

ПОСПЕЛОВА М. Л.¹, БАРНАУЛОВ О. Д.²,
КАДИНСКАЯ М. И.¹, СОРОКОУМОВ В. А.¹,
МЕДВЕДЕВА Е. В.³, ЮДИНА О. В.³

Комплексная оценка динамики показателей мозгового кровообращения и тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с малыми стенозами внутренних сонных артерий на фоне терапии сулодексидом

¹ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

² Институт мозга человека РАН им. акад. Н. П. Бехтеревой, Санкт-Петербург

³ Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург

e-mail: pospelovaml@mail.ru

Реферат

Курс лечения препаратом Вессел Дуэ Ф (сулодексид) (20 внутримышечных инъекций и 33 дня перорального приема) пациентов с малыми стенозами внутренних сонных артерий (30–65 %) и нарушением тромбоцитарного звена гемостаза приводил к нормализации показателей функциональной активности тромбоцитов (у 14 из 15). 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. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография показала улучшение перфузии мозга у 2 из 3 больных, с ее исходным снижением. Не отмечено антидислипидемического действия курса лечения сулодексидом.

Ключевые слова: сулодексид, малые стенозы внутренних сонных артерий, тромбоциты.

Pospelova M. L.¹, Barnaulov O. D.², Kadinskaya M. A.¹, Sorokoumov V. A.¹, Medvedeva E. V.³, Udena O. V.³

Complex estimation sulodexide therapy on dynamics of cerebral circulation and platelet hemostasis indicators in patients with small-grade internal carotid artery

¹ Saint-Petersburg Pavlov State Medical University, Russia

² The Bektereva Human Braun Institute, RAS, Saint-Petersburg

³ City Hospital № 31, Saint-Petersburg

e-mail: pospelovaml@mail.ru

Abstract

Sulodexide therapy (20 injections and 33 day per os) 20 patients with small-grade internal carotid artery stenosis partly (10 patients) or total (4 patients) inhibit pathologic decrease intra vessel platelet activation. Cerebral radionuclide angiography after course of treatment expose fill normalization of artery and venous circulation (4 patients from 15), partly artery circulation (6 patients from 8), partly venous circulation (5 patients from 10). After sulodexide therapy normalization of brain perfusion in 2 from 3 patients with previous it lowering register by one-photon emission computer tomography. After course of treatment transcranial dopplerography register symmetric blood circulation in medium cerebral artery (5 patients from 6) with previous it lowering at the side of stenosis and normalization cerebrovascular reserve (5 patients from 5) with previous it lowering. There was no positive effect at patients with dislipidemia.

Keywords: sulodexide, small-grade internal carotid artery stenosis, platelets.

Введение

Атеротромбоз и тромбоэмболия сосудов, питающих мозг, являются основной причиной порядка 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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

подход к фармакологической коррекции сосудистых заболеваний мозга, направленной 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].

Цель исследования

Цель работы — 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, перфузию мозга у пациентов с малыми стенозами внутренних сонных артерий (ВСА) и нарушением тромбоцитарного звена гемостаза.

Материал и методы исследования

Под наблюдением были 20 пациентов (11 женщин и 9 мужчин, средний возраст — $57 \pm 2,55$ года) 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). 3 пациента перенесли операцию каротидной эндартериектомии с противоположной стенозу стороны в течение последнего года. 14 пациентов постоянно принимали антиагрегантные препараты. Проводили лечение препаратом Вессел Дуэ Ф (CSC Ltd) (сулодексид) 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 33 дней.

До и после терапии препаратом Вессел Дуэ Ф проводили комплексное лабораторное и инструментальное исследование, включавшее в себя опреде-

ление 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, а также перфузию головного мозга, выполняя однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) [2].

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

Результаты исследования и их обсуждение

До начала лечения у 13 из 20 пациентов отмечалась гипердислипидемия, 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 допустимой в нашем регионе ($1,82$ ммоль/л). Подобная динамика отмечена в отношении холестерина липопротеидов очень низкой плотности ($0,73 \pm 0,14$ 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.

У 15 пациентов было выполнено исследование функциональной активности тромбоцитов. До начала терапии сулодексидом у всех пациентов с малыми стенозами ВСА отмечались патологические изменения ФАТ (таблица): у 12 из 15 пациентов было снижено количество интактных тромбоцитов, у 13 из 15 отмечалось повышение содержания дискоэритроцитов. Количество сфероцитов, сфероэритроцитов и биполярных форм не выходило за рамки нормальных значений как до, так и после курса лечения. Только у

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

Показатель	Сулодексид, n=15		нормальные значения
	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
Количество тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, %	7,65±1,69	5,39±0,74 ^	6,1–7,4
Количество малых агрегатов	3,50±0,46	3,22±0,40 ^	1,80–3,90
Количество больших агрегатов	0,20±0,01	0,16±0,02	0,07–0,23

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

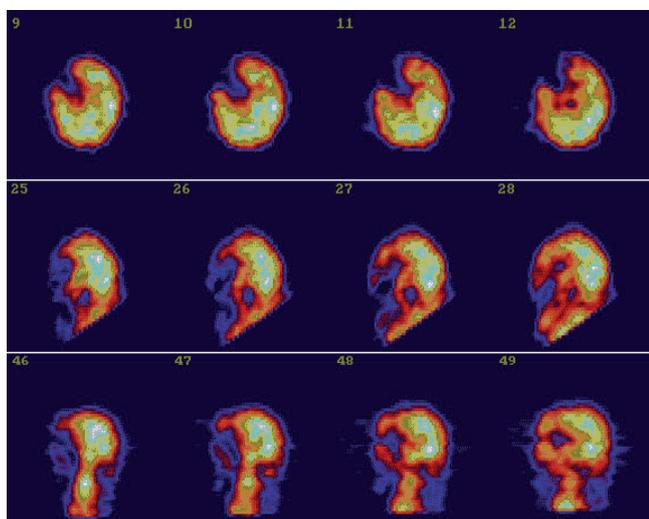


Рис. 1. Больной Г. 20.02.04 (до лечения). ОФЭКТ головного мозга с РФП «Теоксим». При оценке вертикального, горизонтального и фронтального срезов головного мозга определяется выраженное снижение перфузии головного мозга (в виде дефекта) в передних отделах правой лобной доли с максимальным снижением перфузии до уровня 30–36% и незначительное очаговое снижение перфузии в задних отделах левой теменной доли

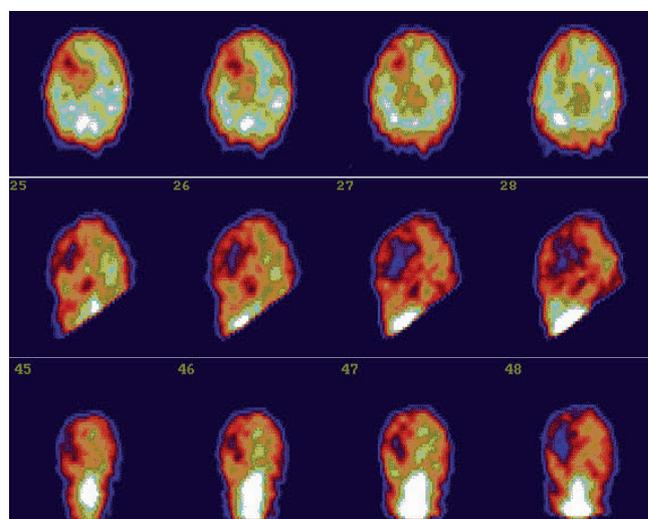


Рис. 2. Больной Г. 26.05.04 (после лечения). ОФЭКТ головного мозга с РФП «Теоксим». При оценке вертикального, горизонтального и фронтального срезов головного мозга определяется умеренное снижение перфузии головного мозга в передних отделах правой лобной доли с максимальным снижением перфузии до уровня 60 %. По сравнению с исследованием от 20.02.04 повысился уровень накопления РФП в проекции ранее выявленного дефекта перфузии в передних отделах правой лобной доли, не определяются нарушения перфузии в задних отделах левой теменной доли

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 количества средних и больших агрегатов до лечения соответствовало норме и не менялось после терапии сулодексимом.

После 53-дневного курса лечения сулодексимом 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 у 10 из 11 больных с ее исходным увеличением. У 6 больных сумма активных тромбоцитов снизилась до нормальных значений и составила 44% ($p < 0,01$ по критерию T). Достоверно снизилось количество тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, и количество малых агрегатов ($p < 0,05$). Значения этих показателей суммарно в группе оставались в норме. В целом после курса терапии сулодексимом полная нормализация показателей ФАТ произошла у 4 пациентов, у 10 отмечена частичная нормализация тех или иных

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

показателей, у 1 больного после лечения увеличилось число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты и число малых агрегатов, исходно находившееся 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 гипокапническую 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 отмечалось 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. Позитивные изменения венозного оттока требуют дополнительного изучения, так как влияние сулодексидом на него 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.

ОФЭКТ выполнена 8 пациентам до начала лечения, у 3 из них (пациенты, перенесшие ишемические инсульты в анамнезе) отмечено снижение перфузии более 15 % в двух и более срезах. После курса лечения отмечено улучшение перфузии в очагах исходного снижения ее у 2 из 3 больных (см. данные ОФЭКТ пациента Г. до и после терапии, рис. 1;2).

Выводы

1. Курс лечения сулодексидом достоверно нормализовал внутрисосудистую активность тромбоцитов на этапе их перехода в активные формы у 14 из 15 пациентов с гемодинамически малозначимыми стенозами внутренних сонных артерий и патологией тромбоцитарного звена гемостаза (ухудшение в 1 случае).

2. 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, отмечено нарастание исходно сниженной перфузии у 2 из 3 больных методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

3. После курса терапии сулодексидом при транскраниальной доплерографии отмечен симметричный кровоток по средней артерии мозга 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.

4. Не отмечено антидислипидемического действия курса лечения препаратом Вессел Дуэ Ф.

Литература

1. Гайдар, Б. В. Оценка реактивности мозгового кровотока с применением ультразвуковых методов диагностики / Б. В. Гайдар, В. Е. Парфенов, Д. Б. Светлов // Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний / под ред. Ю. М. Никитина. — М. : Видар, 1998. — С. 241–249.

2. Кареткина, Е. И. Результаты внутривенной радионуклидной ангиографии и перфузионной ОФЭКТ головного мозга у больных с атеросклеротическим поражением сонных и интракраниальных артерий / Е. И. Кареткина [и др.] // Невский радиологический форум – 2005 : сб. ст. по материалам II Международ. конгр. — СПб., 2005. — С. 171.

3. Климов, А. Н. Липопротеиды плазмы крови. Липиды. Структура, биосинтез, превращения и функции / А. Н. Климов. — М. □ 1977. — С. 57–80.

4. Морфологическая оценка повышенной внутрисосудистой активации тромбоцитов : метод. реком. / под ред. А. С. Шитиковой [и др.]. — СПб., 1996. — 18 с.

5. Перепич, Н. Б. Ангиопротекция в лечении больных ишемической болезнью сердца / Н. Б. Перепич // Дисфункция эндотелия : причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н. Н. Петрищевой. — СПб. : СПбГМУ, 2003. — 184 с.

6. Танашиян, М. М. Ишемические инсульты и основные характеристики гемореологии, гемостаза и фибринолиза : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М. М. Танашиян. — М., 1997. — 36 с.

7. Ofosu, F. A. Pharmacological actions of sulodexide / F. A. Ofosu // Semin. Thromb. Hemost. — 1998. — Vol. 24. — P. 127–138.