

УДК 616.379-008.64-089.843

НОСЕНКО И.В.

ГУ «Дорожная клиническая больница станции Днепропетровск ГП «Приднепровская железная дорога»,
отделение гнойно-септической хирургии, г. Днепропетровск

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПЕНТОСАН ПОЛИСУЛЬФАТ SP 54 У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Резюме. Диабетическая стопа — это комплекс анатомо-функциональных изменений стопы, обусловленных диабетической нейропатией, приводящей к остеоартропатии и ангиопатии, на фоне которых могут развиваться гнойно-некротические процессы. Микроангиопатия обуславливает утолщение базальной мембраны с отложением в ней ШИК-положительных веществ, пролиферацией эндотелия, приводящей к нарушению кровотока и, как следствие, к развитию тромбоза, эмболии, длительной вазоконстрикции. В терапии синдрома диабетической стопы ведущее место заняли гепариноиды. Представляется перспективным применение такого гепариноида, как Пентосан полисульфат SP 54. Его многовекторное действие (антикоагулянтное, фибринолитическое и гиполипидемическое) на Ха-фактор, независимо от антитромбина III, дает возможность проводить лечение синдрома диабетической стопы.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, Пентосан полисульфат SP 54.

Впервые поражение стоп при сахарном диабете (СД) выделено в отдельный синдром (синдром диабетической стопы — СДС) в докладе исследовательской группы Всемирной организации здравоохранения «Сахарный диабет» в 1987 г. Вскоре в помощь практическим врачам были приняты нормативные документы: в 1989 г. — Сент-Винсентская декларация и в 1999 г. — Международный консенсус по диабетической стопе, составленный Международной рабочей группой по диабетической стопе (DFSG).

Диабетическая стопа — это комплекс анатомо-функциональных изменений стопы, обусловленных диабетической нейропатией, приводящей к остеоартропатии, и ангиопатией, на фоне которых могут развиваться гнойно-некротические процессы.

Основными факторами, приводящими к формированию диабетической стопы, являются такие осложнения СД, как нейропатия и ангиопатия нижних конечностей.

В патогенезе диабетической нейропатии выделяют два фактора — метаболический и сосудистый.

Изменение метаболизма вследствие дефицита инсулина приводит к активизации полиолового пути обмена глюкозы, что, в свою очередь, ведет к накоплению гидрофильного сорбитола в нервных стволах и клетках. Этот факт обуславливает набухание и повреждение нервных волокон, истощение запасов миоино-

зитола, изменение соотношения внутри- и внеклеточной концентрации ионов натрия и калия, снижение активности АТФ.

Сосудистый фактор связан с поражением vasa nervorum вследствие микроангиопатии нижних конечностей.

Патогенез нейропатии при сахарном диабете может изменяться с течением времени: на ранних стадиях преобладают метаболические, а в последующем — сосудистые факторы.

Роль нейропатии в язвообразовании на стопах является ведущей. По данным различных авторов, частота нейропатических язв среди всех язв на диабетической стопе колеблется от 45 до 87 %. При этом наиболее опасными факторами язвообразования являются сенсорно-моторная и периферическая автономная нейропатия.

Вторым основным фактором в патогенезе диабетической стопы является макро-/микроангиопатия.

Поражение крупных сосудов при СД связано:

1) с атеросклерозом (характеризуется образованием на интима артерий крупного и среднего калибра атеросклеротических бляшек, которые могут кальцифицироваться и изъязвляться, вызывая локальное тромбообразование, окклюзию просвета сосуда);

© Носенко И.В., 2014

© «Международный эндокринологический журнал», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

- 2) атеросклерозом (гиалинизацией tunica media);
- 3) склерозом Менкеберга (кальцификацией tunica media);
- 4) болезнью Бюргера (утолщением базальных мембран капилляров и вен, наблюдается у курильщиков).

Поражение мелких сосудов (микроангиопатия) является специфическим для СД. При диабетической микроангиопатии гистологически отмечается утолщение базальной мембраны с отложением в ней ШИК-положительных веществ, пролиферацией эндотелия, приводящей к нарушению кровотока в мелких сосудах.

Патогенез микроангиопатий связан:

— с биохимическими нарушениями — гипергликемией, увеличением гликозилирования (HbA_{1c}, миелопротеин, гликопротеин клубочков почек), нарушением обмена полиолов, повышением и колебаниями уровня соматотропного гормона, адренокортикотропного гормона, кортизола, альдостерона и катехоламинов в крови, повышением агрегации эритроцитов и тромбоцитов;

— генетическими факторами;

— иммунологическими нарушениями.

Язвообразование на диабетической стопе тесно связано с нарушениями микроциркуляции и факторами, вызывающими их.

Поражение крупных и мелких сосудов при СД приводит к ишемии. Признаками острой ишемии являются местные (тромбоз, эмболия, плотная повязка, узкая гипсовая манжета, длительная вазоконстрикция в результате холода, травмы и др.) и общие (сердечно-сосудистая недостаточность) факторы.

Острая ишемия проявляется бледностью кожи в месте ишемии, цианозом (при нарушении венозного оттока), гиперемией выше места ишемии, сухой гангреней.

Причиной хронической ишемии является атеросклероз. При изъязвлении атеромы происходит тромбоз и сгущение крови, что приводит к окклюзии и фрагментарной эмболии сосудов. Наиболее часто при сахарном диабете поражается поверхностная бедренная артерия.

Клиника хронической ишемии:

- 1) перемежающаяся хромота;
- 2) ночные боли;
- 3) боли в покое;
- 4) конечность холодная на ощупь;
- 5) отсутствие пульсации артерий на стопе;
- 6) блестящая кожа;
- 7) выпадение волос на стопах и голени;
- 8) утолщение ногтей, часто с их грибковым поражением;
- 9) атрофия подкожно-жировой ткани.

Ишемия пальцев стопы возможна и при высоком уровне окклюзии артерий.

У больных с диабетической стопой могут развиваться точечные некрозы тканей (сохраняется хорошая пульсация артерий стопы, нога теплая на ощупь, а микроинфаркты кожи возникают из-за поражения мелких сосудов).

В связи с широкой распространенностью СД в развитых странах (4–5 % общей популяции) очевиден рост заболеваемости и количества больных с диабетическими микроангиопатиями, частота которых в настоящее время достигает 50–70 %. Изменения при микроангиопатии носят функциональный и структурный характер. Характерная особенность структурных изменений — утолщение базальной мембраны капилляров. Наиболее значительными функциональными нарушениями являются повышение проницаемости сосудистой стенки, гемодинамические нарушения, изменение вязкости крови, нарушение функции тромбоцитов. Повышение проницаемости капилляров и гемодинамические нарушения предшествуют структурным изменениям стенки капилляров. Особое место в прогрессировании диабетических ангиопатий занимают гемореологические нарушения.

Таким образом, одним из ведущих патогенетических механизмов развития гемореологических нарушений является синдром гиперкоагуляции с возникновением микроциркуляторных тромбозов. Изменение коагуляционных механизмов связано с длительностью воспалительного процесса и патогенетическим увеличением уровня фибрина как одного из лабораторных критериев воспалительной реакции, а также со снижением уровня антитромбина III (АТ III) как физиологического антикоагулянта, вырабатываемого в печени.

На сегодня у врачей имеется широчайший выбор препаратов, позволяющий эффективно вести пациентов с диабетической ангиопатией, у которых уже развились тромботические осложнения. При выборе антитромботического препарата для конкретного пациента необходимо рассматривать весь спектр лекарственных средств, назначение которых показано в данной клинической ситуации, с учетом всех индивидуальных особенностей пациента и его состояния. Известно, что основой действия всех прямых антикоагулянтов является антитромбин III и снижение его уровня в плазме приводит к уменьшению эффективности действия низкомолекулярного и нефракционированного гепаринов, а также не позволяет использовать эти препараты длительно. АТ III — это основной кофактор гепарина, содержащийся в плазме крови.

Пациентам с диабетической ангиопатией чаще назначают следующие антитромботические препараты: варфарин, гепарин, пентосана полисульфат, сулодексид, клопидогрель, ацетилсалициловую кислоту, дипиридамол.

Более тщательное изучение различных аспектов применения препаратов ацетилсалициловой кислоты, в частности аспирина, показало, что эти препараты усиливают вазоконстрикцию, нарушают выделение натрия. Также известно, что аспирин ослабляет благоприятные эффекты ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, которые составляют основу современной терапии хронической сердечной недостаточности, диабетической нефропатии, а также часто используются при лечении различных форм

артериальной гипертензии. По данным разных авторов, у 30–40 % лиц появляется резистентность к препаратам ацетилсалициловой кислоты. Феномен аспиринорезистентности присущ пациентам, у которых повышен уровень холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и гликозилированного гемоглобина. По данным проведенных исследований, эти факторы ассоциировались с аспиринорезистентностью. Риск развития резистентности к антитромбоцитарным препаратам при ожирении увеличивается в 2,4 раза, при повышенном уровне С-реактивного белка — в 2,51 раза. Достаточно существенными оказались сложности, связанные с приемом варфарина, а именно с контролем дозы, так как риск кровотечений при длительном приеме варфарина высок. Согласно требованиям к лабораторной диагностике при приеме варфарина необходимо контролировать уровень международного нормализованного отношения не более 1 раза в месяц.

Существует обоснованная необходимость определения критериев выбора антитромбоцитарного препарата при основных патогенетических синдромах сосудистых осложнений СД — макро- и микроангиопатиях. Препарат должен:

- иметь инъекционную, таблетированную и форму выпуска для наружного применения. Это позволяет проводить ступенчатую терапию в условиях стационара и амбулаторно;

- многовекторный механизм действия, т.е. обладать антикоагулянтной (улучшение реологических свойств крови и профилактика кардиоваскулярного риска) и фибринолитической активностью (влияние на синдром гиперкоагуляции и уменьшение микротромбоза мелких сосудов);

- быть эффективным также при поражении органов-мишеней СД, т.е. уменьшать уровень развития осложнений при диабетических ретинопатиях и нефропатиях, что объективно может отражаться при контрольных обследованиях у офтальмолога, а также проявляться снижением уровня микроальбуминурии и других признаков нефропатии;

- иметь возможность длительного применения. Это может быть связано как с независимым от АТ III механизмом действия на коагуляцию, так и со снижением необходимости лабораторной диагностики свертывающей системы крови.

В практике терапии синдрома диабетической стопы ведущее место заняли гепариноиды.

Представляется перспективным применение такого гепариноида, как Пентосан полисульфат SP 54 (ППС), в терапии СДС. Его способность снижать адгезию и агрегацию тромбоцитов и благодаря этому улучшать реологические свойства крови дает возможность проводить профилактику и лечение синдрома диабетической стопы. ППС оказывает свое действие на фактор Ха независимо от АТ III. Действие его является многовекторным: антикоагулянтное, фибринолитическое и гиполипидемическое. Препараты ППС применяют в мире уже более 30 лет. Данная группа препаратов

определяется как сульфатированные мукополисахариды, родственные гепаринам по структуре, но различные по многим особенностям действия, которые преимущественно относятся к гликозаминогликанам и пентасахаридам. Пентосан полисульфат SP 54 — это полусинтетический гепариноид, который производится компанией «Бене-Арцнаймиттель ГмБХ» стандартизованным способом. Благодаря этому фармакологическое действие препарата является полностью предсказуемым. Гепарины, напротив, не синтезируются, а получены из тканей животных. Это объясняет неоднородность полученных гепаринов по молекулярной массе, что сказывается на их фармакодинамике и фармакокинетики.

Биодоступность ППС при его внутримышечном введении составляет почти 100 %. Через 1–2 часа после подкожной инъекции наблюдаются наивысшие уровни в плазме. Период полувыведения из плазмы составляет 25 часов. Биотрансформация, распределение и элиминация ППС аналогичны таковым гепарина, но в отличие от гепарина ППС всасывается также в желудочно-кишечном тракте. Механизм профилактического и терапевтического действия препарата ППС заключается в повышении эндогенного фибринолитического потенциала независимо от АТ III. При этом ППС не усиливает ингибирующего действия АТ III на активность тромбина и фактор Стюарта — Прауэра, а подавляет их переход в активную форму даже при отсутствии АТ III.

Также одним из ключевых преимуществ препарата Пентосан полисульфат SP 54 перед другими антитромбоцитарными препаратами является возможность на практике реализовать схему ступенчатой терапии, перейдя с парентерального введения на пероральный прием, а у стабильных амбулаторных пациентов — сразу назначать препарат внутрь. Очень интересен и еще один фармакологический эффект препарата: пентосан полисульфат натриевая соль высвобождает липопротеинлипазу, снижая таким образом уровень общих липидов, триглицеридов и холестерина в плазме крови. За счет сдвига липопротеиновых фракций в сторону липопротеинов высокой плотности на фоне применения препарата ППС снижается риск развития осложнений атеросклероза, он особенно эффективен у пациентов с диабетическими ангиопатиями.

В настоящее время Пентосан полисульфат SP 54 включен в стандарты лечения пациентов с диабетической стопой и хронической критической ишемией нижних конечностей. Также имеются данные о влиянии препарата на эндотелиальную дисфункцию и перфузию тканей за счет изменения флексибельности (способности изменять форму) эритроцитов. В литературе представлены и данные о снижении кардиоваскулярного риска у пациентов с СД за счет уменьшения микроальбуминурии, протеинурии и скорости клубочковой фильтрации. В настоящее время микроальбуминурия рассматривается как прогностический симптом кардиоваскулярной патологии или поражения почек. В зависимости от начального ведущего механизма появ-

ления микроальбуминурии следует говорить о клубочковой гиперфилтрации (диабетическая и хроническая болезнь почек) либо об эндотелиальной дисфункции (сердечно-сосудистые заболевания и атеросклероз).

По мере возрастания микроальбуминурии и формирования макроальбуминурии (протеинурии) увеличиваются риски, ведущим из которых является кардиоваскулярный.

Эффективность антитромбоцитарных препаратов определяется не только влиянием на свертывающую систему крови, но и изменениями уровня повреждения почек. Также важное значение имеет гепатотоксичность антитромбоцитарных препаратов, проявляющаяся примерно у 40 % от общего количества пациентов.

Поэтому выбор в пользу препарата Пентосан полисульфат SP 54 определился формами его выпуска — ампулы и таблетки, особенностями механизма действия — антикоагулянт и фибринолитик, влиянием на снижение уровня кардиоваскулярного риска и эндотелиальную дисфункцию.

Цель исследования: проанализировать опыт применения препарата Пентосан полисульфат SP 54 у больных с диабетической ангиопатией сосудов нижних конечностей, осложненной синдромом диабетической стопы.

Материалы и методы

Обследован 71 пациент, которые были разделены на 2 группы: первая группа — 56 пациентов с СДС (30 женщин и 26 мужчин), вторая группа (контрольная) — 15 пациентов с СДС (8 женщин и 7 мужчин). Средний возраст пациентов составил $48,4 \pm 4,4$ года. Длительность СД — $8,6 \pm 3,3$ года. Всем пациентам проводилось комплексное клиническое обследование с учетом жалоб, данных анамнеза, объективных и дополнительных методов обследования. Учитывая, что большая часть пациентов имеет смешанную (нейроишемическую) форму СДС с выраженными проявлениями и ангиопатии, и нейропатии, была проведена оценка клинических показателей — динамики болевого синдрома, чувства онемения нижних конечностей и уменьшения перемежающейся хромоты. У обследованных пациентов проводили клинические анализы крови и мочи, определяли биохимические показатели, концентрацию общего холестерина, фибриногена и фибрина. Точки контроля: первый, десятый день и визит через 2 месяца. Пациенты первой группы получали комплексную терапию с применением ППС по схеме: 1 мл (100 мг) в/м в течение 10 дней, затем по 2 табл. (50 мг) 3 раза в день с постепенным снижением дозы до 2 табл. (50 мг) 1 раз в день в течение 3 мес. Пациентам второй группы проводилась аналогичная терапия, но без применения ППС. Обе группы больных были сопоставимы по сопутствующей патологии. Уровень гликемии на всех этапах не изменялся, и между группами достоверных отличий не отмечалось.

Критерий исключения пациентов из исследования — прием в ближайшие 30 дней лекарственных препаратов, оказывающих влияние на тромбоцитарно-

сосудистый и ферментативный гомеостаз. Статистический анализ данных проводился с помощью программы Statistica 6.0. Достоверность различий, изученных в динамике показателей, определяли по критерию Стьюдента.

Результаты

Показатели коагулограммы до и после лечения были следующими: концентрация фибриногена в первой группе — $17,20 \pm 0,19$ г/л и $11,56 \pm 0,17$ г/л соответственно, во второй — $17,20 \pm 0,19$ г/л и $16,10 \pm 0,08$ г/л; концентрация фибрина в первой группе — $3,60 \pm 0,15$ г/л и $2,51 \pm 0,31$ г/л соответственно, во второй группе — $3,60 \pm 0,15$ г/л и $3,20 \pm 0,18$ г/л. Через 2 месяца терапии у пациентов, принимающих ППС (первая группа), достоверно снизились уровни холестерина: до лечения — $6,96 \pm 0,75$ ммоль/л и $4,85 \pm 0,80$ ммоль/л после лечения; у пациентов второй группы уровень холестерина остался неизменным.

Клинические критерии эффективности показали, что динамика сенсорной нейропатии (уменьшение болевого синдрома и чувства онемения) была наибольшей на фоне внутримышечного введения ППС в основной группе по сравнению с контрольной.

На пятый день терапии препаратом Пентосан полисульфат SP 54 у 80 % пациентов основной группы было отмечено уменьшение болевого синдрома и снижение чувства онемения, в контрольной группе — у 30 % пациентов.

После перевода пациентов на таблетированную форму ППС и терапии в течение двух месяцев болевой синдром снизился у 95 % обследованных больных основной группы и у 60 % — контрольной. Чувство онемения уменьшилось у 83 % пациентов основной группы и у 50 % — контрольной.

За период проведенной терапии в течение двух месяцев у 80 % пациентов первой группы со второй стадией хронической артериальной недостаточности нижних конечностей (классификация по Фонтейну — Покровскому: перемежающаяся хромота, стадия 2А) дистанция ходьбы увеличилась со средней величины в 180 м до 370 м. В контрольной группе таких пациентов было 15 %.

Таким образом, данные результаты подтверждают многовекторное действие препарата Пентосан полисульфат SP 54: антикоагулянтное, фибринолитическое и гиполипидемическое.

Выводы

1. Многовекторный механизм действия препарата Пентосан полисульфат SP 54 — антикоагулянта, фибринолитика и препарата, обладающего гиполипидемическим действием, позволяет использовать его в комплексном лечении синдрома диабетической стопы и эффективно влиять на патогенез развития сосудистых осложнений СД 2-го типа.

2. Наличие ампулированной и таблетированной форм выпуска препарата Пентосан полисульфат SP 54 дает возможность проводить профилактику и лечение

осложнений СД 2-го типа по принципу ступенчатой терапии как в условиях стационара, так и амбулаторно.

3. Ступенчатая схема применения ППС (100 мг в/м в течение 10 дней с дальнейшим переходом на таблетированную форму по 50 мг 3 раза в день, с постепенным

снижением дозы до 50 мг 1 раз в день в течение 3 мес.) позволяет проводить эффективную терапию ангиопатий у пациентов с синдромом диабетической стопы.

Список литературы в редакции

Получено 10.09.14 ■

Носенко І.В.

ДУ «Дорожня клінічна лікарня станції Дніпропетровськ ДП «Придніпровська залізниця», відділення гнійно-септичної хірургії, м. Дніпропетровськ

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ПЕНТОСАН ПОЛІСУЛЬФАТ SP 54 У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

Резюме. Діабетична стопа — це комплекс анатомо-функціональних змін стопи, обумовлених діабетичною нейропатією, що призводить до остеоартропатії й ангиопатії, на фоні яких можуть розвинути гнійно-некротичні процеси. Мікроангіопатія обумовлює потовщення базальної мембрани з відкладанням у ній ШІК-позитивних речовин, проліферацією ендотелію, що призводить до порушення кровотоку і, як наслідок, до розвитку тромбозу, емболії, тривалої вазоконстрикції. У терапії синдрому діабетичної стопи провідне місце посіли гепариноїди. Видається перспективним застосування такого гепариноїду, як Пентосан полісульфат SP 54. Його багатовекторна дія (антикоагулянтна, фібринолітична й гіполіпідемічна) на Ха-фактор, незалежно від антитромбіну III, дає можливість проводити лікування синдрому діабетичної стопи.

Ключові слова: синдром діабетичної стопи, Пентосан полісульфат SP 54.

Nosenko I.V.

State Institution «Railway Clinical Hospital of Dnipropetrovsk Station of State Enterprise «Dnieper Railway», Department of Purulent-Septic Surgery, Dnipropetrovsk, Ukraine

EXPERIENCE OF USING PENTOSAN POLYSULFATE SP 54 IN PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME

Summary. Diabetic foot — a complex of anatomical and functional changes in the feet caused by diabetic neuropathy leading to osteoarthropathy and angiopathy, against which purulent necrotic processes may develop. Microangiopathy determines basement membrane thickening with deposition in it of PAS-positive substances, endothelial proliferation, leading to circulatory disturbances and, consequently, to the development of thrombosis, embolism, prolonged vasoconstriction. In the treatment for diabetic foot syndrome, heparinoids took leading positions. Application of such heparinoid, as Pentosan polysulfate SP 54, is promising. Its multivector (anticoagulant, fibrinolytic and lipid-lowering) effect on the factor Xa, regardless of antithrombin III, makes it possible to carry out the treatment for diabetic foot syndrome.

Key words: diabetic foot syndrome, Pentosan polysulfate SP 54.