

Оптимизация методов консервативного лечения больных с посттромботической болезнью нижних конечностей с синдромом диабетической стопы

Е. П. Кривошеков¹, доктор медицинских наук, профессор

И. А. Мигунов, кандидат медицинских наук

В. Е. Романов, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО СамГМУ МЗ РФ, Самара

Резюме. Проведено сравнение эффективности применения препаратов пентоксифиллина, сулодексида и нафтидрофурила в консервативной терапии больных с посттромботической болезнью нижних конечностей на фоне синдрома диабетической стопы.

Ключевые слова: посттромботическая болезнь, сахарный диабет, трофические нарушения, сулодексид.

Abstract. Comparison of efficiency of application of pentoxifylline, sulodexide and naftidrofuryl preparations in conservative therapy of patients with post-thrombotic lower limb syndrome at the background of diabetic foot was conducted.

Keywords: post-thrombotic syndrome, diabetes, trophic violations, sulodeksid.

Несмотря на многовековую историю, проблема лечения посттромботической болезни нижних конечностей не только не утратила своего значения, но, напротив, актуальность ее в современной медицине неуклонно возрастает. По данным различных источников, трофические язвы венозной этиологии составляют более 70% от всех язв нижних конечностей. Среди больных сахарным диабетом (СД) число лиц, имеющих язвенные дефекты стоп, достигает 15%. При наличии сочетания у пациента хронической венозной недостаточности и СД частота трофических нарушений возрастает в 2–4 раза.

Рост заболеваемости СД в нашей стране и во всем мире приобретает эпидемические масштабы, и на данный момент остановить его не представляется возможным, несмотря на огромные усилия, направленные на решение этой глобальной проблемы. Наряду с другими диабетическими осложнениями, сосудистые поражения являются лимитирующим фактором, определяющим качество жизни, раннюю

инвалидность и высокую смертность пациентов трудоспособного возраста. Формирование синдрома диабетической стопы чревато последующими ампутациями, а болевой синдром у каждого пятого больного с СД резко ухудшает качество жизни [1–9].

Хронические заболевания венозной системы нижних конечностей являются наиболее распространенными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В России во флебологической помощи по оценкам экспертов нуждается более 38 млн человек, из них тяжелыми формами 7 млн, у 700–800 тысяч человек наблюдаются трофические язвы, 1 млн находятся на инвалидности.

Неудовлетворительная эффективность консервативной терапии больных с посттромботической болезнью нижних конечностей на фоне синдрома диабетической стопы приводит к необходимости поиска новых подходов к решению этой задачи, в том числе к использованию международного опыта применения вазоактивных препаратов. Поэтому в терапии таких пациентов в практике врача поликлинического звена все чаще стали применяться препараты — сулодексид (Вессел Дуэ Ф) и нафтидрофурил (Дузофарм).

Сулодексид обладает выраженным антитромботическим действием как

в артериальных, так и в венозных сосудах, увеличивает продукцию простагландинов, усиливает выделение тканевого активатора плазминогена в просвет сосудов и уменьшает содержание в крови его ингибитора, а также снижает содержание липидов и фибриногена в плазме, подавляет пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток субэндотелия.

Эффективность препарата объясняется комплексным воздействием на основные звенья патогенеза заболевания: коррекция дисфункции эндотелия, нормализация реологии крови и микроциркуляторного русла, повышение фибринолитической активности.

В последнее время в отечественной ангиологии находит применение новый препарат для России нафтидрофурил.

Особенность нафтидрофурила заключается в способности целенаправленно увеличивать кровоток в участках ангиопатии без влияния на тонус интактных сосудов. Такое действие обусловлено устранением негативных эффектов тромбоцитарного серотонина, создающего высокие концентрации именно в зонах травматизации эндотелия благодаря усиленному высвобождению из тромбоцитов, участвующих в процес-

¹ Контактная информация:
Walker02@mail.ru

се тромбообразования в этих участках. Активируя специфические рецепторы 2-го типа, серотонин запускает местные реакции вазоконстрикции и углубления процесса агрегации тромбоцитов, что в итоге приводит к снижению гемоперфузии, микротромбозам и отеку ткани. Нафтидрофурил по основному механизму является блокатором рецепторов серотонина 2-го типа, действие его реализуется исключительно в зонах сосудистой патологии и направлено на восстановление гемоперфузии пораженных тканей. Нафтидрофурил предотвращает вазоконстрикцию и участие серотонина в необратимой фазе агрегации тромбоцитов, что приводит к восстановлению гемоперфузии пораженных областей. Кроме этого, зарегистрировано положительное действие нафтидрофурила на параметры микроциркуляции, в частности, деформируемость и агрегацию эритроцитов. Клинические результаты лечения нафтидрофурилом — купирование отека и уменьшение размера язвенной поверхности.

Селективность сосудистого действия нафтидрофурила позволяет избежать стандартных рисков вазоактивной терапии, таких как синдром обкрадывания или реакции, связанные с системной гипотонией, что является актуальной проблемой в терапии сосудистой патологии. Кроме того, применительно к терапии пациента с диабетом следует особо отметить безопасность в отношении сосудов сетчатки, являющихся зоной особого риска сосудистой терапии у таких пациентов. Нафтидрофурил в исследованиях показал безопасность и эффективность в терапии диабетической ретинопатии [10], в связи с чем диабетическая ретинопатия является одним из показаний к его применению [11]. В настоящее время в России зарегистрирован только один препарат нафтидрофурила — Дузофарм®.

Целью настоящего исследования было сравнить эффективность применения препаратов пентоксифиллина, сулодексида и нафтидрофурила в консервативной терапии больных с посттромботической болезнью нижних конечностей на фоне синдрома диабетической стопы.

Пентоксифиллин выбран как традиционный препарат, наиболее применяемый в России в комплексной терапии таких пациентов, сулодексид (Вессел Дуэ Ф) и нафтидрофурил (Дузофарм) — как альтернативные препараты, обладающие возможно-

стью улучшить качество консервативной терапии пациентов.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в ГБУЗ Самарской области «Самарская городская больница № 1» на базе ангиологического дневного стационара в 2015 г. В исследование были включены 36 пациентов с посттромботической болезнью нижних конечностей на фоне синдрома диабетической стопы, в возрасте от 42 до 62 лет. Среди них было 10 (28%) мужчин и 26 (72%) женщин. Проведено сравнение трех групп больных, которые проходили лечение в условиях ангиологического дневного стационара поликлиники под контролем ангиолога, эндокринолога, терапевта, психолога. Продолжительность исследования составила 60 дней, из которых 10 дней пациенты находились в стационаре и 50 дней на домашнем режиме.

Всем пациентам проводилось обследование: дуплексное сканирование вен и артерий нижних конечностей (с определением фазы реканализации), обследование в кабинете «Диабетическая стопа». У всех пациентов проводилось исследование липидного спектра крови, включающее в себя определение общего холестерина крови, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, В-липопротеидов, коэффициента атерогенности. Проводилось лечение ингибиторами гидроксиметилглутарил-ацетил-коэнзим А-редуктазы (статины), у всех пациентов достигнут целевой уровень ЛПНП менее 100 мг/дл. Лечение дислипидемии снижает риск развития нежелательных сердечно-сосудистых событий у пациентов с атеросклерозом. Подсчитывались уровень гемоглобина, тромбоциты, время свертываемости, при их отклонении проводилась коррекция. Изучалась динамика отека нижних конечностей при помощи устройства, разработанного нами (патент РФ на полезную модель № 113647).

Уделялось значение диетотерапии. Рекомендации по питанию варьируют в зависимости от массы тела пациента и типа получаемой им медикаментозной терапии. Общие рекомендации по диетотерапии для больных СД 2-го типа, вне зависимости от массы тела и вида глюкозоснижающей терапии, включают в себя увеличение в раци-

оне продуктов, богатых растительными волокнами (клетчаткой) (овощи и зелень, крупы, изделия из муки грубого помола), ненасыщенными жирными кислотами (растительные жиры в небольшом количестве, рыба).

Контроль уровня артериального давления (АД). Оптимальным следует считать уровень АД менее 130/80 мм рт. ст., в то время как наличие таких состояний, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, обуславливают необходимость поддержания цифр АД на уровне менее 130/80 мм рт. ст. (класс доказательности I). Целевыми препаратами являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), достоверно снижающие риск развития инфаркта миокарда, инсульта и смерти из-за сердечно-сосудистых событий.

Все пациенты, включенные в исследование, находились на лечении пероральными глюкозоснижающими препаратами. Измеряли объем талии (ОТ), бедер, вес, рост, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), измеряли уровень гликированного гемоглобина и липидного спектра сыворотки крови. Полученные результаты обработаны статистически с помощью программы MS Excel 2003.

Средний ИМТ у женщин 34,8 кг/м², у мужчин 37,1 кг/м². ОТ у женщин 87 ± 9 см, ОТ у мужчин 101 ± 7 см. Средний уровень HbA_{1c} составил 7,2 ± 0,8%. Средний уровень общего холестерина 6,78 ± 0,5 ммоль/л, ЛПВП 0,8 ± 0,3 ммоль/л, ЛПНП 4,2 ± 0,8 ммоль/л, триглицеридов 3,7 ± 1,3 ммоль/л.

Пациентам разъясняли о необходимости соблюдения ротационной диеты, включающей традиционные принципы диетотерапии, изложенные выше. Пациенты ежемесячно наблюдались врачом-эндокринологом, вели дневник самоконтроля и самочувствия.

Базовая терапия у всех групп пациентов включала: в/в капельное введение тиоктовой кислоты 600 мг № 10, диосмин 600 мг (Флебодиа 600), ацетилсалициловую кислоту 100 мг (Тромбо АСС 100 мг), клопидогрел 75 мг, в/м витамины В₁, В₆, В₁₂ (Комбилипен), курс физиотерапии на нижние конечности (лазероманнитотерапия, ножные четырехкамерные, вихревые ванны). После выписки из стационара пациенты продолжали получать: тиоктовую кислоту 300 мг по 2 таблетки утром (50 дней), диосмин 600 мг по 1 таблетке 1 раза

в день (60 дней), ацетилсалициловую кислоту 100 мг вечером, клопидогрел 75 мг в сутки (50 дней).

В зависимости от базового исследуемого препарата все больные были разделены на группы.

В 1-ю группу (контрольную) вошли 12 (33,3%) пациентов, которым проводился курс с ведением в/в капельно раствора пентоксифиллина 10 мл № 10, с последующим пероральным приемом в дозировке 400 мг по 1 таблетки 3 раза в сутки (50 дней).

Во 2-ю группу вошли 12 (33,3%) человек, которым проводился курс введения в/в капельно сулодексида (Вессел Дуэ Ф) 600 ЛЕ № 10 с последующим приемом сулодексида (Вессел Дуэ Ф) 250 ЛЕ по 1 капсуле 2 раза в день в течение 50 дней.

В 3-ю группу вошли 12 (33,3%) больных, которые получали нафтидрофурил (Дузофарм) по 2 таблетки 3 раза в день (300 мг в сутки) на протяжении всего курса терапии (60 дней).

Больным в обязательном порядке рекомендовали использовать эластичный компрессионный трикотаж II класса (23,0–32,0 мм рт. ст.) или III класса компрессии (34–46 мм рт. ст.). Для

восстановления нормального лимфо-венозного оттока применяли аппарат VEINOPLUS.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по клиническим проявлениям заболевания, динамики отека и показателям свертывающей системы крови.

Динамику отека контролировали при помощи специального устройства, которое использовали следующим образом.

Для определения динамики развития отека устройство закрепляли в средней трети голени при помощи эластичного ремня и застёжки. Фиксировали показания стрелки-указателя по шкале. Периодически, через определяемые врачом промежутки времени, регистрировали показания стрелки-указателя на шкале. По регистрируемым показаниям определяли степень происходящих изменений, т. е. определяли динамику развития отека, что позволяло своевременно оценить, скорректировать методику лечения, сократить и повысить сроки проводимых лечебных назначений.

Для оценки болевого синдрома у больных применяли визуально-

аналоговую шкалу. Оценка проводилась по 10-балльной системе самим пациентом. Изменения болевых ощущений, их возрастание или снижение могут быть зафиксированы на шкале в соответствующих цифровых значениях по 10-балльной системе. При этом 0 означало отсутствие боли, а 10 — самую сильную боль. Кроме того, оценивали качество боли, а именно, боль в покое и при движении, утром и вечером.

После проведенного курса лечения в течение двух месяцев улучшение состояния здоровья, уменьшение болевого синдрома отмечены у всех пациентов в трех группах.

Болевой синдром в первые дни был выражен у всех пациентов. К 7-м суткам от начала лечения отмечено уменьшение болевого синдрома вплоть до полного его исчезновения у 30 (83%) больных. Отек на нижних конечностях уменьшился у всех пациентов 3-й группы. В 1-й группе отек сохранялся у 3 (8,3%) пациентов, во 2-й группе у 2 (5,6%). Показатели свертывающей системы крови в 1-й группе были без изменений, во 2-й группе время свертывания увеличилось с 4 минут до 7–8 минут, АЧТВ до 35 сек, а в 3-й

ДУЗОФАРМ
нафтидрофурил

ВОССТАНАВЛИВАЕТ КРОВОТОК В ЗОНАХ ИШЕМИИ

УСТРАНЯЕТ

- ✓ АНГИОСПАЗМ
- ✓ ПОВЫШЕННУЮ ВЯЗКОСТЬ КРОВИ

УЛУЧШАЕТ

ОКСИГЕНАЦИЮ ЗОН ИШЕМИИ

ОКАЗЫВАЕТ

- ✓ АНКСИОЛИТИЧЕСКИЙ
- ✓ НООТРОПНЫЙ ЭФФЕКТЫ

НОВЫЙ КЛАСС
АНТИИШЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ:
БЛОКАТОР РЕЦЕПТОРОВ
СЕРТОНИНА ТИПА 5HT₂

На правах рекламы

ESKOPHARMA
Excellence is in idea

115093, Москва, ул. Павловская, д. 6
Тел.: +7 (495) 980-95-15
www.eskopharma.ru

НОВЫЕ УПАКОВКИ №60 и №90

группе увеличение времени свертывания крови до 6 минут, АЧТВ до 37 сек.

Через 6 месяцев у всех больных 1-й группы возникла необходимость проведения повторных курсов консервативной терапии в связи с ухудшением состояния нижних конечностей и увеличением отеков на нижних конечностях. Во 2-й группе такая потребность возникла у 4 пациентов, а в 3-й группе у 6 человек.

Через 6 месяцев после проведенной терапии гнойные осложнения возникли у 1 больного 1-й группы, во 2-й и 3-й группе осложнений не было.

Через 6 месяцев наблюдений средняя потеря массы тела у женщин составила $8,2 \pm 3,1$ кг, у мужчин — $14,7 \pm 5,6$ кг. Средний ИМТ у женщин составил $31,5 \text{ кг/м}^2$, у мужчин $33,1 \text{ кг/м}^2$. ОТ у женщин 84 ± 6 см, ОТ у мужчин 93 ± 5 см. Средний уровень HbA_{1c} составил $6,4 \pm 0,8\%$. Средний уровень общего холестерина $5,01 \pm 0,8$ ммоль/л, ЛПВП $1,3 \pm 0,6$ ммоль/л, ЛПНП $2,7 \pm 0,8$ ммоль/л, триглицеридов $2,1 \pm 0,9$ ммоль/л.

Выводы

Таким образом, результаты исследования сравнительной эффективности лечения пациентов с посттромботической болезнью нижних конечностей на фоне синдрома диабетической стопы подтвердили обоснованность применения сулодексиды (Вессел Дуэ Ф) и нафтидрофурила (Дузофарм). Это обусловлено достоверно более выраженным улучшением субъективных и объективных показателей при переходе от традиционно используемой терапии к новым лекарственным средствам. Новый для России препарат Дузофарм в дозировке 300 мг/сутки продемонстрировал высокую эффективность, сопоставимую с Вессел Дуэ Ф, а по критерию влияния на редукцию отека — наибольшую эффективность из всех препаратов сравнения. Это позволяет рассматривать терапию Дузофармом как новое и перспективное направление в терапии сосудистой патологии конечностей. Следует подчеркнуть, что поскольку Дузофарм применялся в исследовании в невысокой суточной дозе 300 мг, существует потенциальная возможность увеличения достигнутой эффективности посредством увеличения суточной дозы до 600 мг без каких-либо негативных последствий для пациента. Кроме того, отдельно нужно отметить, что Дузофарм будет

иметь особенно большие перспективы в терапии пациентов, проживающих в сельских районах, так как он применяется per os, не требует лабораторного контроля и хорошо переносится пациентами. ■

Литература

1. Савельев В. С., Кириенко А. И. Флебологические проблемы клинической практики // Флебология. 2007. № 1. С. 5–7.
2. Кривошеков Е. П., Васильев В. В., Романов В. Е. Лечение трофических язв нижних конечностей в поликлинике. Сборник трудов, посвященный 70-летию Сталинградского-Волгоградского медицинского института — академии — университета. Волгоград, 2005. С. 190.
3. Кириенко А. И., Григорян Р. А., Золотухин И. А. Современные принципы лечения хронической венозной недостаточности // Consilium medicum. 2003.
4. Жуков Б. Н., Каторкин С. Е. Инновационные технологии в диагностике, лечении и медицинской реабилитации больных хронической венозной недостаточностью нижних конечностей: монография. Самара: Самарское отделение литфонда, 2010. 384 с.
5. Метаанализ проектной группы Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи (Великобритания) // Andre Caron, Philippe Leheret, and †Luc Opsomer., отделение неврологической реабилитации, университет Брюсселя; Католический университет Монса; † Медицинский отдел, Liph S.A., Брюссель, Бельгия нарушениями // Journal of Cardiovascular Pharmacology™. 1990. 16 (Suppl. 3). S62-S66. Raven Press. Ltd. New York.
6. Hiatt W. R. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication // N Engl. J Med. 2001; 344: 1608–21.
7. Кривошеков Е. П., Романов В. Е., Дмитриева И. А. Консервативное лечение осложненных форм хронической венозной недостаточности на фоне сахарного диабета // Флебология. 2014. № 2. Т. 8. С. 118.
8. Кривошеков Е. П., Дмитриева И. А., Губанова Т. А. Флебологическая помощь больным с осложненными формами хронической венозной недостаточности на амбулаторном этапе // Флебология. 2014. № 2. Т. 8. С. 117–118.
9. Кривошеков Е. П., Дмитриева И. А., Романов В. Е., Мигунов И. А. Оптимизация методов консервативного лечения пациентов с посттромботической болезнью нижних конечностей/Ангиология: инновационные технологии в диагностике и лечении заболеваний сосудов и сердца, Интервенционная кардиология. IV Международный медицинский научно-практический форум, Челябинск, 2015. С. 87–88.
10. Klin, Mbl. Augenheilk. 187 (1985) 195–201 ©

1985 F. Enke Verlag Stuttgart // Нафтидрофурил в лечении простой диабетической ретинопатии.

11. Инструкция по медицинскому применению препарата Дузофарм.