

В. Б. Бреговский, А. Г. Залевская

ПРИМЕНЕНИЕ СУЛОДЕКСИДА ПРИ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Санкт-Петербургский диабетологический центр (зав. И. А. Карпова), кафедра факультетской терапии (зав. — акад. РАМН В. А. Алмазов) Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Эффективность терапии сулодексидом при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей у больных сахарным диабетом оценивали по динамике клинических проявлений синдрома перемежающейся хромоты, результатам тредмил-теста, доплерографии сосудов нижних конечностей, липидограммы, динамике коагулологических показателей. В исследование было включено 20 больных с поражением артерий нижних конечностей II—III стадии по Фонтену. После парентерального введения Vessel Due F (10 инъекций по 600 LRU внутримышечно) препарат назначали по 250 LRU 2 раза в день в течение 12 нед. На фоне проводимой терапии отмечалось отчетливое клиническое улучшение у 88% пациентов. Получено достоверное увеличение дистанции безболевого ходьбы со $152,7 \pm 22,2$ до $283,6 \pm 52,4$ м (на 86%) и максимальной дистанции ходьбы со $221,2 \pm 29,5$ до $376,6 \pm 56,9$ м (на 70%). При исследовании коагулологических показателей в динамике выявлено увеличение активированного частичного тромбопластинного времени с $30,7 \pm 2,7$ до $38,4 \pm 1,5$ с ($p < 0,02$), уменьшение уровня фибриногена сыворотки с $4,0 \pm 0,1$ до $3,2 \pm 0,1$ г/л ($p < 0,003$), увеличение тромбинового времени с $21,7 \pm 4,7$ до $26 \pm 3,4$ с ($p < 0,006$). Отмечены снижение уровня холестерина с $6,7 \pm 1,0$ до $6,27 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,05$) и тенденция к снижению содержания триглицеридов с $1,9 \pm 0,23$ до $1,7 \pm 0,2$ ммоль/л (NS). Аллергических реакций и побочных эффектов при приеме препарата не наблюдалось.

Efficacy of sulodexin in diabetics with atherosclerosis obliterans of the lower limbs was assessed from changes in clinical manifestations of intermittent claudication, results of treadmill test, dopplerography of the lower limb vessels, lipidogram, and time course of coagulologic values. Twenty patients with involvement of the lower limb arteries with stages II-III according to Fontaine were examined. After 10 intramuscular injections of Vessel Due F in a dose of 600 LRU, the drug was administered orally in a dose of 250 LRU twice a day for 12 weeks. Clinical improvement was attained in 88% of patients. The distance of painless walking increased from 152.7 ± 22.2 to 283.6 ± 52.4 m (by 86%), maximal distance from 221.2 ± 29.5 to 376.6 ± 56.9 m (by 70%). Study of changes in coagulologic values over the course of treatment showed increase of activated partial thromboplastin time from 30.7 ± 2.7 to 38.4 ± 1.5 sec ($p < 0.02$), decrease of serum fibrinogen from 4.0 ± 0.1 to 3.2 ± 0.1 g/liter ($p < 0.003$), and increase of thrombin time from 21.7 ± 4.7 to 26.7 ± 3.4 sec ($p < 0.006$). Cholesterol decreased from 6.7 ± 1.0 to 6.27 ± 0.3 mmole/liter ($p < 0.05$) and triglycerides showed a tendency to decrease from 1.9 ± 0.23 to 1.7 ± 0.2 mmole/liter (NS). No allergic reactions or side effects were observed during therapy.

Поражения магистральных сосудов нижних конечностей у больных сахарным диабетом (СД) встречаются в 3—5 раз чаще, чем в общей популяции, что ведет к значительно большему числу ампутаций по поводу диабетической гангрены. Как известно, далеко не всем пациентам с диабетической ангиопатией нижних конечностей показано ангиохирургическое лечение. Многие больные могут лечиться консервативно, при этом применяются различные схемы терапии, воздействующие на патогенетические звенья атеросклеротического процесса, гемореологические и микроциркуляторные расстройства. Гиперфибриногенемия, повышение вязкости крови, гиперлипидемия, отмечающиеся при некомпенсированном СД, обуславливают состояние гиперкоагуляции, которое играет значительную роль в развитии диабетической ангиопатии [12]. В связи с этим по-прежнему велик интерес эндокринологов к консервативному лечению диабетической ангиопатии.

В последние годы появились сообщения, посвященные применению гликозаминогликанов в терапии диабетических микро- и макроангиопатий [13]. Задачей нашей работы была оценка эффективности препарата сулодексида (Vessel Due F; "Alfa Wasserman", Италия) при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей у больных СД. Сулодексид является комбинацией быстродвижущейся гепариновой фракции (80%) и дерматана сульфата. Быстродвижущаяся фракция гепарина ингибирует антитромбин III-зави-

симые протеазы, т. е. тромбин и фактор Ха. Дерматана сульфат инактивирует тромбин, не влияя на фактор Ха. Его эффект проявляется при наличии кофактора гепарина II, а не антитромбина III. Дерматан тормозит образование тромбина, а не только инактивирует его, как это делает гепарин [1]. Поскольку гепариновая фракция активирует липопротеидлипазу, то препарат снижает содержание триглицеридов и холестерина. Также были получены данные о том, что сулодексид, влияя на метаболизм эндотелия, снижает образование ингибиторов тканевых активаторов плазминогена [5].

Материал и методы

Для терапии сулодексидом отбирали больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей II—III стадии по Фонтену. В исследование не включали больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями: острыми заболеваниями печени, почечной недостаточностью, инфарктом миокарда в течение 3 мес до начала лечения, аортокоронарным шунтированием, триглицеридемией более 10 ммоль/л, а также пациентов, постоянно принимающих антикоагулянты или дезагреганты.

Терапия была начата 20 больным (6 мужчинам и 14 женщинам), средний возраст которых составил $58,5 \pm 1,9$ года, длительность диабета —

18,9 ± 1,6 года. В исследуемой группе 18 пациентов страдали инсулиннезависимым СД и только 2 — инсулинзависимым СД. 70% больных инсулинзависимым СД получали инсулинотерапию вследствие резистентности к таблетированным препаратам, у 30% использовали комбинированную терапию (препараты сульфонилмочевины и инсулин). Средний уровень гликозилированного гемоглобина (Hb A₁) составил 9,9 ± 0,2%, что соответствует состоянию субкомпенсации (нормальные показатели: 4—8%). Осложнения СД в виде ретинопатии, нейропатии и нефропатии наблюдались у большинства больных (19, 18 и 8 соответственно). Из сопутствующих заболеваний у 18 больных диагностированы различные клинические формы ишемической болезни сердца, у 15 — артериальная гипертензия. 6 пациентов страдали желчнокаменной болезнью вне обострения. Из вредных привычек 4 больных отметили курение.

Лечение проводили в виде монотерапии. После 2-недельного подготовительного периода, в течение которого были отменены препараты, назначенные по поводу диабетической ангиопатии, была начата парентеральная терапия сулодексидом. Ежедневно внутримышечно вводили 2 мл препарата (1 ампулу, содержащую 600 LRU). Каждому пациенту в течение 2 нед проводили 10 инъекций с перерывом на 2 дня (суббота, воскресенье). Затем в течение 3 мес пациенты принимали внутрь по 1 капсуле (250 LRU) 2 раза в сутки. Большинство больных лечились амбулаторно, наблюдаясь в Диабетологическом центре, 3 пациента начинали курс лечения в эндокринологическом отделении стационара, а продолжили его амбулаторно.

Эффективность и переносимость лечения Vessel Due F оценивали по динамике клинических проявлений заболевания, гемодинамических параметров (артериального давления, частоты сердечных сокращений). Состояние кровотока по магистральным сосудам оценивали методом ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей (УЗДГ) на аппарате "Smart-dop 30" (Япония) с определением плечелодыжечного индекса (ПЛИ). Оценку дистанции безболевой и максимально переносимой ходьбы исходно и по окончании курса терапии проводили при помощи тредмил-теста (Trackmaster; "Hellige", Германия). Проводили мониторинг общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, содержания фибриногена крови, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ) на 2, 6, 10, 14-й неделе лечения. Определяли также уровень Hb A₁. В связи с необходимостью оценки эффекта препарата per se во время курса лечения Vessel Due F наращивания сахарпонижающей терапии не проводили.

Все изучаемые параметры фиксировали в индивидуальной регистрационной карте больного.

Результаты и их обсуждение

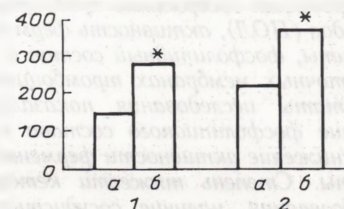
Полный курс терапии закончили 17 больных. 3 пациента прекратили лечение по причинам, не связанным с действием препарата (1 больной отказался от лечения в связи с плановой госпитализацией в ангиологический стационар, 1 — в связи с острой нижнедолевой пневмонией, 1 — в связи с обострением инфекции мочевыводящих путей).

На фоне проводимой терапии отчетливое клиническое улучшение отмечено у 88% пациентов. У 2 пациентов не наблюдалось субъективного улучшения самочувствия. По данным тредмил-теста установлено достоверное увеличение дистанции безболевой ходьбы в исследуемой группе со 152,7 ± 22,2 до 283,6 ± 52,4 м, или на 86% ($p < 0,001$). Максимальная продолжительность ходьбы возросла с 221,2 ± 29,5 до 376,6 ± 56,9 м, или на 70% ($p < 0,001$) (см. рисунок). При исследовании коагулологических показателей в динамике выявлено увеличение АЧТВ с 30,7 ± 2,7 до 38,4 ± 1,5 ($p < 0,02$), уменьшение уровня фибриногена сыворотки с 4,0 ± 0,1 до 3,2 ± 0,1 г/л ($p < 0,003$), увеличение ТВ с 21,7 ± 4,7 до 26,7 ± 3,4 ($p < 0,006$).

По данными биохимического анализа крови значимых изменений белкового состава, уровня креатинина, мочевины, трансаминаз не выявлено. Отмечались снижение уровня холестерина с 6,7 ± 1,0 до 6,27 ± 0,3 ммоль/л ($p < 0,05$) и тенденция к снижению содержания триглицеридов: с 1,9 ± 0,23 до 1,7 ± 0,2 ммоль/л.

За весь период наблюдения уровень Hb A₁ существенно не менялся и составил 9,9 ± 0,2% перед началом терапии и 10,2 ± 0,34% по окончании курса. Не отмечено достоверных изменений результатов УЗДГ сосудов нижних конечностей. К концу 8—10-й недели терапии ряд пациентов со стенокардией напряжения отметили снижение потребности в нитратах и увеличение толерантности к физическим нагрузкам. При оценке переносимости препарата по данным опроса больных и результатов объективного осмотра не отмечено побочных эффектов. Аллергических реакций на прием препарата также не наблюдалось.

Применение сулодексиды у больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей изучено во многих клинических исследованиях, где показана его высокая эффективность в плане уменьшения клинических проявлений ишемии [3, 4, 6, 8]. Большой практический интерес представляет изучение эффективности препарата у больных СД. В нашем исследовании длительная терапия сулодексидом приводила к существенному клиническому улучшению состояния больных, что сопровождалось положительной динамикой лабораторных показателей и результатов тредмил-теста. Так, было достигнуто увеличение дистанции безболевой ходьбы на 86%. По данным ряда авторов, применение сулодексиды сопровождалось увеличением дистанции безболевой ходьбы от 56 до 185% [9]. Однако в эти исследования не включены больные с СД, а парентеральная терапия была длительной — 20 дней. По данным J. Ultratrova и соавт., после курса сулодексиды (20 дней по 600 LRU внутримышечно, 110 дней по 500 LRU per os) у больных СД



Динамика показателей тредмил-теста (в м).

1 — дистанция безболевой ходьбы; 2 — максимальная дистанция ходьбы. а — до лечения; б — на фоне терапии сулодексидом; * — $p < 0,001$.

дистанция ходьбы увеличилась на 525%. В это исследование было включено только 9 больных СД с облитерирующим атеросклерозом IIa стадии (т. е. с легкой ишемией). При проведении оценки эффективности препарата у большого числа больных с разными степенями ишемии в среднем получены меньшие цифры прироста величины безболевой дистанции: 87% [11], 60% [8] и 63% [14], что сравнимо с полученными нами результатами.

В работе С. Corsi и соавт. [6] отмечено повышение ПЛИ на фоне терапии сулодексидом. В нашем исследовании мы не получили достоверного изменения ПЛИ, так же как и в работе М. Velussi и соавт. [13]. Отсутствие увеличения ПЛИ на фоне значительного уменьшения клиники ишемии и увеличения дистанции безболевой ходьбы может свидетельствовать о влиянии препарата на кровоток в мелких сосудах, в частности в сосудах скелетных мышц [6].

Динамика коагулологических показателей на фоне применения сулодексиды изучена достаточно хорошо [4, 10, 11, 13]. В нашем исследовании достигнуто уменьшение уровня фибриногена на 20%, увеличение АЧТВ на 26% и достоверное увеличение ТВ (на 24%), что соответствует данным литературы. Мы также отметили гипополипидемический эффект препарата, однако более слабый, чем в исследованиях, проведенных другими авторами [2]. Вероятно, ослабление гипополипидемического действия связано с отсутствием компенсации СД у наших пациентов в течение курса терапии.

Выводы

1. Длительная (в течение 3,5 мес) терапия сулодексидом сопровождается уменьшением клини-

ческих симптомов ишемии у больных СД с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей, увеличением дистанции безболевой ходьбы.

2. Сулодексид оказывает антитромботическое действие, что имеет значение в улучшении расстройств микроциркуляции и коррекции гиперкоагуляции у больных СД.

3. Применение сулодексиды у больных СД не вызывает развития побочных эффектов, улучшает показатели липидного обмена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. // Кардиология. — 1996. — № 2. — С. 76—87.
2. Bonatumi F., Sarcina A., Bonadeo P. et al. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 1986. — Vol. 6, N 11. — P. 123—129.
3. Borreani B., Brizio L., Cianfanelli G. // Arch. Sci. Med. — 1993. — Vol. 152. — P. 21—24.
4. Castelluccio A., Bologna E. // Curr. med. Res. Opin. — 1991. — Vol. 12, N 5. — P. 325—330.
5. Ceriallo A., Quatraro A., Marchi E. et al. // Diabet. Metabol. — 1993. — Vol. 19. — P. 225—229.
6. Corsi C., Bossi L., Cipriani C. et al. // J. int. med. Res. — 1985. — Vol. 13. — P. 40—47.
7. Palmieri G., Ambrosi G., Cantoni S. et al. // Curr. Ther. Res. — 1987. — Vol. 41, N 6. — P. 998—1009.
8. Parodi F. A., Cataldi L. // G. Gerontol. — 1985. — Vol. 33. — P. 237—242.
9. Petruzzellis V., Quaranta D., Florio T. // Biol. Med. — 1989. — Vol. 11. — P. 61—73.
10. Piva I., Lora L., Basso A. et al. // G. clin. Med. — 1985. — Vol. 66. — P. 37—45.
11. Utratova J., Mayer J., Elbi L. et al. // Vnitr. Lek. — 1993. — Vol. 39, N 6. — P. 575—580.
12. Van Wersch J. W. J., Westerhuis L. W. J. J., Venekamp W. J. R. R. // Haemostasis. — 1990. — Vol. 20. — P. 263—269.
13. Velussi M., Gernigoi A. M., Dapas F. et al. // Diabet. Nutr. Metab. — 1996. — N 9. — P. 53—58.

Поступила 02.04.97

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.379-008.64:616.155.2-074

А. А. Нелаева, И. А. Трошина, И. В. Медведева, Т. Д. Журавлева

О СОСТОЯНИИ МЕМБРАН ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТОАЦИДОЗЕ

Кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии (зав. — проф. И. В. Медведева)
Государственной медицинской академии, Тюмень

Обследовано 120 пациентов (55 мужчин и 65 женщин) в возрасте 18—53 лет с инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД). У 90 пациентов был диабетический кетоацидоз и у 30 больных — ИЗСД без осложнений. Длительность заболевания 1—20 лет, суточная доза инсулина $45 \pm 0,9$ ЕД. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц. Среди обследованных пациентов у 38 больных ИЗСД был умеренный кетоацидоз, 47 больных находились в состоянии декомпенсированного кетоацидоза или состоянии прекомы и 5 пациентов были в состоянии кетоацидотической комы. Определяли содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), активность ферментов антирадикальной защиты, фосфолипидный состав и уровень холестерина в клеточных мембранах тромбоцитов у больных ИЗСД. Результаты исследования показали активацию ПОЛ, нарушение фосфолипидного состава тромбоцитарных мембран, снижение активности ферментов антирадикальной защиты. Степень тяжести кетоацидоза, длительность заболевания, наличие сосудистых осложнений приводят к увеличению дестабилизации клеточных мембран тромбоцитов у больных ИЗСД.

A total of 120 patients (55 men and 65 women) aged 18–53 years with insulin-dependent diabetes mellitus were examined. Ninety patients presented with diabetic ketoacidosis and 30 without complications. The disease duration was 1–20 years, daily insulin dose 45 ± 0.9 U. Control group consisted of 30 normal subjects. In the ketoacidosis group, 38 patients had moderate ketoacidosis, 47 were in a state of decompensated ketoacidosis or precoma, and 5 in ketoacid coma. Lipid peroxidation (LPO) products, activities of antiradical defense enzymes, phospholipid composition, and cholesterol level of platelet membranes were measured in the patients. The results showed LPO activation, disturbed phospholipid composition of platelet membranes, and decreased activity of antiradical defense enzymes. The severity of ketoacidosis, disease duration, and vascular involvement lead to destabilization of platelet membranes in diabetics.