

Патогенетичне та клінічне обґрунтування використання аргініну гідрохлориду у хворих на ішемію нижніх кінцівок і мультифокальний атеросклероз

Мультифокальний атеросклероз – системне захворювання, яке потребує системних підходів до лікування, тому в останні роки значну увагу приділяють пошуку нових підходів до етіопатогенетичної терапії цього універсального патологічного процесу. Сьогодні реальна ситуація з консервативним лікуванням пацієнтів з ішемією нижніх кінцівок і мультифокальним атеросклерозом, на жаль, далеко не найкраща. З іншого боку, це стимулює учених і клініцистів до активного вивчення нових підходів до лікування зазначеного захворювання й оцінки ефективності лікарських засобів, які ще не повною мірою розкрили свій терапевтичний потенціал.

Аргінін (α -аміно- δ -гуанідиновалеріано-ва кислота) – амінокислота, яка є активним і різностороннім клітинним регулятором численних життєво важливих функцій організму, виявляючи при цьому важливі протекторні ефекти в критичних станах організму, у тому числі й ішемічного характеру.

L-аргінін, як субстрат для NO-синтази, каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 і MCP-1, запобігаючи утворенню й розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації та міграції лейоміоцитів судинної стінки. L-аргінін також пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну (ADMA) – потужного ендогенного стимулятора оксидативного стресу.

Таким чином, застосування L-аргініну сьогодні розглядають як один із перспективних напрямів етіопатогенетичної терапії пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом.

Мета дослідження – оцінка терапевтичної еквівалентності за показниками ефективності препарату Тівортін® у пацієнтів з облітеруючим атеросклерозом судин нижніх кінцівок з тяжким перебігом і трофічними змінами.

Матеріали й методи

Об'єкт дослідження – 72 пацієнти (36 – основна і 36 – контрольна групи) обох статей віком від 30 до 70 років з діагнозом «облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок і таза III–IV ст.», які мали трофічні виразки гомілок і стоп. Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні у відділеннях хірургії і судинної хірургії, що є клінічними базами кафедри хірургії № 4 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Пацієнти основної групи одержували досліджуваний препарат Тівортін®, розчин для інфузій 4,2% у флаконах по 100 мл внутрішньовенно упродовж 14 днів, пацієнти контрольної групи – алпростадил в ампулах для внутрішньовенних ін'єкцій по 20 мг. Етапи дослідження: 0-й день (напередодні початку терапії), 14-й (кінець стаціонарного етапу і введення препарату), 30-й, 60-й і 90-й (табл. 1).

Під час об'єктивного огляду враховували: – характер пульсації на симетричних ділянках нижніх кінцівок (виразна, послаблена, відсутність пульсації);

– дані вимірювання кістково-плечового індексу – відношення А/Т у ділянці гомілковостопного суглоба до А/Т у плечовій артерії (у нормі відношення становить 1,0 або трохи вище. Хворі зі скаргами на переміжну кульгавість зазвичай мають кістково-плечовий індекс, нижчий за 0,8. У пацієнтів з болем у стані спокою кістково-плечовий індекс нижчий за 0,5 – це критична ішемія і додатковий критерій включення);

– біль у стані спокою, розміри трофічної виразки, ступінь набряку кінцівки, дистанція ходьби до появи ознак переміжної кульгавості.

Під час дослідження використовували спеціально розроблену шкалу інтенсивності болю, на якій пацієнт суб'єктивно відзначав ступінь вираженості болювого синдрому. Шкала мала вигляд градуваної прямої лінійки завдовжки 100 мм (рис. 1).

Ультразвукову доплерографію виконували на ультразвуковому апараті за допомогою датчиків 4 та 8 МГц. Реєстрували швидкість і напрямок кровообігу по артеріях нижніх кінцівок. Ультразвукову доплерографію артерій нижніх кінцівок проводили з визначенням кістково-плечового індексу по задній великогомілкової артерії і артерії тилу стопи. З метою вимірювання регіонарного систолічного тиску (РСТ) використовували пневматичну манжету, яку накладали навколо кінцівки. Тиск у манжеті, за якого відновлювався кровообіг у дистальній ділянці кінцівки під час декомпресії, є систолічним тиском на рівні накладання манжети. Обов'язковими умовами дослідження були: максимально близька відстань між пневматичною манжетою і місцем локації артерії, реєстрація першого систолічного комплексу під час декомпресії манжети; швидкість декомпресії манжети дорівнювала 0,3 кПа (2 мм рт. ст.) на один систолічний комплекс. РСТ визначали у положенні хворого лежачи при температурі комфорту (18–21°C). Оскільки показник РСТ залежить від системного артеріального тиску, індекс РСТ розраховували як відношення РСТ на гомілкових артеріях до тиску на плечовій артерії:

індекс РСТ = РСТ великогомілкових артерій/АТ плечової артерії

За об'єктивну величину артеріального перфузійного тиску брали максимальний систолічний тиск.

Не менш важливим показником, що характеризує регіонарну гемодинаміку, є пульсовий об'єм кровообігу, який ми вивчили у хворих обох груп. У хворих з IV стадією ішемії цей показник становив $1,9 \pm 0,1$ мл/с.

Мікроциркуляцію у тканинах нижніх кінцівок досліджували за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ). Мікроциркуляцію в тканинах у хворих з оклюзією артерій досліджували в ділянці великого пальця стопи. Вимірювання проводили після 15-хвилинної адаптації хворого. Визначали величину перфузії, тобто сумарний капілярний кровообіг, виражений у перфузійних одиницях (ПО). Величина перфузії в нормі становить $67,4 \pm 11,3$ ПО.

Об'єм нижніх кінцівок визначали так. За допомогою звичайної сантиметрової стрічки вимірювали окружності верхньої та нижньої третин стегна, висоту стегна, окружність верхньої, середньої нижньої третин гомілки, висоту від верхньої третини гомілки до середньої третини, висоту від середньої третини гомілки до нижньої

НАСКІЛЬКИ СИЛЬНИЙ СЬОГОДНІ ВАШ БІЛЬ?

Будь ласка, позначте на шкалі, поданій нижче, інтенсивність вашого болю сьогодні:

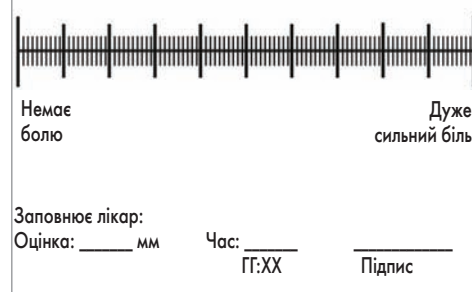


Рис. 1. Шкала інтенсивності болю, яку було використано в дослідженні



В.Г. Мішалов

третини. Отримані результати вимірювань розраховували за формулою:

$$V_k = 0,027 [h_1(l_1^2 + l_1 \times l_2 + l_2^2) + h_2(l_2^2 + l_2 \times l_3 + l_3^2) + h_3(l_3^2 + l_3 \times l_4 + l_4^2)], \text{ де}$$

V_k – об'єм кінцівки;

l_1 – окружність верхньої третини стегна;

l_2 – окружність нижньої третини стегна;

l_3 – окружність верхньої третини гомілки;

l_4 – окружність середньої третини гомілки;

l_5 – окружність нижньої третини гомілки;

h_1 – висота стегна;

h_2 – висота від верхньої третини гомілки до середньої третини гомілки;

h_3 – висота від середньої третини гомілки до нижньої третини гомілки.

Враховуючи той факт, що об'єм нижньої кінцівки фізіологічно відрізнявся у пацієнтів з різними ростом і масою тіла, розраховували його різницю між ураженою і здоровою кінцівками.

Субфасціальний тиск вимірювали за допомогою апарата Вальдмана у задньомедіальному м'язовому футлярі за методом Т.Е. Whitesides у модифікації В.І. Гайовича (1992) в горизонтальному положенні хворого (рис. 2). Сутність методу полягала у використанні конструкції, що складається з триходового крана, ін'єкційної голки діаметром не менше 1 мм, системи трубок апарата Вальдмана і шприца 20 мл. Ін'єкційну голку й частину трубок апарата Вальдмана заповнювали стерильним фізіологічним розчином. Перед введенням голки у субфасціальний простір (де розташований гомілковий м'яз) виконували інфільтраційну анестезію шкіри 0,5% розчином новокаїну. Введення анестетика під фасцію вважали недопустимим, оскільки це може призвести до спотворення результатів вимірювання. Голку,



Рис. 2. Вимірювання субфасціального тиску у задньомедіальному м'язовому футлярі за допомогою апарата Вальдмана

Продовження на стор. 14.

Таблиця 1. Дизайн дослідження	
Назва	Відкрите багатоцентрове тримісячне порівняльне подвійне дослідження ефективності Тівортину у хворих, які страждають на біль у нижніх кінцівках атеросклеротичного генезу у стані спокою
Завдання	Первинним завданням була оцінка можливості використання Тівортину у хворих III-А, III-Б і IV ст. ішемії нижніх кінцівок. Вторинним завданням була оцінка здатності препарату зменшувати ступінь вираження болювого синдрому у стані спокою, зменшувати площу трофічних змін, величину ішемічного набряку, покращувати гемодинамічні показники в ішемізованих нижніх кінцівках
Пацієнти	У дослідження включили пацієнтів з клінічною картиною болю у стані спокою, ішемічного набряку і трофічних змін (III-IV ст. ішемії нижніх кінцівок за класифікацією Європейської асоціації ангіологів і судинних хірургів)
Тип дослідження	Відкрите тримісячне порівняльне подвійне
Тривалість дослідження	3 місяці
Етапи дослідження	1. День 0-й (напередодні початку терапії) 2. День 14-й (кінець стаціонарного етапу) 3. День 30-й 4. День 60-й 5. День 90-й
Оцінка ефективності	Покращення показників гемодинаміки Зменшення площі трофічних змін Зменшення інтенсивності болю у стані спокою Зменшення об'єму ураженої кінцівки
Оцінка безпеки	Наявність побічних реакцій

В.Г. Мішалов, д.м.н., професор, В.А. Черняк, О.І. Сопко, кафедра хірургії № 4, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Патогенетичне та клінічне обґрунтування використання арзініну гідрохлориду у хворих на ішемію нижніх кінцівок і мультифокальний атеросклероз

Продовження. Початок на стор. 13.

заповнену фізіологічним розчином, ввели під фасцію й ізолювали її за допомогою триходового крану від системи «апарат Вальдмана-шприц». Використовуючи шприц, підвищували тиск у системі до 20 мм рт. ст., а за допомогою триходового крану переводили систему в режим «апарат Вальдмана-ін'єкційна голка». Коли рівень фізіологічного розчину починав наближатися до голки, вимірювання закінчували. У випадках, коли зміщення рівня не відбувалося, продовжували вимірювання, поетапно підвищуючи тиск у системі «апарат Вальдмана-шприц» на 10 мм рт. ст.

Прохідність голки перевіряли шляхом активного скорочення гомілкового м'яза хворими, що супроводжувалося підвищенням субфасціального тиску.

Оцінка ефективності

— Збільшення перфузії тканини ураженої кінцівки за даними ЛДФ після закінчення 14-денного курсу лікування.

— Послаблення больового синдрому у стані спокою, зменшення площі трофічної виразки та величини набряку кінцівки, дистанція ходьби, яку подолав обстежений пацієнт до появи ознак переміжної кульгавості після закінчення 14-денного курсу лікування.

Таблиця 2. Аналіз кількісних критеріїв ефективності за допомогою методів описової статистики (основна група і контрольна група)													
Показник	Візит	Статистичні показники											
		Основна група (Тівортін®)						Контрольна група					
		N	Середнє арифметичне	Медіана	Стандартне відхилення	Мінімум	Максимум	N	Середнє арифметичне	Медіана	Стандартне відхилення	Мінімум	Максимум
Кісточно-плечовий індекс	1-й	36	0,40	0,4	0,11	0,35	0,46	36	0,42	0,63	0,09	0,34	0,45
	2-й	36	0,40	0,405	0,11	0,45	0,46	36	0,462	0,63	0,09	0,34	0,45
	3-й	36	0,50	0,5	0,11	0,49	0,52	36	0,50	0,715	0,09	0,4	0,43
	4-й	36	0,66	0,66	0,11	0,56	0,71	36	0,56	0,875	0,10	0,44	0,48
	1-й – 2-й	36	0,00	0	0,01	-0,04	0,02	36	0,00	0	0,01	-0,01	0,03
	1-й – 3-й	36	-0,10	-0,09	0,03	-0,19	-0,04	36	-0,08	-0,08	0,02	-0,14	-0,04
	1-й – 4-й	36	-0,26	-0,255	0,06	-0,39	-0,15	36	-0,24	-0,23	0,05	-0,35	-0,16
ЧСС	1-й	36	85,78	87	6,07	76	84	36	78,64	78,5	5,14	69	90
	2-й	36	86,00	86,5	6,23	74	86	36	78,58	78,5	5,08	69	90
	3-й	36	82,08	82	6,26	70	93	36	79,19	79,5	5,39	67	90
	4-й	36	82,08	82	6,26	70	93	36	78,92	79	4,91	69	90
	2-й – 1-й	36	-0,22	0	1,10	-2	2	36	0,06	0	0,47	-1	1
	3-й – 1-й	36	3,69	4	2,34	0	7	36	-0,56	0	3,81	-10	8
	4-й – 1-й	36	3,69	4	2,34	0	7	36	-0,28	0	1,91	-5	4
САТ	1-й	36	145,06	145	2,28	133	146	36	146,08	149	7,01	133	156
	2-й	36	145,03	145	3,54	133	145	36	146,33	149,5	6,84	131	155
	3-й	36	144,25	143	2,21	134	150	36	145,08	147	7,14	130	155
	4-й	36	140,56	140	3,00	125	143	36	141,69	143,5	6,63	124	152
	1-й – 2-й	36	0,03	0	1,28	-2	2	36	-0,25	0	1,25	-2	2
	1-й – 3-й	36	0,81	1	1,04	-1	3	36	1,00	1	1,15	-1	3
	1-й – 4-й	36	2,50	4	2,55	0	2	36	4,39	5	3,05	0	9
ДАТ	1-й	36	80,44	81	5,56	70	90	36	85,17	84,5	5,52	77	95
	2-й	36	80,33	81	5,54	70	90	36	85,14	84	5,54	76	97
	3-й	36	79,50	80	6,27	68	96	36	81,86	81,5	5,50	70	91
	4-й	36	79,97	81	5,58	69	93	36	81,86	81,5	5,50	70	91
	1-й – 2-й	36	0,11	0	0,32	0	1	36	0,03	0	1,23	-2	2
	1-й – 3-й	36	0,94	1	3,99	-8	10	36	3,31	3	2,03	1	7
	1-й – 4-й	36	0,47	0,5	1,99	-4	5	36	3,31	3	2,03	1	7
Температура шкіри стопи ураженої кінцівки	1-й	36	34,16	34,2	0,22	34,0	35,5	36	34,19	34,2	0,21	34,0	35,5
	4-й	36	36,06	36,1	0,15	35,8	36,3	36	35,02	35	0,15	34,8	35,3
	1-й – 4-й	36	-0,90	0,9	0,27	0,3	1,6	36	-0,83	0,8	0,24	0,3	1,4
Дистанція ходьби	1-й	36	27,92	28	4,94	10	35	36	28,19	28,5	4,10	21	34
	4-й	36	67,89	67,5	7,72	34	111	36	28,47	30	6,61	24	48
	1-й – 4-й	36	-39,97	30,5	4,26	23	38	36	-30,28	31	4,89	22	37
Перфузія	1-й	36	29,28	29	2,39	25	32,9	36	28,72	28,4	2,54	25,2	32,8
	4-й	36	49,28	49,75	2,98	44	53,9	36	28,60	28,35	3,03	24,2	33,6
	1-й – 4-й	36	-16,00	9,45	3,56	2,8	28	36	-9,88	10	3,98	3,1	16,8

Примітка: ЧСС – частота серцевих скорочень, САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

Таблиця 3. Динаміка інтенсивності больового синдрому у пацієнтів обох груп (мм)										
Стадія ішемії	День 0-й		День 14-й		День 30-й		День 60-й		День 90-й	
	Група Тівортіну	Група контролю	Група Тівортіну	Група контролю	Група Тівортіну	Група контролю	Група Тівортіну	Група контролю	Група Тівортіну	Група контролю
III-A ст.	70±1,8	67±1,7	68±1,7	69±1,7	60±1,6	67±1,8	52±1,4	88±1,6	30±1,4*	87±1,8
III-B ст.	78±1,7	76±1,7	67±1,7	76±1,6	62±1,3	79±1,7	49±1,5	78±1,2	48±1,3*	86±1,6
IV ст.	62±1,4	61±1,4	60±1,4	69±1,3	57±1,2	72±1,5	44±1,4	81±1,6	32±1,4*	73±1,5
*p<0,05 відносно 0-го дня у групі Тівортіну і 90-го дня у групі контролю.										

Результати

Аналізуючи динаміку кількісних критеріїв ефективності лікування, наведених у таблиці 2, були зроблені такі висновки:

— кісточно-плечовий індекс збільшується в кожній групі від візиту до візиту (за винятком 2-го візиту);

— САТ і ДАТ деякою мірою зменшуються тільки в контрольній групі;

— ЧСС майже не змінюється в обох групах;

— температура шкіри ураженої поверхні, дистанція ходьби, величина перфузії збільшуються в обох групах, але достовірно більше — у хворих основної групи.

Ефективність проведеного лікування оцінювали також за динамікою клінічної картини, у першу чергу інтенсивністю больового синдрому. Дані, наведені у таблиці 3, свідчать про істотне зменшення больового синдрому у пацієнтів групи Тівортін®: на 57,1% у пацієнтів із III-A стадією хвороби, на 38,5% у пацієнтів із III-B стадією і на 48,4% у пацієнтів з IV стадією. У той самий час серед пацієнтів групи контролю спостерігалось прогресивне збільшення величини больового синдрому: на 33,0% у пацієнтів із III-A стадією, на 21,7% у пацієнтів із III-B стадією і на 16,4% у пацієнтів з IV стадією.

Динаміка трофічних змін була такою: серед пацієнтів групи Тівортін® нові трофічні розлади не зафіксовано. Збільшення площі ураження трофічної виразки й некрозу виявили у двох пацієнтів у середньому на 1,1 (±0,2) см² на 14-й і 60-й дні дослідження.

Серед пацієнтів групи контролю у трьох виявили нові трофічні розлади у вигляді трофічних виразок і некрозів. Збільшення площі ураження трофічної виразки й некрозу спостерігалось у шістьох пацієнтів у середньому на 2,9 (±0,3) см², починаючи з 14-го дня дослідження. Слід зазначити, що двом пацієнтам з групи контролю, у яких виявили трофічні зміни, знадобилося виконання малих ампутацій наприкінці дослідження у зв'язку з поглибленням зон ураження.

Динаміка ішемічного набряку також свідчила про більшу ефективність лікування серед пацієнтів групи Тівортін®, де зафіксували зменшення різниці об'ємів між ураженими й контралатеральними кінцівками на 9,4±0,2 см². У пацієнтів групи контролю зафіксовано зменшення на 2,6±0,1 см², що у 3,6 раза менше, ніж відповідний показник серед пацієнтів групи Тівортін®.

Коефіцієнт якості життя, оцінений в аналоговому масштабі, збільшився з 3,51±0,18 до 8,3±0,4 у групі Тівортін®, до 7,0±0,5 у групі контролю (p<0,05). Також у пацієнтів основної групи зафіксовано покращення показників регіонарної гемодинаміки.

Висновки

- Тівортін® клінічно і статистично значимо покращував показники мікроциркуляції у тканинах нижніх кінцівок, сегментарного тиску в судинах нижніх кінцівок, дистанції ходьби до появи ознак переміжної кульгавості, зменшував біль у стані спокою, площу трофічних виразок та ішемічний набряк.
- Тівортін® не викликав серйозних побічних ефектів, добре переносився хворими.
- Результати цього клінічного дослідження і порівняння з результатами застосування простагландину дають змогу рекомендувати препарат Тівортін® для медичного застосування з метою лікування хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок, у тому числі з наявністю трофічних змін шкіри гомілок і стоп.

