

© М.Л. ПОСПЕЛОВА, О.Д. БАРНАУЛОВ, М.И. КАДИНСКАЯ,
Е.В. МЕДВЕДЕВА; 2007

Институт мозга человека РАН;

акад. Павлова ул., 9, Санкт-Петербург, 197376, Россия

Резюме

Курс лечения сулодексидом пациентов с малыми стенозами внутренних сонных артерий и нарушением тромбоцитарного звена гемостаза приводил к нормализации показателей функциональной активности тромбоцитов. После терапии сулодексидом по данным церебральной радионуклидной ангиографии отмечена полная нормализация артериального и венозного кровотока у 4 из 15 пациентов, изолированное улучшение венозного оттока у 5 из 10 больных, артериального кровотока — у 6 из 8 больных, а при транскраниальной доплерографии отмечен симметричный кровоток по средней артерии мозга у 5 из 6 пациентов с его исходным относительным снижением на стороне стеноза и нормализация вазомоторного резерва у всех 5 больных с его предыдущем снижением. Не отмечено антидислипидемического действия курса лечения сулодексидом.

Поспелова М.Л., Барнаулов О.Д., Кадинская М.И., Медведева Е.В. Клиническое изучение эффективности сулодексида в терапии пациентов с малыми стенозами внутренних сонных артерий и нарушением тромбоцитарного звена гемостаза // Психофармакол. биол. наркол. — 2007. — Т. 7, № 1. — С. 1478–1481.

Ключевые слова

сулодексид; малые стенозы внутренних сонных артерий; тромбоциты

КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СУЛОДЕКСИДА В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С МАЛЫМИ СТЕНОЗАМИ ВНУТРЕННИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ И НАРУШЕНИЕМ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА

ВВЕДЕНИЕ

Атеротромбоз и тромбоз сосудов, питающих мозг, являются основной причиной 60 % острых ишемических нарушений мозгового кровообращения. Почти у всех больных, имеющих риск ишемического повреждения головного мозга, регистрируется значительное повышение прокоагулянтной активности крови, депрессия антикоагулянтной и фибринолитической системы и уменьшение антитромбогенного резерва сосудистой стенки [6]. В последнее десятилетие сформировался новый подход к фармакологической коррекции сосудистых заболеваний мозга, направленный на нормализацию гемостаза, микроциркуляции и регуляцию функций тромбоцитов.

Известны физиологические функции натуральных гликозаминогликанов (ГАГ), включающие регуляцию гемостаза и микроциркуляции, обеспечение селективной проницаемости сосудистых стенок, защиту внутренних органов от разнообразных повреждающих воздействий токсических веществ, иммунных комплексов, протеолитических ферментов. Сулодексид — специфический ГАГ с высокой тропностью к эндотелию, состоящий из гепариноподобной (около 80 %) и дерматановой фракций. Гепариноподобная фракция усиливает эффект антитромбина-III и Ха фактора свертывающей системы крови, проявляя антитромботическое действие. Препарат тормозит образование тромбина, вызывающего активацию тромбоцитов, тем самым достигается антиагрегационное действие сулодексида. Одновременно проявляется фибринолитическое действие [7]. Дерматановая фракция оказывает нормализующее действие на сосудистую проницаемость. Доказано снижение уровня фибриногена, липопротеинов очень низкой плотности, триглицеридов на фоне приема препарата [5].

Целью работы было изучение влияния сулодексида на показатели липидного обмена, реологические свойства плазмы крови, функциональную активность тромбоцитов (ФАТ), вазомоторный резерв средней артерии мозга (СМА), уровень и скорость кровотока в артериальную и венозную фазы в полушариях головного мозга и магистральных сосудах шеи у пациентов с малыми стенозами внутренних сонных артерий (ВСА) и нарушением тромбоцитарного звена гемостаза.

МЕТОДИКА

Под наблюдением было 20 пациентов (11 женщин и 9 мужчин, средний возраст $57,0 \pm 2,6$) с верифицированными (дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий) малыми стенозами ВСА (30–65 %) и нарушением тромбоцитарного звена гемостаза (по данным ФАТ). До начала лечения 13 из них перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, причем 6 человек в бассейне стенозированной артерии. Эмбологенность стенозируемого процесса подтверждена у 3 больных при транскраниальной доплерографии (ТКДГ). Три пациента перенесли операцию каротидной энтерартериоэктомии с противоположной стенозу стороны в течение последнего года; 4 пациентов постоянно принимали антиагрегантные препараты.

Проводили лечение препаратом Вессел Дуэ Ф (CSC Ltd) в начале по 600 ЛЕ (липосемических единиц) 1 раз в день внутримышечно в течение 20 дней, затем по 250 ЛЕ 2 раза в день в капсулах в течение 30 дней.

До и после терапии препаратом Вессел Дуэ Ф проводили комплексное лабораторное и инструментальное исследование включавшее в себя определение липидного спектра крови (автоанализатор ADVIA-1650 и Diasis, (Bayer), расчет по формуле [3]), коагулограммы (коагулометр фирмы STA COMPACT «Diagnostica Stago» (Roshe)), функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) [4], симметричности кровотока и вазомоторной реактивности (ВМР) по средней артерии мозга (доплерограф «Ангиодин» (Биосс), расчет по формуле [1]). Оценивали симметричность уровня и скорости кровотока в артериальную и венозную фазы в полушариях головного мозга и магистральных сосудах шеи до и после лечения методом радионуклидной церебральной ангиографии на гамма-камере [2].

Статистическую обработку данных проводили с использованием *t*-критерия Фишера–Стьюдента и более адекватного парного критерия Вилкоксона (критерий *T*).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До начала лечения у 13 из 20 пациентов отмечалась гиперлипидемия, в целом в группе уровень общего холестерина был выше нормальных значений ($5,92 \pm 0,55$ ммоль/л) и не претерпевал достоверных изменений после лечения ($6,05 \pm 0,32$ ммоль/л). Концентрация триглицеридов в плазме крови как до

($1,59 \pm 0,34$ ммоль/л), так и после лечения ($1,53 \pm 0,29$ ммоль/л) не превышала предельно допустимую в нашем регионе (1,82 ммоль/л). Подобная динамика отмечена в отношении холестерина липопротеидов очень низкой плотности ($0,73 \pm 0,14$ ммоль/л и $0,73 \pm 0,19$ ммоль/л до и после лечения соответственно). Достоверных изменений не претерпевали показатели содержания холестерина липопротеидов низкой плотности ($3,87 \pm 1,13$ ммоль/л), хотя после лечения их концентрация превышала норму ($4,07 \pm 0,89$ ммоль/л). Индекс атерогенности достоверно не менялся ($3,49 \pm 0,87$), но, как и холестерин липопротеидов низкой плотности, становился выше нормы после лечения ($4,05 \pm 0,96$). Холестерин липопротеидов высокой плотности оставался нормальным как до ($1,37 \pm 0,35$ ммоль/л), так и после ($1,27 \pm 0,29$ ммоль/л) терапии сулодексидом.

При изучении стандартной коагулограммы до начала терапии патологических сдвигов ни у одного из пациентов отмечено не было. После проведенного лечения все показатели стандартной коагулограммы оставались в пределах нормы, что указывает на безопасность применения препарата Вессел Дуэ Ф (CSC Ltd) и отсутствие необходимости постоянного лабораторного мониторинга.

15 пациентам было выполнено исследование функциональной активности тромбоцитов. До начала терапии сулодексидом у всех пациентов с малыми стенозами ВСА отмечались патологические изменения ФАТ (табл. 1): у 12 из 15 пациентов было снижено количество интактных тромбоцитов, у 13 из 15 отмечалось повышение содержания диско-эхиноцитов. Количество сфероцитов, сфероэхиноцитов и биполярных форм не выходило за рамки нормальных значений как до, так и после курса лечения. Только у 4 больных из 15 не было увеличения суммы активных форм тромбоцитов. У большинства пациентов (10 из 15) число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, и число малых агрегатов (12 из 15) было нормальным, поэтому суммарно эти показатели практически не отличались от нормы. У пациентов с малыми стенозами ВСА число средних и больших агрегатов до лечения соответствовало норме и не менялось после терапии сулодексидом.

После 50-дневного курса лечения сулодексидом у всех пациентов произошло увеличение количества дискоцитов (у 11 больных до нормальных значений), и в целом в группе это увеличение составило 12 % ($p < 0,01$). Снижение количества дискоэхиноцитов произошло у 12 из 13 больных с их исходным увеличением (у 7 пациентов до нормальных значений), и в целом в группе равнялось 41 % ($p < 0,05$). Уменьшение суммы активных форм тромбоцитов отмечено

Таблица 1

Изменение показателей функциональной активности тромбоцитов у 15 пациентов со стенозами 30–65 % внутренних сонных артерий после курса лечения сулодексидом

Показатель	Сулодексид, n = 15		Нормальные показатели
	до лечения	после лечения	
Дискоциты, %	75,36 ± 1,35	84,86 ± 1,99 **	81,5–91,6
Дискоэхиноциты, %	22,55 ± 2,59	13,56 ± 1,89 *	5,4–14,2
Сумма активных форм тромбоцитов, %	23,17 ± 3,59	15,30 ± 1,99 ^^	7,9–17,7
Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, %	7,65 ± 1,69	5,39 ± 0,74 ^	6,1–7,4
Число малых агрегатов	3,50 ± 0,46	3,22 ± 0,40 ^	1,80–3,90
Число больших агрегатов	0,20 ± 0,01	0,16 ± 0,02	0,07–0,23

Примечание: *, ** — различия до и после лечения достоверны по критерию t при $p < 0,05$ или $p < 0,01$ соответственно. ^, ^^ — различия до и после лечения достоверны по критерию T при $p < 0,05$ или $p < 0,01$ соответственно. Приведены значения $M \pm m$.

у 10 из 11 больных с ее исходным увеличением. У 6 больных сумма активных тромбоцитов снизилась до нормальных значений и составила 44 % ($p < 0,01$ критерию T). Достоверно снизилось количество тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты и число малых агрегатов ($p < 0,05$). Значения этих показателей суммарно в группе оставались в норме. В целом после курса терапии сулодексидом полная нормализация показателей ФАТ произошла у 4 пациентов, у 10 отмечена частичная нормализация тех или иных показателей, у 1 больного после лечения увеличилось число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты и число малых агрегатов, исходно находившиеся в норме.

При ТКДГ до начала терапии сулодексидом у 6 пациентов отмечалась асимметрия кровотока при сравнении обеих СМА со снижением на стороне стеноза 10–30 %. Снижение вазомоторной реактивности на гипокapническую нагрузку (проба с задержкой дыхания) отмечалось у 2 больных, на гиперкапническую нагрузку (проба с гипервентиляцией) — у 3 пациентов. После курса лечения у 5 из 6 больных кровотоки в СМА на стороне стеноза повысились, у них асимметрия составила 0–18 %, у 1 пациента остался без изменений. Показатели вазомоторного резерва нормализовались у всех 5 больных.

При первичной радионуклидной церебральной ангиографии отмечали нарушения венозного оттока у 12 из 18 пациентов; нарушения артериального кровотока — у 6 из 18, их сочетание у 5 больных. Нормальные ангиограммы были получены у 3 пациентов. До начала лечения отмечалось нарушение

венозного оттока по полушариям у 6 больных, по яремным венам у 5 больных, их сочетание у 1 пациента. Эти отклонения подтверждались клинически (жалобы на распирающие головные боли, чувство тяжести в голове, особенно после сна и др.) и инструментально (МРТ головного мозга и ЭХО-ЭС, где обнаружена гидроцефалия и внутричерепная гипертензия). После лечения нормализация венозных нарушений по одному полушарию или яремной вене с одной стороны отмечалась у 5 больных, сохранялись нарушения венозного оттока у 1 больного. У 2 человек венозные нарушения трансформировались из односторонних в двухсторонние. Появились затруднения венозного оттока по яремным венам у 2 больных с их исходно нормальными показателями. Данные венозные изменения требуют дополнительного изучения, так как влияние сулодексида на венозный кровоток изучено мало.

Нарушения артериального кровотока (асимметрия в сторону снижения его) отмечались у 8 пациентов. Из них у 6 больных асимметрия (максимально до 19 %) артериального кровотока по полушариям, а у 4 пациентов снижение (максимально до 30 %) кровотока по СА (у 2 наблюдали сочетание этих асимметрий). После лечения сулодексидом у 6 из 8 пациентов произошла нормализация показателей артериального кровотока, но при этом у 2 из них отмечалось появление двухстороннего нарушения венозного оттока по полушариям.

Таким образом, сулодексид достоверно нормализовал внутрисосудистую активность тромбоцитов на этапе их перехода в активные формы у 14 из 15 па-

циентов с гемодинамически малозначимыми стенозами внутренних сонных артерий и патологией тромбоцитарного звена гемостаза (ухудшение в 1 случае). После терапии сулодексидом по данным церебральной радионуклидной ангиографии отмечена полная нормализация артериального и венозного кровотока у 4 из 15 пациентов, изолированное улучшение венозного оттока у 5 из 10 больных, артериального кровотока — у 6 из 8 больных, а при транскраниальной доплерографии отмечен симметричный кровоток по СМА у 5 из 6 пациентов с его исходным относительным снижением на стороне стеноза, а также нормализация вазомоторной реактивности у всех 5 больных с ее исходным снижением. Назначение препарата не требует лабораторного контроля так как не меняет показатели исходно нормальной стандартной коагулограммы. В то же время в нашем исследовании не отмечено антидислипидемического действия курса лечения препаратом Вессел Дуэ Ф.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайдар Б.В., Парфенов В.Е., Свистов Д.Б. Оценка реактивности мозгового кровотока с применением ультразвуковых методов диагностики // Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний / Под ред. Ю.М. Никитина. — М.: Видар, 1998. — С. 241–249.
 2. Кареткина Е.И., Медведева Е.В., Поспелова М.Л. и др. Результаты внутривенной радионуклидной ангиографии и перфузионной ОФЭКТ головного мозга у больных с атеросклеротическим поражением сонных и интракраниальных артерий // Невский радиологический форум — 2005: Сб. статей II междунар. конгресса. — СПб., 2005. — С. 171.
 3. Климов А.Н. Липопропротеиды плазмы крови. Липиды. Структура, биосинтез, превращения и функции. — М., 1977. — С. 57–80.
 4. Морфологическая оценка повышенной внутрисосудистой активации тромбоцитов: Метод. рекомендации / Под ред. А.С. Шитиковой и др. — СПб., 1996. — 18 с.
 5. Перепич Н.Б. Ангиопротекция в лечении больных ишемической болезнью сердца // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н.Н. Петрищева. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. — 184 с.
 6. Танащян М.М. Ишемические инсульты и основные характеристики гемореологии, гемостаза и фибринолиза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1997. — 36 с.
 7. Ofosu F.A. Pharmacological actions of sulodexide // Semin. Thromb. Hemost. — 1998. — Vol. 24. — P. 127–138.
- Pospelova M.L., Barnaylov O.D., Kadinskaya M.I., Medvedeva E.V. Sulodexide therapy patients with small-grade internal carotid artery stenosis and pathology of platelet hemostasis // Psychopharmacol. Biol. Narcol. — 2007 — Vol. 7, N 1. — P. 1478–1481.
- Institute of the Human Brain of RAS; 12, acad. Pavlov str., 9, Saint-Peterburg, 197376, Russia.

Summary: Sulodexide therapy (20 injections and 33 day per os) of 20 patients with small-grade internal carotid artery stenosis and pathology of platelet haemostasis partly (10 patients) or total (4 patients) inhibited pathologic degree of intravessel platelet activation. Cerebral radionuclide angiography after course of treatment expose normalized the artery and venous circulation (4 patients from 15), partly artery circulation (6 patients from 8), and partly venous circulation (5 patients from 10). After course of treatment, the transcranial dopplerography registered symmetric blood circulation in medial cerebral artery (5 patients from 6) with previous it lowering at the side of stenosis and normalized the cerebrovascular reserve (5 patients from 5) with previous it lowering. There was no positive effect at patients with dislipidemia.

Key words: sulodexide; small-grade internal carotid artery stenosis; platelets