

## Препарат Вессел Дуэ Ф (сулодексид) в лечении острых нарушений мозгового кровообращения (опыт применения препарата)

Волкова Л.И., Галунова А.Б.

Неврологическое отделение Свердловской Областной клинической больницы № 1

В Свердловской области отмечен ежегодный рост ОНМК на 336-1090 случаев: так, в 2000 году в стационарах пролечено 10139 пациентов, в 2004 году уже 12152 больных. У большинства пациентов - 56,2% ишемический характер инсульта, 19,8% больных переносят транзиторную ишемическую атаку. У данной категории больных с момента поступления в стационар назначается антикоагулянтная терапия с целью улучшения микроциркуляции для предотвращения распространения тромбообразования. Традиционно в первые часы заболевания используется введение прямого антикоагулянта (гепарина 10-15 тыс/сут в клетчатку живота 4-6 введений), или низкомолекулярных гепаринов (фраксипарин 0,3 мл 2 раза через 12 часов, клексан 20-40 мг в брюшную стенку 1 раз в день в течение 7-10 дней). Но использование гепаринов необходимо осуществлять под контролем активированного частичного тромбопластинного времени (N=35-40sec), продолжение лечения возможно при увеличении данного показателя не более, чем в 1,5раза. Применение препаратов антикоагулянтного ряда важно и для предотвращения тромбоза глубоких вен и легочной эмболии - грозных осложнений больных с инсультом.

Препарат Вессел Дуэ Ф (сулодексид) относится к новой группе препаратов - гепариноидов. Это сульфатированные мукополисахариды, родственные гепаринам по структуре, но не идентичные им по многим особенностям действия - главным образом это глюкозамингликаны (ГАГ) и пентасахариды. В организме натуральные ГАГ, подобно гиалуроновой кислоте, являются составной частью межклеточной соединительной ткани, содержащейся в субмукозе, хрящах, в базальной

мембране и среднем слое кровеносных сосудов, фиксированы на эндотелии, поддерживая его отрицательный заряд, тромборезистентность и устойчивость к повреждающим факторам; они регулируют проницаемость стенок капилляров, а также микроциркуляцию крови в органах и тканях. К физиологическим функциям ГАГ относятся:

- Предупреждение повреждения эндотелия посредством связывания и инактивации лизоцимов, серотонина, гистамина;
- Стимулирование липопротеинлипаз и снижение уровня свободно циркулирующих липопротеинов;
- Обеспечение непроницаемости эндотелиоцитов для макромолекул (липопротеина) и снижение адгезии лейкоцитов и тромбоцитов;
- Предупреждение образования тромбина за счет активации антитромбиновых кофакторов.

Гепариноиды получают из тканей животных с последующим их фракционированием с теми или иными модификациями полусинтетическими методами. Они отличаются от гепаринов, в т.ч. низкомолекулярных, и антиагрегантов более эффективной коррекцией нарушений микроциркуляции, т.к. мишенью вышеперечисленных препаратов являются преимущественно форменные элементы крови и, в определенной мере, плазма; а гепариноидов - состояние эндотелия сосудов. Этот факт особенно важен, т.к. повреждение эндотелия сосуда - важное патогенетическое звено ишемических сосудистых поражений.

Повреждение эндотелия резко ухудшает реологические свойства крови, дезорганизует локальную вазоконстрикцию и вазодилатацию артерий малого калибра, а также резко снижает тромборезистентность сосудистой стенки, увеличивая ее тромбогенный потенциал. В результате - развиваются перикапиллярный отек, капилляростаз, а также повреждаются базальная мембрана, эндотелиоциты и др.

*Волкова Лариса Ивановна - докт. мед. наук, главный внештатный невролог Свердловской области*

Результатирующей нарушений микроциркуляции в условиях повреждения эндотелия является повреждение ГЭБ, резко утяжеляющее функционирование нейрональных и глиальных структур.

Вессел Дуэ Ф (сулодексид) - натуральная смесь двух гликозаминогликанов, выделяемых из слизистой оболочки кишечника свиньи: быструю фракцию гепарина (80%) и дерматан сульфат (20%). Фармакокинетика препарата определяется совокупной активностью составляющих и взаимодействием этих компонентов:

1. Быстрая гепариноподобная фракция благодаря сохранению сульфатных групп (гепарин-сульфаты), в отличие от гепарина, сохраняет сродство к мембранам эндотелиоцитов, что способствует более выраженной биологической активности препарата в отношении антитромботической активности.

2. Дерматан сульфат обладает способностью не только инактивировать тромбин, но и тормозить его образование. Не разрушается в ЖКТ, хорошо всасывается.

Благодаря высокой степени тропизма к эндотелию сосудов, препарат способен сорбироваться на его поверхности (до 90% от вводимой дозы). Концентрация Вессела в эндотелиальной выстилке сосудов в 20-30 раз выше, чем в других тканях организма. Он выполняет и увеличивает содержание эндогенных гликозамингликанов. Препарат оказывает комплексное влияние на стенки кровеносных сосудов, вязкость и содержание липидов в крови, на сосудистую проницаемость и гемодинамику (особенно в микроциркуляторном русле), а также на различные звенья системы гемостаза - свертываемость крови, адгезию и агрегацию тромбоцитов, фибринолиз. Сулодексид способствует сохранению функций ГЭБ, что предупреждает вторичные повреждения нейронов и глии.

Благодаря комплексному действию на различные звенья тромбообразования, препарат эффективен как в отношении лизиса уже сформировавшегося артериального и венозного тромба, так и в целях профилактики тромбообразования. По антитромботическому действию не уступает гепарину или даже несколько превосходит его (Д.М. Аронов и др., 1995).

Важны преимущества Вессел Дуэ Ф в сравнении с обычным гепарином и другими непрямыми антикоагулянтами. Благодаря меньшей выраженности антикоагулянтного эффекта низка вероятность геморрагических осложнений, прост контроль за лечением - не требуется МНО, ПТИ и других и в отличие от обычного гепарина требуется 1-2, а не 4 инъекции в день.

Благодаря комплексному действию препарата (антитромботическое, фибринолитическое, антиатерогенное, ангиопротективное и антигипертензивное) Вессел Дуэ Ф (сулодексид) имеет все патогенетические обоснования к применению в лечении острых нарушений мозгового кровообращения.

#### Материалы и методы

В неврологическом отделении СОКБ № 1 был применен препарат Вессел Дуэ Ф у 10 пациентов в возрасте от 35 до 72 лет в остром периоде острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, поступавших в палату интенсивной терапии. Среди исследованных пациентов преобладали мужчины.

Диагноз был верифицирован в первые 1-3 часа с момента поступления пациентов в неврологическое отделение СОКБ № 1 методиками нейровизуализации (КТ, МРТ). 7 пациентов имели ОНМК в бассейне сонных артерий, 3 - в вертебробазиллярной системе с развитием очагов ишемии в соответствующих бассейнах и имели неврологический дефект, соответствующий зоне кровоснабжения структур головного мозга, стволовых структур, мозжечка. На МРТ-ангиографии у 4 больных были выявлены тотальные или субтотальные стенозы сосудов.

При поступлении только 4 пациентов находились в состоянии оглушения - сопора, в остальных случаях - был ясный уровень сознания. У 5 больных причиной ОНМК послужила сочетанная патология: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа и прогрессирующий атеросклеротический процесс, у 5 больных комбинация артериальной гипертензии и атеросклероза.

Препарат был применен в/м по 600 ЛЕх2 раза в день с интервалом 12 часов в течение 10 дней с дальнейшей пролонгацией по 250 ЛЕ в капсулах х 2 раза в сутки в течение 15-20 дней стационарного лечения. Других препаратов, направленных на улучшение микроциркуляции, у данной группы пациентов нами не использовалось.

#### Результаты

В результате проведения курса лечения у 4 пациентов с малым неврологическим дефицитом уже на 2-3 день начала лечения стал наблюдаться обратный регресс симптоматики, у 6 пациентов, имевших глубокий неврологический дефицит и нарушение уровня сознания в острый период заболевания, наступила стабилизация процесса, а восстановление неврологического дефицита было

отмечено на 5-6 день заболевания. Важно отметить, что у всех пациентов отмечалась быстрая стабилизация гемодинамики (АД, пульса) - на 2-3 сутки поступления больных. У 2 из 4 больных, имевших тромбоз сосудов, выявленный на МРТ-ангиографии, при контрольном исследовании (на 20-25 день заболевания) была отмечена реканализация тромбоза и восстановление кровообращения в пораженном сосуде. Наравне с инволюцией очагового неврологического дефицита отмечалось и улучшение эмоционально-волевой сферы у всех пациентов и афатических нарушений, дизартрии у 5 пациентов на 3-6 день заболевания. Важна и хорошая переносимость препарата.

### Выводы

Считаем, что препарат Вессел Дуэ Ф можно считать препаратом выбора в лечении острых нарушений мозгового кровообращения благодаря комплексности действия на улучшение артериального и венозного кровообращения, его хорошей переносимости и отсутствия необходимости в строгом лабораторном контроле, что особенно важно для стационаров мелких участковых больниц, не имеющих развитой лабораторной службы экстренного контроля за показателями свертывания крови. Особенно важно использование препарата Вессел дуэ Ф случаях развития гепариновой или другой антикоагулянтной тромбоцитопении при необходимости продолжить антикоагулянтную терапию.

Важно и наличие двух лекарственных форм препарата. Инъекционная форма позволяет проводить лечение и профилактику тромбозов в острой стадии инсульта. Пероральная форма дает возможность осуществлять длительную профилактику первичных и вторичных тромбозов в амбулаторных условиях у лиц с высоким риском тромбообразования без контроля за состоянием свертывающей системы крови.

Вессел Дуэ Ф - препарат выбора для лечения и профилактики венозных нарушений у больных с ОНМКВ случаях ОНМК с сопутствующей патологией венозной системы в виде тромбоза глубоких вен нижних конечностей (боль, отеки, экзема, гиподермит, варикозные язвы, лимфангит, цианоз конечностей, вторичное варикозное расширение вен) и у пациентов с высоким риском развития тромбоза глубоких вен и ТЭЛА - обездвиженные больные, с

глубокой гемиплегией (в сочетании с бинтованием конечностей).

Схема лечения острых нарушений мозгового кровообращения и других ишемических событий:

1 схема: в острый период ишемического инсульта и период раннего восстановления: в/в или в/м по 600 ЛЕ (1 амп) 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 5-10 дней, затем по 250 ЛЕ (1 капсула) 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 25-30 дней;

2 схема: 1 этап: по 1-2 амп. в/м в день - 15-30 дней; 2 этап: 30-40 дней по 1-3 капс.2 раза в день после еды.

Препарат противопоказан при геморрагическом диатезе и заболеваниях с повышенным риском кровотечений; при индивидуальной гиперчувствительности к препарату. Побочные эффекты - редко 0,5-1,3% - диспептические расстройства 0,6%, гематома в месте в/м введения - 0,1%, кожная сыпь - 0,1%.

Вессел Дуэ Ф является препаратом выбора при антифосфолипидном синдроме, часто являющемся причиной ишемических инсультов в молодом возрасте и для которого характерны артериальные и венозные тромбозы, особенно при развившейся тромбоцитопении (как вследствие болезни, так и вызванной использованием гепарина). Успешно применяется в комплексной профилактики и лечении невынашивания беременности при АФЛС.

Важно и позитивное действие препарата при сахарном диабете, часто являющегося фоновым заболеванием при нарушениях мозгового кровообращения. Препарат у этих пациентов не только уменьшает процесс тромбообразования в сосудах головного мозга, но и уменьшает прогрессирование диабетической ретинопатии благодаря антитромботической активности и блокады синтеза факторов роста фибробластов и тромбоцитов, а также обладает нефропротективным действием при диабетической нефропатии, уменьшает прогрессирование и обладает профилактическим действием в отношении диабетической стопы, оказывает положительный лечебный и профилактический эффект в отношении диабетической нейропатии.

Препарат эффективен для первичной и вторичной профилактики артериальных тромбозов в различных бассейнах - в т.ч. при облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей, лечения острых тромбофлебитов и профилактики рецидивов.

### Литература:

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001: 327 с.
2. Клюквина Н.Г. Антифосфолипидный синдром: клиника, диагностика, лечение. Лечащий врач.

- 2005; 4: 10-2.
3. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия (дифференцированный подход). ВмедА, 2002.
  4. Токмакова А.Ю., Анциферов М.Б., Дедов И.И. Медикаментозная терапия ишемии нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 1999;1(2): 17-9.