



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38183 (13) A

(51) 7 A61K31/00, A61K47/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЄЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК

(21) 2000063255

(22) 06.06.2000

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Лупальцов Володимир Іванович, Ораскулієва  
Лейлі Чарієвна, Хаджієв Оразгельди Чарієвич,  
Сімоненков Алексей Павлович, RU

(73) Харківський державний медичний університет

(57) Спосіб лікування хворих із хронічною ішемією  
нижніх кінцівок, що включає консервативну тера-

пію, яка містить внутрішньовенне введення серотонін адіпіната добовою дозою 10-20 мг при швидкості введення 5-10 мг/годину, який відрізняється тим, що для лікування ішемії II ступеня серотонін адіпінат вводять через добу 3 рази, для лікування ішемії III ступеня препарат вводять щодня 6 і більше раз до нормалізації показань доплерографії передньої і задньої великогомілкових артерій під контролем артеріального тиску і пульсу зі швидкістю 5 мг/годину.

Винахід відноситься до медицини, а саме до хірургії, і може бути використаний для лікування ішемії нижніх кінцівок.

Лікування хворих із хронічною ішемією нижніх кінцівок - це невирішене питання, незважаючи на широкий арсенал лікувальних заходів, основними з яких є хірургічні і консервативні. При цьому консервативна терапія застосовується як самостійний вид лікування, а також після реконструктивних операцій, що дозволяє поліпшити їхні результати і зменшити число пізніх ускладнень і ампутацій, що калічать.

Відомий спосіб лікування хворих із хронічною ішемією нижніх кінцівок, спрямований на корекцію дисліпопротеїнемій. Для цього використовують аніонообмінні смоли, пробукол, ловастатин, симвастатин і флувастатин (Малая Л. Т., Жмуро А. В., Современные подходы к медикаментозному лечению дислипидопроteinемий. // Харьковский медицинский журнал. - 1996. - № 1-2 - С. 30-36).

Відомий також спосіб лікування хворих із хронічною ішемією нижніх кінцівок, що дозволяє понизити рівень тригліцеридів. Зниженню рівня тригліцеридів сприяють фібрати (безафібрат, безаліп, безамідін), фенофібрати (наприклад, липантил) гемофібрази (гевілон, нормоліп) (Г. Галлер, М. Ганефельд, В. Ярослав. Нарушения липидного обмена. - М.: "Медицина", с. 334).

Для корекції ішемічних порушень відоме застосування антиоксидантів, насамперед токоферолу (Петухов Е. Б., Корнеев А. А., Малютіна И. Г. 1998).

Для поліпшення мікроциркуляції і реологічних властивостей крові застосовують такі препарати як трентал, курантил, компламін, ксавін, аспірин, ре-

ополіглюкин (Гавриленко Г. А., Демин В. В. Применение комплекса антиоксидантов для лечения эндотоксикоза при реконструктивных операциях на артериях нижних конечностей. // Вестник хирургии. - 1998 - Т. 157 - № 2 - С. 60-63).

Механізм дії цих препаратів полягає в збільшенні периферичного кровообігу за рахунок зниження периферичного опору, зниження в'язкості крові, зниження активності Ц-АМФ, підвищення концентрації внутрішньоклітинного Ц-АМФ і АТФ в еритроцитах; збільшення концентрації Ц-АМФ у тромбоцитах і придушення агрегації тромбоцитів, підвищення спроможності до деформації еритроцитів (Баранов А. П., Кириченко А. А., Бузин А. Г., Абрукина И. Н., Белоусов Ю. Б. Эффективность высоких доз курантила при облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей. // Анггиология и сосудистая хирургия 1999. - Т. 5 - № 3. - С. 93-97).

Атеросклероз будь-якої локалізації супроводжується гіперкоагуляцією різного ступеня виразності, а порушення плазмено-тромбоцитарної ланки системи гемостазу, у свою чергу, є основним патогенетичним чинником "судинних катастроф" у хворих з атеросклеротичними ураженнями артерій. Тому при наявності цих порушень потрібна тривала дезагрегантна терапія. Поряд із загальновідомими прямими антикоагулянтами (гепарин, фенілін і ін.) запропонований новий препарат алікор, що застосовується як біологічноактивна добавка до їжі і містить у якості діючого початку порошок часнику. Відомо, що в часниковому порошку і його водяних екстрактах містяться біологічноактивні компоненти, що володіють спроможністю пригнічувати тромбоутворення й активувати

(19) UA (11) 38183 (13) A

фібринолітичні процеси (Гивоварова Е. П., Ожегин С. Н., Колганова Э. В., Шахова Г. П. и др. Влияние препарата чеснока "алликора" на показатели свертывающей системы крови здоровых лиц и у больных с атеросклеротическими поражениями артерий // *Ангиология и сосудистая хирургия* 1998. - Т. 4 - № 1 - С. 43-53).

З існуючих препаратів найбільш повною антитромботичною дією володіють тиклід (тиклопідин) і найбільш пізній його аналог клопидогрель. Препарати цієї групи (тієнопіридини) селективно необратимо інгібують АДФ-залежну агрегацію тромбоцитів. Тієнопіридини не пригнічують синтез простагліну судинної стінки і цим вигідно відрізняються від аспірину (Волков В. И, Оразкулиева Л. Ч. Антиагреганти (тиклід и клопидогрель) в лечении атеросклеротических поражений сосудов нижних конечностей. // *Экспериментальная и клиническая медицина* 1999 - № 3 - С. 90-91).

Важливе значення в лікуванні хронічної ішемії нижніх кінцівок II і III ступеня має антибактеріальна та протизапальна терапія. З цією метою використовують ампіцилін, гентаміцин, цефадолін, мефоксин та інші антибіотики (Анцыпович Е. А, Молчанов В. Д., Кадышев Ю. Г. Селективное внутриартериальное применение малых доз тиенама и вазопростана в лечении гнойных заболеваний стопы у больных сахарным диабетом. // *Вестник хирургии* 1998. - Т. 157 - № 1 - С. 76-77).

Останнім часом для лікування ішемії нижніх кінцівок, у тому числі II і III ступеня застосовують вазопростан (Лебедев Л. В., Афонин Д. Н. Пути повышения эффективности лечения больных с терминальной стадией артериальной ишемии нижних конечностей // *Вестник хирургии*. - 1995. - Т. 154. - № 1. - С. 54-57). Застосування вазопростана сприяє збільшенню дистального об'ємного кровотоку в кінцівці з ішемією, зменшенню адгезії імунних комплексів з клітинними елементами, що призводить до зменшення викиду біологічноактивних речовин і сприяє нормалізації мікроциркуляції в кінцівці з ішемією, поліпшенню оксигенації тканин.

Відомий також спосіб лікування хронічних ішемій нижніх кінцівок за допомогою серотоніну адіпіната (Федоров В. Д, Симоненков А. П. Концепция клинического применения серотонина адипината при лечении хирургических больных. // *Вестник хирургии*. - 1998. - Т. 157. - № 3. - С. 15-19).

Серотонін адіпінат вводять в центральні вени. 1 мл - 1% розчину (10 мг) розводять у 200, 400 мл натрію хлориду 0,9% або 5% р-ну глюкози (у такому ж об'ємі). Швидкість введення препарату 5-10 мг/годину.

Зазначений спосіб лікування хронічних ішемій нижніх кінцівок найбільш близький щодо технічної сутності і тому обраний нами в якості прототипу.

Основним недоліком відомого способу лікування хворих із хронічною ішемією нижніх кінцівок є неконкретність рекомендацій для застосування препарату, відсутність рекомендацій щодо лікування різних стадій захворювання.

В основу винаходу покладена задача підвищення ефективності лікування хронічних ішемій нижніх кінцівок II і III ступеня.

Задача, покладена в основу винаходу, вирішується тим, що у відомому способі лікування хроні-

чних ішемій нижніх кінцівок, котрий включає консервативну терапію, яка містить внутрішньовенне введення серотоніну адіпіната добовою дозою 10-20 мг при швидкості введення 5-10 мг/годину, відповідно до винаходу, для лікування ішемій II ступеня серотонін адіпінат вводять через добу 3 рази, для лікування ішемій III ступеня препарат вводять щодня 6 і більше раз до нормалізації показань доплерографії передньої і задньої великоомілкової артерії. Препарат вводять під контролем артеріального тиску і пульсу зі швидкістю 5 мг/годину.

Було виявлено, що при введенні серотоніну адіпіната хворим із діабетичною ангіопатією (ішемії нижніх кінцівок різних ступенів) із швидкістю 2,5 мг/годину не відбувалося значних змін і відповідних реакцій з боку мікроциркуляції.

При введенні препарату зі швидкістю від 5 до 10 мг/годину парціальний тиск кисню при тантаноу вимірі  $pO_2$  збільшувалося на 50%.

При збільшенні швидкості введення препарату вище 10 мг/годину підвищується артеріальний тиск, гіперемія шкірних покривів, тахіпное. Це свідчить про те, що відчинилися артеріовенозні шунти і відбулася артеріалізація венозної крові. (Федоров В. Д., Симоненков А. П. Концепция клинического применения серотонина адипината при лечении хирургических больных // *Вестник хирургии* им. И. И. Грекова - 1998 - Т. 157, № 3 - С. 15-19.).

Встановлено, що оптимальна швидкість введення серотоніну адіпіната при ішемії нижніх кінцівок II і III ступеня - 5 мг/годину.

При II ступені ішемії серотонін адіпінат - вводиться 3 рази через добу.

Період піврозпаду серотоніну в тромбоцитах 33-48 годин. Після одноразового введення - ефект препарату триває протягом 2-х днів.

Рівень вільного гемоглобіну і міоглобіну (переважно міоглобіну) при II ступені ішемії перевищують норму в 4 рази. Тому при введенні невеликих доз серотоніну досягається бажаний ефект. Після 3-х кратного застосування  $pO_2$  і об'ємний кровоток нормалізуються й ефект триває до кінця лікування.

При III ступені ішемії серотонін адіпінат вводять 6 разів щодня, тому що рівень вільного міоглобіну перевищує норму в 8 разів.

Вільний гемоглобін і вільний міоглобін є антагоністами серотоніну і блокують серотонінові рецептори гладкої мускулатури мікросудин і тромбоцитів.

Спосіб виконують наступним способом:

Хворим із хронічною артеріальною недостатністю серотонін адіпіната вводять із початком комплексної терапії. Одночасно із серотоніном проводять загальноприйнятну терапію. Після припинення введення серотоніну, судинна терапія продовжується. При підключенні препаратів спочатку вводять серотонін адіпіната, а потім інші судинні препарати. Серотоніну адіпінат вводять під контролем артеріального тиску і пульсу.

Якщо при введенні (інфузії) р-ну серотоніну адіпіната відзначається підвищення артеріального тиску, збільшення частоти пульсу, гіперемія шкіри обличчя, болі за грудиною - це говорить про те, що була перевищена доза або швидкість введення препарату. У таких випадках необхідно зменшити швидкість введення або припинити введення пре-

парату на 2-3 хвилини. Якщо загальний стан не нормалізується, то необхідно ввести любий антигістамінний препарат (димедрол, супрастин, діазолін, тавегіл і т. д.).

Для контролю ефекту від введення препарату використовують доплерографію. Даний метод є найбільш прийнятним, тому що: по-перше, пульсові хвилі на доплерографічних знімках дуже наочні. По-друге, він дозволяє підтвердити основний діагноз, тобто атеросклеротичні ураження судин і рівень оклюзії. По-третє, апарат видає дані по декількох параметрах, це:

1). Area - площа поперечного перетину судини, тобто досліджують щоразу ту ж саму судину, площа поперечного перетину судини від уведеного препарату не змінюється.

2). Volume - об'ємний кровоток основний показник, що при введенні препарату в середньому збільшувався на 66%.

3). Peak sys peak - показники піка систолічного об'єму кровообігу в області досліджуваної судини. Після введення препарату збільшувався на 50%

Цей метод нешкідливий для загального стану хворого, поліінформативний і дуже простий у застосуванні.

Спосіб ілюструють наступні приклади.

Хворий Олійник С. С. 1934 р. н. (65 років). Іст. хвороби № 3625.

Госпіталізований із скаргами на похолодання і блідість кінцівок. Турбує пережована кульгавість. Біль в ікриніжних м'язах через 50 м.

В анамнезі гіпертонічна хвороба II ст., ИБС: стенокардія напруги ФК II А ст. З приводу захворювання судин н/к лікувався неодноразово. Вважає себе хворим протягом 3-х років. Одержував повний курс судинної терапії, ефект від якої тривав не більше 2-3 місяців.

В відділенні судинної хірурга установлений діагноз:

Облітеруючий атеросклероз судин, нижніх кінцівок. Атеросклеротична оклюзія правої стегнової артерії. Хронічна ішемія II ст.

В відділенні хворий комплексно обстежений:

Ліпідограма:

Заг. холестерин 6,33 ммоль/л; α-холестерин 1,33 ммоль/л; коеф. атерогенності 3,76; тригліцериди 1,55 ммоль/л; ЛПНП - 4,3 ммоль/л; ЛПОНП - 0,7 ммоль/л.

Допплерографія:

Справа: приплив до ЗСА колатерального типу (вище - оклюзія). Дифузний стеноз загальної стегнової артерії до 70%. Поверхнева артерія стегна на всьому протязі не візуалізується (хронічна оклюзія). Оклюзія підколінної артерії. В н/3 гомілки в області проекції задньої і передньої в/гомілкових артерій визначається ослаблений кровотік колатерального типу. ЛПІ (лодижково-плечевий індекс) 0,38 - декомпенсація.

Зліва: приплив до ЗСА з ознаками стенозу. Стеноз загальної стегнової артерії до 60%. Устя глибокої стегнової артерії не візуалізується. Оклюзія поверхневої арт. стегна. Підколінна артерія проходима. У н/3 гомілки в/гомілкова артерія проходима. ЛПІ = 0,5 - субкомпенсація.

Volume	Peak sys лів.
ПВГА = 12 мл/хв.	лів. ПВГА = 6,1 c/s
лів. ЗВГА = 3мл/хв.	лів. ЗВГА = 5,0 c/s

Area

лів. ПВГА - 03 см<sup>2</sup>

лів. ЗВГА - 0,4 см<sup>2</sup>

Реовазографічний індекс (PI):

права стопа - 0,1 лів. стопа - 0,15

пр. гомілка - 0,15 лів. гомілка - 0,65

Полярографія рО2 лів. стопа - 36 мм рт. ст.

рО2 прав. стопа - 28 мм рт.ст.

Серотонін крові: 400,6 нмоль/л.

Хворому проводився повний курс судинної терапії: актовегін, трентал, ксантинола нікотинат, аспірин, гепарин. На тлі судинної терапії вводився серотонін адіпінат 3-и рази через добу. У момент введення серотонін адіпіната хворий відзначив потеплення в н/к, припинилися болі. Побічних явищ не відзначалося. АТ 130/80 мм рт. ст. Ps - 78 уд./хв., ритмічний.

Після закінчення курсу серотонін адіпіната основна судинна терапія продовжувалася 3 тижні (21 день).

Показники доплерографії після інфузії серотонін адіпіната:

Volume	Peak sys лів
лів. ПББА = 46 мл/м	лів. ПББА = 15 c/s
лів. ЗББА = 24мл/м	лів. ЗББА = 13,5 c/s

Area

лів. ПББА = 0,45 см<sup>2</sup>

лів. ЗББА = 0,5см<sup>2</sup>

Полярографія:

рО2 лів. стопа - 48 мм рт. ст.

рО2 прав. стопа - 36 мм рт. ст.

р Реовазографічний індекс:

PI ін. стопа - 0,15 PI лів. стопа - 0,25

PI ін. гомілка - 0,25 PI лів. гомілка - 0,8.

Серотонін крові: 472,9 нмоль/л

При виписці хворий почував себе задовільно.

Хворий Бондаренко Сергій Михайлович 58 років.

Історія хвороби № 884.

Госпіталізований 13/III-2000 м. із скаргами на болі в спокої в нижніх кінцівках, похолодання, парастезії, оніміння пальців н/к. У 1998 р. переніс інсульт. Вважає себе хворим протягом 4-х років. Неодноразово одержував консервативну терапію, ефекту від якої не спостерігав.

В відділенні судинної хірургії на підставі доплерографії, реовазографії, розгорнутої ліпідограми встановлений діагноз:

Облітеруючий атеросклероз судин, н/к. Хронічна ішемія н/к III ст.

В відділенні хворий одержував повний курс судинної терапії: актовегін, трентал, ксантинола нікотинат, аспірин, аскорбінову кислоту. На тлі перерахованої вище терапії вводили серотоніну адіпінат 10 мг протягом 6 днів.

В момент введення серотоніну адіпіната АТ і Ps бут стабільними, побічних явищ до і після введення препарату не відзначалося.

Допплерографія

Справа приплив до ЗСА з ознаками оклюзії сегмента, що лежить вище. Оклюзія ГСА. Критичний стеноз ГСА. Підколінна артерія проходима, стенозована до 40% з колатеральним кровотоком. У н/3 гомілки ПВГА проходима з колатеральним кровотоком. ЗВГА без ознак кровотоку.

Зліва: приплив до ЗСА не змінений. ЗСА і ГСА в усті проходимо. Оклюзія підколінної артерії. У н/3

гомилки ЗВГА без ознак кровотоку. ПВГА проходить з ослабленим кровотоком.

по ПВГА справа Volume

при надходженні - 3 мл/м;

після інфузії серотоніну - 21 мл/м

при випаці - 32 мл/м;

по ПВГА справа Area

при надходженні - 0,3 см<sup>2</sup>;

після інфузії - 0,5 см<sup>2</sup>;

при випаці - 0,5 см<sup>2</sup>;

Реовазографічний індекс:

PI пр. стоїш - 0,1;

PI пр. гомілки - 0,15;

Після інфузії серотоніну

PI пр. стопи - 0,3;

PI пр. гомілки - 0,45;

Полярографія:

PO2 пр. стопи - 18 мм. рт. ст.

Після інфузії - 36 мм. рт. ст.

Вже в момент введення серотоніну адіпіната болі в спокої не турбували, ноги потеплішали, парестезії не відзначалося. Хворий у задовільному стані виписаний із відділення.

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2001 р. Формат 60x84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22

---