

Оценка методов консервативного лечения у больных с хронической ишемией нижних конечностей на фоне сахарного диабета

Кривошеков Е.П., Дмитриева И.А., Мигунов И.А.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Актуальность. Рост заболеваемости сахарным диабетом (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 сахарным диабетом резко ухудшает качество жизни. В мире каждые 30 секунд производится ампутация нижних конечностей вследствие сахарного диабета [1, 2].

Наиболее частыми вариантами патологии периферических сосудов у больных СД является облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Патогенетическая роль облитерирующего атеросклероза выражается в развитии ишемии конечности, нарушении трофики тканей, крайним выражением чего является развитие ишемического некроза. Особого внимания заслуживает состояние критической ишемии конечностей, представляющее собой реальную угрозу ампутации. У пациентов, страдающих СД, критическая ишемия конечностей встречается, как минимум, в пять раз чаще, чем у лиц без СД.

Неудовлетворительная эффективность консервативной терапии больных с хронической ишемией нижних конечностей в России 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 новые для России препараты — сулодексид и нафтидрофурил. Сулодексид обладает выраженным антитромботическим действием как в артериальных, так и в венозных сосудах, увеличивает продукцию простагландинов, усиливает выделение тканевого активатора пламиногена 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.

Сулодексид увеличивает ДБХ до 95% при курсовом применении в сочетании с парентеральным введением (класс доказательности ПА). Эффективность препарата объясняется комплексным воздействием на основные звенья патогенеза заболевания: коррекция дисфункции эндотелия, нормализация реологии крови и микроциркуляторного русла, повышение фибринолитической активности.

Нафтидрофурил широко применяется в терапии перемежающейся хромоты в странах Европы [6] и имеет обширную доказательную базу в терапии сосуди-

стой патологии: проведено более 18-ти рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, 10 из которых были посвящены ишемии нижних конечностей [4, 5]. Кроме этого, нафтидрофурил является единственным препаратом, который рекомендует к применению при перемежающейся хромоте Британский национальный институт по охране здоровья и повышения качества медицинской помощи (NICE) [7]. Блокируя 5HT₂ рецепторы, нафтидрофурил устраняет негативные эффекты серотонина (вазоспазм, усиление агрегации тромбоцитов и отек ткани), который в больших количествах поступает в кровоток из тромбоцитов, скапливающихся в районе очага повреждения сосудистой стенки. Нафтидрофурил устраняет вазоспазм, улучшает реологические свойства крови и ликвидирует микротромбозы, следствием чего являются улучшение трофики и оксигенации тканей. Клинические результаты лечения нафтидрофурилом — увеличение максимальной и безболевого дистанции ходьбы и уменьшение размера язвенной поверхности.

Нафтидрофурил обладает уникальным свойством, выделяющим его среди всех вазоактивных препаратов: его вазодилатирующий эффект селективен — он проявляется только в спазмированных и/или поврежденных участках сосудистого русла и не распространяется на интактные сосуды. Это позволяет исключить появление синдрома обкрадывания или влияние на системное артериальное давление, что является актуальной проблемой в терапии сосудистой патологии.

В настоящее время в России зарегистрирован только один препарат нафтидрофурила — Дузофарм® (компания ESKO PHARMA).

Пентоксифиллин в России традиционно используется на поликлиническом этапе лечения пациентов с хронической артериальной недостаточностью, сулодексид и Дузофарм (нафтидрофурил) — новые альтернативные препараты, обладающие возможностью улучшить качество терапии пациентов с ишемией

нижних конечностей, в том числе на фоне сахарного диабета.

Цель исследования. Сравнить эффективность пентоксифиллина, сулодексида и нафтидрофурила в консервативной терапии больных с хронической ишемией нижних конечностей на фоне сахарного диабета.

Материалы и методы

Исследование проведено ГБУЗ Самарской области «Самарская городская больница № 6» на базе ангиологического дневного стационара в 2014 г. В исследование были включены 36 пациентов с хронической ишемией нижних конечностей II Б стадии на фоне сахарного диабета 2 типа, в возрасте от 42 до 62 лет. Среди них было 30 (83%) мужчин и 6 (17%) женщин.

Проведено сравнение 3 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 под амбулаторным наблюдением.

Важным направлением терапии является контроль за уровнем липидов в крови. Лечение дислипидемии снижает риск развития нежелательных сердечно-сосудистых событий у пациентов с атеросклерозом. Для этого у всех пациентов проводилось исследование липидного спектра крови включающего в себя определение общего холестерина крови, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов, В-липопротеидов, коэффициента атерогенности. Проводилось лечение ингибиторами гидроксиметилглутарил-ацетил-коэнзим А-редуктазы (статины) у всех пациентов достигнут целевой уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) менее 100 мг/дл (класс доказательности I).

Подсчитывались уровень гемоглобина, тромбоциты, время свертываемости, при их отклонении проводилась коррекция врачом-терапевтом. Обязательным считали полный отказ больных от курения,

этим занимался врач-психолог. Большое значение уделялось диетотерапии.

Рекомендации по питанию варьировали в зависимости от массы тела пациента и типа получаемой им медикаментозной терапии. Общие рекомендации по диетотерапии для больных СД 2 типа, вне зависимости от массы тела и вида глюкозоснижающей терапии, включают в себя увеличение в рационе продуктов, богатых растительными волокнами (клетчаткой) (овощи и зелень, крупы, изделия из муки грубого помола), ненасыщенными жирными кислотами (растительные жиры в небольшом количестве, рыба). Допустимо умеренное потребление некалорийных сахарозаменителей. Употребление алкогольных напитков возможно в количестве не более 1 усл. единицы в сутки для женщин и 2 усл. единиц для мужчин, при отсутствии панкреатита, выраженной нейропатии, гипертриглицеридемии, алкогольной зависимости. (Одна условная единица соответствует 15 г чистого этанола, или примерно 40 г крепких напитков, или 140 г сухого вина, или 300 г пива.) Не рекомендуется прием витаминов (в отсутствие клинических признаков авитаминоза) и антиоксидантов ввиду недостаточной изученности отдаленных результатов их применения.

Для пациентов с избытком массы тела основной принцип — умеренно гипокалорийное питание с дефицитом калорий 500–1000 ккал в сутки, но не менее 1500 ккал в сутки (мужчины) и 1200 ккал в сутки (женщины). Более выраженное ограничение калорийности применяется лишь на короткое время и только под наблюдением врача. Голодание категорически противопоказано. Снижение калорийности достигается за счет максимального ограничения продуктов с высоким содержанием жиров (явных и скрытых), простых углеводов, а также ограничения сложных углеводов и белков примерно вдвое от привычного для пациента потребления. Более строгое ограничение углеводов не показано. Подсчитывать углеводы по системе «хлебная единица», есть необходимость только для

пациентов, получающих инсулинотерапию.

Диетотерапия больных СД 2 типа с близкой к нормальной массе тела, не получающих инсулина основана исключительно на строгом ограничении простых углеводов при высокой постпрандиальной гликемии.

Всем пациентам показана эффективная физическая нагрузка — дозированная ходьба, то есть ходьба до появления почти максимальной ишемической боли (класс доказательности I). Программа лечебной физкультуры рекомендуется в качестве первоначальной формы лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (уровень доказательности A). Продолжительность занятий лечебной физкультурой составляет от 30 до 45 мин минимум, занятия проходят 3 раза в неделю, минимальный курс — 12 недель. Максимальная эффективность дозированной ходьбы проявляется через 1–2 месяца и сохраняется через 3 и более месяцев. Благоприятный эффект объясняется улучшением метаболизма скелетной мускулатуры, увеличением мышечной массы, а также улучшением функции эндотелия и в меньшей степени формированием коллатерального кровообращения [2].

Контроль уровня артериального давления (АД). Оптимальным следует считать уровень АД менее 140/90 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 ИМ, 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 HbA1c 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 в стационаре у всех групп пациентов (10 дней) включала: в/в капельное введение тиоктовой кислоты 600 мг № 10, ацетилсалициловой кислоты 100 мг, клопидогрель 75 мг, в/м витамины В₁, В₆, В₁₂ (комбилипен), магнитотерапия. После выписки из стационара пациенты в течение 50 дней продолжали получать тиоктовую кислоту 300 мг по 2 таблетки утром, ацетилсалициловую кислоту 100 мг вечером, клопидогрель 75 мг в сутки.

В зависимости от исследуемого препарата больные были разделены на группы.

В 1 группу (контрольную) вошли 12 (33,3%) пациентов, которым проводился курс с ведением в/в капельно раствора пентоксифиллина 5,0 мл № 10, с последующим приемом препарата трентал 400 по 1 таблетке 3 раза в сутки (50 дней).

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

В 3 группу вошло 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).

После проведенного курса лечения в течение двух месяцев улучшение в состоянии здоровья отмечено у всех пациентов в трех группах.

Дистанция безболевого ходьбы в 1 группе увеличилась на 30–50 метров, во 2 группе — на 70–100 метров, а в 3 группе — на 60–80 метров по сравнению с исходным уровнем. Показатели свертывающей системы крови в 1 группе были без изменений, во 2 группе время свертывания увеличилось с 4 минут до 7–8 минут, АЧТВ — до 35 сек., в 3 группе увеличение время свертывания крови до 6 минут, АЧТВ — до 36 сек.

Через 6 месяцев у всех больных 1 группы возникла необходимость проведения повторных курсов консервативной терапии в связи с ухудшением состояния нижних конечностей и уменьшения расстояния безболевого ходьбы. Во 2 группе такая потребность возникла у 4 пациентов, а в 3 группе у 6 человек.

Через 6 месяцев после проведенной терапии гнойные осложнения возникли у 1 (0,08%) больных 1 группы, во 2-й и 3-й группе осложнений не было.

Через 6 месяцев наблюдений. Средняя потеря массы тела у женщин составила 8,2+3,1 кг, у мужчин — 14,7+5,6 кг. Средний ИМТ у женщин составил 31,5 кг/м², у мужчин 33,1 кг/м². ОТ у женщин 84+6 см, ОТ у мужчин 93+5 см. Средний уровень HbA1c составил 6,4+0,8%. Средний уровень общего холестерина 5,01+0,8 ммоль/л, ЛПВП 1,3+0,6 ммоль/л, ЛПНП 2,7+0,8 ммоль/л, триглицеридов 2,1+0,9 ммоль/л.

Клинический пример

Пациент П., 58 лет, находился на лечении в дневном ангиологическом стационаре поликлиники с жалобами на боли в икроножных мышцах при ходьбе на расстояние до 40 метров, покраснение пальцев на левой стопе, онемение, чувство горения в стопах. В анамнезе у пациента боли в нижних конечностях при ходьбе беспокоят в течение 5 лет, лечился амбулаторно в дневном стационаре при поликлинике 4 раза. Болеет сахарным диабетом 2 типа в течение 12 лет.

Объективно при осмотре: положение активное. Отмечается избыточная масса тела, ИМТ 39 кг/м². В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД 18 в минуту. Тоны сердца тихие, ритм правильный. ЧСС 82 в 1 мин, АД 140 и 100 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Перистальтика выслушивается. Симптом Щеткина-Блюмберга отрицательный. Диурез достаточный. Мочеиспускание безболезненное. Стул регулярный, оформленный. Status specialis: пульс на магистральных артериях шеи и верхних конечностей сохранен до дистального уровня, систолический шум не выслушивается. Пульс на артериях нижних конечностях определяется на общей бедренной артерии с 2-х сторон, дистальнее пульс не определяется. Движения сохранены. Отмечается снижение тактильной, вибрационной и болевой чувствительности на стопах. На левой стопе отмечается гиперемия пальцев стоп.

Лабораторно-инструментальные данные: при УЗДГ артерий нижних конечностей — окклюзия в бедренно-подколенном сегменте с 2-х сторон. ЛПИ слева — 0,4, справа — 0,5.

При исследовании биохимического анализа крови выявлено изменение показателей липидного спектра (холестерин 6,8 ммоль/л, ЛПВП — 0,8 ммоль/л, ЛПНП — 4,1 ммоль/л, триглицериды — 3,8 ммоль/л). Гемостазиограмма: время свертывания крови 4 минуты, АЧТВ — 27 сек.

Уровень гликозилированного гемоглобина — HbA1c — 6,8%

Поставлен диагноз: атеросклероз. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей II Б ст. Окклюзия ПБА с 2 сторон. Ишемия напряжения 40 метров. Сахарный диабет 2-го типа, тяжелое течение, стадия субкомпенсации. Дислипидемия.

Лечение пациента проводилось комплексно с участием ангиолога, эндокринолога, терапевта, психолога. Для коррекции углеводного обмена больной получил рекомендации по питанию и лечение препаратами галвус 50 мг по 1 таб. 2 раза в

день, метформин 1000 мг 2 раза в день. Для улучшения показателей липидного спектра назначен трайкор 145 мг по 1 таб. 1 раз в день, эзетрол по 1 таб. 1 раз в день. Для коррекции хронической ишемии нижних конечностей пациент получал лечение в виде препарата Дузофарм (нафтидрофурил) по 2 таблетки 3 раза в день (300 мг в сутки) на протяжении всего курса терапии (60 дней). На фоне приема препарата больной отметил увеличение безболевого ходьбы на 80 метров. При прохождении расстояния 120 метров появилось чувство дискомфорта в нижних конечностях, при котором пациент не останавливался, а продолжал идти еще 30-40 метров до появления резкой боли в икроножных мышцах, которая заставляла его остановиться. После небольшого отдыха пациент проходил такое же расстояние. Гиперемия на пальцах левой стопы уменьшилась.

При исследовании гемостазиограммы было выявлено увеличение времени свертывания крови до 5,5 минут, АЧТВ до 36сек. При контроле липидного спектра уровень холестерина — 4,1 ммоль/л, ЛПВП — 2,5 ммоль/л, ЛПНП-0,8 ммоль/л, триглицериды — 1,5 ммоль/л.

Таким образом, терапия препаратом Дузофарм (нафтидрофурил) позволила снизить степень выраженности ишемии нижних конечностей: дистанция безболевого ходьбы — главного критерия оценки степени тяжести поражения конечности, после проведенного лечения увеличилась в 2 раза. Это позволяет рассматривать выбор терапии данного пациента как обоснованную и верную стратегию в улучшении прогноза и повышении качества жизни.

Выводы

Таким образом, результаты исследования сравнительной эффективности терапии ишемии нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом традиционным и новыми препаратами подтвердили обоснованность перехода к применению сулодексиды и нафтидрофурила (Дузофарм). Это обусловлено достоверно более выра-

женным улучшением субъективных и объективных показателей при использовании данных препаратов, в отличие от традиционно используемого пентоксифиллина.

Терапия Дузофармом позволяет снизить степень выраженности ишемии нижних конечностей и в значительной мере повысить качество жизни пациентов с перемежающейся хромотой.

Следует отметить, что Дузофарм (нафтидрофурил), применявшийся в исследовании в дозировке 300 мг/сутки, продемонстрировал высокую эффективность, сопоставимую с сулодексидом. Это позволяет рассматривать Дузофарм не только как высокоэффективный препарат, но и как препарат, обладающий дополнительным потенциалом в ангиологии, так как существует возможность значительного увеличения достигнутой эффективности посредством увеличения суточной дозы без каких-либо негативных последствий для пациента. В большинстве рандомизированных исследований нафтидрофурила применялась дозировка 600 мг/сутки, на фоне которой дистанция безболевого ходьбы увеличивается в среднем на 200 м, что практически в 3 раза выше, чем результат, достигнутый при применении 300 мг в сутки в данном исследовании. Кроме того, очень важным фактором является доступность для российских пациентов стоимости терапии Дузофармом в дозе 300 мг/сутки. Что же касается терапии более высокими дозами, которые также могут быть назначены при необходимости, то ее стоимость, в сравнении с сулодексидом также намного более приближена к возможностям российских пациентов. Пероральный прием и приемлемая экономическая составляющая терапии препаратом Дузофарм являются самостоятельными крайне важными факторами приверженности терапии, которая является основой ее эффективности.

Учитывая данные по клинической эффективности Дузофарма в суточной дозе 300 мг, а также приняв во внимание преимущества препарата с точки зрения приверженности лечению, можно сделать вывод, что Дузофарм имеет достаточные основания служить препаратом выбора у пациентов сахарным

диабетом и ишемией нижних конечностей в условиях амбулаторной практики.

Литература

1. Krivoshchekov E., Boklin A., Dmitrieva I. Vakum therapy after minor amputations of diabetic foot // 23 Conference of the European Wound Management Association EWMA 2013. Copenhagen Denmark. — 2013. — P. 465.
2. Кривошеков Е.П. и др. Консервативное лечение больных с хронической ишемией нижних конечностей на фоне сахарного диабета в дневном стационаре // Мат-лы V Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы». — Казань, 2013. — С. 125-126.
3. Кривошеков Е.П. и др. Лечение хронической ишемии нижних конечностей на фоне сахарного диабета в дневном стационаре // Мат-лы III Международного медицинского научно-практического форума, посвященного 70-летию ГБОУ ВПО «ЮУГМУ» Минздрава России «Ангиология: инновационные технологии в диагностике и лечении заболеваний сосудов и сердца. Интервенционная кардиология». — Челябинск, 2014. — С. 60-61.
4. 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, Lipha S.A., Брюссель, Бельгия // Journal of Cardiovascular Pharmacology™ 16 (Suppl. 3): S62-S66 © 1990 Raven Press. Ltd. New York.
5. Применение Нафтидрофурила при синдроме перемежающейся хромоты. Ретроспективный анализ / П. Лехерт, С. Комт, С. Гаман, Т.М. Браун. — Journal of Cardiovascular Pharmacology № 23, S48-S52 1994 Равен Пресс Лтд, Нью-Йорк.
6. Hiatt W.R. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. N Engl. J Med 2001; 344: 1608-21.
7. <http://www.nice.org.uk/guidance/TA223>