антикоагулянтное действие гепарина больше, чем дикумарола.

Мультон и соавторы обнаружили, что гепарин уменьшает слипание тромбоцитов и понижает вязкость крови.

Важное значение имело открытие Грехема, установившего, что гепарин вызывает трансформацию крупнодисперсных β -липопротеинов, имеющих определенное значение в патогенезе атеросклероза (Гофман). Измельчение молекул β -липопротеинов ведет к уменьшению их содержания в крови, что может оказывать благоприятное влияние на обратное развитие атеросклероза.

По вопросу о применении гепарина при инфаркте миокарда имеется довольно обширная литература, преимущественно зарубежная.

Многие авторы отмечают значительное уменьшение процента летальности и тромбозомболических осложнений у больных инфарктом миокарда при применении гепарина и других антикоагулянтов, по сравнению с контрольной группой, не получавшей антикоагулянтов.

Литературные данные об эффективности гепарина у больных грудной жабой носят несколько противоречивый характер, в связи с чем необходимо дальнейшее изучение этого вопроса.

Цель данной работы заключалась в изучении лечебного действия гепарина у больных с различными формами недостаточности коронарного кровообращения.

Для объективного анализа характера действия препарата мы изучали его влияние на болевой синдром, процессы свертывания (протромбиновое время и время свертывания крови), липопротеиновый состав крови, а также на некоторые функции сердца при помощи ЭКГ и БКГ.

Всего гепарин был применен у 75 больных коронарной недостаточностью. При этом у 45 больных проанализирован эффект однократного внутривенного введения 100 мг гепарина, и у 30 проведен курс лечения в течение 10—14 дней, который состоял в применении гепарина по 60—100 мг 2—3 раза в сутки при чередовании внутривенных введений с подкожными инъекциями. При однократном введении гепарина время свертывания исследовалось через 3 часа, 6—7,5 часа, а в некоторых случаях и через 10' после его введения. Протромбиновое время и липопротеины определялись до и через 2—3 часа после применения гепарина,

а ЭКГ и БКГ, кроме исходных, регистрировались через 8—10', 3 часа и у 3 больных через 24 часа после приема гепарина.

При курсовом лечении гепарином время свертываемости крови и протромбиновое время определялись через день, а ЭКГ, БКГ и липопротеины крови исследовались до и после окончания лечения.

Клиническая характеристика больных была следующей: среди 75 больных женщин 24, мужчин 51.

Состав больных по возрасту: моложе 40 лет — 2 человека, большинство больных в возрасте от 50 до 60 лет. С ангионевротической формой стенокардии было 4. Коронароатеросклеротическая стенокардия наблюдалась у 65. Эти больные по степени тяжести были нами разделены на 3 группы: с тяжелой формой стенокардии было 14, причем 12 из них ранее перенесли инфаркт миокарда, а 3 по 2 инфаркта. Только двое из данной группы были без инфаркта в анамнезе, но коронарная недостаточность имела у них тяжелое течение, более 5 лет. Больных стенокардией средней тяжести было 40, и относительно легко она протекала у 5. У 15 диагностировано предынфарктное состояние. Больных инфарктом миокарда было 6. У 13 ангинозные приступы протекали на фоне гипертонической болезни. 13 больных имели, наряду с коронарной недостаточностью, выраженные симптомы облитерирующего эндартериита. У 12 длительность стенокардии не превышала 1 года. Остальные страдали грудной жабой много лет.

Границы сердца у большинства оказались увеличенными, чаще влево.

У 49 обнаружены приглушенные тоны сердца, у 23 — глухие, и у 1 — звучные. У 8 выслушивался систолический шум на верхушке.

У 17 больных выявлены зоны гипералгезии в предсердной области. Нарушение ритма в виде экстрасистол отмечено у 4.

Для изучения влияния гепарина на коагуляцию крови нами была применена упрощенная методика определения времени свертываемости крови по Базарону (при норме 6—8').

Наблюдения показали, что гепарин обладает очень активным антикоагулирующим действием. Так, после однократного внутривенного введения больным коронарной недостаточностью 100 мг гепарина уже через 10 мин мы наблюдали замедление времени свертываемости до 40—65 мин и более. При повторных исследованиях через 1—3 часа после введения гепарина время свертываемости оставалось таким же, как и через 10 мин. Укорочение времени свертываемости наступало через 5—6 часов и через 7—7,5 часа возвращалось к исходным цифрам.

При подкожном или внутримышечном введении больным такой же дозы гепарина время свертываемости начинало удлиняться через 30' примерно вдвое, по сравнению с нормой, а максимум противосвертывающего действия гепарина наступал через 1,5—3 часа. Нужно сказать, что замедление времени свертываемости было выражено менее (максимально — до 25—35'), но пониженная свертываемость удерживалась более длительное время, чем при внутривенном введении. Поэтому при курсовом лечении гепарином больных грудной жабой, назначая его в дозах по 60—100 мг 2—3 раза в сутки и чередуя внутривенные введения с подкожными, нам удавалось постоянно поддерживать понижение свертываемости крови в 2—3 раза, по сравнению с нормой.

По данным Х. Энгельберга, гепарин активно тормозит образование тромбоза, когда время свертываемости крови удваивается. В литературе имеются данные о том, что быстрая отмена антикоагулянтов, в частности, гепарина, может вызывать ускорение свертываемости крови. Нами отмечено укорочение времени свертываемости крови, по сравнению с исходным, у 4 больных после однократного введения гепарина. При курсовом же лечении указанными выше дозировками мы не наблюдали повышения свертываемости крови.

Влияние гепарина на протромбин крови еще не достаточно изучено.

В связи с этим мы интересовались влиянием гепарина на протромбиновую активность.

Исследования протромбинового времени проводились нами микрометодом с применением тромбопластина, получаемого из Ленинградского института переливания крови.

Наши наблюдения за уровнем протромбина крови у 16 больных при однократном внутривенном введении 100 мг гепарина показывают, что он не вызывает закономерного снижения уровня протромбина. Однако, у 5 больных все же отмечено снижение концентрации протромбина на 50% от исходного, а у остальных понижение было или незначительным, или уровень протромбина не менялся.

Динамические исследования протромбинового индекса у 30 больных, лечившихся гепарином, так же показывают, что значительного снижения протромбинового индекса гепарин не вызывает. Лишь у 9 получено уменьшение протромбинового индекса на 30—50%, у 11 он снижался не более чем на 15—20%, а у остальных не менялся.

Из анализа полученных данных видно, что гепарин в одной и той же дозировке по-разному влияет на уровень протромбина крови у различных больных, не вызывая закономерного и критического его снижения, тогда как у всех больных дает почти одинаковое значительное замедление времени свертываемости крови.

Мы согласны с мнением Х. Энгельберга, что применение гепарина не требует частого определения протромбинового времени, как это считали раньше, а достаточно исследование его через день и даже реже. Вопрос о влиянии гепарина на протромбин крови требует дальнейшего изучения на более обширном материале.

В связи с многочисленными литературными данными о способности гепарина уменьшать размеры β -липопротеиновых частиц, нами были проведены электрофоретические исследования липопротеинов у 35 больных коронарной недостаточностью при однократном и частично — при курсовом лечении гепарином. Полученные данные подтверждают литературные сведения. Мы, действительно, почти у всех больных наблюдали значительное (на 10—30%) снижение содержания β -липопротеинов в сыворотке крови через 1,5—3 часа после введения 60—100 мг гепарина и одновременное увеличение α -липопротеинов.

Нужно отметить, что при внутривенном введении уменьшение уровня β -липопротеинов было более выражено, чем при подкожном. Важное значение имеет тот факт, что наиболее пониженное содержание β -липопротеинов отмечено у тех больных, у которых до гепарина уровень их был более высоким. Это относится, главным образом, к больным с предынфарктным состоянием и подчеркивает особую значимость применения гепарина с профилактической целью — для предупреждения развития инфаркта миокарда.

Однако, следует сказать, что эффект гепарина на липопротеиновый состав крови непродолжителен. При однократном введении гепарина он прекращается через сутки, а при курсовом лечении чаще продолжается несколько суток.

Выше мы уже отмечали, что ряд авторов считает, что гепарин обладает коронарорасширяющим действием. В связи с этим нами изучалось влияние гепарина на болевой синдром у больных коронарной недостаточностью.

Из 45 больных, которым гепарин был применен однократно, 22 перед введением гепарина испытывали довольно острую боль в области сердца, у остальных боль имела тупой характер. Через 8—15 мин после введения гепарина у 21 больного боли прекратились, причем 15 из них имели острые боли до гепарина; у остальных боли стали значительно слабее по интенсивности.

При этом у 13 больных отмечено снижение кровяного давления через 10 мин после введения гепарина на 10—30 мм и у 3 больных — повышение на такие же цифры.

Полученные нами данные свидетельствовали о благоприятном влиянии гепарина на коронарное кровообращение.

Для более полного ознакомления с механизмом действия гепарина

на венозное кровообращение были применены объективные методы исследования: электрокардиографический и баллистокардиографический. При однократном внутривенном введении гепарина 45 больным было снято 132 ЭКГ и столько же БКГ.

При изучении ЭКГ, зарегистрированных через 8—10 мин после введения гепарина, было обнаружено значительное улучшение ЭКГ-показателей у 15 больных, которые выражались в следующем: у 8 увеличилась амплитуда сниженного или сглаженного зубца Т в I или нескольких отведениях; у 3 уменьшилась глубина отрицательных зубцов Т в грудных отведениях; у 1 — отрицательный Т в CR_4 после введения гепарина стал ясно положительным, у 1 из двухфазного зубец Т превратился в положительный; у 2 больных сниженный интервал ST стал располагаться на изолинии. Кроме этого, у 2 больных увеличилась высота зубца R в грудных отведениях, и у 2 отмечено некоторое увеличение вольтажа всех зубцов. Таким образом, почти у половины больных получено улучшение ЭКГ.

У 8 больных наблюдалось урежение ритма на 5—10 ударов в 1 мин, а у 10 больных ритм участился. Ухудшения ЭКГ-показателей не было.

Через 3 часа после инъекции гепарина процент улучшения ЭКГ был меньше, чем через 10'. Отчетливые улучшения получены у 10 больных, и они были аналогичны полученным через 10'. Вместе с тем у 2 больных выявлено ухудшение ЭКГ, выразившееся в возникновении высокого заостренного зубца Т в одном или двух грудных отведениях.

У одного больного появились единичные желудочковые экстрасистолы.

У 6 больных улучшение ЭКГ было отчетливо и через 10', и через 3 часа.

Оценка БКГ производилась по классификации Брауна — Дока, с дополнениями, принятыми в нашей клинике.

Отчетливое улучшение сократительной деятельности миокарда через 10' после введения гепарина обнаружено у 16 больных, причем у 10 оно выражалось в уменьшении степени патологических изменений БКГ, у 6 — в значительном увеличении сниженной амплитуды систолических волн на вдохе; у 4 больных отмечены небольшие изменения в виде улучшения формы и амплитуды отдельных волн.

Наряду с положительным влиянием гепарина на БКГ, у 2 больных наблюдалось угнетение сократительной способности миокарда, выразившееся в снижении амплитуды систолических волн. Через 3 часа после инъекции гепарина значительное улучшение БКГ получено у 13 человек.

Ухудшение БКГ, проявившееся в уменьшении амплитуды волн, отмечено у 2 больных. Необходимо отметить, что при отрицательных сдвигах на ЭКГ или БКГ у отдельных больных мы не наблюдали какого-либо ухудшения в субъективном состоянии.

Положительное значение гепарина объясняется либо непосредственным коронарорасширяющим действием, о чем свидетельствуют некоторое гипотензивное действие гепарина и довольно быстрое улучшение ЭКГ и БКГ после введения гепарина (через 8—10'), либо эффект его сказывается выраженными антикоагулянтными свойствами и влиянием на липопротеиновый состав крови. Уменьшая липопротеиновые частицы, гепарин может способствовать их удалению с интимы сосудов, в результате чего улучшается кислородный обмен через стенку сосудов и, возможно, увеличивается коронарный кровоток, что улучшает питание сердечной мышцы, сократительную деятельность миокарда, а также показатели ЭКГ.

Благоприятные результаты, полученные у многих больных при однократном приеме гепарина, побудили нас к более длительному его применению при грудной жабе.

Среди 30 больных, лечившихся гепарином, только у 2 была сравнительно легкая форма стенокардии с умеренно выраженным коронароате-

росклерозом, остальные имели тяжелую или средней тяжести форму коронароатеросклеротической стенокардии. 11 из этих больных имели клинически выраженное предынфарктное состояние.

Анализируя эффект гепарина на болевой синдром в данной группе больных, можно отметить, что у 12 наступило полное прекращение приступов грудной жабы и каких-либо неприятных ощущений в области сердца после лечения гепарином; у 10 стенокардитические боли исчезли, но временами отмечалось чувство тяжести в области сердца, которое не требовало дополнительных сосудорасширяющих средств и проходило самостоятельно.

У 8 боли стали значительно реже и приняли тупой или колющий характер, больные стали обходиться без нитроглицерина и валидола. Только 1 больной — С., 52 лет, продолжал пользоваться нитроглицерином, но не более 2 раз в сутки. Бывали у него и промежутки по 2—3 дня, когда он совсем не испытывал болей, тогда как до лечения гепарином ежедневно принимал до 7—10 таблеток нитроглицерина в сутки. Вместе с уменьшением болей исчезала и кожная гипералгезия. Лишь у двух больных эффекта от гепарина не было, а у одного гепарин был отменен, ввиду учащения экстрасистол.

Важно то обстоятельство, что многие больные начали лечение гепарином после безуспешности других методов: внутривенной новокаиновой блокады области сердца и сосудорасширяющих средств.

При лечении гепарином больные не получали других препаратов, кроме седативных средств, только 6 больным с выраженным болевым синдромом дополнительно была сделана внутривенная новокаиновая блокада области сердца. Ни у одного больного, в том числе и с предынфарктным состоянием, в результате лечения гепарином инфаркт не развился. Это подчеркивает особую значимость применения гепарина с профилактической целью — для предупреждения коронарного тромбоза — и согласуется с мнением Энгельберга об оценке гепарина как неотложного средства при угрозе инфаркта.

Вместе с клиническим улучшением у 12 человек наблюдалось улучшение БКГ.

У одного больного ухудшение сократительной деятельности миокарда выразилось в снижении амплитуды волн.

Улучшение ЭКГ-данных получено у 13 больных. Характер их подобен изменениям, полученным при однократном введении гепарина.

Необходимо упомянуть, что мы наблюдали лизирующее действие гепарина при периферических тромбозах у 2 больных инфарктом миокарда, с применением больших доз гепарина в первые часы возникновения осложнений.

Из побочных действий гепарина у 2 больных отмечены чувство жара и небольшая одышка после внутривенного его введения, и у 1 больного наблюдалась аллергическая реакция: краснота и зуд кожи. Ни у одного не было геморрагических осложнений.

ВЫВОДЫ:

1. Гепарин является эффективным средством в комплексной терапии стенокардии, инфаркта миокарда, а также способствует предупреждению инфаркта и может расплавлять свежее образованные тромбы.

2. При лечении гепарином больных грудной жабой наблюдаются прекращение или ослабление болевых приступов, улучшение функций сердца по данным ЭКГ и БКГ, а также изменение липопротеиновых молекул. Гепарин способствует улучшению липоидного обмена.

3. Гепарин обладает мало выраженными побочными действиями и в наших наблюдениях не вызывал геморрагических осложнений.

4. Полученные нами результаты позволяют рекомендовать гепарин

для более широкого комплексного лечения больных коронарной недостаточностью, так как он эффективен и требует несложного лабораторного контроля (достаточно определять время свертываемости крови и протромбиновое время).

Поступила 3 декабря 1958 г.

О ЛЕЧЕНИИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТМ МИОКАРДА С ТРОМБОЭНДОКАРДИТОМ

Ю. А. Панфилов

Из кафедры пропедевтики внутренних болезней (зав.— проф. С. В. Шестаков)
Куйбышевского медицинского института

Наибольшая опасность эмболий у больных инфарктом миокарда, по данным В. Е. Незлина, существует в первые дни и недели заболевания. Поэтому попытки предупреждения эмболий, связанных с пристеночным тромбоэндокардитом, будут эффективны, когда антикоагулянтотерапия начата с первых дней.

Ли, О'Нил пишут, что тромбоемболические осложнения чаще всего возникают в течение первой недели заболевания. Они считают, что лечение антикоагулянтами больных инфарктом миокарда спустя три недели от начала острого периода бывает безрезультатным.

Кроме того, антикоагулянты не только снижают процент тромбоемболических осложнений, но и заметно влияют на процесс обратного развития эмбола, вызвавшего закупорку сосуда.

По наблюдению К. Г. Волковой, антикоагулянты приводят у больных с уже возникшими тромбоемболиями сосудов к образованию широких каналов в тромбе, иногда полностью восстанавливающих просвет.

Антикоагулянты, обладая противосвертывающим действием, требуют постоянного контроля уровня протромбина и времени свертывания крови. Резкое снижение протромбина и замедления свертываемости крови может вызвать кровотечение, иногда со смертельным исходом, что чаще всего бывает при передозировке антикоагулянтов (Б. П. Кушелевский).

Учитывая опасность кровотечений, Фельдман, О'Каннер, Фридман, Фишер считают, что широкое применение антикоагулянтов при остром инфаркте миокарда не показано.

Шнур, Руссек, Зомон сомневаются в пользу применения антикоагулянтов больным при легком течении инфаркта миокарда, однако, они считают, что антикоагулянты, безусловно, показаны при тромбоемболических осложнениях.

Циммерман, Майнзингер, Виштингер, Гофбауэр сообщают о результатах лечения антикоагулянтами 116 больных инфарктом миокарда с хорошим эффектом. Они отметили значительное снижение числа тромбоемболических осложнений и снижение смертности, при этом лечение антикоагулянтами должно быть длительным, в течение недель и даже месяцев.

Оценивая данные о лечении больных инфарктом миокарда антикоагулянтами, Лондон приходит к выводу, что оно наиболее показано у больных в возрасте старше 60 лет, в случаях умеренной или сильной степени шока и при отсутствии тяжелого поражения сердечной мышцы в доинфарктный период (при лечении 200 больных инфарктом миокарда антикоагулянтами смертность снизилась на 25%).

Положительную оценку лечения антикоагулянтами 220 больных инфарктом миокарда дает Кервин. По его наблюдениям, применение антикоагулянтов было особенно эффективным в отношении тромбоемболических осложнений. Понижение числа тромбоемболических осложнений наблюдалось уже на первой неделе лечения и становилось более заметным со второй недели.

По сведениям В. Я. Владимирова и Н. П. Орловой, при лечении дикумарином больных инфарктом миокарда процент тромбоемболий снизился в 2 раза.

Б. В. Коняев сообщает о снижении процента тромбоемболических осложнений у больных инфарктом миокарда, получавших антикоагулянты, примерно в 2 раза, по сравнению с контрольной группой.

Раевская, Егоров, Ларикова, Горинштейн, Касаткин, Меркуль, Филькова, Вовси, Шестаков, Кушелевский, Бомон, Лозе, Гольд, Левифф, Голтен одним из основных методов лечения и предупреждения тромбоемболий у больных инфарктом миокарда признают антикоагулянты, лечебная доза которых должна постоянно регулироваться уровнем протромбина крови и подбираться с учетом индивидуальной переносимости препарата.

По данным зарубежных авторов — Циммермана, Майнзингера, Виштингера, Гофбауэра, — уровень протромбина крови должен колебаться в пределах 30—50%. Опас-