

КОМПЛЕКСНИЙ ТА/АБО ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ

РЕОСОРБІЛАКТ®

Базовий препарат для корекції мікроциркуляторних порушень, дія якого направлена на всі перераховані причини мікроциркуляторних порушень (судинні, внутрішньо- і позасудинні):

- поповнює ОЦК;
- викликає дилатацію пре- і посткапілярних сфінктерів, збільшує швидкість об'ємного кровотоку, що сприяє посиленню перфузії;
- нормалізує підвищену в'язкість крові;
- знижує набряк тканин (діуретична дія);
- має виражену дезінтоксикаційну дію.

Курс терапії: 7-10 днів у дозі 8-10 мл/кг/на добу (200-400 мл 1-2 рази/добу).



ЛАТРЕН®

Коригує внутрішньосудинні причини мікроциркуляторних порушень:

- підвищує еластичність еритроцитів;
- знижує агрегацію формених елементів.

Призначається додатково до базової терапії реосорбілактом за наявності виражених порушень реологічних властивостей крові.

Курс терапії: 7-10 днів по 200 мл/добу.



ТІВОРТІН®

Місце дії - стінка судини:

- відновлює ендотеліозалежну вазодилатацію;
- забезпечує фізіологічну ангіопротекцію:
 - знижує адгезію лейкоцитів до судинної стінки;
 - знижує проліферацію гладком'язових клітин судин і патологічне ремоделювання стінки судини;
 - пригнічує пристінкове тромбоутворення.

Призначається до базової терапії реосорбілактом.

Курс терапії: впродовж 7-10 днів по 100 мл/день.



РЕОСОРБІЛАКТ®
(200-400 мл)

+

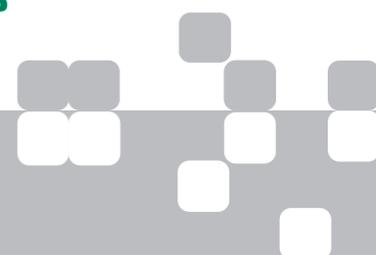
ЛАТРЕН®
(200 мл)

+

ТІВОРТІН®
(100 мл)

||

потенційований клінічний ефект за рахунок впливу на всі перераховані механізми формування мікроциркуляторних порушень



Роль коррекции нарушений микроциркуляции в терапии облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей

Широкая распространенность облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей (ОЗАНК) и неизбежное их прогрессирование влекут за собой высокий уровень инвалидизации и смертности в мировой популяции. За последние десятилетия специалисты в области сосудистой хирургии добились определенных успехов в терапии этих заболеваний. Однако при окклюзии или стенозе артерий небольшого диаметра даже микрохирургическая техника не всегда обеспечивает благоприятный результат. В этом контексте поиск и совершенствование эффективных способов лечения указанной патологии приобретают большое значение. Немаловажную роль играет и адекватное периоперационное ведение пациентов, подвергающихся реконструктивным вмешательствам на сосудах, что позволяет существенно улучшить исходы операции.

В ситуациях, когда в результате реконструктивных операций на сосудах не удалось добиться нормального восстановления кровотока, когда имеются противопоказания к их проведению или такие вмешательства прогнозировано не смогут обеспечить необходимой перфузии тканей, стоит сосредоточиться на методах, направленных на улучшение кровообращения в коллатеральном и микроциркуляторном русле. Ведь в конечном счете определяющую роль в развитии критической ишемии конечности играют расстройства микроциркуляции.

Последствия ишемии в первую очередь сказываются на функционировании клеток эндотелия. В эндотелиоцитах ишемия приводит к замедлению синтеза оксида азота, активно участвующего в регуляции тонуса сосудов. С другой стороны, уменьшение содержания оксида азота является причиной массивной адгезии нейтрофилов к стенкам сосудов микроциркуляторного русла, существенно снижая их проходимость.

Эндотелий также участвует в различных микроциркуляторных защитных реакциях, регулирует местную фибринолитическую активность, контролирует образование тромбина с помощью естественных антикоагулянтных механизмов (тромбомодулин, протеин С, протеин S) и воздействует на систему антитромбина. При гипоксии эти взаимоотношения нарушаются, что приводит к развитию прокоагулянтной активности.

Последовательность событий, способствующих снижению капиллярной перфузии при критической ишемии, выглядит следующим образом. На первом этапе из-за низкого трансмурального давления происходит коллапс прекапиллярных артериол, возникает артериальный вазоспазм, нарушаются сосудодвигательные реакции. Стаз крови ведет к формированию микротромбозов, окклюзии капилляров за счет набухания эндотелиальных клеток, агрегации тромбоцитов, повышению ригидности и адгезивности лейкоцитов, ригидности эритроцитов и клеточно-тромбоцитарных агрегатов, местной активации иммунной системы.

Исходя из патогенеза микроциркуляторных нарушений в терапии ОЗАНК можно обозначить несколько основных направлений их коррекции: купирование ангиоспазма (прежде всего за счет нормализации выработки оксида азота эндотелием); коррекция реологических, гемокоагуляционных расстройств, антиагрегационной активности эндотелия.

Постоянная выработка оксида азота происходит с помощью эндотелиальной NO-синтазы из незаменимой аминокислоты L-аргинина, поэтому недостаточная выработка оксида азота вследствие дефицита этой аминокислоты приводит к развитию эндотелиальной дисфункции. Исправить ситуацию могут препараты L-аргинина, обеспечивающие комплексный ангиопротекторный эффект. Известно, что помимо эндотелий-зависимой вазодилатации L-аргинин действует как антиоксидант, способствует уменьшению адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию, снижению агрегации тромбоцитов, ингибированию синтеза эндотелина-1, который является мощным вазоконстриктором и стимулятором пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

Благодаря столь многогранному спектру фармакологической активности, включающему в первую очередь стимуляцию синтеза оксида азота, препараты L-аргинина являются высокоэффективными эндотелиопротекторами, замедляющими прогрессирование микроциркуляторных нарушений.

Антиоксидантное действие L-аргинина позволяет успешно использовать препарат для профилактики реперфузионного синдрома, развивающегося после выполнения восстановительных операций на сосудах. Реперфузионный синдром характеризуется значительным увеличением интенсивности повреждения тканей в зоне ишемии после восстановления кровотока. В основе патогенеза

этого синдрома лежит так называемый «кислородный парадокс», заключающийся в резкой активации процессов пероксидного окисления липидов, обусловленной внезапным возобновлением доступа кислорода в клетки. Митохондрии, которые в условиях гипоксии перестроились на анаэробный гликолиз, при внезапном восстановлении кровотока начинают производить активные формы кислорода. Образующиеся в большом количестве свободные радикалы кислорода инициируют реакции пероксидного окисления липидов, являющиеся важным молекулярным механизмом повреждения клеточных мембран и апоптоза клеток. То есть большинство клеток гибнет не на высоте ишемии, а после полного или частичного восстановления кровообращения, будучи не в состоянии устоять перед окислительным ударом активных форм кислорода. Следует отметить, что реперфузионный синдром не является локальным процессом, а носит системный характер и затрагивает все ткани и органы, приводя к развитию органной и полиорганной недостаточности.

Для уменьшения выраженности реперфузионного повреждения тканей перед проведением реконструктивных операций на сосудах рекомендуется использовать L-аргинин. Его защитный эффект при ишемически-реперфузионном повреждении обусловлен способностью препарата предотвращать спазм микроциркуляторного русла и снижать проницаемость сосудов путем стимуляции эндотелиальной выработки оксида азота. Кроме того, аргинин угнетает синтез диметиларгинина — мощного эндогенного стимулятора оксидативного стресса. На украинском рынке L-аргинин представлен отечественным препаратом Тивортин® производства фармацевтической корпорации «Юрия Фарм» (Украина).

Еще одним эффективным лекарственным средством для лечения заболеваний сосудов является пентоксифиллин. Механизм его действия связан с увеличением внутриклеточного содержания уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Увеличение концентрации цАМФ в гладкомышечных клетках сосудов приводит к вазодилатации, снижению общего периферического сосудистого сопротивления.

Накопление цАМФ в тромбоцитах и эритроцитах положительно влияет на реологические свойства крови — снижается ее вязкость и повышается текучесть. Этот эффект реализуется прежде всего за счет уменьшения агрегационной активности эритроцитов и повышения их пластичности (деформируемости), в результате улучшается проникновение этих клеток в уменьшенный вследствие патологии просвет сосудов, а следовательно, и оксигенация тканей. Немаловажно и то, что прием пентоксифиллина снижает уровень фибриногена в крови, стимулирует фибринолиз, что обеспечивает антитромботическое действие препарата. Также установлено, что пентоксифиллин подавляет миграцию, адгезию и активацию лейкоцитов — важного звена патогенеза трофических расстройств; снижает образование свободных радикалов кислорода.

Таким образом, пентоксифиллин улучшает реологические свойства крови благодаря действию нескольких механизмов: снижению вязкости плазмы и крови в целом, в первую очередь за счет сокращения концентрации фибриногена; увеличению эластичности эритроцитов и подавлению их агрегации; уменьшению агрегации тромбоцитов; повышению фильтруемости крови за счет подавления активации нейтрофилов.

Сегодня эти хорошо изученные лекарственные средства широко применяются в терапии хронической артериальной недостаточности НК. В течение нескольких лет пентоксифиллин был единственным препаратом, одобренным FDA для лечения заболеваний артерий НК.

Эффективность пентоксифиллина при хронических ОЗАНК доказана в ходе многочисленных клинических испытаний; она заключается в увеличении дистанции

безболевого ходьбы, уменьшении выраженности боли в покое, ускорении репаративных процессов при трофических нарушениях.

Доказательная база относительной эффективности и безопасности применения пентоксифиллина при перемежающейся хромоте — ключевом симптоме хронических ОЗАНК — была суммирована в Кокрановском обзоре, включившем 23 исследования с общим количеством участников 2816 человек (K. Salhiyyah et al., 2012). Авторы пришли к выводу, что на основании совокупности имеющихся доказательств оба вышеуказанных препарата могут рассматриваться в качестве дополнительного метода лечения перемежающейся хромоты.

Положительные свойства пентоксифиллина позволяют с успехом использовать препарат при целом спектре заболеваний, в генезе которых присутствует нарушение микроциркуляции: артериальные и венозные трофические язвы, болезнь Рейно, диабетическая ангиопатия, васкулиты, профилактика реокклюзий после хирургических вмешательств на артериях и др.

Одним из препаратов пентоксифиллина, представленных на украинском фармацевтическом рынке, является отечественный препарат Латрен® (ООО «Юрия-Фарм», Украина), содержащий раствор Рингера лактат в качестве вспомогательного вещества. У Рингера лактата нет многих недостатков изотонического раствора NaCl, введение которого сопряжено с риском развития гиперхлоремического метаболического ацидоза. Необходимо принимать во внимание, что у пациентов с уже существующими метаболическими нарушениями любое дополнительное напряжение в системе кислотно-основного гомеостаза чревато декомпенсацией. Раствор Рингера лишен перечисленных недостатков благодаря наличию в своем составе носителя щелочности.

Латрен® рекомендуется назначать в виде внутривенной инфузии 100-600 мг пентоксифиллина 1-2 р/сутки. Продолжительность такой капельной инфузии составляет 60-360 минут.

Улучшает реологические свойства крови также инфузия плазмозамещающих растворов. В последние годы в клинической практике с целью инфузионно-трансфузионной терапии начали широко применять многокомпонентные инфузионные препараты, которые влияют на различные звенья патологического процесса и потенцируют терапевтический эффект отдельных компонентов.

К таким препаратам относится Реосорбилакт®, содержащий сорбитол, основные катионы (Na, K, Ca, Mg) и натрия лактат. В печени сорбитол сначала преобразуется во фруктозу, которая в дальнейшем превращается в глюкозу, а затем в гликоген. Часть сорбитола используется для неотложных энергетических потребностей, часть — откладывается про запас в виде гликогена. Изотонический раствор сорбитола оказывает дезагрегантное действие и таким образом улучшает микроциркуляцию и перфузию тканей.

Реосорбилакт® обладает также гиперосмолярным действием, стимулируя поступление жидкости из межклеточного пространства в сосудистое русло, что способствует улучшению микроциркуляции и перфузии тканей, увеличению объема циркулирующей крови.

У Реосорбилакта имеются определенные преимущества по сравнению с препаратами, содержащими в качестве буферной емкости бикарбонат натрия. В отличие от раствора бикарбоната коррекция метаболического ацидоза с помощью натрия лактата проходит медленнее (действие натрия лактата проявляется через 20-30 мин после введения) по мере включения его в обмен веществ. Это не вызывает резких колебаний pH.

Таким образом, сегодня врачи располагают достаточно большим арсеналом лекарственных препаратов (Тивортин®, Латрен®, Реосорбилакт®), способствующих эффективному восстановлению микроциркуляции при окклюзионных заболеваниях артериального русла. Указанные препараты могут с успехом применяться как в консервативной терапии сосудистой патологии, так и в качестве периоперационного обеспечения у пациентов, которым предстоит реконструктивные вмешательства на сосудах артериального русла.

Подготовил Вячеслав Килимчук