

Борсов Мухамед Хамзатович, заведующий отделением сосудистой хирургии Республиканской больницы Республики Адыгея;

Коваленко Владимир Иванович, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии РМАПО г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, 8(495) 414-77-94;

Темрезов Марат Беспиевич, докторант кафедры сердечно-сосудистой хирургии РМАПО;

Шуков Руслан Аскарбиевич, ординатор отделения хирургии сосудов АРКБ.

**СУЛОДЕКСИД В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
АТЕРОТРОБОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**
(рецензирована)

Анализируются результаты консервативного и хирургического лечения 252 больных окклюзионным поражением брюшной аорты, артерий нижних конечностей, а также коронарных артерий с использованием сулодексида. Клинические результаты вместе с лабораторными показателями эндотелиальной функции, гемостаза и гемореологии подтверждают эффективность и патогенетическую обоснованность включения сулодексида в комплекс медикаментозных средств для лечения больных с окклюзионными заболеваниями аорты и ее ветвей, а также коронарных артерий.

Ключевые слова: окклюзионные поражения аорты и артерий конечностей, дисфункция эндотелия, гликозамингликан – сулодексид, гемореология, гемостаз.

Borsov Mokhamed Khamzatovich, head of Vascular Surgery Department of the Republican Hospital of Adyghea;

Kovalenko Vladimir Ivanovich, professor of the Department of Cardiovascular Surgery of RMAPO, Moscow, 2 Barricade Str., tel.: 8 (495) 414-77-94 ;

Temrezov Marat Bepievich, doctoral student of the Department of Cardiovascular Surgery of RMAPO;

Shukov Ruslan Askarbievich, doctor of the Department of Vascular Surgery of the ARCH.

**SULODEXIDE IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ATHEROTHROMBOTIC INJURY OF
LOWER LIMBS ARTERIES**
(reviewed)

The results of conservative and surgical treatment of 252 patients with occlusive lesions of the abdominal aorta, lower limb arteries, and coronary arteries with sulodexide have been analyzed. The clinical results with laboratory indicators of endothelial function, hemorheology and hemocoagulation have confirmed the effectiveness and validity of the pathogenic inclusions of sulodexide in complex of medications for occlusive diseases of the aorta and its branches, as well as coronary artery disease.

Keywords: occlusive lesions of the aorta and arteries, endothelial dysfunction, sulodexide, hemorheology, hemostasis.

Облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей страдают около 3-4% мужского населения (4,6,7). У 30% больных через 5-7 лет после начала заболевания развивается критическая ишемия нижних конечностей, при которой у 25% потребуются ампутация конечности. При высоких ампутациях летальность составляет 8,8 – 20,4 %, а 5-летняя выживаемость – 40% [6, 7].

Таким образом, социальная значимость этих заболеваний объясняется большой распро-страненностью, а также тяжестью их течения, приводящей к ранней инвалидизации лиц рабо-госпособного возраста.

Патогенез развития облитерирующих заболеваний артериальных сосудов сложен и многогранен. Помимо нарушения регионарной гемодинамики, имеются другие как системные, так и местные патофизиологические нарушения. В первую очередь это дисфункция эндотелия, нарушения гемореологии и гемостаза (повышение вязкости крови, снижение деформируемости эритроцитов; повышение агрегации тромбоцитов и эритроцитов, снижение фибринолитической активности крови и сосудистой стенки). Важными компонентами патогенеза атеротромботических заболеваний являются возрастание интенсивности перекисного окисления липидов, эндогенной интоксикации, снижение иммунной активности плазмы крови и сосудистой стенки (2, 7, 9).

Эффективность консервативного лечения больных облитерирующими поражениями аорты и артерий нижних конечностей определяется прежде всего целенаправленным комплексным воздействием на основные звенья патогенеза данного заболевания. Медикаментозное лечение предполагает применение средств, способствующих восстановлению функции и антитромботического потенциала эндотелия, нормализующих реологические свойства крови и микроциркуляцию, повышающих активность фибринолиза, ослабляющих воздействие метаболических изменений, лежащих в основе поражения сосудов при атеросклерозе. Среди многочисленных лекарственных средств, используемых для лечения окклюзионных заболеваний артерий нижних конечностей особое место занимает сулодексид благодаря своим уникальным свойствам.

Сулодексид – это гликозамингликан (ГАГ), состоящий на 80% из гепариноподобной фракции с молекулярной массой 7000 Д и на 20% из дерматан-сульфата с молекулярной массой 25000 Д, который обладает высокой степенью тропизма к эндотелию сосудов. Среди многих механизмов действия сулодексиды наиболее важными являются: вазопротекторный эффект и положительное влияние на систему гемостаза, а именно: способность препятствовать адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке и умеренно снижать их агрегационную функцию, способность умеренно ингибировать в комплексе АТШ и через кофактор гепарина II фактор Ха и тромбин и, наконец, способность стимулировать фибринолиз за счет снижения активности в крови ингибитора тканевого активатора плазминогена и повышения высвобождения из эндотелия сосудов тканевого активатора плазминогена. По антитромботическому эффекту сулодексид занимает промежуточное место между вазопротекторами, гепаринами, антиагрегантами и активаторами фибринолиза, действуя на все эти звенья системы гемостаза комплексно и слабее, чем представители каждой из перечисленных групп препаратов в отдельности. [2, 10]. Мы располагаем опытом лечения сулодексидом более 400 больных с различными формами атеросклеротическим поражением аорты и её ветвей, а также с заболеванием вен нижних конечностей. В литературе приведены убедительные данные об эффективности использования сулодексиды при лечении больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей в стадии «перемежающейся хромоты» [3, 4, 8, 9, 10].

Задачей исследования явился анализ эффективности сулодексиды при консервативном и хирургическом лечении больных атеросклеротическим поражением брюшной аорты и артерий нижних конечностей, а также коронарных артерий.

Материал и методы исследования

Проведен сравнительный анализ эффективности трентала и сулодексиды при консервативном лечении больных окклюзионным поражением артерий нижних конечностей в стадии «перемежающейся хромоты».

Первую группу составили 68 пациентов, которые получали сулодексид в виде моно-терапии по следующей схеме: 600 ЛЕ (1 ампула) 2 раза в сутки внутримышечно в течение 10 дней, после чего по 1 капсуле 2 раза (500 ЛЕ в сутки) в течение 60 дней.

Вторую группу составили 65 больных с аналогичным поражением артерий нижних конечностей, которым проводили лечение тренталом по схеме: 300 мг (3 ампулы по 5 мл) на 200 мл физиологического раствора внутривенно 2 раза в день в течение 10 дней, затем по 400 мг 3 раза в день в течение 60 дней. Обе группы больных были сопоставимы, учитывая, что они не отличались по среднему возрасту больных (57,2±7-3,2 лет), длительности заболевания (5,40±3,2 лет), характеру атеросклеротического поражения артериального русла. У всех больных была ишемия 2а стадии по классификации Fontane-Покровскому. Оценка эффективности лечения проводили по следующим критериям: дистанция максимально проходимого расстояния, дистанция безболевого ходьбы, величина ИЛД (индекс лодыжечного давления), субъективные ощущения пациента.

Данные клинической оценки состояния больных сопоставляли с лабораторными показателями гемокоагуляции, гемореологии, сосудодвигательной функции эндотелия (манжеточная проба) и уровня фактора Виллебранда.

Результаты и обсуждение

На фоне проводимого лечения большинство больных обеих групп отметили улучшение. В то же время, сравнительный анализ по объективным тестам показал лучшие результаты лечения в группе больных, получавших сулодексид. Максимально проходимое расстояние увеличилось в группе с сулодексидом на 42 %, тогда как при лечении тренталом – на 27%, увеличение расстояния безболевого ходьбы в 1 группе на 55,3% , а во 2-ой – на 28%. При применении сулодексиды отмечалось увеличение ИЛД в среднем на 0,20, что свидетельствовало об улучшении коллатерального кровотока в конечности. В группе больных, леченных тренталом, ИЛД лечился в среднем на 0,10. Субъективное улучшение при приеме сулодексиды отметили 80% пациентов, что проявлялось прекращением судорог в конечностях, в уменьшении чувства зябкости и парестезий в стопах, увеличением расстояния безболевого ходьбы. В группе с тренталом подобное улучшение отметили 57% пациентов. Длительный прием сулодексиды пациенты переносили без побочных эффектов и аллергических реакций, в то время как в группе больных, леченных тренталом, у 15% пациентов были отмечены головокружения и у 20% – диспептические расстройства.

Клинические данные в сравниваемых группах больных согласуются с основными показателями гемокоагуляции и гемореологии. В группе больных, леченных тренталом, показатели гемостаза практически не изменились. В то же время, в группе больных, получавших сулодексид, у 75% больных после 2-х месячного приема препарата отмечено достоверное снижение уровня фибриногена крови до нормальных значений (с 420±4,2 мг% до 350±3,5мг%). Применение сулодексиды повышало активность системы фибринолиза, что проявлялось в повышении уровня плазминогена в крови с 86,1±0,2 до 100,5 ± 0,3 % и восстановлении активности АТШ с 84,2±0,3 % до 97,4 ±0,5%). Значение ТВ до лечения, свидетельствовало о выраженной тромбофилии у исследованных больных, однако к концу лечения сулодексидом происходило увеличение ТВ до нормальных величин. После применения сулодексиды АЧТВ начинало увеличиваться уже к 10 суткам после начала лечения, а к 60 дню наблюдения значения АЧТВ нормализовались. Отмечено также уменьшение содержания РКФМ с 15 до 8 единиц, что косвенно свидетельствует о снижении активности внутри-сосудистых гемокоагуляционных процессов. В группе больных, получавших сулодексид, в 70% случаев наблюдалось достоверное снижение изначально повышенного уровня фактора Виллебранда (средние

значения его до лечения – 2,4± 0,2 Ме/мл, после лечения – 1,9 ± 0,1 ме/мл). В этой же группе больных было отмечено улучшение вазодилиатирующей функции эндотелия, в частности, достоверный прирост диаметра плечевой артерии в ответ на проведение реактивной гиперимии (до лечения прирост составил 9,2±1,3%, после лечения – 13,5 ± 1,2%).

Необходимо отметить, что сулодексид оказывал нормализующее действие на систему гемостаза, начиная с 10 суток от начала его применения и усиливая его к 60 дню наблюдения. Положительным моментом применения сулодексида явилось то, что его антикоагуляционный эффект на протяжении всего курса терапии не превышал опасного порога, за которым могли начаться геморрагические осложнения. Данное свойство препарата снижает требования к контролю показателей гемостаза при длительном амбулаторном лечении.

Исследование структурной вязкости крови при скорости сдвига 20с⁻¹, отражающей состояние микроциркуляторного русла, а также степени агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, показало снижение её в среднем на 15-20%, без достоверной разницы между группами. В то же время, в группе больных, получавших сулодексид, выявлено достоверное снижение вязкости плазмы (с 2,2±0,03 до 1,8±0,02 сПз при норме 1,7±0,02 сПз), что можно объяснить значимым снижением уровня фибриногена. У пациентов, принимавших трентал, вязкость плазмы оставалась повышенной и показатели эндотелиальной функции сосудов не изменялись.

Положительные результаты применения сулодексида при консервативном лечении больных с окклюзионными заболеваниями артерий нижних конечностей позволил нам применить этот препарат при хирургическом лечении этих больных.

Мы располагаем опытом использования сулодексида при хирургическом лечении 142 больных с различными формами атеросклеротического поражения аорты и ее ветвей со 2-Б и 3 стадиями ишемии нижних конечностей (4). На основании сравнительного анализа результатов лечения в основной и контрольной группах пациентов мы выбрали, с нашей точки зрения, оптимальную методику применения сулодексида.

В группе оперированных больных со 2-Б стадией ишемии нижних конечностей сулодексид показал эффективность при следующей схеме его применения: предоперационная подготовка с внутримышечным введением препарата по 600 ЛЕ дважды в сутки в течение 5 дней. В после-операционном периоде продолжали вводить сулодексид внутримышечно в той же дозировке в течение 10 дней, после чего назначали препарат в капсулах по 250 ЛЕ дважды в сутки в течение 2 месяцев. Наш опыт показал, что у больных в стадии критической ишемией нижних конечностей предоперационная подготовка и периоперационное ведение больного с использованием только сулодексида недостаточно эффективно. В этих случаях целесообразно проведение более интенсивной антитромботической профилактики с использованием НФГ, НМГ, алпростатила в сочетании с нормоволемической гемодилюцией, применяя низкомолекулярные декстраны, альбумин и изотонические растворы. В последующем, на амбулаторном этапе лечения сулодексид целесообразно включить в комплекс консервативного лечения данного контингента больных.

Учитывая, что 75-90% больных с атеротромботическим поражением аорты и ее ветвей страдают сопутствующей ИБС, возникает закономерный вопрос о влиянии сулодексида на течение ИБС. Мы согласны с рядом авторов [1, 5] и считаем, что ИБС не является противопоказанием к применению сулодексида, а напротив, при мультифокальном атеросклерозе с сопутствующей ИБС в комплекс лечения целесообразно включать сулодексид. Для этого имеется ряд веских доводов, один из которых препарат не вызывает феномена «обкрадывания», что очень важно при ИБС. Кроме того, в отличие от гепаринотерапии длительное лечение сулодексидом не вызывает реальной опасности кровотечений. Это подтверждает наш опыт применения сулодексида у больных с мультифокальным атеросклерозом, оперированных по поводу ИБС. После аорто- (маммаро-) коронарного шунтирования со 2-го дня после операции у 42 пациентов мы успешно применяли сулодексид по 600 ЛЕ 2 раза в сутки внутримышечно в течение 10 дней, с последующим назначением препарата в капсулах по 250 ЛЕ дважды в сутки в течение 2 месяцев. В группе больных, которым помимо базовой терапии (нитраты, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция) назначали сулодексид, в раннем после-операционном периоде не было тромботических осложнений, а также отмечено на 15% большее по сравнению с контрольной группой увеличение толерантности к физическим нагрузкам и уменьшение потребности в нитратах.

Таким образом, сулодексид оказывает одновременно положительное воздействие на состояние эндотелия, на микроциркуляцию и на систему гемостаза. Уникальность препарата обусловлена тем, что он способен восстанавливать содержание физиологических гликозаминогликанов в структуре микрососудов, повышать отрицательный заряд эндотелиальных клеток, стимулировать фибринолиз, ослаблять агрегацию и адгезию тромбоцитов. При длительном приеме сулодексид снижает уровень фибриногена в крови. Наличие ампулированной и капсульной форм этого препарата, хорошая переносимость и возможность применять его без сложного и постоянного лабораторного контроля - все это позволяет проводить длительное и безопасное лечение, что особенно важно у больных с мультифокальным атеросклерозом. Сулодексид оказывает корригирующее действие практически на все основные звенья патогенеза атеросклеротических поражений аорты и ее ветвей, поэтому его применение для лечения указанного контингента больных является патогенетически обоснованным.

Литература:

1. Значение сулодексида во вторичной профилактике ИБС / Аронов Д.М. [и др.] // Кардиология. 1995. Т. 35, №11. С. 24-29.

2. Баркаган З.С. Гепариноиды, их виды и клиническое применение // Сулодексид: механизм действия и опыт клинического применения. 2000. С. 42-56.
3. Бреговский В.Б. Применение сулодексида у больных сахарным диабетом с окклюзионным поражением артерий нижних конечностей // Там же. С. 65-70.
4. Коваленко В.И., Темрезов М.Б., Калитко И.М. Ангиопротекция в комплексном лечении больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей: метод. пособие для врачей. М.: НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, 2010. 22 с.
5. Перепеч Н.Б. Ангиопротекция в лечении больных ишемической болезнью сердца // Дисфункция эндотелия (причины, механизмы, фармакологическая коррекция). СПб., 2003. С. 39-54.
6. Критическая ишемия. Итоги XX века / Покровский А.В. [и др.] // Материалы III междунар. конгресса северных стран и регионов. Петрозаводск, 1999. С. 120
7. Савельев В.С., Кошкин В.М., Богданец Л.И. О роли и принципах консервативной терапии больных с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1990. №12. С. 49-51.
8. Sulodexide in the treatment of intermitten claudication / Coccheri S., Scondotto G. Agnelli G., Palazzini E., Zamboni V. // Eur. Heart J. 2002. №23. P.1057 – 1065.
9. Corsi C., Bocci L., Cipriani C. The effectiveness of glycosaminoglycans in peripheral vascular disease therapy: a clinical and experimental trail // J. Int. Med. Res. 1985. Vol.13. P. 40-47.
10. Gaddi A., Galetti C., Iluminati B. Meta analysis of some results of clinical trails of sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease // J. Int. Med. Res. 1996. Vol.24. P. 389-406.

References:

1. *The value of sulodexide in the secondary prevention of coronary heart disease/ Aronov D.M. [and oth.] // Cardiology. 1995. Vol. 35. № 11, p.24-29*
2. *Barkagan Z.S. Heparinoids, their types and clinical applications. In the book Sulodexide. The mechanism of action and experience of clinical application. 2000., P.42-56.*
3. *Bregovsky V.B. The use of sulodexide in diabetic patients with occlusive arterial disease of lower extremities. In the book Sulodexide. The mechanism of action and experience of clinical application. 2000., P. 65 and 70.*
4. *Kovalenko V.I., Temrezov M.B., Kalitko I.M. Angioprotection in the complex treatment of patients with obliterating diseases of lower limb arteries Textbook for physicians. M., SC CVS nafter A.N.Bakulev. 2010. 22.*
5. *Perepech N.B. Angioprotection in the treatment of patients with coronary heart disease. In the book // Endothelial dysfunction (causes, mechanisms, pharmacological correction). SPb.; 2003. p.39-54.*
6. *Critical ischemia. Results of the twentieth century / Pokrovskii A.V. [and oth.]// Proceedings of the III International Congress of the Nordic countries and regions. Petrozavodsk.1999. p.120*
7. *Saveliev V.S., Koshkin V.M., Bogdanets L.I. The role and the principles of conservative treatment of patients with obliterating diseases of lower limb arteries // Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1990. № 12. P.49-51.*
8. *Sulodexide in the treatment of intermitten claudication / Coccheri S., Scondotto G. Agnelli G., Palazzini E., Zamboni V.// Eur. Heart J. 2002.23., P.1057 – 1065*
9. *Corsi C. The effectiveness of glycosaminoglycans in peripheral vascular disease therapy: a clinical and experimental trail (Corsi C, Bocci L., Cipriani C.). Int. . Med. Res. 1985.Vol.13. P.40-47.*
10. *Gaddi A. Meta analysis of some results of clinical trails of sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. (Gaddi A., Galetti C., Iluminati B.), J. Int. Med. Res.1996, Vol.24.P.389-406.*