

Эффективность препарата латрен при лечении больных с ишемической болезнью нижних конечностей и сопутствующей кардиальной патологией

Ю.Ю. Кобеляцкий, Г.В. Панченко, А.Н. Саланжий, Ю.В. Савельева
Днепропетровская медицинская академия,
кафедра анестезиологии и интенсивной терапии

В настоящее время продолжает увеличиваться число больных, страдающих сердечно-сосудистой патологией на фоне облитерирующего атеросклероза нижних конечностей. По данным Покровского [1] и соавт. (2003 г.), такое сочетание встречается в 20% случаев от всех видов сердечно-сосудистой патологии (2-3% от численности населения).

Существенное место в терапии этого заболевания занимает хирургическое лечение. По данным Бокерия и соавт. (2005 г.), около 22% больных подвергаются оперативному вмешательству. В структуре такой патологии ИБС – 63,3 %, гипертоническая болезнь – 33%, инфаркт миокарда – 25%, нарушения ритма – 23,5%, инсульт и др., что при хирургическом лечении этих больных увеличивает риск возможных осложнений, наиболее значимыми из которых являются реперфузионно-ишемические повреждения.

Ведущим фактором в развитии реперфузионно-ишемического повреждения является быстрое снижение энергетического потенциала клетки, истощение запасов АТФ и креатининфосфата с одновременным увеличением концентрации молочной кислоты [1-4]. Нарушение ионного гемостаза ведет к дальнейшему дисбалансу в антиоксидантной системе и прогрессированию ишемии: уменьшается сродство гемоглобина к кислороду, снижается выработка и содержание наиболее значимых биоактивных веществ (NO, CO, простагландин, токоферолы, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, аскорбиновая кислота, ретинол). В то же время в

плазме крови повышается концентрация активной фосфолипазы A₂ с высвобождением из мембранных липидов арахидоновой кислоты (предшественницы простагландинов), лейкотриенов, интерлейкинов, тромбоспандина A₂ и фактора некроза опухоли [5-7].

Основные методы профилактики и лечения ишемического синдрома нижних конечностей можно условно разделить на три большие группы:

- 1) предоперационная подготовка (прекондиционирование);
- 2) интраоперационная профилактика (контролируемая реперфузия);
- 3) послеоперационная противовоспалительная и детоксикационная интенсивная терапия, направленная на уменьшение реперфузионного повреждающего эффекта.

Однако повреждающее действие на ткани оказывает не только гипоксия, но в еще большей степени реперфузионный синдром, возникающий в условиях хирургического восстановления кровотока [3]. Задача preconditionирования органа заключается в подготовке органа к реперфузионному повреждению. Как правило, к нему прибегают перед оперативными вмешательствами, требующими длительного отключения кровотока на том или ином участке, например, при заборе сосудистых трансплантатов или при длительных реваскуляризирующих операциях [8]. На сегодняшний момент preconditionирование можно условно разделить на две группы: механическое и медикаментозное.

Одним из вариантов механического preconditionирования является выполнение нескольких кратковременных циклов модели-

рования ишемии (например, пережатие конечности пневматической манжетой), что повышает степень последующей устойчивости тканей к реперфузионному повреждению. В данном случае кратковременная модель реперфузионно-ишемического стресса позволяет адаптировать микроциркуляторное русло к дилатации, уменьшить реперфузионно-ишемическую травму эндотелия, создать условия, в которых ткани будут более устойчивы к местному повреждению [8]. Как правило, механическое preconditionирование проводится совместно с введением тех или иных препаратов, увеличивающих устойчивость к ишемии.

Среди препаратов, используемых для улучшения реологических свойств крови, в сосудистой хирургии применяется препарат пентоксифиллин – ингибитор ксантиновой фосфодиэстеразы [9].

В Украине начат выпуск официальной формы препарата в виде комбинации Рингера лактатного и пентоксифиллина – латрен (Юрия-Фарм). Готовая лекарственная форма дает возможность сократить время до начала инфузии, существенно снизить вероятность технических ошибок дозирования и инфекционных осложнений. Кроме того, сбалансированный раствор электролитов (Рингер лактатный) потенцирует действие пентоксифиллина: улучшает капиллярное кровообращение, снижает вязкость крови, нормализует электролитный состав. Раствор Рингера лактатного не только устраняет дефицит внеклеточной жидкости, но и уменьшает дефицит оснований, способствует коррекции метаболического ацидоза, выступает как донатор энергии [10].

Таблица 1. Общая характеристика больных

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Средний возраст, лет; пол – муж.	62,7 ± 10,2	63,8 ± 10,2
Число пациентов с поражением левой /правой нижней конечности – муж.	5/5	6/4
Время возникновения ишемии конечностей до поступления в стационар (часы)	23 ± 9,3	21 ± 10
Средняя степень ишемии при поступлении	IIБ – III	IIБ – III
Степень операционного риска по ASA, класс	II – III	II – III
Характер обезболивания	CA	CA
Средняя продолжительность операции, час	2,45 ± 0,45	3,2 ± 0,51
Средний объем операционной кровопотери, мл	420 ± 80	380 ± 70

Таблица 2. Динамика показателей синдрома системного воспалительного ответа у больных при различных вариантах интенсивной терапии

Группы больных	Исход	Этапы исследования			
		1-е сут.	3-и сут.	7-е сут.	14-е сут.
Температура тела, °C					
контрольная	36,8±0,6	37,2±0,5	36,5±0,3	36,6±0,5	36,5±0,5
основная	36,6±0,5	36,4±0,3	37,0±0,2	36,3±0,3*	36,4±0,4
ЧСС в 1 мин					
контрольная	78,00±9,14	66,34±4,00	72,65±4,48	68,73±4,30	68,12±3,30
основная	80±7,76	66,34±4,0	70,6±3,60	66,7±4,0	68,0±5,0
ЧД в 1 мин					
контрольная	16,0±2,9	14,78±1,12	16,1±2,0	18,3±2,3	14,2±1,5
основная	16,6±1,86	13,97±1,5	14,6±1,3	16,2±1,0	15,2±0,5
Количество					
контрольная	15,25±3,26	13,70±3,39	12,29±3,25	14,20±4,30	10,05±4,20
основная	15,09±4,2	14,4±3,04	11,90±1,99	12,2±2,4	8,6±2,4*
Незрелые формы ПМЯ гранулоцитов, %					
контрольная	11,02±5,85	11,23±5,38	10,04±6,1	9,48±5,70	5,28±4,06
основная	12,06±5,51	13,03±2,36	7,80±2,20**	4,83±2,54*	4,90±2,02*

Примечание: * – p<0,05 в сравнении с исходным уровнем; ** – p<0,05 в сравнении с предыдущим этапом исследования.

Активный компонент препарата – пентоксифиллин, периферический вазодилататор из группы пуринов – улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови. Повышает содержание циклического 3,5-АМФ в гладкомышечных клетках сосудов, тромбоцитах и АТФ в эритроцитах с одновременным насыщением энергетического потенциала, что влечет вазодилатацию, снижение общего периферического сосудистого сопротивления, роста систолического и минутного объема сердца без значительного изменения частоты сердечных сокращений. Применение латрена снижает вязкость крови, приводит к дезагрегации тромбоцитов, повышает эластичность эритроцитов за счет действия на их оболочки, улучшает микроциркуляцию крови в зонах нарушенного кровоснабжения.

Кроме того, латрен увеличивает уровень тромбомодулина в ишемизированных тканях и уменьшает коагуляционный эффект гипоксии. Одним из эффектов препарата является увеличение внутриклеточ-

ной концентрации цАМФ в тромбоцитах, что приводит к угнетению их активности и вызывает антиагрегантный эффект. Уменьшение концентрации кальция цАМФ опосредованным путем в эндотелиоцитах также обуславливает антикоагулянтный эффект, поскольку кальций является обязательным участником всех фаз гемостаза.

Внутривенное введение вместе с вышеупомянутым действием приводит к усилению коллатерального кровообращения, увеличению объема крови [11].

При окклюзионном поражении периферических артерий («перемежающейся» хромоте) пентоксифиллин приводит к удлинению дистанции ходьбы, устранению ночных судорог икроножных мышц и болей в состоянии покоя [12].

Цель исследования – оценить эффективность и протекторный эффект препарата латрен в комплексной терапии у больных с ишемической болезнью нижних конечностей в подготовке к оперативному вмешательству, во время него и в раннем послеопера-

ционном периоде у больных с ишемической болезнью нижних конечностей и с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в клинике анестезиологии и интенсивной терапии Днепропетровской государственной медицинской академии на базе отделения сосудистой хирургии КЗ «Областная клиническая больница им. И.И. Мечникова». Обследовано 20 больных с ишемическими поражениями нижних конечностей в бассейнах поверхностной и глубокой артерии бедра, из которых 10 больных составили контрольную группу, а 10 больным был назначен препарат латрен. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Больные основной группы получали в дополнение к стандартной терапии латрен 200,0 мл внутривенно 1 раз в день в течение 3 дней перед операцией и 3 дней после операции; больные контрольной группы получали обычную подготовительную терапию.

Таблица 3. Динамика показателей системы гемостаза

Группы больных	Исход	Этапы исследования			
		1-е сут.	3-и сут.	7-е сут.	14-е сут.
Протромбиновый индекс, %					
контрольная	91,7±9,72	76,3±4,38	81,2±3,19	89,0±3,47	92,0±3,11
основная	92,3±8,79	74,5±2,19	78,0±1,98	75,1±1,87	84,0±2,17
АВР, сек					
контрольная	63,8±9,32	73,7±11,23	64,6±7,43	63,2±5,37	69,2±4,51
основная	61,4±8,97	77,5±7,3	67,3±6,21	69,5±5,19	74,6±4,1
Тромбоциты, 10⁹/л					
контрольная	210,4±19,8	182,1±17,45	175,3±15,1	174,3±16,7	182,0±12,8
основная	211,3±21,9	194,7±19,35	191,8±19,16	190,7±20,09	198,0±11,4
Фибриноген, г/л					
контрольная	7,3±2,1	7,4±3,4*	5,8±1,7	5,9±2,1	4,9±2,3
основная	8,1±2,7	7,5±2,9*	4,9±1,86	4,5±2,52	3,2±1,1

Примечание: статистически достоверные различия показателей (p<0,05) в обеих группах отмечены символом (*).

Таблица 4. Динамика концентрации электролитов плазмы крови у больных при различных вариантах интенсивной терапии

Группы больных	Исход	Этапы исследования			
		1-е сут.	3-и сут.	7-е сут.	14-е сут.
K⁺, ммоль/л					
контрольная	4,54±0,55	4,07±0,66	4,71±0,67	4,46±0,37	4,36±0,47
основная	5,00±0,18	4,49±0,24*	4,48±0,53	4,32±0,40	4,22±0,49
Na⁺, ммоль/л					
контрольная	145,05±3,39	137,58±4,62	140,34±4,44	142,54±4,41	146,38±5,0
основная	148,03±2,36	143,63±2,44	144,23±4,24	146,33±2,35	146,75±2,00

Примечание: статистически достоверные различия показателей (p<0,05) в обеих группах отмечены символом (*).

Больным 1 и 2 группы выполнялись оперативные вмешательства: бедренно-подколенное шунтирование под субарахноидальной анестезией, выполненной на уровне L3-L4 позвонков.

Для исследования клинической эффективности применения латрена при хирургическом лечении больных с ишемической болезнью нижних конечностей с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы и оценки эффекта препарата были поставлены следующие задачи:

1. Сравнить динамику течения реперфузионно-ишемического синдрома в послеоперационном периоде у больных обеих групп.
2. Изучить динамику восстановления функции нижних конечностей у больных обеих групп по показателям суточного диуреза; уровня коагулограммы и креатинкиназы (КК) крови. Оценить уровень сатурации крови на протяжении 2 часов после инфузии препарата латрена.
3. Изучить по данным реовазографии (РВГ) динамику показателей центральной гемодинамики – САД, СИ, ОПСС до и после инфузии латрена.
4. Оценить переносимость терапии.

Результаты и их обсуждение

Представленные показатели состояния больных свидетельствуют о том, что назначение латрена достоверно приводит к регрессированию неврологической симптоматики, уменьшению болей в состоянии покоя, улучшению сна по сравнению с группой контроля. В группе больных, получавших латрен, установлено достоверное уменьшение степени ишемии к 7-м суткам заболевания, что свидетельствует о более полной степени функционального восстановления.

Анализ полученных нами данных показал высокую эффективность латрена как препарата, влияющего на показатели синдрома системного воспалительного ответа.

Так, в 1-е сутки после операции наблюдалось меньшее увеличение количества лейкоцитов в основной группе (на 3,03%) по сравнению с больными контрольной группы (на 9,5%) (табл. 2).

Отмечено улучшение реологических свойств крови, стабилизация свертывающей системы крови, о чем свидетельствует изменение цвета и температуры кожных покровов. При поступлении время свертывания колебалось в пределах 3-5 мин. После инфузионной терапии с при-

менением латрена в 1-е сутки изменений не отмечено, к 3-м суткам наблюдалось увеличение времени свертывания до 5-6 мин, на 7-е сутки – до 7-8 мин без применения антикоагулянтов (табл. 3).

Исследования сосудов методом реовазографии (РВГ) показали, что индекс кровенаполнения в сосудах пораженной конечности при поступлении в отделение снижен у пациентов обеих групп. В основной группе на фоне применения латрена к 3-м суткам отмечено снижение сосудистого сопротивления и нормализация РВГ.

Нормализация уровня натрия в плазме крови отмечалась у всех больных в послеоперационном периоде и сохранялась на протяжении всего периода исследования (табл. 4).

Нормализация содержания калия в плазме крови у больных при проведении традиционной интенсивной терапии происходила к концу 2-х суток, но в группе, где применялся латрен, норма калия зарегистрирована к концу 1-х суток послеоперационного периода.

У больных с окклюзионным поражением нижних конечностей отмечается интоксикационное поражение почек при развитии реперфузионного синдрома. Эффективность латрена у больных с нарушением функции почек отмечена прежде всего в виде положительного воздействия препарата на суточный диурез. При поступлении у больных определено снижение диуреза до 20-40 мл/час, после трехдневной инфузии латрена зафиксировано увеличение диуреза до 100-110 мл/час (у 75% больных в основной группе).

Сатурация крови в ишемизированной конечности при сохраненном коллатеральном кровотоке удерживалась в пределах 82-85 об %,

после лечения латреном на 3-и сутки показатели SpO₂ увеличились до 90-92 об %, после оперативного вмешательства и продолжения лечения препаратом на 7-е и далее на 14-е сутки показатели SpO₂ стабилизировались на уровне 97-99 об % по данным пульсоксиметрии.

Эффективность латрена зависит также и от сроков введения, что подтверждает тезис о необходимости наиболее раннего введения и в наиболее оптимальные сроки, т.е. сразу после появления первых симптомов заболевания, появления симптомов «перемежающейся» хромоты, судорог в икроножной мышце при быстрой ходьбе на расстояние менее чем на 100 м.

Динамика соматических показателей и общего состояния больных (табл. 5-8) не выявила значимых различий между группами в 1-е сутки после поступления. В то же время у большинства больных, получавших латрен, исчезла бледность кожных покровов в дистальных отделах (ниже окклюзии).

У 2 тяжелых больных с ишемией III-IV ст. нами была использована другая схема введения латрена – по 200 мл 2 раза в сутки в/в. Как показали наблюдения за этими пациентами, увеличение дозы латрена не вызывало побочных эффектов, но значительно улучшало течение заболевания.

Клиническая картина в исследуемой группе имела более яркие отличительные характеристики: на 2-3-и сутки после операции появилась тенденция к восстановлению мышечного тонуса, происходило купирование болевого синдрома (уменьшение дозы анальгетиков). При применении латрена у больных к концу первой недели курса в отличие от контрольной группы восстанавливался мышечный тонус, улучшалось заживление послеоперационных ран первичным натяжением, а также трофических язв.

На основании клинических, лабораторных, биохимических, реовазографических и доплерографических методов все анонсированные и ожидаемые эффекты латрена подтвердились (табл. 5-8). Ряд эффектов, несмотря на логичность их возникновения, был несколько неожиданным:

В 1-е сутки после операции наблюдалось меньшее увеличение количества лейкоцитов в основной группе (на 3,03%) по сравнению с больными контрольной группы (на 9,5%). У больных с исходно повышенным уровнем фибриногена отмечено снижение его содержания в плазме крови с 3-х суток, при нормальном же исходном уровне суще-

Таблица 5. Состояние больных в послеоперационном периоде

Группа	Общее состояние	1-й день лечения	2-й день лечения	3-й день лечения
Основная базисная терапия + латрен	Удовлетворительное	-	2	3
	Средней тяжести	8	6	5
	Тяжелое	2	2	2
Контрольная базисная терапия	Удовлетворительное	1	1	2
	Средней тяжести	9	9	7
	Тяжелое	-	-	1

Таблица 6. Наличие трофических поражений нижних конечностей

Группа	Очаговая симптоматика	1-й день лечения	3-й день лечения	7-й день лечения
Основная базисная терапия + латрен	Отмечается	10	9	8
	Не отмечается	-	1	2
Контрольная базисная терапия	Отмечается	10	10	9
	Не отмечается	-	-	1

Таблица 7. Болевая симптоматика по шкале ВАШ

Группа	Болевая симптоматика	1-й день лечения	3-й день лечения	7-й день лечения
Основная базисная терапия + латрен	Выраженная	3	2	-
	Умеренно выраженная	4	5	3
	Отсутствует	3	3	7
Контрольная базисная терапия	Выраженная	3	3	1
	Умеренно выраженная	5	5	6
	Отсутствует	2	2	3

Таблица 8. Наличие очаговых поражений сосудов по данным РВГ в послеоперационном периоде

Группа	Очаговые поражения	1-й день лечения	3-й день лечения	7-й день лечения
Основная базисная терапия + латрен	Определяются	10	8	3
	Не определяются	-	2	7
Контрольная базисная терапия	Определяются	10	9	5
	Не определяются	-	1	5

ственной динамики показателя не наблюдалось.

У всех больных инфузия латрена сопровождалась увеличением минутного диуреза: во время инфузии препарата до 3-5 мл/мин и сохранялась на уровне 1,5-3 мл приблизительно в течение 2 часов после инфузии препарата.

У большинства больных на фоне инфузии латрена отмечено купирование стойкого (несмотря на введение наркотических анальгетиков, спазмолитиков и НПВС) болевого синдрома в области травм и послеоперационных ран.

Выводы

У пациентов с ишемическим поражением нижних конечностей раннее использование терапевтического курса латрена позволяет предотвратить развитие, а в некоторых случаях прогрессирование ишемии конечности.

Латрен обладает выраженным микроциркуляторным и реологическими свойствами и способен повышать резистентность сосудов.

Назначение латрена с 1-х суток при поступлении приводит к снижению вязкости крови, улучшению ее микроциркуляции в зонах нарушенного кровоснабжения. При окклюзионном поражении периферических артерий («перемежающейся» хромоте) латрен ведет к удлинению дистанции ходьбы, устранению ночных судорог икроножных мышц и болей в состоянии покоя.

Высокий эффект использования латрена с 1-х суток позволил проводить оперативное вмешательство в более ранние сроки.

Латрен имеет хорошую переносимость, побочные и аллергенные эффекты отсутствовали.

Комплексный анализ влияния латрена на гемодинамику нижних конечностей, двигательные функции, заживление ран в послеоперационном периоде дает основание рекомендовать этот препарат для лечения пациентов с ишемическим поражением магистральных артерий нижних конечностей.

Список литературы находится в редакции

