

О. О. Біляєва<sup>1</sup>, М. І. Балінська<sup>2</sup>, Є. О. Крижевський<sup>2</sup>, В. В. Погребняк<sup>2</sup>, Р. П. Щеглюк<sup>1</sup>, І. О. Скида<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

Київ, Україна

<sup>2</sup>Київська міська клінічна лікарня № 6

Київ, Україна

O. O. Bilyayeva<sup>1</sup>, M. I. Balinska<sup>2</sup>, Y. O. Krizhevskiy<sup>2</sup>, V. V. Pogrebnyak<sup>2</sup>, R. P. Shcheglyuk<sup>1</sup>, I. O. Skida<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Shupyk National Medical Academy of postgraduate education

Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kyiv City Clinical Hospital № 6

Kyiv, Ukraine

## ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ СУДИННОГО ПРЕПАРАТУ ЦІЛОСТАЗОЛ У ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ II ТИПУ З СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

Substantiation of using of vascular preparation of Cilostazol in the patients with diabetes mellitus type II and the syndrome of diabetic foot

### Резюме

Одним із найбільш соціально-значимих ускладнень цукрового діабету, яке зустрічається в 30–80% хворих і потребує мультидисциплінарного підходу є розвиток синдрому діабетичної стопи. Наслідком впливу Цілостазолу є виражене пригнічення активації/агрегації тромбоцитів, зменшення ризику тромбозу, збільшена продукція оксиду азоту та вазодилатація. Проводилось клінічне дослідження на базі Київської міської клінічної лікарні № 6 за період 2016 року, в якому взяли участь 29 пацієнтів. Досліджувалась ступінь агрегаційної активності тромбоцитів. Хворі були поділені на 2 групи: основна (17 пацієнтів), в якій призначався «Плестазол», група порівняння (12 пацієнтів), в якій призначалась ацетилсаліцилова кислота. За даними результатів дослідження виявлено, що під впливом препарату «Плестазол» ступінь агрегації тромбоцитів зменшився у 1,8 рази на 10-й день лікування, що у 1,5 рази швидше, ніж в групі хворих, які приймали ацетилсаліцилову кислоту.

**Ключові слова:** синдром діабетичної стопи, агрегаційна активність тромбоцитів, цілостазол.

### Abstract

One of the most social meaningful complications of diabetes mellitus, that meets in 30–80% patients and needs different approach there is development of syndrome of diabetic foot. The consequence of influence of Cilostazol is the expressed oppression of activating/of platelet aggregating, reduction to the risk of thrombosis, megascopic products of nitric oxide and vasodilatation. Clinical research was conducted on the base of the Kyiv municipal clinical hospital № 6 for period of 2016, 29 patients participated in that. The degree of platelet aggregating activity was investigated. Patients were divided into 2 groups: basic (17 patients) «Plestazol» was appointed in that, group of comparison (12 patients), an acetophene was appointed in that. It is educed from data of results of research, that under act of preparation of «Plestazol» the degree of platelet aggregating diminished in 1,8 times on the 10th day of treatment, that at 1,5 time quicker than in the group of patients that accepted acetylsalicylic.

**Keywords:** syndrome of diabetic foot, platelet aggregation, Cilostazol.

### ВСТУП

Одним із найбільш соціально-значимих ускладнень цукрового діабету, яке зустрічається в 30–80% хворих і потребує мультидисциплінар-

ного підходу є розвиток синдрому діабетичної стопи (СДС). СДС – це комплекс змін нервових волокон, судин і капілярів нижніх кінцівок, яка становить загрозу розвитку виразок та некротів, а також гангрени стопи. У кожного шостого хво-

рого на цукровий діабет розвивається це грізне ускладнення [1, 2].

Перший Міжнародний симпозиум, присвячений СДС, відбувся в 1991 році, на якому була затверджена класифікація, що враховує домінуючі ураження, і прийнята світовим медичним співтовариством за основу. Згідно цієї класифікації, СДС поділяють на такі види:

- нейропатична діабетична стопа – переважні порушення іннервації;
- ішемічна діабетична стопа – переважаючими є порушення мікросудинного компоненту;
- нейро-ішемічна стопа – поєднує в собі ознаки нейропатичної та ішемічної форм.

За класифікацією по Вагнеру існує п'ять стадій розвитку хвороби: нульова стадія – група ризику розвитку, перша стадія – поверхнева виразка, яка обмежена шкірою, друга – глибока виразка (залучено в процес підшкірно-жирова клітковина, м'язова тканина, сухожилля), третя – глибока виразка, що супроводжується ураженням кісткової тканини стопи, четверта – обмежена гангрена пальців, п'ята – гангрена ступні.

Цілостазол (Cilostazol) – це препарат, похідний хінолінону, що інгібує фосфодіестеразу третього типу, підвищує вміст цАМФ у тромбоцитах, гладких м'язах судин, ендотеліальних клітинах. Наслідком такого впливу є виражене пригнічення активації/агрегації тромбоцитів, зменшення ризику тромбозу, збільшена продукція окису азоту та вазодилатація [3]. Доведено, що Цілостазол діє через інгібування ліпополісахарид-індукованого апоптозу та активізації виробництва окису азоту в ендотеліальних клітинах на захист ендотелію [4–6].

Ацетилсаліцилова кислота володіє антиагрегаційною дією, інгібує спонтанну та індуковану агрегацію тромбоцитів [7].

#### МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити терапевтичну ефективність препарату Цілостазол в комплексному лікуванні хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок з супутнім захворюванням цукровий діабет II типу з синдромом діабетичної стопи, оцінити можливості корек-

ції порушень агрегаційної активності тромбоцитів.

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Клінічне дослідження проводилось на базі хірургічного відділення для лікування хворих з гнійними хірургічними захворюваннями та ускладненнями Київської міської клінічної лікарні № 6 за період 2016 року.

Проведено клінічне дослідження для оцінки терапевтичної ефективності препарату Цілостазол («Плестазол», таблетки по 100 мг, виробництва Київського вітамінного заводу, в порівнянні з ацетилсаліциловою кислотою, таблетки по 100 мг, в лікуванні пацієнтів з цукровим діабетом II типу з синдромом діабетичної стопи.

В дослідженні взяли участь 29 пацієнтів, з них осіб чоловічої статі було 19 (65,5%) хворих, жіночої статі було 10 (34,5%) хворих, в яких спостерігалась змішана форма СДС (нейро-ішемічна) та друга стадія за Wagner. Хворі були поділені на 2 групи: 1) основна (17 пацієнтів), в якій призначався «Плестазол». 2) група порівняння (12 пацієнтів), в якій призначалась ацетилсаліцилова кислота. «Плестазол» призначався у дозі 1 таблетка 100 мг 2 р/д, ацетилсаліцилова кислота – 100 мг 1 таблетка 1 р/д.

Пацієнти були репрезентативні по віку, супутнім захворюванням, термінам захворювання. При вивченні результатів лікування групи підлягали порівняльній оцінці.

В роботі застосовані лабораторні, інструментальні методи дослідження (УЗДС артерій нижніх кінцівок, реовазографія, ЕКГ). Визначався ступінь агрегації тромбоцитів. Визначення ступеня агрегації тромбоцитів (адреналінова агрегація) проводилось на агрегометрі AP 2120. Венозна кров забиралась натщесерце на 1 і 10 добу в моновети з цитратом натрію, транспортувалась до лабораторії протягом 1 год. Для даного дослідження норма ступеню агрегації становить 35–92,5%.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження крові на визначення кількості тромбоцитів та ступеня агрегаційної активності тромбоцитів відображені в таблиці.

Таблиця 1

Середній показник тромбоцитів та ступеню агрегаційної активності тромбоцитів

Термін початку прийому препаратів	Середній ступінь агрегаційної активності тромбоцитів, %		Середній ступінь тромбоцитів, тис/мкл		p-level
	Плестазол n = 17	Ацетилсаліцилова кислота n = 12	Плестазол n = 17	Ацетилсаліцилова кислота n = 12	
1-й день до початку лікування	27,5 ± 1,3	28,2 ± 1,3	157,4 ± 1,4	163,2 ± 1,3	< 0,05
На 10-й день від початку лікування	15,4 ± 1,5	23,4 ± 1,2	155,2 ± 1,3	159,6 ± 1,1	< 0,05

Як видно з таблиці у хворих з цукровим діабетом II типу з синдромом діабетичної стопи, які приймали «Плестазол», ступінь агрегації тромбоцитів зменшився у 1,8 рази ( $p < 0,05$ ) на 10 добу. У хворих, які отримували ацетилсаліцилову кислоту ступінь агрегації тромбоцитів зменшився у 1,2 рази ( $p < 0,05$ ) на 10 добу від початку лікування. Отже, на 10 добу від початку лікування ступінь агрегації тромбоцитів в основній групі пацієнтів зменшується в 1,5 рази

швидше, ніж в групі порівняння.

## ВИСНОВКИ

Під впливом препарату «Плестазол» ступінь агрегаційної активності тромбоцитів зменшився у 1,8 рази на 10-й день лікування, що у 1,5 рази швидше, ніж в групі хворих, які приймали ацетилсаліцилову кислоту.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Горобейко М. Б. Синдром діабетичної стопи. Надумана чи реальна загроза // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2017. – т. 57. – № 1. – С. 81–89. DOI: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.1\(57\).2017.96946](https://doi.org/10.24026/1818-1384.1(57).2017.96946)

2. Пиптюк В. О. (2017) Комплексне хірургічне лікування гнійно-некротичних форм діабетичної стопи в умовах неоперабельного периферичного артеріального русла / Діс., Івано-Франківськ, 2017.

3. Hashimoto A., Miyakoda G., Hirose Y., Mori T. (2006) Activation of endothelial nitricoxide synthase by cilostazol via a cAMP/protein kinase A- and phosphatidylinositol3-kinase/Akt-dependent mechanism. *Atherosclerosis*. – Vol. 189. – № 2. – P. 350–357. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2006.01.022

4. Кобза І. І., Рудик Т. Б., Кобза Т. І. Сучасна

дезагрегатна терапія у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями // Серце і судини. – 2014 – № 1. – С. 89–96.

5. Hori A. et al. Cilostazol Stimulates Revascularisation in Response to Ischaemia via an eNOS-Dependent Mechanism // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2012. – Vol. 43. – № 1. – P. 62–65. DOI:10.1016/j.ejvs.2011.07.015

6. Біляєва О. О. та ін. Обґрунтування застосування судинних препаратів в комплексному лікуванні хронічної венозної недостатності з трофічними виразками нижніх кінцівок у хворих похилого та старечого віку // Клінічна хірургія. – 2017. – № 11.2. – С. 6–9.

7. Машковский М. Д. Лекарственные средства, т. 1 (изд. 14) / М., Новая волна, 2002.

## REFERENCE

1. Gorobeyko M. B. (2017) Diabetic foot syndrome. False or real threat. *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynna khirurgiia*, vol. 57, № 1, pp. 81–89. DOI: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.1\(57\).2017.96946](https://doi.org/10.24026/1818-1384.1(57).2017.96946).

2. Piptyuk V. O. (2017) Comprehensive surgical treatment of purulent-necrotic forms of diabetic foot in conditions of inoperable peripheral arterial beds. Thesis, Ivano-Frankivsk, (in Ukrainian).

3. Hashimoto A., Miyakoda G., Hirose Y., Mori T. (2006) Activation of endothelial nitricoxide synthase by cilostazol via a cAMP/protein kinase A- and phosphatidylinositol3-kinase/Akt-dependent mechanism. *Atherosclerosis*, Dec. 189, № 2, pp. 350–357. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2006.01.022.

4. Kobza I. I., Rudik T. B., Kobza T. I. (2014)

[Modern disaggregation therapy in patients with cardiovascular disease. *Sertse i sudyny*, 2014, № 1, pp. 89–96.

5. Hori A. et al. (2012) Cilostazol Stimulates Revascularisation in Response to Ischaemia via an eNOS-Dependent Mechanism. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, Jan.43, No 1, pp. 62–65. DOI:10.1016/j.ejvs.2011.07.015

6. Bilyaeva O. O et al (2017) Rationale of the use of vascular preparations in the complex treatment of chronic venous insufficiency with trophic ulcers of the lower extremities in elderly and old age patients. *Klinichna khirurgiia*, No 11.2, pp. 6–9.

7. Mashkovskiy M. D. (2002) Medicines, tom 1, 14 izdaniye, Moskva, Novaya volna, (in Russian).

Стаття надійшла до редакції 24.10.2018