

## КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ БЕЗ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ

**А. Покровский**, академик РАМН, профессор,  
**В. Дан**, доктор медицинских наук, профессор,  
**А. Зотиков**, доктор медицинских наук, профессор,  
**А. Баскаева, А. Зыбин, С. Дзигасов**  
 Институт хирургии им. А.В. Вишневского, Москва  
**E-mail:** albina-zlobik@rambler.ru

*Оценивали эффективность сулодексид (Вессел Дуэ Ф) в комплексном лечении 20 пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей без критической ишемии. Аллергических реакций на препарат не наблюдалось. Уже на 7-е сутки все больные отметили уменьшение интенсивности перемежающейся хромоты. Положительная динамика подтверждена при контрольном исследовании реологии крови. Зафиксированы уменьшение времени агрегации тромбоцитов, увеличение насыщения тканей кислородом и прирост дистанции безболевого ходьбы.*

**Ключевые слова:** Вессел Дуэ Ф (сулодексид), хронические заболевания артерий нижних конечностей, хроническая ишемия нижних конечностей, гликозаминогликаны.

Актуальность проблемы лечения хронической ишемии нижних конечностей обусловлена постоянно растущей заболеваемостью этим видом патологии. Частота развития у таких больных критической ишемии, свидетельствующей о полной декомпенсации кровообращения, составляет 400–1000 случаев на 1 млн населения в год, и, по прогнозам ВОЗ, в ближайшие годы она возрастет на 5–7%. По данным литературы, ожидаемая смертность пациентов с критической ишемией нижних конечностей в 1-й год развития синдрома увеличивается с 25 до 60–70%. Даже при лечении в условиях специализированного стационара количество ампутаций достигает 10–20%, а летальность – 15%. Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) являются одной из основных причин ранней инвалидизации и смертности больных трудоспособного возраста. Они вызывают снижение качества жизни, обуславливают значительные материальные затраты государства на лечение и реабилитацию больных. Усугубляют тяжесть состояния пациентов и ишемические осложнения ХОЗАНК, а также сахарный диабет типа 2 (СД2). По данным статистики, число больных СД возрастает вдвое каждые 10 лет [5].

При превышении у пациентов с ХОЗАНК массы тела по сравнению с нормой (индекс массы тела – ИМТ – 25–30 кг/м<sup>2</sup>) или ожирении (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>) одна из важных задач – снижение массы тела путем уменьшения количества принимаемых калорий, ограничения количества углеводов и увеличения физических нагрузок.

Другое важное профилактическое мероприятие у таких больных – отказ от курения, так как курение ассоциируется с повышенным риском развития периферического атеросклероза. Тяжесть болезни, высокий риск ампутации конечности, тромбоз шунта и летальность напрямую связаны со стажем курения, в связи с чем отказ от этой вредной привычки становится краеугольным камнем лечения заболеваний периферических артерий, как и ишемической болезни сердца (ИБС).

В число независимых факторов риска развития заболеваний периферических артерий входят повышенные уровни общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов. Защитным фактором считается повышенный уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [6].

СД повышает риск развития заболеваний периферических артерий в 3–4 раза. В ряде исследований больных с диабетом обоих типов удалось доказать, что интенсивный контроль уровня сахара в крови позволяет снизить частоту микрососудистых осложнений. В последних рекомендациях Американской диабетической ассоциации указан целевой уровень гликированного гемоглобина <6–7% [3].

Артериальная гипертензия (АГ) в 2–3 раза повышает риск развития заболеваний периферических артерий. Рекомендуется поддерживать АД на уровне <140/90 мм рт. ст. [6]. Необходимы ранняя диагностика (диспансеризация), своевременная профилактика, правильное ведение врачами пациентов с окклюзирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей и правильное поведение самих пациентов (соблюдение диеты, категорический отказ от курения, борьба с гиподинамией, прием лекарств).

Современное медикаментозное лечение ХОЗАНК предусматривает: постоянный прием дезагрегантов, спазмолитиков, статинов, при необходимости – гипотензивных препаратов. Рекомендуется также применение курсами препаратов, способствующих улучшению реологических показателей крови и восстанавливающих стенки сосудов, в частности сулодексид (Вессел Дуэ Ф, Альфа Вассерманн, Италия). Сулодексид представляет собой естественную смесь гликозаминогликанов (гепариноподобная фракция и дерматансульфат). Гликозаминогликаны являются составной частью межклеточной соединительной ткани, содержатся в большом количестве в субмукозе, хрящах, в базальной мембране и эндотелии сосудов и выполняют следующие функции:

- поддерживают отрицательный заряд поверхности стенок сосудов и таким образом способствуют формированию барьера, мешающего проникновению в кровь макромолекул (липопротеидов), препятствуют адгезии лейкоцитов и тромбоцитов;
- предупреждают повреждение эндотелия путем связывания и инактивации таких повреждающих его веществ, как гистамин, серотонин, а также ЛПНП и липопротеиды низкой и очень низкой плотности;
- предупреждают образование тромбина и инактивируют уже образовавшийся тромбин путем активации антитромбиновых кофакторов; подавляют пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов благодаря взаимодействию с тромбоцитарными факторами роста;
- интенсифицируют клиренс липидов из плазмы (снижают уровень липопротеидов, циркулирующих в крови) путем стимуляции липолитического фермента – липопротеинлипазы [1, 2].

При введении в организм экзогенных гликозаминогликанов повышается содержание этих веществ в эндотелии. Поэтому представляется перспективным применение экзогенных гликозаминогликанов в лечении сосудистых заболеваний, связанных с нарушением функций эндотелия, риском развития тромбоза и нарушением микроциркуляции [4].

Вессел Дуэ Ф (сулодексид, Альфа Вассерманн, Италия) представляет собой гликозаминогликан, состоящий на 80% из высокоподвижной гепариноподобной фракции с молекулярной массой 7000 Д и на 20% из дерматансульфата с молекулярной массой 25000 Д. Вессел Дуэ Ф отличается очень высокой степенью тропизма к эндотелию сосудов. Фармакологические исследования показали, что в эндотелии сосудов обнаруживается 90% абсорбированного препарата, и его концентрация там в 20–30 раз выше, чем в других органах [2].

Вессел Дуэ Ф снижает вязкость крови и улучшает ее микроциркуляцию как вследствие уменьшения концентрации в плазме липидов и фибриногена, так и умеренного венотонического эффекта. Уменьшение капиллярно-венозного стока играет важную роль в антитромботическом действии препарата.

Для достаточно значимого проявления указанных свойств Вессел Дуэ Ф необходимо вводить в организм длительно, в этом случае угроза развития геморрагических осложнений гораздо меньше, чем при использовании гепаринов.

Влияние сулодексида (Вессел Дуэ Ф) на систему свертывания крови заключается в нескольких эффектах:

- антитромботическом действии путем подавления активности фактора Ха;
- снижении содержания фибриногена;
- влиянии на гемореологические характеристики, вязкость крови и плазмы без изменения устойчивости эритроцитов к деформации;
- обеспечении устойчивости эритроцитов к деформации [2].

Благодаря одновременному содержанию в сулодексида гепариноподобной фракции со сродством к антитромбину III и дерматансульфата со сродством к кофактору гепарина II этот препарат обладает широким спектром биологической активности. Он оказывает комплексное действие на стенки кровеносных сосудов, вязкость, содержание липидов и фибриногена в крови, на сосудистую проницаемость и гемодинамику (особенно в микроциркуляторном русле), а также на различные звенья системы гомеостаза: свертываемость крови, адгезию и агрегацию тромбоцитов, фибринолиз.

Из всех факторов действия сулодексида наиболее важным являются:

1. Вазопротекторное действие – способность повышать отрицательный заряд на поверхности эндотелиальных клеток и их резистентность к действию повреждающих веществ (циркулирующих иммунных комплексов, ЛПНП, эндотоксинов и т.д.). К вазопротекторным свойствам сулодексида можно отнести и его способность уплотнять базальную мембрану капилляров, снижать ее повышенную проницаемость (благодаря чему применение препарата особенно перспективно при нефропатиях, ассоциированных с повышенной экскрецией протеинов с мочой), ослаблять формирование рыхлых атеросклеротических бляшек и пролиферацию гладко-

мышечных клеток в стенках кровеносных сосудов. Вазопротекторный эффект сулодексида обусловлен тем, что благодаря восстановлению отрицательного заряда поверхности сосудистой стенки и стимуляции выброса из эндотелия простаглицина ослабляется адгезия тромбоцитов и лейкоцитов к интимае сосудов, вследствие чего Вессел Дуэ Ф может препятствовать прогрессированию облитерирующих заболеваний артерий, замедляя процесс стенозирования [7].

2. Гиполипидемическое и антисклеротическое действия сулодексида, обусловленные его способностью повышать содержание и активность липопротеинлипазы в циркулирующей крови. Восстанавливая одновременно и резистентные свойства сосудистой стенки, сулодексид препятствует отложению липидов и образованию рыхлых атеросклеротических бляшек [8].

Фармакологическая активность сулодексида выражается в липопротеинлипазовысвобождающих липасемических единицах (ЛЕ), он выпускается в ампулах (1 ампула в 2 мл содержит 600 ЛЕ) и в капсулах по 250 ЛЕ.

Нами оценена эффективность сулодексида (Вессел Дуэ Ф, Альфа Вассерманн, Италия) в комплексном лечении пациентов с ХОЗАНК без критической ишемии. В исследование были включены 20 пациентов с ХОЗАНК (3 женщины и 17 мужчин) в возрасте от 43 до 83 лет (средний возраст –  $66,9 \pm 0,88$  года). Длительность заболевания ХОЗАНК составляла от 3 до 30 лет (в среднем –  $16,5 \pm 1,96$  года). Все больные предъявляли жалобы на перемежающуюся хромоту, боли при ходьбе, изменение цвета конечностей. У 4 пациентов имелся синдром Лериша, у 16 – окклюзия бедренно-подколенного сегмента, у 4 – СД2 и у 8 – ИБС и АГ. Больных обследовали до начала курса лечения и после его завершения. Определяли уровень фибриногена, агрегацию тромбоцитов, скорость агрегации тромбоцитов, лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ): отношение систолического АД в передней большеберцовой артерии и задней большеберцовой артерии к систолическому АД в плечевой артерии. Оценивали также напряжение кислорода в тканях. Состояние периферического артериального кровотока определяли по данным тредмил-теста.

Терапию сулодексидами проводили по следующей схеме: в течение 7 сут выполняли внутривенно инфузии в дозе 1200 ЛЕ (по 2 ампулы на 200 мл физиологического раствора) 1 раз в сутки. Одновременно все пациенты получали дезагреганты, статины, при наличии показаний – гипотензивные препараты, проводилась также коррекция гипергликемии.

В случае необходимости терапию Вессел Дуэ Ф контролировали общими коагуляционными тестами (активированное частичное тромбопластиновое время, уровень фибриногена, тромбиновое время, уровень плазминогена, агрегация тромбоцитов, вязкость крови, липидный спектр крови), а также методами, характеризующими микроциркуляцию и др.

Эффективность терапии оценивали на 7–10-е сутки. У пациентов ежедневно выясняли переносимость сулодексида. Аллергических реакций на препарат не отмечено. Уже на 7-е сутки все больные отметили уменьшение интенсивности перемежающейся хромоты. Положительная динамика подтвердилась при контрольном исследовании реологии крови. Отмечены снижение уровня фибриногена в пе-

риферической крови с  $6,8 \pm 2,7$  до  $4,2 \pm 1,7$  г/л, увеличение времени агрегации тромбоцитов с  $4,2 \pm 1,8$  до  $4,6 \pm 2,0$  с, увеличение насыщения тканей кислородом с  $40,1 \pm 5,2$  до  $49 \pm 7,3$  мм рт. ст., прирост дистанции безболевого ходьбы с  $52 \pm 10,1$  до  $77,4 \pm 12$  м.

Таким образом, уже на ранних этапах лечения Весел Дуэ Ф позволяет уменьшить перемежающуюся хромоту, улучшить реологию крови, так как препарат стимулирует фибринолиз, снижает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к интима сосудов, оказывает антитромботическое и ангиопротективное действие. При длительном приеме Весел Дуэ Ф снижает уровень фибриногена в крови, дает умеренные гиполипидемический и антисклеротический эффекты. Препарат Весел Дуэ Ф оказывает комплексное действие, влияя на состояние стенки сосуда и систему гемостаза. Хорошая переносимость препарата Весел Дуэ Ф и отсутствия аллергических реакций позволяет проводить длительное и безопасное лечение.

## Литература

- Gaddi A., Galetti C., Illuminati B. et al. Meta analysis of some results of clinical trails of sulodexide therapy in peripheral occlusive artferial disease // J. Int. Med. Res. – 1996; 24: 389–406.
- Harenberg J. Review of pharmacodynamics pharmacokinetics and therapeutics properties of sulodexide // Med. Res. Rev. – 1998; 18: 1–2.
- Levin M. E. Prevention and treatment of diabetic foot wounds // J. Wound ostomy Continence Nurs. – 1998; 25 (3): 129–146.
- Иванцова Т. М. и др. Профилактика ранних сосудистых осложнений при микрохирургических операциях на конечностях. – СПб, 2001.
- Дедов И. И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения // Сахарный диабет. – 1998: 167–21.
- Кошкин В. М. Амбулаторное лечение атеросклеротических поражений сосудов нижних конечностей // Ангиол. и сосудист. хир. – 1998; 1: 106.
- Семенова И. В., Чугунова Л. А., Ильин А. В. и др. Влияние гликозаминогликанов на течение диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. – 2010; 2.
- Токмакова А. Ю., Анциферов М. Б., Дедов И. И. Медикаментозная терапия ишемии нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. – 1999; 1.

### COMBINATION TREATMENT IN PATIENTS WITH OBLITERATING DISEASES OF LOWER EXTREMITY ARTERIES WITHOUT CRITICAL ISCHEMIA

Professor **A. Pokrovsky**, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences; Professor **V. Dan**, MD; Professor **A. Zotikov**, MD; **A. Baskayeva**; **A. Zybin**; **S. Dzigasov**

A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow

*The efficacy of sulodexide (Vessel Due F) was evaluated in the combination treatment of 20 patients with chronic obliterating disease of lower extremity arteries without critical ischemia. No allergic reactions to the drug were noted. All patients reported intermittent claudication relief just on day 7. Positive changes were confirmed by a control blood rheology study. There was a shorter platelet aggregation, increased tissue oxygen saturation, and longer pain-free walk distance.*

**Key words:** Vessel Due F (sulodexide), chronic diseases of low extremity arteries, chronic lower limb ischemia, glycosaminoglycans.

## ТЕРАПИЯ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ ОРГАНИЧЕСКИМИ НИТРАТАМИ И ИВАБРАДИНОМ (КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ)

**Е. Соляник**, кандидат медицинских наук,  
**Е. Елисева**, доктор медицинских наук, профессор,  
**Б. Гельцер**, член-корреспондент РАМН, профессор  
ВлГМУ, Владивосток  
**E-mail:** yes.vlad@yandex.ru

*Сравнительный клиничко-экономический анализ выявил определенные экономические преимущества ивабрадина (лечение им обходится дешевле, чем пролонгированными и обычными формами органических нитратов). По влиянию на качество жизни также предпочтительно применение ивабрадина, поскольку при использовании обычных форм высвобождения органических нитратов, особенно с худшими фармакокинетическими параметрами, не происходит достоверного улучшения параметров качества жизни.*

**Ключевые слова:** клиничко-экономическая характеристика, органические нитраты, ивабрадин, стабильная стенокардия.

### КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕРАПИИ ОРГАНИЧЕСКИМИ НИТРАТАМИ И ИВАБРАДИНОМ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается наиболее острой медицинской проблемой в большинстве стран мира, поскольку уже несколько десятилетий является основной причиной смертности населения [1]. Коэффициенты смертности от ИБС в нашей стране как у мужчин, так и у женщин в 3 раза превышают среднеевропейские показатели [2, 3]. Стабильная стенокардия (СС) – основное проявление хронически протекающей ИБС. СС встречается у женщин в возрасте 45–54 лет в 0,5–1% случаев, а в возрасте 65–74 лет – до 15%, у мужчин – соответственно в 2,5 и 20% случаев. В большинстве европейских стран распространенность СС составляет 20–40 тыс. на 1 млн населения [1, 4].

В Российской Федерации, по эпидемиологическим данным, около 10 млн человек трудоспособного возраста страдают ИБС [5]. Стенокардия как первая манифестация ИБС встречается у 50% больных [6]. Исследования, выполненные в России, свидетельствуют о том, что проводимое лечение не соответствует современным стандартам, бывает ошибочным выбор группы антиангинальных препаратов, используются клинически незначимые дозировки лекарственных средств; кроме того, часто применяют нерациональную комбинированную терапию большим количеством антиангинальных средств [7, 8].

Основными негативными социальными параметрами любого заболевания являются распространенность (число больных), уровень смертности и объем расходуемых средств [9]. Значительные финансовые потери государства и затраты