

УДК 616.13

DOI: 10.32345/USMJ.2(116).2020.44-57

Моцак Тетяна

Аспірант, асистент кафедри внутрішньої медицини №4 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, Україна, м. Київ;

Лизогуб Віктор

Д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини №4 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, Україна, м. Київ;

Купчинська Олена

Д.мед.н., про.н.с. ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» НАМН України, м. Київ;

Бугайцев Олексій

К.мед.н., АТ «Київський вітамінний завод», Україна, м.Київ.

РІВЕНЬ СЕРОТОНІНУ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ ТА ЙОГО ДИНАМІКА ПІД ВПЛИВОМ ЦИЛОСТАЗОЛУ

Анотація: Метою даної роботи є вивчення впливу цилостазолу на регіональну гемодинаміку, рівень серотоніну та функціональну активність мозку, серця, нижніх кінцівок у хворих на генералізований атеросклероз. У 12-тижневому відкритому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні було включено 52 осіб чоловічої статі з генералізованим атеросклерозом та 26 осіб чоловічої статі з хронічним коронарним синдромом (група порівняння). Пацієнти основної групи, які мали генералізований атеросклероз були рандомізовані на дві підгрупи: 26 чоловіків додатково до базисної терапії отримували цилостазол в дозі 100 мг двічі на добу та 26 пацієнтів, які додатково отримували плацебо. Пацієнти з генералізованим атеросклерозом мали ураження чотирьох судинних басейнів: церебрального, коронарного, мезентеріального та нижніх кінцівок. Виявлено, що у хворих на генералізований атеросклероз рівень серотоніну в плазмі крові перевищував показник групи порівняння в 7,8 рази, а ряд інших показників, таких як: показники об'ємного кровотоку ($p < 0,001$), когнітивної функції, дистанції безбольової ходьби, були нижче групи порівняння. Під впливом лікування, з додаванням цилостазолу протягом 12 тижнів до базисної терапії, стан показників покращився: рівень серотоніну в плазмі зменшився в 2,9 рази ($p < 0,001$), достовірно ($p < 0,001$) збільшився об'ємний кровотік в усіх досліджуваних судинних басейнах, що сприяло зменшенню кількості як больових, так і безбольових епізодів ішемії міокарда (за даними добового електрокардіографічного моніторингу), збільшенню безбольової та максимальної дистанції ходьби та поліпшенню когнітивної функції головного мозку. У групі пацієнтів з генералізованим атеросклерозом, які приймали плацебо, під впливом лікування зміни були не достовірні. Отримані нами дані вказують на позитивний вплив цилостазолу як доповнення до базисної терапії у хворих на генералізований атеросклероз та важливість проведення подальших досліджень у даному напрямку.

Ключові слова: генералізований атеросклероз, ішемія міокарда, когнітивна функція, цилостазол, швидкість кровотоку.

Вступ: Генералізований атеросклероз (ГАС), проявами або без них, залишається однією з або атеросклеротичне ураження двох і більше найпоширеніших проблем сьогодення (Билютин-Асланян, Васильев, Родичкин, Трашков, & судинних басейнів з відповідними клінічними

Хайцев, 2015). При наявності передумов розвитку атеросклеротичних бляшок та їх клінічної маніфестації в одному з судинних басейнів, як правило, атероматозні зміни можна виявити і в інших артеріальних судинах м'язово-еластичного типу (Chistiakov, Ashwell, Orekhov, & Bobryshev, 2015). Внаслідок вузької фахової спеціалізації медицини кардіологи, неврологи, судинні хірурги, ендокринологи та інші спеціалісти розробляють протоколи діагностики та лікування захворювань переважно лише «свого» напрямку, не враховуючи можливість ураження загальним процесом й інших органів і систем, як це відбувається при ГАС – коронарного, церебрального, периферичного (артерій кінцівок), шлунково-кишкового тракту та ін.

Проблема ускладнюється тим, що атероматозний процес тісно пов'язаний з фізіологічним старінням і в кожному конкретному випадку необхідно визначити, якою мірою виявлені зміни функції обумовлені віковою інволюцією, а якою – розвитком атеросклеротичного процесу.

Загалом, адаптація та виживання організму залежить від збереження регуляторних систем в межах всього організму та ауторегуляторних механізмів на рівні окремих органів. Відомо, що в цілісному організмі існують метаболічні, гуморальні та нейрогенні ауторегуляторні механізми метаболічного захисту кожного з функціонуючих органів (Bäck, Yurdagul, Tabas, Öörni, & Kovanen, 2019).

Особливо важливу роль в регуляції адекватного кровопостачання життєво важливих органів відіграють нейрогормони. Серед великої кількості нейрогормонів, які задіяні в регуляції метаболізму, серотонін (5-НТ) має ряд унікальних властивостей. 5-НТ є філогенетично найбільш давнім біогенним аміном, який відіграє важливу роль в забезпеченні енергетичного гомеостазу (Yabut et al., 2019). До речі, перше скорочення серця у плода викликає саме 5-НТ. На відміну від класичних гормонів, 5-НТ синтезується в різних анатомічних локаціях. Синтезований мозком 5-НТ складає лише біля 5% загального 5-НТ в організмі людини; 95% 5-НТ синтезується в периферичних органах, причому, основна

частина продукується ентерохроматофінними клітинами кишечника (El-Merahbi, Löffler, Mayer, & Sumara, 2015). У головному мозку він діє як нейротрансмітер, а на периферії – може діяти як гормон, ауто- та/або паракринний фактор, а також як клітинна сигнальна молекула. Периферичний 5-НТ не проникає через гематоенцефалічний бар'єр (Watanabe et al., 2010). Вміст 5-НТ в периферичних тканинах залежить як від його локальної продукції, так і від концентрації «вільного гормону» в крові. У крові 5-НТ поглинається тромбоцитами і зберігається в них. У людини 5-НТ, синтезований в головному мозку, впливає на поведінку людини, пригнічує петит, збільшує витрату енергії шляхом посилення впливу симпатичної нервової системи на коричневу жирову тканину (Oh et al., 2015). Периферичний 5-НТ покращує засвоєння та зберігання поживних речовин, таких як глюкоза та жирні кислоти, стимулює секрецію інсуліну, ліпогенез в печінці та в білій жировій тканині, має пряме відношення до таких захворювань, як метаболічний синдром, ожиріння, цукровий діабет 2 типу (Martin et al., 2017). Цей нейромедіатор викликає скорочення гладких м'язів бронхів, кишечника, артеріальних судин, підвищує функціональну активність тромбоцитів. Підвищуючи проникність судин, 5-НТ посилює дегрануляцію тучних клітин і, тим самим, викликає вивільнення гістаміну, який посідає головне місце у стимуляції утворення нових атеросклеротичних бляшок (Xu et al., 2017). За даними літератури, рівень 5-НТ підвищується при регенерації тканин після інфаркту міокарда або ішемічного інсульту (Mauler, Bode, & Duerschmied, 2016). Проте, значне підвищення 5-НТ може негативно вплинути на організм людини, викликавши серотоніновий синдром (Jang, Kwon, & Chang, 2015). Існують також дані про генетичну детермінованість щодо рівня серотоніну та ризику розвитку інфаркту міокарда, ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки при його високих рівнях (Mortensen et al, 2018). Зв'язок серотоніну з покращенням стану пацієнтів після ішемічного інсульту підтверджено багатьма клінічними дослідженнями та метааналізами (Belagaje, 2017; Chollet et al., 2018).

Що ж до ішемічних змін в артеріях кишечника, то перше місце в цьому знову посідає 5-НТ. Цей біогенний амін, більша частина якого продукується в кишечнику, регулює моторику, посилює перистальтику та секреторну активність. Проте, при атеросклеротичному ураженні судин посилюються вазоконстрикторні реакції в мезентеріальному руслі кровообігу за рахунок стимуляції серотонінергічних та альфа-адренергічних рецепторів (Lopez, Brown, Armstrong, Piegors, & Heistad, 1989). За даними ряду досліджень, в умовах ішемії кишечника спостерігається значне збільшення рівня серотоніну в плазмі крові за рахунок збільшення продукування його пошкодженими клітинами кишечника (Cerqueira, Hussni, & Yoshida, 2005; Teramoto et al., 1998). На тлі ішемічних змін в кишечнику внаслідок збільшення кількості серотонін-продукуючих клітин та їх проліферації, активується вироблення серотоніну (Tóth et al., 2012). Це, в свою чергу, збільшує виділення гістаміну з тучних клітин, що посилює процеси атерогенезу (P'icheva, & Dolgosh, 1980).

Підвищена концентрація даних медіаторів у хворих на ГАС призводить до прогресування вже існуючих патологічних змін. Тому пошук можливостей фармакологічної корекції виявлених змін вмісту в крові нейромедіаторів – наближення його до фізіологічної норми – є актуальним.

Ми звернули увагу на цилостазол (Ц) – селективний інгібітор фосфодіестерази-3, який є не тільки ефективним антиагрегантом, але й позитивно впливає на кровоплин в артеріальних судинах, вражених атеросклеротичним процесом (Лизогуб, Купчинская, & Бугайцев, 2018). Цей препарат на сьогоднішній день з успіхом застосовують в клініках Японії, Кореї та деяких інших країн світу. За даними Food and Drug Administration (FDA), цилостазол є найбільш ефективним препаратом у лікуванні синдрому переміжної кульгавості (СПК) (Regensteiner et al., 2002), тобто, при атеросклеротичному ураженні артерій нижніх кінцівок – артерій з дуже слабо розвинутими колатеральними зв'язками. Ц з успіхом використовується не тільки в лікуванні синдрому переміжної кульгавості, але й при вторинній

профілактиці порушень мозкового кровообігу (Uchiyama et al., 2014), при перкутанній реваскуляризації коронарних артерій (Friedland, Eisenberg, & Shimony, 2012). Проте, незважаючи на численні дослідження, ефективність Ц у хворих на ГАС при дисбалансі нейромедіаторів залишається недостатньо вивченою.

Мета: вивчити вплив блокатора фосфодіестерази-III цилостазолу на регіонарну гемодинаміку, рівень серотоніну та функціональний стан мозку, серця та нижніх кінцівок у хворих на генералізований атеросклероз.

Методи. Нами проведено 12 тижневе відкрите рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження з паралельними групами. У дослідження було включено 78 осіб чоловічої статі: 52 пацієнти з ГАС середнім віком $67,2 \pm 5,3$ років (гр. ГАС) та 26 осіб чоловічої статі (середній вік $68,7 \pm 5,2$ років) з хронічним коронарним синдромом (ХКС): стабільною стенокардією напруги I-II ФК, підтвердженою результатами навантажувальних проб, без серцево-судинних ускладнень та ознак СПК (група порівняння - ГП). Всі хворі гр. ГАС мали клінічні прояви ураження 4-х судинних басейнів: СПК (хронічне захворювання артерій нижніх кінцівок I-II ст. за класифікацією Фойтена-Покровського), ХКС або інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі, документально підтверджені перенесені: гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом або транзиторна ішемічна атака (ТІА), атеросклероз мезентеріальних артерій (за даними ультразвукової доплерографії). Серцево-судинні ускладнення (ІМ, ГПМК, ТІА) пацієнти перенесли понад 6 місяців до включення в дослідження. Перед участю в дослідженні всі пацієнти з ГАС впродовж не менше 4 тижнів приймали стандартну фармакотерапію (бета-адреноблокатори, нітрати, ацетилсаліцилову кислоту (АСК), інгібітори АПФ/сартани, статини). В залежності від додавання до базисної терапії цилостазолу («Плестазол» виробництва Київського вітамінного заводу 100 мг двічі на добу) чи плацебо (двічі на добу), пацієнти групи ГАС були рандомізовані на дві підгрупи – відповідно ГАС-Ц (26 хворих) та ГАС-П (26 хворих). Клінічна характеристика обстежених наведена в табл.1.

Таблиця 1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Показники	Хворі на ХКС ГП n=26	Хворі на ГАС n=52	
		ГАС-Ц n=26	ГАС-П n=26
Вік, роки	55-76	60-87	59-86
Чоловіки	26 (100%)	26 (100%)	26 (100%)
ХКС	26 (100%)	26 (100%)	26 (100%)
ІМ в анамнезі	0	20 (76,9%)	21 (80,8%)
КР	0	10 (38,5%)	9 (34,6%)
ГПМК в анамнезі	0	24 (92,3%)	23 (88,5%)
ТІА в анамнезі	0	8 (30,8%)	7 (26,9%)
СПК	0	26 (100%)	26 (100%)
ГХ	8 (30,8%)	13 (50,0%)	12 (46,2%)
ЦД 2 типу	5 (19,2%)	12 (46,2%)	13 (50,0%)
ХСН І ст.	6 (23,1 %)	22 (84,6 %)	20 (76,9%)
ЧСС, уд./хв.	63,2±1,3	59,4±1,4	57,8±1,2
САТ, мм рт. ст.	126,4±2,9	121,3±3,1	124,6±3,5
ДАТ, мм рт.ст.	81,1±1,2	79,5±1,7	77,2±2,1
КПІ	0,97±0,04	0,52±0,05	0,54±0,05
ФВ ЛШ, %	57,4±1,1	52,4±0,9	53,5±1,0
Бета-адреноблокатори	24 (92,3 %)	26 (100 %)	26 (100%)
Нітрати (епізодично)	26 (100%)	26 (100%)	26 (100%)
АСК	19 (73,1%)	26 (100%)	26 (100%)
Інгібітори АПФ/сартани	8 (30,8%)	26 (100%)	26 (100%)
Статини	23 (88,5%)	26 (100%)	26 (100%)
ТД/ТПД	3 (11,5%)	7 (26,9%)	5 (19,2%)

Примітка. АСК – ацетилсаліцилова кислота; ГПМК – перенесене гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ІМ – інфаркт міокарду; КПІ – кісточно-плечовий індекс; КР – коронарна ревазуляризація; САТ – систолічний артеріальний тиск; СПК – синдром переміжної кульгавості; ТІА – перенесена транзиторна ішемічна атака; ТД/ТПД – тіазидні/тіазидоподібні діуретики; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; ХКС – хронічний коронарний синдром; ХСН – хронічна серцева недостатність; ЦД – цукровий діабет; ЧСС – частота серцевих скорочень.

Критерії виключення: перенесені в анамнезі не менше ніж за 6 місяців до початку дослідження серцево-судинні ускладнення (ІМ, ТІА, ГПМК та ін.), життєво небезпечні порушення серцевого ритму, неконтрольована артеріальна гіпертензія, серцева недостатність вище ІІА ст. за класифікацією М.Д.Стражеско-В.Х.Василенка, ГПМК за геморагічним типом та шлунково-кишкові кровотечі в анамнезі, помірна і тяжка печінкова недостатність, порушення функції нирок.

Дослідження було проведено у відповідності з принципами Гельсінської декларації

Всесвітньої асоціації лікарів. Протокол дослідження був затверджений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Протокол №116 від 29.11.2018). Всі пацієнти отримали детальну інформацію щодо дослідження, методів обстеження, властивостей цилостазолу. Після чого підписали інформовану згоду.

Усім пацієнтам було проведено загальноклінічне обстеження (анамнез, об'єктивний огляд, вимірювання артеріального тиску, частоти серцевих скорочень), електрокардіогра-

фія (ЕКГ) в спокої, ехокардіографія, визначення кісточно-плечового індексу (КПІ). Для визначення наявності атеросклеротичних бляшок, об'ємних та швидкісних показників кровотоку використовували метод ультразвукової доплерографії (УЗД) (апарат НІТАСНІ, АЛОКА, AriettaS70). Стан судин – arteria carotis interna (aCI), arteria mesenterica superior (aMS), arteria femoralis communis (aFC), arteria tibialis posterior (aTP) – досліджували методом кольорового імпульсно-хвильового доплерівського картування в В-режимі з використанням лінійного та секторального датчиків за загально-прийнятими методиками (Amato et al., 2007; Reiter et al., 2008). Визначали максимальну систолічну швидкість кровотоку (PSV), індекс резистентності (RI), об'ємний кровоток (FV), товщину комплексу інтима-медіа (КІМ). Зважаючи на асиметрію кровотоку у більшості обстежених пацієнтів, досліджували показники та їх динаміку аналізували в судині (правій чи лівій), в якій вихідний об'ємний кровоток був меншим. Кількість і тривалість епізодів ішемії міокарда досліджували методом добового моніторингу ЕКГ (ДМЕКГ) за загальноприйнятною методикою.

Визначали дистанцію безбольової ходьби (ББДХ) та максимальної ходьби (МДХ) – дослідження проводили з використанням тредміл-тесту при швидкості руху полотна бігової доріжки 2 км/год. За допомогою Монреальської шкали оцінювали когнітивну функцію – увагу та концентрацію, пам'ять, виконавчі функції, мову, абстрактне мислення, орієнтацію та рахування (Поспелова et al, 2019).

Методом іонно-обмінної хроматографії (ІОХ) визначали рівень серотоніну в плазмі крові (Максименко, & Савченко, 2000).

Обстеження пацієнтів з ГАС – підгруп ГАС-Ц і ГАС-П проводили двічі – до призначення цилостазолу та через 24-30 днів від початку його прийому. Пацієнтів групи порівняння обстежували один раз.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою програми Microsoft Excel, MedStat. Нормальність розподілу кількісних ознак проводили з використанням методу Шапіро-Уїлко. При отриманні порівняння даних, що не відрізняються від нормального, використовували $M \pm SD$, де M – середнє арифметичне значення, SD – стан-

дартне відхилення середнього. Для визначення достовірності динаміки показників застосовували метод попарно зв'язаних вибірок. За умови відмінного від нормального розподілу даних, застосовували метод порівняння двох пов'язаних вибірок – Т-критерій Вілкоксона. Дані представлені у вигляді медіани Me ($Q1-Q3$), де Me – медіана, $Q1$ – перший кuartиль 25%, $Q3$ – третій кuartиль 75%). Різницю між вибірками даних вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати та обговорення.

1. Стан судинного русла, показники кровотоку та вміст серотоніну в плазмі крові хворих на генералізований атеросклероз

У всіх пацієнтів групи ГАС при УЗД у всіх досліджуваних судинах – aCI, aMS, aFC та aTP – було виявлено зміни, характерні для атеросклеротичного процесу (атероматозні бляшки та/або значне потовщення комплексу інтима-медіа). Середні вихідні значення досліджуваних показників в підгрупах ГАС-Ц і ГАС-П суттєво не різнилися, що підтверджує повну співставність цих підгруп. Звернула на себе увагу асиметрія змін досліджуваних судин (правих і лівих), особливо виражена в сонних і тібіальних артеріях. Слід зазначити, що ступінь стенозу aCI часто не відповідала локалізації ураження відповідної частини головного мозку, тобто локалізації перенесеного ГПМК та/або ТІА, що можна пояснити потужністю колатерального кровопостачання головного мозку. В aTP і aFC ступінь стенозу відповідав клінічним проявам переміжної кульгавості. У 84,6% (22 із 26) підгрупи ГАС-Ц та у 80,8% (21 із 26) підгрупи ГАС-П були виявлені атероматозні бляшки хоча б в одній із aCI.

Особливої уваги заслуговують зміни aMS, яка є основною в кровопостачанні дванадцятипалої кишки та тонкого кишечника. Гемодинамічно значимий стеноз aMS, спостерігали у 69,2% (18 із 26) пацієнтів підгрупи ГАС-Ц та у 73% (19 із 26) підгрупи ГАС-П. Ступінь стенозу коливався в широких межах – від 50% до 80%. Особливості ультразвукової сонографії дозволяють візуалізувати проксимальну частину aMS, у зв'язку з чим досить важко оцінити відповідність клінічної картини ішемічної хвороби кишечника ступеню стенозу, але інтегральний показник – величина FV – достатньо адекватно відображає стан кровопостачання тонкого кишечника.

Таблиця 2. Показники кровотоку в артеріях пацієнтів різних груп (Me (Q1-Q3))

Досліджувані артерії	Групи хворих	Показники гемодинаміки			
		PSV, см/сек	RI, у.о.	FV, мл/хв.	KIM, мм
aCI	ГП (n=26)	72,8 (61,8-98,6)	0,86 (0,84-0,91)	243,1 (198,3-265,4)	0,97 (0,86-0,97)
	ГАС-Ц (n=26)	145,1 (131,5-160,3)***	0,94 (0,91-0,98)*	184,6 (131,1-197,2)***	1,24 (1,21-1,33)**
	ГАС-П (n=26)	147,5 (134,2-173,1)**	0,95 (0,90-0,98)*	187,3 (132,4-199,1)***	1,25 (1,20-1,35)**
aMS	ГП (n=26)	56,3 (47,4-72,6)	0,85 (0,81-0,89)	165,4 (141,9-186,3)	0,96 (0,92-0,98)
	ГАС-Ц (n=26)	84,6 (63,2-91,7)**	0,94 (0,87-1,03)*	73,5 (65,5-87,4)***	1,23 (1,18-1,26)**
	ГАС-П (n=26)	83,1 (64,0-92,2)**	0,95 (0,88-1,08)*	74,3 (66,6-88,5)***	1,25 (1,15-1,25)**
aTP	ГП (n=26)	59,4 (46,7-70,4)	0,87 (0,84-0,90)	13,6 (8,4-16,3)	0,98 (0,94-0,99)
	ГАС-Ц (n=26)	87,5 (68,3-91,2)**	0,98 (0,86-1,11)*	4,1 (3,2-4,7)***	1,31 (1,25-1,37)***
	ГАС-П (n=26)	87,1 (68,0-92,1)**	0,89 (0,78-1,08)	4,4 (3,0-4,9)***	1,32 (1,26-1,40)***
aFC	ГП (n=26)	89,3 (69,4-92,2)	0,91 (0,86-0,99)	297,0 (205-355)	0,98 (0,95-1,03)
	ГАС-Ц (n=26)	62,9 (51,3-84,5)*	1,11 (1,06-1,25)**	217,2 (185,5-273,3)***	1,29 (1,06-1,37)***
	ГАС-П (n=26)	63,5 (50,8-84,9)*	1,16 (1,08-1,29)**	218,4 (189,2-282,2)***	1,28 (1,08-1,36)***

Примітка. KIM – товщина комплексу інтима-медіа; FV – об’ємний кровоток; PSV – максимальна систолічна швидкість кровотоку; RI – індекс резистентності. Відмінність показника порівняно з ГП достовірна: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001

Інтегральний показник кровотоку FV в aMS в підгрупах ГАС-Ц і ГАС-П був відповідно в 2,25 і 2,23 рази меншим (p<0,001), ніж у групі порівняння. Значення максимальної швидкості кровотоку (PSV) та RI, а також товщина KIM в aMS пацієнтів підгруп ГАС-Ц і ГАС-П також підтверджують наявність атеросклеротичного ураження судинної стінки aMS та погіршення кровопостачання тонкого кишківника. Значне потовщення KIM спостерігали й в артеріях нижніх кінцівок – aFC та aTP – хворих на ГАС, що асоціювалось з наявністю клінічно вираженого синдрому переміжної кульгавості. В усіх 52 хворих групи ГАС в лівих і правих aFC та aTP крім потовщення KIM виявили атеросклеротичні бляшки, зменшення FV та більші значення RI порівняно з ГП. Слід зауважити, що об’ємний кровоток у пацієнтів

з ГАС обох підгруп виявився достовірно нижчим, ніж в ГП в усіх досліджуваних судинах. Так, FV в aCI пацієнтів підгруп ГАС-Ц і ГАС-П був достовірно (p<0,001) меншим, ніж у пацієнтів ГП відповідно на 24 і 23%; в aTP – на 69,9 та 67,6%, в aFC – на 26,9 і 26,6%. Потовщення KIM було зафіксовано в усіх досліджуваних судинах усіх хворих на ГАС.

Відповідно до загальної думки європейських товариств кардіологів, судинних хірургів, та європейського товариства інсульту, зменшення КПІ $\leq 0,90$ вказує на 2-3 кратне збільшення ризику генералізації атеросклерозу, розвитку серцево-судинних ускладнень та смертності. Зважаючи на це, КПІ є чутливим показником генералізованого ураження атеросклерозом артеріального русла та маркером серцево-судинного ризику (Aboyans et al,

2018). Отримані нами результати підтверджують ці дані. Так, у загальній групі хворих на ГАС КПП склав $0,53 \pm 0,04$ ($0,54-0,87$), без суттєвої різниці між підгрупами ГАС-Ц та ГАС-П, в яких вихідні середні значення КПП склали відповідно $0,52 \pm 0,05$ та $0,54 \pm 0,05$. В групі порівняння КПП був у межах від 0,87 до 1,23 з середнім значенням $0,97 \pm 0,04$.

Зважаючи на те, що у обстежених нами хворих на ГАС спостерігалось атеросклеротичне ураження основних магістральних артерій, в тому числі верхньої мезентеріальної артерії, яка постачає кров до дванадцятипалої кишки та тонкого кишечника, де відбувається синтез 95% всього серотоніну, який є в організмі людини (El-Merahbi et al., 2015), нами було вивчено рівень 5-НТ в плазмі крові хворих на ГАС та пацієнтів ГП, в яких не було виявлено суттєвих змін аМС. Так, за результатами дослідження, вихідний рівень 5-НТ в плазмі крові пацієнтів загальної групи ГАС в 7,8 разів перевищував ($p < 0,001$) такий ГП, склавши в підгрупах 1-Ц та 1П відповідно $14,21 \pm 1,23$ мкг/мл та $13,9 \pm 1,18$ мкг/мл, проти

$1,82 \pm 0,15$ мкг/мл в групі порівняння. Надвисокий рівень 5-НТ, що перевищує фізіологічні коливання, виступає як самостійний фактор серцево-судинної патології (Jang et al., 2015; Mauler, Bode & Duerschmied, 2016).

2. Динаміка основних показників кровотоку та деяких показників функціонального стану серця, головного мозку та нижніх кінцівок під впливом цилостазолу

Повторне обстеження хворих на ГАС, проведене через 12 тижнів прийому Ц або П у відповідних групах, дозволило виявити достовірні зміни з боку серцево-судинної системи тільки в групі ГАС-Ц. У підгрупі пацієнтів, які приймали плацебо (ГАС-П), досліджувані показники суттєво не змінилися. Під впливом Ц ЧСС достовірно ($P < 0,01$) збільшилась від $59,4 \pm 2,3$ до $65,7 \pm 2,4$ уд/хв., ФВ ЛШ зросла з $52,4 \pm 2,4$ до $55,6 \pm 2,3$ ($P < 0,05$), Значення САТ і ДАТ, КПП та товщина КІМ суттєво не змінилися.

Динаміка показників кровотоку в артеріях аСІ, аМС, аF, аТР під впливом цилостазолу та плацебо, призначених додатково до базисної терапії, наведена в таблиці 3.

Таблиця 3. Приріст об'ємних та швидкісних показників кровотоку в аСІ, аМС, аF та аТР у хворих на ГАС групи 1-Ц та групи 1-П ($M \pm SD$)

Досліджувані артерії	Групи хворих	Приріст показників гемодинаміки		
		PSV, см/сек	RI, у.о.	FV, мл/хв.
аСІ	ГАС-Ц (n=26)	$-18,81 \pm 2,73$ $p < 0,001$	$-0,16 \pm 0,02$ $p < 0,001$	$33,82 \pm 3,71$ $p < 0,001$
	ГАС-П N=26	$-4,22 \pm 2,34$ $p > 0,1$	$0,03 \pm 0,01$ $p > 0,1$	$4,63 \pm 1,84$ $p > 0,1$
аМС	ГАС-Ц n=26	$-19,63 \pm 2,82$ $p < 0,001$	$-0,21 \pm 0,03$ $p < 0,001$	$11,92 \pm 1,81$ $p < 0,001$
	ГАС-П n=26	$-3,21 \pm 1,13$ $p > 0,1$	$0,07 \pm 0,05$ $p > 0,1$	$2,52 \pm 1,11$ $p > 0,1$
аТР	ГАС-Ц n=26	$-9,71 \pm 0,43$ $p < 0,001$	$-0,20 \pm 0,02$ $p < 0,001$	$2,04 \pm 0,31$ $p < 0,001$
	ГАС-П n=26	$0,88 \pm 0,57$ $p > 0,1$	$0,06 \pm 0,04$ $p > 0,1$	$0,92 \pm 0,56$ $p > 0,1$
аF	ГАС-Ц n=26	$-4,76 \pm 0,22$ $p < 0,001$	$-0,21 \pm 0,02$ $p < 0,001$	$24,92 \pm 1,93$ $p < 0,001$
	ГАС-П n=26	$0,74 \pm 0,49$ $p > 0,1$	$0,05 \pm 0,03$ $p > 0,1$	$5,52 \pm 2,73$ $p > 0,1$

Примітка. КІМ – товщина комплексу інтима-медія; FV – об'ємний кровоток; PSV – максимальна систолічна швидкість кровотоку; RI – індекс резистентності.

За результатами УЗД збільшення FV було виявлено в усіх досліджуваних артеріях хворих на ГАС, які приймали Ц. Найбільш значиме збільшення FV – на 49,4% – спостерігали в аТР, в аФС об'ємний кровоток збільшився на 11,5%, в аСІ та аМС - на 19,8% та на 16,2%, відповідно. Ці зміни можуть свідчити про покращення кровопостачання головного мозку, шлунково-кишкового тракту та нижніх кінцівок. Суттєвої динаміки швидкісних та об'ємних показників кровопостачання в групі ГАС-П не виявлено.

Враховуючи збільшення частоти серцевого ритму та FV, надзвичайно важливим є визначення динаміки епізодів ішемії міокарда у досліджуваних хворих. Особливо зважаючи на те, що всі включені в дослідження пацієнти мали підтверджений хронічний коронарний синдром, атеросклероз коронарних артерій, підтверджений на основі даних коронарографії. Динаміку проявів ішемії міокарда під впливом цилостазолу або плацебо оцінювали за результатами добового моніторингування ЕКГ, зокрема, за динамікою кількості епізодів ішемії міокарда (ЕІМ) під впливом лікування (табл. 4).

Як видно з таблиці 4, у хворих на ГАС (обох підгруп) до призначення Ц або П, при добовому моніторингуванні ЕКГ загальна кількість

БЕІМ в середньому по групі залишалась досить високою, незважаючи на адекватне базове лікування. Слід нагадати, що виконанню значних і навіть помірних фізичних навантажень хворим на ГАС заважала існуюча патологія (атеросклероз) судин нижніх кінцівок. Високою була також середня тривалість БЕІМ та ББЕІМ. Значна частина БЕІМ та ББЕІМ була пов'язана з прийомом їжі – носила постпрандальний характер. Загалом клінічна картина відповідала хронічному коронарному синдрому: стабільній стенокардії напруги II - III ФК. Після 12 тижневого прийому Ц (додатково до базової фармакотерапії) кількість БЕІМ зменшилась на 32,4% ($p < 0,001$), а ББЕІМ – на 25,8% ($p < 0,03$). Середня тривалість епізодів ішемії міокарда також достовірно ($p < 0,05$) зменшилась – на 22,8%. В групі ГАС-П суттєвої динаміки кількості та тривалості ЕІМ не спостерігали.

В обох підгрупах хворих на ГАС динаміка КПІ через 12 тижнів прийому Ц або П не була достовірною. Разом з тим, достовірне ($p < 0,001$) збільшення FV та покращення швидкісних показників кровопостачання нижніх кінцівок сприяли поліпшенню виконання фізичних навантажень – ходьби, про що свідчить достовірне ($p < 0,01$) збільшення ББДХ та МДХ. В підгрупі ГАС-Ц через 12 тижнів прийому

Таблиця 4. Динаміка кількості та тривалості епізодів ішемії міокарду за добу під впливом цилостазолу пацієнтів з ГАС (M±SD)(n=52)

Показники	До лікування		Після лікування		p1-3
	ГАС-Ц	ГАС-П	ГАС-Ц	ГАС-П	
	1	2	3	4	
кількість БЕІМ	3,7±0,2	4,6±0,2	2,5±0,2	4,3±0,3	<0,001
кількість БЕІМ з депресією сегмента ST	1,8±0,1	2,8±0,1	1,4±0,1	2,6±±0,1	<0,001
кількість БЕІМ з елевацією сегмента ST	1,9±0,2	1,8±0,2	1,1±0,1	1,7±0,3	<0,05
кількість ББЕІМ	3,1±0,4	4,2±0,4	2,4±0,5	3,9±0,5	<0,03
середня тривалість БЕІМ та ББЕІМ, хв.	2,5±0,3	2,5±0,3	1,93±0,3	2,2±0,5	<0,05

Примітка: ББЕІМ – безбольові епізоди ішемії міокарда; БЕІМ – больові епізоди ішемії міокарда.

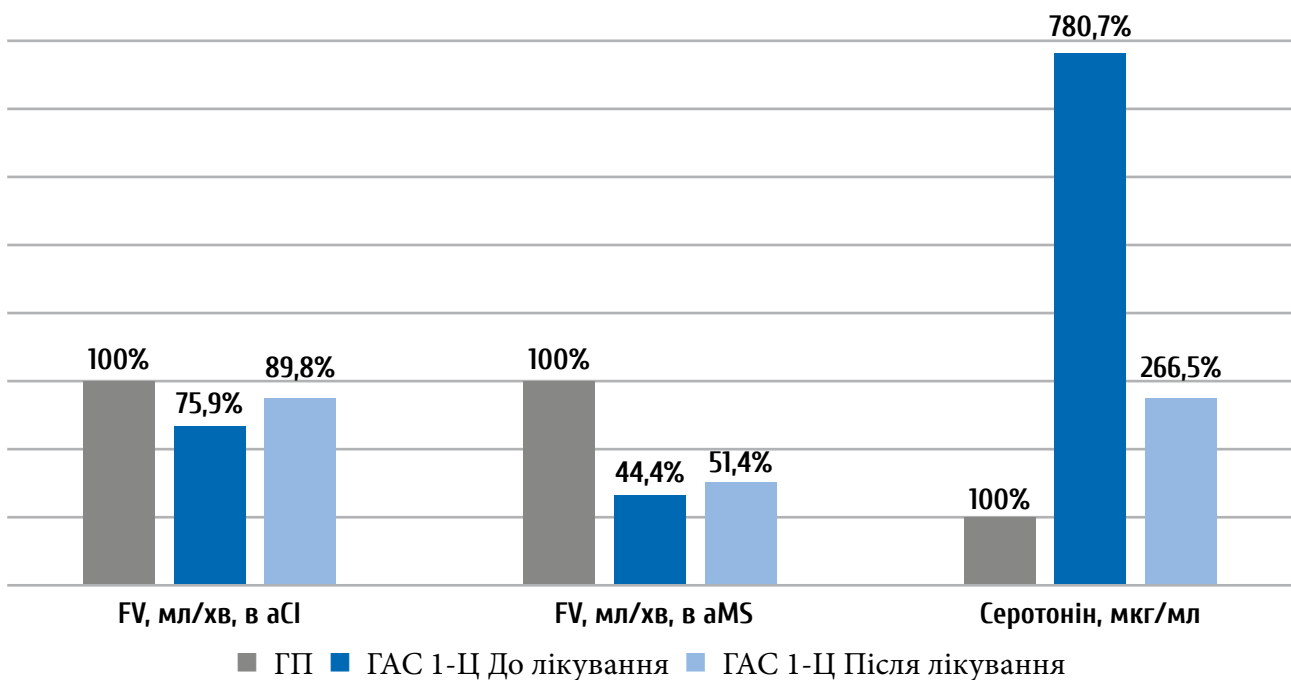
Ц достовірно ($P < 0,01$) збільшилися як ББДХ – від $172,3 \pm 14,4$ до $214,1 \pm 14,8$ м, так й МДХ – від $323,6 \pm 24,2$ до $393,3 \pm 27,1$ м. Крім цього, пацієнти підгрупи ГАС-Ц відмітили зменшення парестезій та відчуття холоду, поліпшення тактильної чутливості нижніх кінцівок, що асоціювалось зі збільшенням дистанцій ходьби та поліпшенням показників кровотоку в судинах нижніх кінцівок. У підгрупі ГАС-П суттєвої динаміки ББДХ і МДХ та суб'єктивних відчуттів при повторному обстеженні не спостерігали.

Для оцінки впливу на функціональну активність головного мозку нами було вивчено стан когнітивної функції та її зміни в результаті проведеного лікування. За даними застосованої Монреальської шкали, найбільш частими проявами когнітивних порушень хворих на ГАС були уповільнення пізнавальної діяльності, зменшення концентрації та уваги, порушення планування та контролю, зорово-просторової орієнтації, диспраксія та порушення пам'яті. Аналіз когнітивних domenів у обстежених пацієнтів показав, що вони мали змішане (амнестичне та неамнестичне) порушення когнітивних функцій. В групі

порівняння МоСА склав $25,7 \pm 0,52$ бали, що було достовірно ($< 0,001$) більше, ніж у хворих на ГАС та свідчило про значні когнітивні порушення у хворих на ГАС. При повторному дослідженні когнітивної функції через 12 тижнів прийому Ц спостерігали певне покращення уваги та пам'яті, що, на нашу думку, позначилось на поліпшенні зорово-просторової орієнтації та пізнавальної діяльності: середній бал МоСА в підгрупі ГАС-Ц достовірно ($< 0,01$) підвищився – до $21,4 \pm 0,42$ бала. В підгрупі ГАС-П МоСА практично не змінився і склав $20,7 \pm 0,39$ бали.

Прийом Ц також вплинув і на вміст 5-НТ в плазмі крові. Дані про вміст в плазмі крові 5-НТ в підгрупах ГАС-Ц і ГАС-П при першому обстеженні були співставні й склали відповідно ($14,21 \pm 1,23$) і ($13,7 \pm 1,32$) мкг/мл. Патологічно підвищений при базисному обстеженні хворих на ГАС рівень 5-НТ в плазмі крові під дією Ц знизився в 2,9 рази ($p < 0,001$) – до ($4,85 \pm 1,12$) мкг/мл, але все ще перевищував середні значення вмісту в плазмі крові Ср групи порівняння – ($1,62 \pm 0,11$) мкг/мл. В групі ГАС-П рівень 5-НТ при повторному обстеженні суттєво не змінився.

Рисунок 1. Відсоткове співвідношення показників об'ємного кровотоку (FV) та рівня серотоніну у досліджуваних групах під впливом Цилостазолу



Клінічні прояви захворювання у пацієнтів з ГАС обумовлені багатьма факторами, зокрема, наявністю змін судинної стінки, зменшенням об'ємного кровотоку, нейрогуморальним дисбалансом, сумація яких сприяє вазоконстрикції, утворенню нових атеросклеротичних бляшок – прогресуванню захворювання та погіршенню стану пацієнта.

Таким чином, нами обстежена група хворих на ГАС з клінічними проявами атеросклеротичного процесу в 4-х судинних басейнах – коронарному, каротидному, мезентеріальному та феморальному. Дослідження артеріального русла методом УЗД, дозволило виявити атероматозні зміни в усіх судинних басейнах. Значення КПП у обстежених хворих на ГАС також свідчили про високу ймовірність ураження декількох судинних басейнів, збільшення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та смерті.

Враховуючи генералізований характер процесу, а також поєднане ураження життєво важливих органів, нами досліджено вміст в крові одного з найбільш давніх, щодо онтогенезу, нейрогормонів – серотоніну. Чисельні дані літератури свідчать про підвищення його рівня при ішемії міокарда, мозку, кишечника та інших органів (Chollet et al., 2018; Jang et al., 2015; Mortensen et al., 2018; Teramoto et al., 1998). Проведені нами дослідження показали, що рівень 5-НТ в плазмі крові не просто високий, а значно високий – в 7,8 рази більший ніж в групі порівняння. Враховуючи, що головним місцем синтезу периферичного 5-НТ є ентерохроматофільні клітини кишечника, які посилюють його продукцію при ішемії кишечника, можна припустити, що ішемія кишечника може відігравати провідну роль в гіперсеротоніемії у пацієнтів з ГАС. Зокрема, в нашому дослідженні у хворих на ГАС спостерігали поєднане ураження aMS, aFC та aTP. В будь-якому випадку, у пацієнтів з вираженим розповсюдженим атеросклерозом ми спостерігали серотоніновий синдром, коли фізіологічна адаптативна дія 5-НТ набуває патологічний характер, що збільшує серцево-судинні ризики.

Додавання до базисної схеми лікування хворих на ГАС Ц в дозі 200 мг на добу впро-

довж 12 тижнів призводить до значного (в 2,9 рази; $p < 0,001$) зменшення рівня 5-НТ в плазмі крові, достовірного ($p < 0,001$) зростання FV в усіх досліджуваних судинних басейнах, зменшення як БЕІМ так і ББЕІМ епізодів ішемії міокарда (за даними добового моніторингу ЕКГ), збільшення ББДХ та МДХ та поліпшення когнітивної функції головного мозку – поліпшення клінічного стану пацієнтів. Головним поясненням позитивної дії Ц звичайно є його пряма дія як інгібітора фосфодіестерази-3 на судинну стінку та агрегацію тромбоцитів. Однак, як видно з рисунка 1, характер, а саме ступінь зміни об'ємного кровотоку в aMS не співпадає зі ступенем змін рівня Ср в плазмі крові хворих на ГАС. Тобто, пояснити значне зменшення рівня 5-НТ тільки підвищенням кровотоку в aMS досить складно. Більше того, дослідження останніх років свідчать, що інгібітори фосфодіестерази-3, та -5 зменшують ішемічне ушкодження епітелію кишечника без зміни його кровопостачання (Moore, Drucker, Hosfield, Shelley, & Markel., 2020), а попереднє їх введення блокує руйнівну дію реперфузії на ішемізовану стінку тонкої кишки (Oh et al., 2015). Це співпадає з отриманими нами даними. Такий ефект Ц можна пояснити його впливом на метаболізм триптофану/серотоніну, так званий нікурениновий обмін, в напрямку нормалізації надвисоких рівнів одного з найбільш важливих нейромедіаторів в життєдіяльності всіх органів та систем – серотоніну.

Висновки. Інгібітор фосфодіестерази-3 – цилостазол у хворих на генералізований атеросклероз з клінічними проявами ураження головного мозку, міокарда, кишечника та нижніх кінцівок покращує функцію цих органів за рахунок збільшення їх кровопостачання та прямого впливу на рівень серотоніну. 12 тижневий проїм цилостазолу в дозі 200 мг на добу дозволив в 2,9 рази знизити патологічно високі рівні серотоніну та зменшити його негативний вплив на метаболізм та гемодинаміку.

Фінансування: Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

ЛІТЕРАТУРА

- Билютин-Асланян, Р. В., Васильев, А. Г., Родичкин, П. В., Трашков, А. П., & Хайцев, Н. В. (2015). Комбинированные атеросклеротические повреждения сосудов головного мозга и сердца: факторы риска. *Педиатр*, 6(1).
- Лизогуб, В. Г., Купчинская, Е., & Бугайцев, А. А. (2018). Цилостазол–антиагрегант с большими перспективами. *Ліки України*, (2), 218.с.10-15
- Максименко, Е. Г., & Савченко, В. Н. (2000). Уровень триптофана и серотонина в условиях судорожной готовности головного мозга. *Вестник Харьковского национального университета имени ВН Каразина. Серия «Медицина»*, (1 (494)).
- Поспелова, М. Л., Зайцев, Д. Е., Лепёхина, А. С., Ефимцев, А. Ю., Алексеева, Т. М., & Труфанов, Г. Е. (2019). Когнитивные нарушения у пациентов с асимптомными каротидными стенозами более 70%-показание к оперативному лечению? *Современные проблемы науки и образования*, (5), 116-116.
- Aboyans, V., Ricco, J. B., Bartelink, M. L. E., Björck, M., Brodmann, M., Cohnert, T., ... & Espinola-Klein, C. (2018). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular ... *European heart journal*, 39(9), 763-816.
- Amato, M., Montorsi, P., Ravani, A., Oldani, E., Galli, S., Ravagnani, P. M., ... & Baldassarre, D. (2007). Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings. *European heart journal*, 28(17), 2094-2101.
- Bäck, M., Yurdagul, A., Tabas, I., Öörni, K., & Kovanen, P. T. (2019). Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Cardiology*, 16(7), 389-406.
- Belagaje, S. R. (2017). Stroke rehabilitation. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 23(1), 238-253.
- Cerqueira, N. F., Hussni, C. A., & Yoshida, W. B. (2005). Pathophysiology of mesenteric ischemia/reperfusion: a review. *Acta Cirurgica Brasileira*, 20(4), 336-343.
- Chistiakov, D. A., Ashwell, K. W., Orekhov, A. N., & Bobryshev, Y. V. (2015). Innervation of the arterial wall and its modification in atherosclerosis. *Autonomic Neuroscience*, 193, 7-11.
- Chollet, F., Rigal, J., Marque, P., Barbieux-Guillot, M., Raposo, N., Fabry, V., ... & Loubinoux, I. (2018). Serotonin selective reuptake inhibitors (SSRIs) and stroke. *Current neurology and neuroscience reports*, 18(12), 100.
- El-Merahbi, R., Löffler, M., Mayer, A., & Sumara, G. (2015). The roles of peripheral serotonin in metabolic homeostasis. *FEBS letters*, 589(15), 1728-1734.
- Friedland, S. N., Eisenberg, M. J., & Shimony, A. (2012). Meta-analysis of randomized controlled trials on effect of cilostazol on restenosis rates and outcomes after percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology*, 109(10), 1397-1404.
- Il'icheva, R. F., & Dolgosh, S. S. (1980). Change in the activity of the histamine and serotonin systems in acute obstruction of the mesenteric vessels. *Biulleten'eksperimental'noi biologii i meditsiny*, 89(2), 153-155.
- Jang, S. H., Kwon, Y. M., & Chang, M. C. (2015). Serotonin syndrome in stroke patients. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 47(3), 282-285.
- Lopez, J. A. G., Brown, B. P., Armstrong, M. L., Piegors, D. J., & Heistad, D. D. (1989). Response of the mesenteric circulation to serotonin in normal and atherosclerotic monkeys: implications for the pathogenesis of non-occlusive intestinal ischaemia. *Cardiovascular research*, 23(2), 117-124.
- Martin, A. M., Young, R. L., Leong, L., Rogers, G. B., Spencer, N. J., Jessup, C. F., & Keating, D. J. (2017). The diverse metabolic roles of peripheral serotonin. *Endocrinology*, 158(5), 1049-1063.
- Mauler, M., Bode, C., & Duerschmied, D. (2016). Platelet serotonin modulates immune functions. *Hämostaseologie*, 36(01), 11-16.
- Moore, H. M., Drucker, N. A., Hosfield, B. D., Shelley, W. C., & Markel, T. A. (2020). Sildenafil as a Rescue Agent Following Intestinal Ischemia and Reperfusion Injury. *Journal of Surgical Research*, 246, 512-518.
- Mortensen, J. K., Kraglund, K. L., Johnsen, S. P., Mors, O., Andersen, G., & Buttenschøn, H. N. (2018). The serotonin transporter gene polymorphisms and risk of ischemic stroke. *Cerebrovascular Diseases*, 45(3-4), 187-192.
- Oh, C. M., Namkung, J., Go, Y., Shong, K. E., Kim, K., Kim, H., ... & Shong, M. (2015). Regulation of systemic energy homeostasis by serotonin in adipose tissues. *Nature communications*, 6(1), 1-12.
- Regensteiner, J. G., Ware Jr, J. E., McCarthy, W. J., Zhang, P., Forbes, W. P., Heckman, J., & Hiatt, W. R. (2002). Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(12), 1939-1946.
- Reiter, M., Effenberger, I., Sabeti, S., Mlekusch, W., Schlager, O., Dick, P., ... & Schillinger, M. (2008). Increasing carotid plaque echolucency is predictive of cardiovascular events in high-risk patients. *Radiology*, 248(3), 1050-1055.

Teramoto, Y., Urano, T., Nagai, N., Takada, Y., Ikeda, K., & Takada, A. (1998). Plasma levels of 5-HT and 5-HIAA increased after intestinal ischemia/reperfusion in rats. *The Japanese journal of physiology*, 48(5), 333-339.

Tóth, Š., Jonecová, Z., Varga, J., Staško, P., Kovavalčinová, B., Mareta, M., & Veselá, J. (2012). Mesenteric ischemia–reperfusion injury: specific impact on different cell populations within the jejunal wall in rats. *Acta histochemica*, 114(3), 276-284.

Uchiyama, S., Shinohara, Y., Katayama, Y., Yamaguchi, T., Handa, S., Matsuoka, K., ... & Kitagawa, Y. (2014). Benefit of cilostazol in patients with high risk of bleeding: subanalysis of cilostazol stroke prevention study 2. *Cerebrovascular diseases*, 37(4), 296-303.

Watanabe, H., Akasaka, D., Ogasawara, H., Sato, K., Miyake, M., Saito, K., ... & Chao, G. (2010). Peripheral serotonin enhances lipid metabolism by accelerating bile acid turnover. *Endocrinology*, 151(10), 4776-4786.

Xu, L., Cheng, D., Huang, Z., Ding, S., Zhang, W., Tan, H., ... & Yang, X. (2017). Histamine promotes the differentiation of macrophages from CD11b+ myeloid cells and formation of foam cells through a Stat6-dependent pathway. *Atherosclerosis*, 263, 42-52.

Yabut, J. M., Crane, J. D., Green, A. E., Keating, D. J., Khan, W. I., & Steinberg, G. R. (2019). Emerging roles for serotonin in regulating metabolism: New implications for an ancient molecule. *Endocrine reviews*, 40(4), 1092-1107.

THE LEVEL OF SEROTONIN IN PATIENTS WITH GENERALIZED ATHEROSCLEROSIS AND ITS DYNAMICS UNDER THE INFLUENCE OF CILOSTAZOL

Motsak Tatiana

PhD student, an assistant of Department of Internal Medicine No4 O.Bogomolets National Medical University, Ukraine, Kyiv;

Lizogub Victor

Doctor of Medical Science, Professor, Head of Department of Internal Medicine No4 O.Bogomolets National Medical University, Ukraine, Kyiv;

Kupchynska Elena

Doctor of Medical Science, leading researcher SI «National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Ukraine, Kyiv;

Bugaytsev Alexey

Candidate of Medical Science, JSC «Kyiv Vitamin Plant», Ukraine, Kyiv.

Abstract: The aim of this work is to study the effect of cilostazol on regional hemodynamics, serotonin levels and functional activity of the brain, heart, lower extremities in patients with generalized atherosclerosis. A 12-week open-label, randomized, placebo-controlled study included 52 males with generalized atherosclerosis and 26 males with chronic coronary syndrome (comparison group). Patients in the generalized atherosclerosis group were randomized into two subgroups: 26 males in addition to basic therapy received cilostazol at a dose of 100 mg twice daily, and 26 patients who received additional placebo. Patients with generalized atherosclerosis had injury of four vascular territories: cerebral, coronary, mesenteric and lower extremities. It was found that in patients with generalized atherosclerosis, the level of serotonin in plasma exceeded this comparison group by 7.8 times, and a number of indicators were lower - in particular, indicators of volumetric blood flow ($p < 0,001$), cognitive function, painless walking distance. Under the influence of treatment with the addition of cilostazol for 12 weeks before baseline therapy, the condition improved: plasma serotonin levels decreased 2,9 times ($p < 0,001$), significantly ($p < 0,001$) increased volumetric bold flow in all studied vascular territories, which contributed to a decrease in the number of both painful and painless episodes of myocardial ischemia (according to daily electrocardiographic monitoring), increased painless and maximum walking distance, and improved cognitive function of the brain. In the generalized atherosclerosis group, who was taking placebo, under the influence of treatment, the changes were not significant. Our data indicate a positive effect of cilostazol as an addition to basic therapy in patients with generalized atherosclerosis and the need for further research in this area.

Keywords: generalized atherosclerosis, myocardial ischemia, cognitive function, cilostazol, blood flow rate.

УРОВЕНЬ СЕРОТОНИНА У БОЛЬНЫХ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ И ЕГО ДИНАМИКА ПОД ВЛИЯНИЕМ ЦИЛОСТАЗОЛА

Моцак Татьяна

Ассистент, аспирант кафедры внутренней медицины №4 Национального медицинского университета имени А.А.Богомольца, Украина, г. Киев;

Лизогуб Виктор

Д.мед.н., профессор, заведующий кафедры внутренней медицины №4 Национального медицинского университета имени А.А.Богомольца, Украина, г. Киев;

Купчинская Елена

Д.мед.н., ведущий н.с. ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д.Стражеска» НАМН Украины, г. Киев;

Бугайцев Алексей

К.мед.н., АО «Киевський витаминний завод», Украина, г.Киев.

Аннотация: Целью данной работы является изучение влияния цилостазола на региональную гемодинамику, уровень серотонина и функциональную активность мозга, сердца, нижних конечностей у больных с генерализованным атеросклерозом. В 12-недельное открытое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование было включено 52 лиц мужского пола с атеросклерозом и 26 лиц мужского пола с хроническим коронарным синдромом (группа сравнения). Пациенты основной группы, у которых был генерализованный атеросклероз, были рандомизированы на две подгруппы: 26 мужчин дополнительно к базисной терапии получали цилостазол в дозе 100 мг дважды в сутки и 26 пациентов, дополнительно получавших плацебо. Пациенты с генерализованным атеросклерозом имели поражения четырех сосудистых бассейнов: церебрального, коронарного, мезентериального и нижних конечностей. Выявлено, что у больных с генерализованным атеросклерозом уровень серотонина в плазме крови превышал показатель группы сравнения в 7,8 раз, а ряд других показателей, таких как: показатели объемного кровотока ($p < 0,001$), когнитивной функции, дистанции безболевого ходьбы, были ниже группы сравнения. Под влиянием лечения, с добавлением цилостазола в течение 12 недель к базисной терапии, состояние показателей улучшилось: уровень серотонина в плазме уменьшился в 2,9 раз ($p < 0,001$), достоверно ($p < 0,001$) увеличился объемный кровоток во всех исследуемых сосудистых бассейнах, что способствовало уменьшению количества как болевых, так и безболевого эпизодов ишемии миокарда (по данным суточного электрокардиографического мониторинга), увеличению безболевого и максимальной дистанции ходьбы и улучшению когнитивной функции мозга. В группе пациентов с генерализованным атеросклерозом, которые принимали плацебо, под влиянием лечения изменения были не достоверны. Полученные нами данные указывают на положительное влияние цилостазола как дополнение к базисной терапии у больных с генерализованным атеросклерозом и важность проведения дальнейших исследований в данном направлении.

Ключевые слова: генерализованный атеросклероз, ишемия миокарда, когнитивная функция, цилостазол, скорость кровотока.