

Медикаментозная терапия ишемии нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2 типа

А.Ю. Токмакова, М.Б. Анциферов, И.И. Дедов

Эндокринологический научный центр РАМН
(дир. - акад. РАМН И.И. Дедов), Москва

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) в настоящее время является наиболее распространенным эндокринным заболеванием. По данным статистических исследований, им страдают около 4% населения (Государственный регистр сахарного диабета). В России число лиц с нарушением углеводного обмена приближается к 8 миллионам человек. Наряду со столь высокой распространенностью СД 2 является и одной из основных причин ранней инвалидизации и смертности больных трудоспособного возраста. Данная категория пациентов имеет повышенный риск ампутации нижних конечностей по поводу гангрены, развившейся на фоне артериальной и венозной недостаточности [1, 2]. Атеросклеротический процесс у страдающих сахарным диабетом развивается в более раннем возрасте и захватывает большую протяженность периферического артериального русла, чем в общей популяции [2, 8]. Это обуславливает актуальность разработки методик комплексной терапии больных СД 2, включающих, помимо компенсации углеводного обмена, использование различных медикаментозных средств, улучшающих артериальный и венозный кровоток. Применение гликозаминогликанов является одним из основных компонентов современного лечения этой большой группы больных [3].

Препарат Вессел Дуэ Ф (Сулодексид) ("Alfa Wasserman", Италия) используется в течение 15 лет для лечения больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и посттромбофлебитическим синдромом [4, 5, 6]. Около 3 лет назад были сделаны первые попытки его использования у больных сахарным диабетом. В основном оценивалось влияние препарата на состояние почечной микроциркуляции и прогрессирование диабетической нефропатии. Были получены положительные результаты у больных инсулинзависимым диабетом, имеющих начальные стадии нефропатии [3].

Целью данного исследования была оценка влияния Вессел Дуэ Ф на состояние магистрального кро-

вотока в артериях нижних конечностей, липидный обмен и состояние свертывающей системы крови у больных СД 2, имеющих ишемическую форму поражения стоп и голеней.

В исследование были включены 30 больных сахарным диабетом 2 типа (19 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 58 до 75 лет (средний возраст $64,3 \pm 1,2$ года). Длительность заболевания диабетом составляла от 2 до 23 лет ($14,8 \pm 1,7$ лет). Все больные предъявляли жалобы на перемежающуюся хромоту, отеки стоп и голеней, изменение цвета конечностей, а 54% из них имели язвенные дефекты стоп и голеней.

В ходе исследования оценивали: уровень компенсации углеводного обмена по содержанию гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) (определяли иммуноферментным методом на анализаторе АМХ, фирма АБВОТТ, Швеция), индекс массы тела, уровень систолического и диастолического артериального давления в плечевой артерии (измерение в положении сидя), показатели липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП) (анализатор SPECTRUM, АБВОТТ, Швеция), состояние системы гемостаза по данным тромбозластографии (ТЭГ: r, K, ma, S, T) и показателям протромбинового (ПТВ), тромбинового, активированного частичного тромбопластинового времени. Определяли также содержание фибриногена методом Clauss и растворимых комплексов мономеров фибрина. Определение фибринолитической активности крови выполняли методом лизиса эуглобулинов плазмы. Анализ биохимических показателей и показателей свертывающей системы проводился в лаборатории клинической биохимии ЭНЦ РАМН (зав.-доктор мед. наук Б.П. Мищенко).

Состояние периферического артериального кровотока оценивалось по данным тредмил-теста (дорожка RUNNER "KETTLE"), ультразвуковой доплерографии и доплерометрии (ультразвуковой сканер ANGIODOP, Франция) с подсчетом лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ= систолическое АД

в задней большеберцовой артерии/систолическое АД в плечевой артерии).

Терапия препаратом Вессел Дуэ Ф велась по следующей схеме: 600 единиц выделения липопротеин-липазы (ЕВЛ) внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10 дней без перерывов на выходные дни, затем по 500 ЕВЛ (2 капсулы) перорально 1 раз в сутки в течение 72 дней. Эффективность лечения оценивалась через 2, 8 и 12 нед от начала лечения.

В конце исследования больные были опрошены с целью выяснения их оценки проведенного лечения.

Лечение сахарного диабета проводилось как с помощью инсулинотерапии (55,6%), так и пероральными сахароснижающими препаратами (40,7%); один больной получал только диетотерапию. Уровень компенсации сахарного диабета всех пациентов до начала лечения мог быть оценен как удовлетворительный (HbA_{1c} $8,4 \pm 0,3\%$, при норме 6,4%).

Все больные имели избыточную массу тела (индекс массы тела $29,9 \pm 0,7$ кг/м², при норме 19-25 кг/м²).

Уровень систолического артериального давления был незначительно повышен (155 ± 4 мм рт.ст.). Диастолическое артериальное давление было нормальным у всех обследованных и составляло 78 ± 3 мм рт.ст.

До начала лечения все больные предъявляли жалобы на перемежающуюся хромоту различной степени выраженности. Исследование на предварительном этапе показало, что расстояние безболевого ходьбы у пациентов составляло 87 ± 5 м, что могло быть оценено как выраженная перемежающаяся хромота, характерная для недостаточности кровообращения III степени.

У всех больных была выявлена дислипидемия, в основном за счет повышения уровней общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП (табл. 1).

До лечения гиперкоагуляция была обнаружена у 73% больных, включенных в исследование, что проявлялось в следующих изменениях показателей тромбозластограммы: снижение γ до 136 ± 6 с ($N=300-420$ с), K до 50 ± 2 с ($N=180-300$ с), S до $15,0 \pm 0,8$ мин ($N=18-22$ мин), T до $17,2 \pm 0,8$ мин (N

$=23-29$ мин); повышение ПТВ и фибрин-мономера до $63,5 \pm 2,9$ ($N=50-70$) и $0,40 \pm 0,02$ с ($N=0,35-0,47$) соответственно.

Проведенное ультразвуковое доплерографическое исследование состояния магистрального кровотока в артериях голени и стоп показало следующее. До начала лечения у всех пациентов было значительное снижение средней скорости кровотока, скорости линейного кровотока и пульсового индекса в периферических артериях, а также при подсчете лодыжечно-плечевого индекса в среднем на 15% (табл. 2).

Таблица 2

Данные доплерографии и доплерометрии у больных до начала лечения

Показатель	Больные	Норма
Средняя скорость кровотока, см/с	$0,77 \pm 0,02$	$1,62 \pm 0,13$
Скорость линейного кровотока, см/с	$4,88 \pm 1,54$	$6,12 \pm 0,97$
Пульсовый индекс, от н. ед.	$5,01 \pm 0,46$	$9,8 \pm 1,1$

Таким образом, результаты проведенного обследования позволили диагностировать у больных ишемическую форму поражения нижних конечностей, протекающую на фоне удовлетворительной компенсации сахарного диабета и проявляющуюся как субъективно, так и при проведении лабораторных и инструментальных тестов.

Лечение препаратом Вессел Дуэ Ф проводилось по описанной выше методике. Аллергическую реакцию на вводимый препарат отметили у двух больных (сыпь – 1, кожный зуд в месте инъекции – 1). У одного пациента возникли диспептические расстройства на фоне перорального приема Вессел Дуэ Ф. Эти три пациента в дальнейшем были исключены из исследования.

Уже через 2 недели от начала терапии все больные отметили уменьшение интенсивности перемежающейся хромоты. Это подтвердилось при проведении тредмил-теста и доплерографического исследования. Расстояние безболевого ходьбы увеличилось с 87 ± 5 м до 108 ± 6 м ($p < 0,001$). Увеличилась и скорость магистрального кровотока в артериях стоп и голени: средняя скорость кровотока от $0,74 \pm 0,06$ см/с до $1,41 \pm 0,31$ см/с ($p < 0,05$), скорость линейного кровотока от $4,88 \pm 1,54$ см/с до $4,94 \pm 0,34$ см/с ($p < 0,5$). ЛПИ увеличился от $0,77 \pm 0,02$ до $0,91 \pm 0,02$ ($p < 0,001$), что соответствует нормальным значениям. Уровень систолического и диастолического артериального давления практически не изменился. Необходимо подчеркнуть, что в

Таблица 1

Уровень липидов сыворотки крови у больных до начала лечения

Показатель, ммоль/л	Больные	Норма
Холестерин общ.	$7,55 \pm 0,28$	3,3 0 - 6,50
Триглицериды	$3,07 \pm 0,26$	до 2,00
ЛПВП	$1,33 \pm 0,07$	0,70 - 2,61
ЛПНП	$4,03 \pm 0,30$	до 3,90

комплекс терапевтических мероприятий гипотензивные препараты не включались.

У некоторых больных была обнаружена тенденция к повышению уровня общего холестерина, триглицеридов через 2 недели от начала терапии, но в целом по группе оно не было достоверным.

Аналогичная тенденция была отмечена и в отношении изменений показателей коагулограммы: гиперкоагуляция по данным тромбоэластограммы (повышение g , ma , K , T) зарегистрирована у ряда пациентов. В целом по группе эти изменения также оказались недостоверными.

Через 8 недель лечения положительная динамика в клинической картине стала более отчетливой: продолжало увеличиваться расстояние безболевого ходьбы (до 115 ± 7 м), увеличились средняя скорость кровотока и линейная скорость кровотока.

Особого внимания заслуживает динамика эпителизации язвенных дефектов стоп и голеней, исходно имевшихся у 54% больных. Параллельно с назначением Вессел Дуэ Ф проводилось местное лечение трофических изменений кожных покровов, включавшее регулярную обработку дефекта и наложение асептических атравматичных повязок. Антибактериальная терапия не проводилась, учитывая незначительную глубину поражения и отсутствие четких признаков воспаления. Через 8 недель полную эпителизацию язвенных дефектов стоп и голеней отметили более половины больных, имевших их на момент начала исследования.

Окончательная оценка эффективности лечения больных препаратом Вессел Дуэ Ф проводилась через 12 недель. Анализировались данные обследования 27 больных, получавших лечение по приведенной выше методике.

Уровень компенсации углеводного обмена у всех пациентов практически не изменился и остался удовлетворительным ($HbA_{1c} = 8,1 \pm 0,3\%$). Индекс массы тела также не изменился. Систолическое артериальное давление снизилось и достигло нормальных показателей, а диастолическое АД осталось на прежнем уровне.

В состоянии липидного обмена обследованных больных наметилась явная тенденция к улучшению, что выразилось в достоверном снижении уровня общего холестерина сыворотки крови ($6,55 \pm 0,28$ ммоль/л до лечения и $5,90 \pm 0,22$ ммоль/л после, $p < 0,05$). Концентрации других составляющих липидного спектра (триглицериды, ЛПВП и ЛПНП) достоверно не изменялись. В целом по группе отмечена тенденция к нормализации содержания липидов крови у 61% обследованных.

Состояние свертывающей системы крови на фоне проведенного лечения изменилось следующим образом: нормокоагуляции удалось достичь у 97,6%

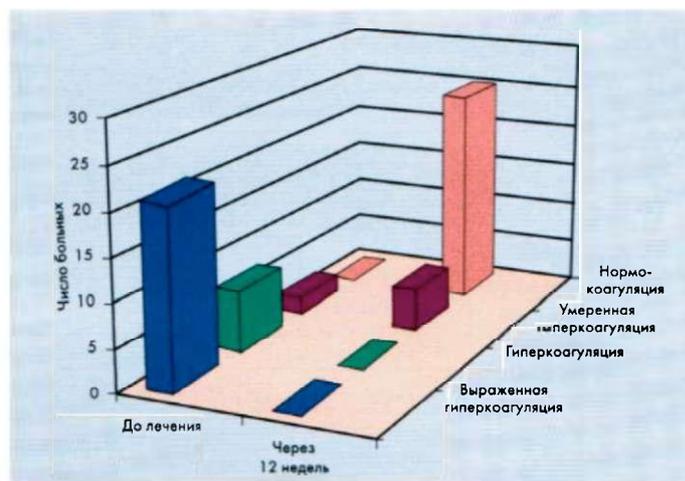


Рис. 1. Динамика коагулограммы на фоне лечения Вессел Дуэ Ф.

больных (рис. 1). Изменения затронули такие параметры тромбоэластограммы, как g (136 ± 6 с до лечения и 150 ± 5 с после, $p < 0,01$) и K (50 ± 2 с до лечения и $55,9 \pm 4,7$ с после, $p < 0,05$). Изменения других показателей были недостоверными.

Полученные данные позволяют говорить об отчетливом нормализующем влиянии Вессел Дуэ Ф на показатели свертывания крови у больных инсулин-независимым сахарным диабетом.

Тредмил-тест, проведенный по окончании лечения Вессел Дуэ Ф, показал значительное увеличение дистанции безболевого ходьбы у всех пациентов (87 ± 5 м и 120 ± 7 м соответственно, $p < 0,01$) (рис. 2). Также было отмечено значительное уменьшение отечности стоп и голеней и нормализация цвета конечностей.

При сравнении показателей ультразвуковой доплерографии и доплерометрии получены следующие результаты (табл. 3).

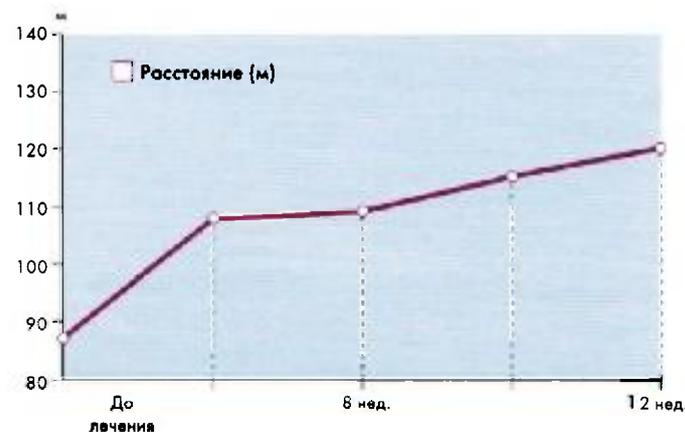


Рис. 2. Увеличение расстояния безболевого ходьбы на фоне лечения Вессел Дуэ Ф.

Таблица 3

Динамика показателей ультразвуковой доплерографии и доплерометрии на фоне лечения Вессел Дуэ Ф.			
Показатель	До лечения	После лечения (12 нед.)	p
Средняя скорость кровотока, см/с	0,77 ± 0,02	1,21 ± 0,17	≤0,001
Скорость линейного кровотока, см/с	4,88 ± 1,54	5,97 ± 0,36	≤0,01
Пульсовой индекс	5,01 ± 0,46	5,52 ± 0,36	≥0,5
ЛПИ	0,77 ± 0,02	0,91 ± 0,03	≤0,001

Таким образом, ультразвуковые методы исследования подтверждают улучшение периферической артериальной циркуляции на фоне приема препарата Вессел Дуэ Ф.

Опрос больных с целью выяснения их мнения о проведенном курсе лечения показал, что большинство из них отметили положительный результат терапии (75%); по мнению 20% их состояние существенно не изменилось, а 5% указали на ухудшение самочувствия.

Ишемическая форма поражения нижних конечностей у больных СД 2 развивается уже на ранних этапах течения основного заболевания, что подтверждено в многочисленных исследованиях. В процесс вовлекаются артерии среднего и малого калибра, что существенно отличает течение атеросклеротического поражения от аналогичного процесса у лиц с нормальным углеводным обменом. Дислипидемия, зарегистрированная у обследованных пациентов, выражается в повышении общего холестерина сыворотки крови и липопротеидов низкой плотности при незначительном повышении уровня триглицеридов и нормальных значениях липопротеидов высокой плотности. Это в определенной степени противоречит некоторым данным литературы, где приводится выраженная гипертриглицеридемия в качестве характерного признака атеросклеротического процесса у больных сахарным диабетом [4, 7]. Отсутствие выраженного повышения уровня триглицеридов у обследованных нами больных, вероятнее всего, является следствием удовлетворительной компенсации сахарного диабета и подтверждает важную роль гипергликемии в развитии атеросклеротического процесса.

Нами не было обнаружено достоверных изменений уровня фибриногена сыворотки крови у больных СД 2, несмотря на зарегистрированную у большинства из них гиперкоагуляцию. Повышение уровней фибриногена и фибрин - мономера отмечается многими авторами [7,8]. В этих же работах указывается и на положительное влияние компенсации углеводного

обмена на нормализацию этих показателей, что было характерно и для нашего исследования.

Проведенный курс лечения Вессел Дуэ Ф позволил значительно уменьшить интенсивность перемежающейся хромоты, на что указывали все пациенты спустя уже 2 недели от начала терапии. Полученный результат был подтвержден доплерографическими исследованиями и данными тредмил-теста. Все это позволяет говорить о высокой эффективности препарата в терапии болевого синдрома ишемического генеза. Аналогичные результаты приводят и другие исследователи. Именно этот аспект действия препарата привел к тому, что подавляющее большинство пациентов оценили результат проведенного лечения как положительный.

Выводы

1. Применение препарата Вессел Дуэ Ф позволяет значительно уменьшить интенсивность перемежающейся хромоты у всех больных с ишемической формой поражения нижних конечностей. В случае выраженного болевого синдрома целесообразно назначать препарат в дозе 600 ЕВЛ внутримышечно в течение 10-14 дней с последующим продолжением лечения путем перорального приема препарата в дозе 500 ЕВЛ в сутки в течение 70-80 дней.

2. Препарат оказывает стойкое положительное влияние на показатели периферического артериального кровотока, что выражается в нормализации ЛПИ у всех обследованных, значительном увеличении средней скорости кровотока и скорости линейного кровотока.

3. Вессел Дуэ Ф позволяет достичь нормокоагуляции у пациентов с исходной гиперкоагуляцией по данным тромбозластограммы (97% положительных результатов в группе обследованных). Для достижения эффекта достаточно назначения препарата в дозе 500 ЕВЛ в течение 6 недель перорально.

Список литературы

1. Бреговский В.Б. // Матер. Конф. "Роль гликозаминогликанов (ГАГ) в лечении сосудистых осложнений сахарного диабета" - Санкт-Петербург, 1996. - С.17.
2. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р. и др. Синдром диабетической стопы: клиника, диагностика, лечение. М., 1998.
3. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Воронцов В.А. и др. // Тер. арх. - 1997 - Т.6 - С. 34-37.
4. Boulton A. // Med. Clin. of N. Am. - 1988 - Vol.78 - P.1513-1530.
5. Ferrari L., Romano A., Scapellato I. // Policl. Sez. Med. - 1985 - Vol.132 - P.92.
6. Kalabro A., Rossi A., Baicci M. et al. // Ric. Clin. Lab. - 1985 - Vol.15 - P.455.
7. Levin M., O'Neal L. // The Diabetic Foot - 1992. - P. 256.
8. Marcola M., Donati D., Indelli M. // Eur. Rev. Med. Sci. - 1985 - Vol.7 - P.273.