

© Коллектив авторов, 2011
УДК 616.137.83-004.6-007.271-085 Цитофлавин

М.С. Богомолов, В.М. Седов, Л.Н. Едовина, Ю.В. Лукьянов, В.В. Слободянюк

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТОФЛАВИНА ПРИ КОНСЕРВАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. В.М. Седов) ГОУВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздравсоцразвития РФ

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз, нижние конечности, лечение, цитофлавин, доплерография, результаты.

Введение. Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей (ОАСНК) является одним из наиболее частых клинических проявлений распространенного атеросклероза. Наиболее признанным объективным показателем наличия этого заболевания является снижение значения лодыжечно-плечевого индекса давления (ЛПИ) ниже 0,9 [5].

В нашей стране хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, обусловленные атеросклерозом, занимают в структуре сердечно-сосудистых заболеваний более 20%, что соответствует 2–3% от общей численности населения [3]. С увеличением возраста, а также при отсутствии адекватной коррекции основных факторов риска развития атеросклероза (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет) частота выявления этого заболевания существенно увеличивается [1, 7–9].

Особенностью естественного течения атеросклероза является тенденция к неуклонному прогрессированию процесса, высокой степени инвалидизации, ампутациям и летальности. Проблема комплексного лечения хронической ишемии нижних конечностей является одной из наиболее трудоемких в ангиологии и сосудистой хирургии [6].

Принципиально консервативное лечение больных с ОАСНК должно идти по двум направлениям.

Первое из них обусловлено тем, что больные с клиническими проявлениями ишемии нижних конечностей, как правило, имеют факторы риска

атеросклероза, что увеличивает вероятность развития фатальных осложнений в других сосудистых бассейнах. В связи с этим все эти пациенты нуждаются в проведении лечебных мероприятий, направленных на профилактику прогрессирования атеросклероза и его осложнений. В связи с тем, что тромбообразование играет ключевую роль в развитии и прогрессировании симптомов при многих сердечно-сосудистых заболеваниях, в настоящее время основными препаратами, применяемыми для профилактики развития атеротромбоза у пациентов с ОАСНК, включая пациентов, которым выполнены реконструктивные операции, являются антиагреганты. Однако в литературе до настоящего времени нет ни одного исследования, которое подтвердило бы эффективность антитромбоцитарной терапии в отношении выраженности перемежающейся хромоты у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей [4].

Вторым направлением лечения больных с ОАСНК является проведение лечебных мероприятий, направленных на снижение выраженности клинических проявлений ишемии нижних конечностей. К сожалению, до настоящего времени практически отсутствуют общепринятые стандарты лечения больных с хроническими облитерирующими заболеваниями периферических артерий [2].

Традиционно, с целью улучшения кровоснабжения ишемизированных нижних конечностей назначают препараты, снижающие тонус периферических сосудов, а также медикаментозные средства, нормализующие

микроциркуляцию и реологические свойства крови.

Особого внимания заслуживает группа препаратов, улучшающих клеточный метаболизм в условиях гипоксии. Считается, что препараты данной группы оказывают положительное воздействие не за счет увеличения кровотока, а за счет улучшения метаболизма тканей, находящихся в условиях хронической ишемии, что может оказывать положительное влияние на выраженность симптома перемежающейся хромоты.

В связи с этим представляется целесообразным оценить эффективность использования для этих целей нового отечественного препарата «Цитофлавин», обладающего аналогичным фармакологическим свойством. Ранее подобные исследования не проводились.

Цитофлавин представляет собой сбалансированный комплекс из двух метаболитов — янтарной кислоты и рибоксина и двух коферментов — рибофлавина и никотинамида. Он обладает антигипоксическим и антиоксидантным свойством, оказывая положительное воздействие на процессы энергообразования в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты. Взаимопотенцирующее действие входящих в состав цитофлавина компонентов обуславливает комплексное действие, проявляющееся эффектом метаболической коррекции энергодифицитных состояний организма, к числу которых относятся и нарушения, возникающие в дистальных отделах нижних конечностей у пациентов с ОАСНК.

Цель исследования — изучить эффективность использования нового отечественного препарата «Цитофлавин» при комплексном консервативном лечении пациентов с хронической ишемией нижних конечностей.

Материал и методы. Участие в исследовании приняли 31 пациент (мужчин — 25, женщин — 6) в возрасте от 51 до 78 лет (средний возраст — 63,3 года). Длительность существования симптома перемежающейся хромоты составила от 3 мес до 15 лет (в среднем — 3,8 года). У большинства пациентов (29 человек) имелся длительный предшествующий

анамнез гипертонической болезни, 10 пациентов страдали ишемической болезнью сердца, 8 больных — сахарным диабетом. На момент включения в исследование 19 пациентов продолжали курить. Исходная дистанция безболевой ходьбы (ДБХ) в исследуемой группе составляла от 18 до 187 м (в среднем — 68,3 м); максимально проходимая дистанция (МПД) — от 44 до 367 м (в среднем — 133,1 м); среднее значение лодыжечно-плечевого индекса давления (ЛПИ) — 0,63 (от 0,29 до 0,89); средняя величина пиковой систолической скорости кровотока (ПССК) на тиббиальной артерии — 13,2 см/с (от 3,5 до 23,1 см/с).

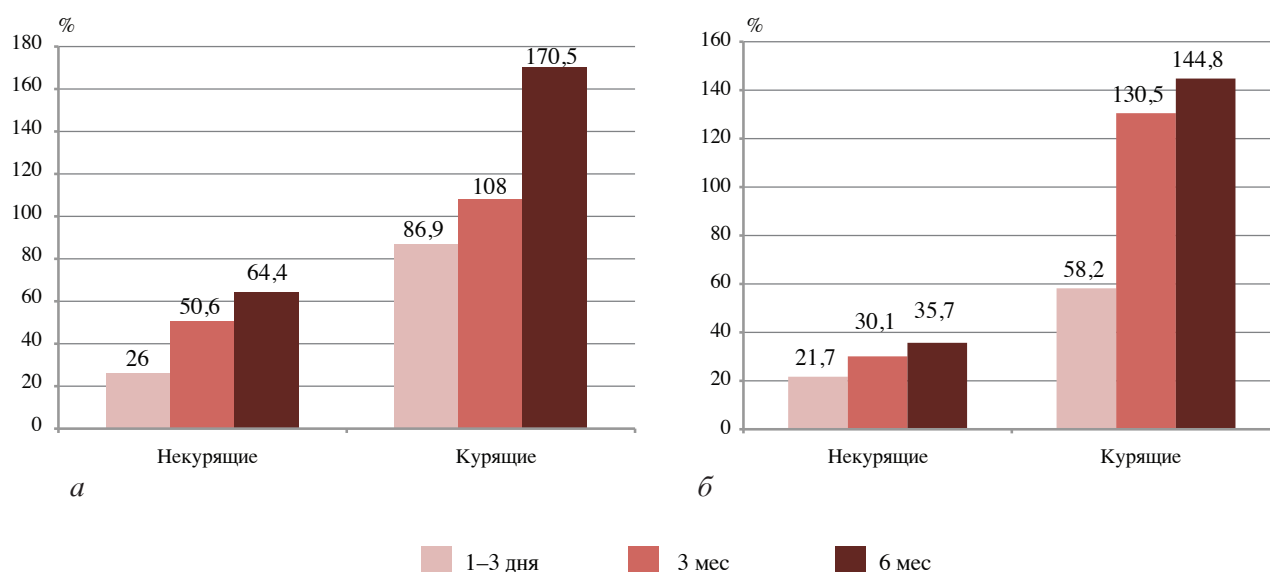
После проведения скрининговых исследований, включавших, помимо стандартного сбора анамнеза и физикального обследования, объективное измерение выраженности перемежающейся хромоты (оценка ДБХ и МПД при ходьбе по ровной поверхности со скоростью 5 км/ч), доплерографическое определение ЛПИ и ПССК на нижней конечности с наиболее выраженной ишемией, всем пациентам назначали фоновую терапию — аспирин по 100 мг/сут и никотин по 1 таблетке 2 раза в день.

Если в течение вводного периода длительностью 3–4 нед параметры ДБХ и МПД оставались стабильными, т.е. их величина изменялась в пределах $\pm 15\%$, пациентам проводили курс внутривенных капельных инфузий: цитофлавин 10 мл в 200 мл физиологического раствора (в соответствии с инструкцией, длительность каждой инфузии составляла от 1,5 до 2 ч). Инфузии выполняли ежедневно в течение 10 дней. Через 1–3 дня после завершения курса лечения цитофлавином производилось первое контрольное обследование пациентов с повторным измерением всех исследуемых параметров — ДБХ, МПД, ЛПИ и ПССК. В дальнейшем контрольные осмотры выполняли через 3 и 6 мес после окончания курса лечения. В течение всего этого периода пациенты продолжали принимать аспирин и никотин в качестве поддерживающей терапии.

Результаты и обсуждение. Динамика изменения ДБХ и МПД (в процентах по отношению к исходным показателям) сразу после окончания курса внутривенных инфузий цитофлавина составила в среднем $+62,6\%$ (от $-50,0$ до $+394,4\%$) и $+43,6\%$ (от $-15,5$ до $+192,5\%$) соответственно. Показатели ЛПИ в среднем возросли незначительно — на $5,1\%$ (от $-31,0$ до $+58,7\%$). Средний прирост ПССК был более существенным и составил $41,0\%$ (от $-51,9$ до $+156,1\%$). Сравнение полученных результатов в группах курящих и некурящих пациентов выявило очевидные различия между ними: у курящих

Динамика изменения основных исследуемых показателей выраженности ишемии нижних конечностей в группах некурящих и курящих пациентов сразу после курса инфузий цитофлавина (в % к исходным значениям до начала лечения)

Исследуемый показатель	Некурящие пациенты (n=12)		Курящие пациенты (n=19)	
	В среднем	Диапазон	В среднем	Диапазон
ДБХ	+26,0	от -50,0 до +88,6	+86,9	от +4,5 до +394,4
МПД	+21,7	от -15,5 до +61,3	+58,2	от +4,7 до +192,5
ЛПИ	+10,2	от -31,0 до +58,7	+1,7	от -30,3 до +20,9
ПССК	+8,7	от -51,9 до +104,2	+56,6	от -28,8 до +156,1



Процент прироста дистанции безболевого ходьбы (а) и максимальной проходимой дистанции (б) в группах некурящих и курящих пациентов в разные сроки после проведения курса внутривенных инфузий цитофлавина.

пациентов проведенный курс лечения привел к более значительному увеличению как ДБХ, так и МПД. Средний прирост этих показателей сразу после курса инфузий цитофлавина в группе курящих был соответственно в 3,42 и 2,68 раза больше, чем в группе некурящих больных (таблица). При этом прирост среднего значения показателя ЛПИ в группе курящих был в 6,0 раз меньше, а средний прирост ПССК — в 6,5 раза больше, чем в группе некурящих.

Динамическое наблюдение за пациентами в течение последующих 6 мес показало, что у большинства больных сохраняется отчетливая положительная динамика со стороны симптома перемежающейся хромоты в виде увеличения как ДБХ, так и МПД. При этом у курящих пациентов этот эффект был более выраженным — в среднем прирост ДБХ и МПД через 6 мес после проведения курса инфузий цитофлавина в группе курящих был соответственно в 2,7 и в 4,1 раза больше, чем в группе некурящих пациентов (рисунок).

Целью проведенного исследования являлась оценка эффективности метаболической терапии в отношении выраженности симптома перемежающейся хромоты у больных с атеросклеротическим поражением сосудов нижних конечностей. Основным критерием эффективности лечения у пациентов с клинически значимой хронической ишемией нижних конечностей является увеличение дистанции комфортной, т.е. безболевого ходьбы, а также увеличение максимальной дистанции ходьбы. В результате проведенной комплексной терапии у

подавляющего числа обследованных пациентов эти показатели увеличились.

С целью выяснения механизма положительного влияния компонентов цитофлавина на выраженность симптома перемежающейся хромоты мы провели анализ изменения показателей периферической гемодинамики в пораженных конечностях у 20 из 31 участвовавших в исследовании больных. При этом было выявлено, что в группе из 8 пациентов (только 2 из них — курящие) с отсутствием положительной динамики показателя ПССК (сразу после курса капельниц величина его изменения составила от 76,2 до 0,0%) изменения показателя ЛПИ варьировали от -30,3 до +15,7%. Прирост ДБХ в этой группе составил в среднем 31,9%. Таким образом, по-видимому, увеличение толерантности мышц нижних конечностей к физической нагрузке достигалось в данных случаях не за счет увеличения притока крови, а за счет улучшения процессов клеточного метаболизма. В то же время, в группе из 12 больных (из них 9 — курящие!), у которых был зарегистрирован прирост ПССК (от 10,9 до 156,1%), при столь же значительной вариации изменения показателя ЛПИ (от -31,0 до +20,9%) средний прирост ДБХ составил 110,6%. Очевидно, что у этих пациентов, помимо улучшения метаболизма мышечных клеток, назначение цитофлавина способствовало коррекции имеющихся функциональных нарушений регуляции регионарного кровообращения в конечности, страдающей от хронической ишемии.

Выводы. 1. Включение препарата «Цитофлавин» в схему консервативного лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей уменьшает выраженность синдрома перемежающейся хромоты у большинства пациентов.

2. Более выраженный терапевтический эффект цитофлавина отмечается у курящих пациентов, так как у них чаще имеется отчетливо выраженная положительная динамика со стороны основных показателей артериального кровотока в сосудах пораженной конечности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Комаров А.Л., Панченко Е.Л., Деев А.Д. и др. Течение перемежающейся хромоты и прогноз больных атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. Анализ результатов проспективного наблюдения // *Ангиология и сосуд. хир.*—2000.—№ 2.—С. 9–18.
2. Кошкин В.М. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей: недостатки и перспективы консервативного лечения // *Клин. фармакол. и тер.*—2005.—№ 4.—С. 72–75.
3. Покровский А.В., Кошкин В.М., Кириченко А.А. и др. Вазапостан (простагландин Е1) в лечении тяжелых стадий артериальной недостаточности нижних конечностей: Пособие для врачей.—М.: Медицина, 1999.—16 с.
4. Cosmi B., Conti E., Coccheri S. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication // *Cochrane Database Syst. Rev.*—(3): CD001999.—2001.
5. Dormandy J.A., Rutherford R.B. TASC Working Group. Management of peripheral arterial disease (PAD) // *J. Vasc. Surg.*—2000.—Vol. 31.—P. S1–S296.
6. European Manual of Medicine. Vascular Surgery / C.D Liapis (Chief Editor).—Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2007.—654 p.
7. Meijer W.T., Hoes A.W., Rutgers D. et al. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*—1998.—Vol. 18.—P. 185–192.
8. Newman A.B., Sutton-Tyrrell K., Rutan G.H. et al. Lower extremity arterial disease in elderly subjects with systolic hypertension // *J. Clin. Epidemiol.*—1991.—Vol. 44.—P. 15–20.
9. Stoffers H.E., Rinkens P.E., Kester A.D. et al. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease // *Int. J. Epidemiol.*—1996.—Vol. 25.—P. 282–290.

Поступила в редакцию 14.07.2010 г.

M.S.Bogomolov, V.M.Sedov, L.N.Edovina,
Yu.V.Lukiyanov, V.V.Slobodyanyuk

THE RESULTS OF USING CYTOFLAVIN IN CONSERVATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS OF THE LOWER EXTREMITY VESSELS

Results of conservative treatment of 31 patients with PAD are presented. In 3 and 6 months after 10 everyday intravenous infusions of Cytoflavin (combination of succinic acid, inosine, nicotinamide and riboflavin) average increase of painfree walking distance among nonsmokers was 50.6% and 64.4% vs. 108.0% and 170.5% in subgroup of smokers respectively. Average increase of maximal walking distance in subgroup of nonsmoking and smoking patients was respectively 30.1% and 130.5% in three months and 37.6% and 144.8% in 6 months after Cytoflavin infusions.