

ИЗМЕНЕНИЕ ПРОТРОМБИНОВОГО ПОКАЗАТЕЛЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВАРФАРИНОМ НАТРИЯ БОЛЬНЫХ С КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В. М. Живодеров и Н. М. Пинькевич

Факультетская терапевтическая клиника (зав. — доц. В. М. Живодеров)
Владивостокского медицинского института

Тромбоземблические осложнения, возникающие при инфаркте миокарда, не только усложняют клинику и отягощают течение болезни, но у ряда больных определяют исход заболевания.

Широкое применение антикоагулянтов открыло новые возможности по предупреждению и лечению тромбоземблических осложнений и, прежде всего, коронарной недостаточности, смертность от которой занимает одно из первых мест.

Антикоагулянтная терапия коронарной недостаточности позволила снизить смертность, уменьшить количество тромбоземблических осложнений и быстрее вернуть тысячи людей к активной трудовой деятельности.

Многие из применяемых антикоагулянтов имеют существенные недостатки, поэтому продолжают упорные поиски новых препаратов. Не так давно в клинический обиход стал внедряться антикоагулянт дикумаринового ряда варфарина натрия, синтезированный Линком в 1942 г. Натриевое соединение варфарина представляет собой белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде, его можно давать внутрь, вводить подкожно, внутримышечно, внутривенно или ректально. Это первый синтетический антикоагулянт, обладающий таким уникальным свойством. Под влиянием его тормозится синтез протромбина, проконвертина и тромботропина.

В нашей стране варфарин-натрий получен на кафедре фармакологии 2-го Московского медицинского института им. Пирогова В. В. Васильевой и К. М. Лакиным в 1962 г. В эксперименте однократное введение препарата в дозе 1 мг/кг вызывает через 14—18 часов снижение протромбинового показателя на 40—60%, а введение в последующем 0,1 мг/кг позволяло поддерживать длительное время низкий уровень протромбина (В. В. Васильева, К. М. Лакин, 1962).

В терапевтических дозах препарат мало токсичен, вызывает гипопротромбиномию быстрее и более постоянную, чем дикумарин. При внутривенном введении гипопротромбиновый эффект наступал через 21 час, а при введении внутрь — через 24 часа, максимальное снижение протромбинового показателя наступает через 48—72 часа.

Авторы, изучавшие применение варфарина натрия в клинике и в эксперименте, пришли к выводу, что препарат обладает хорошим антикоагулирующим свойством, по сравнению с дегидраоксикумарином, и в меньших дозах дает более выраженный гипопротромбинемический эффект, не вызывает токсических явлений, редко обуславливает геморрагические осложнения, а поэтому является одним из лучших антикоагулянтов.

Применять варфарин натрия рекомендуется в первые сутки по 50—60 мг, а в последующие дни, в зависимости от величины протромбинового показателя, от 10 до 25 мг в сутки.

Нами варфарин натрия применялся у 73 больных, из которых 22 страдали хронической коронарной недостаточностью, а у 51 был инфаркт миокарда. Инфаркт миокарда в передней стенке левого желудочка был у 27 человек (8 — передняя стенка, 6 — передняя стенка и межжелудочковая перегородка, 7 — передняя боковая стенка левого желудочка и межжелудочковая перегородка, 6 — передне-боковая стенка левого желудочка); в задней стенке левого желудочка у 7 (6 — задняя стенка, 1 — задняя стенка и межжелудочковая перегородка); в передней и задней стенке левого желудочка с вовлечением межжелудочковой перегородки — у 2. Мелкоочаговый инфаркт миокарда наблюдался у 10 больных и у 5 локализация не уточнена.

Из 51 больного у 4 наблюдалась астмоидная форма инфаркта миокарда. У 4 больных развилась аневризма сердца, причем у 2 — острая. У 6 больных наблюдалось расстройство ритма: у 4 — блокада ножек пучка Гиса, причем у одного она сочеталась с мерцательной аритмией, а у другого — с пароксизмальной тахикардией, у 2 — мерцательная аритмия.

У всех наблюдаемых больных клинически выявлялся атеросклероз коронарных сосудов, а у 37 из них имелось сочетание атеросклероза с гипертонической болезнью (гипертоническая болезнь II-B ст. у 31 и III ст. — у 6).

Мужчин было 39 и женщин — 34. В возрасте до 40 лет — 4, до 50 — 15, до 60 — 36 и старше — 18.

В первые часы и минуты наркотическими средствами снимали ангинозный приступ или астмоидное состояние. Для борьбы с острой сердечно-сосудистой недостаточностью применяли коргликон, кордиамин, кофеин, а некоторым больным

вводили мезатон или артеринол внутривенно. Проводилась оксигенотерапия. В первые сутки 50—40 мг варфарина натрия сочеталось с введением гепарина по 5000—6000 ед. внутримышечно через 6 часов. В последующие дни поддерживающая доза колебалась в пределах 10—15—20 мг в сутки. Курс лечения длился от 2 (стенокардия) до 8 недель (инфаркт миокарда).

Лечение проводилось под контролем протромбинового индекса, определяемого по методу Квика в модификации Туголукова.

До назначения варфарина натрия протромбиновый индекс определяется у 69 больных.

У большей части больных он был нормален. Самый низкий уровень протромбинового показателя, при котором применялся варфарин натрия, был 55%, а самый высокий — 140%.

Снижение коагуляционной способности крови наступало через 24—36 часов, а после отмены препарата протромбиновый показатель у большинства больных приходил к исходным цифрам через 36—48 часов. Правда, у двух больных после отмены препарата уровень протромбина на следующие сутки продолжал снижаться, а затем — повысился до исходных цифр.

Уровень протромбинового показателя в течение первых 2 дней снизился до 40—60% у 37 больных. Ниже 40% он был у 7, на уровне 61—70% — у 16, а у 3 был выше 80%.

Варфарин натрия у большинства больных снижает протромбиновый показатель в первые сутки в два и более раза. Так, у больной П., 59 лет, после приема 40 мг в первые сутки протромбиновый показатель со 126% к утру следующего дня снизился до 65%, а у больной К., 51 г., со 136% до 51%, у больной П., 50 лет, со 140% до 85% и т. д.

Терапевтический уровень протромбинового показателя у 20 больных достигнут через сутки, а у 19 — через 2, у 14 — через 3 суток, у 4 — через 4 суток, у 11 — более чем через 5 дней. У 5 больных терапевтический уровень не достигнут, несмотря на применение поддерживающих доз варфарина в 15—20 мг в сутки.

Поддерживающими дозами протромбиновый показатель удерживался на уровне от 40 до 31% и ниже (в средних числах) у 2 больных; от 50 до 41% — у 18, от 60 до 51% — у 19, от 70 до 61% — у 20, от 80 до 71% — у 10 и от 90 до 81% — у 2.

При лечении варфарином отмечаются колебания чувствительности организма к препарату, вследствие чего поддерживающую дозу приходится менять, а это, следовательно, требует более частого исследования протромбинового показателя, что не очень удобно для больных и лаборатории.

У ряда больных отмечалось падение протромбинового показателя до 19—21%, а у некоторых больных при приеме 15—20 мг протромбиновый индекс мог с 40% повышаться до 80—90%.

Кроме того, небольшие дозы варфарина натрия (20—30 мг) выраженного гипотромбинемического эффекта не давали, а у 3 больных отмечалось даже повышение уровня протромбина по отношению к исходному. Так, больному Л., 80 лет, при исходном протромбиновом показателе 63% дано 20 мг варфарина натрия, на следующий день уровень протромбина повысился до 91%.

Следовательно, при назначении антикоагулянтов необходимо учитывать не только уровень протромбина в крови, но и его спонтанное снижение в первые дни инфаркта миокарда под влиянием физиологической антисвертывающей системы крови (Б. А. Кудряшов 1962, Б. А. Кудряшов и сотр. 1958—61 гг.).

Препарат больными переносится хорошо, побочные явления в виде тошноты наблюдались у одной больной.

Геморрагические осложнения в виде микрогематурии наблюдались у 6 больных при значительном снижении протромбина крови (до 21%, 38—36%, 42%). У всех больных гематурия быстро прекратилась после отмены препарата.

Из 73 больных, леченных варфарином натрия, умерло 3, остальные выписаны в удовлетворительном состоянии.

У всех трех больных летальный исход обусловливался тяжестью состояния, несвоевременной диагностикой и поздно начатым лечением.

ВЫВОДЫ

1. Варфарин натрия является антикоагулянтом, снижающим уровень протромбина в течение 18—24 часов. Побочных явлений не вызывает, хорошо переносится больным. Геморрагические осложнения наблюдались редко и только при значительном снижении протромбинового показателя.

2. В процессе лечения чувствительность больных к варфарину меняется, вследствие чего необходимо индивидуально (под контролем протромбинового времени, которое надо определять через день) менять поддерживающую дозу.

1. Живодеров В. М. Некоторые биологические показатели тромботической активности крови у больного гипертонической болезнью и атеросклерозом и их изменения при лечении антикоагулянтами. Автореф. канд. дисс. Саратов, 1962. — 2. Кушелевский Б. П., Шмидт Е. Д. Клин. мед. 1958, 5. — 3. Кудряшов Б. А. Пробл. гематол. и перелив. крови. 1962, 12. — 4. Маляровский В. Н. Сов. мед. 1961, 8. — 5. Раевская Г. А. Тромбоэмболические осложнения у больных инфарктом миокарда. Медгиз, М., 1960. — 6. Теодорн М. И. Клин. мед. 1956, 9.

УДК 616.13—004.6

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОПЕПСИНА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Ю. М. Иванов

Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета (зав. — проф. Л. С. Шварц) Саратовского медицинского института

Деятельность внутренних органов в значительной степени обусловлена их кровоснабжением, которое может нарушаться при атеросклеротическом поражении соответствующих артерий. В связи с этим представляет определенный клинический интерес изучение функционального состояния желудочно-кишечного тракта у больных атеросклерозом, тем более что к настоящему времени по этому вопросу почти не имеется специальных исследований. Как полагает А. Л. Мясников, у пожилых людей при наличии у них атеросклероза аорты и коронарных артерий длительные нарушения пищеварения чаще возникают не в результате воспалительных заболеваний желудка и кишечника, а обусловлены ишемией желудочно-кишечного тракта вследствие атеросклероза аорты и отходящих от нее брюшных артерий.

В нашу задачу входило изучение состояния секреторной функции желудка у больных с различной локализацией атеросклероза (аортальной, коронарной, мозговой и смешанной) и при сочетании его с гипертонической болезнью. Однако определение у больных атеросклерозом секреторной функции желудка при помощи тонкого зонда не всегда представляется возможным, особенно при тяжелых, осложненных формах заболевания. Поэтому в наших исследованиях мы использовали метод определения пепсиногена (уропепсина) в моче, который с успехом применяется для оценки секреторной (ферментообразующей) функции желудка, так как уровень выделения уропепсина в основном параллелен кислотности желудочного содержимого.

Под нашим наблюдением находилось 70 больных в возрасте от 42 до 89 лет, из которых у 27 атеросклероз сочетался с гипертонической болезнью II и III ст. У всех 70 больных отмечалась та или иная степень поражения атеросклеротическим процессом грудного отдела аорты и явления кардиосклероза; у 66 больных был коронарный атеросклероз, как правило, с признаками хронической коронарной недостаточности, подтвержденной на ЭКГ, и у 4 — атеросклероз мозговых сосудов. 20 больных имели смешанную (коронарную и мозговую) локализацию атеросклероза. Более чем у половины всех больных была осложненная форма заболевания. Следует отметить, что нами не брались под наблюдение больные с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, в частности с гастритами.

Выделение уропепсина исследовалось по методике Уэста в модификации Л. И. Идельсона.

В качестве контроля мы обследовали 12 здоровых лиц, не предъявляющих «желудочных» жалоб, в возрасте от 19 до 36 лет, у которых среднее ($M \pm$) выделение уропепсина составило $30,6 \pm 12,9$ ед/час. Следовательно, нормальное выделение уропепсина, по нашим данным, равняется от 18 до 44 ед/час, что соответствует принятому другими авторами.

У 37 больных выделение уропепсина было в пределах нормы, почти у половины больных — ниже нормальных величин и только у 3 — умеренно повышенное.

Среднеарифметическое значение выделения уропепсина у всех 70 больных было равно $20,8$ ед/час, а у здоровых — $30,6$ ед/час. При этом снижение уровня выделения уропепсина у больных атеросклерозом, по сравнению со здоровыми, оказалось статистически достоверным ($P < 0,02$).

С целью выяснения наличия или отсутствия зависимости выделения уропепсина от возраста были подвергнуты статистической обработке данные 2 групп больных атеросклерозом, приблизительно равных по количеству и возрасту. Анализ полученных данных показал, что выделение уропепсина в указанных возрастных группах одинаково ($P > 0,5$).