

## ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ТРОФІЧНИМИ ВИРАЗКАМИ НИЖНІХ КІНЦІВОК

### ■ Резюме

Представлено результати застосування препарату цилостазол у пацієнтів з трофічними виразками різного генезу. Пацієнти розділені на дві групи, перша з яких отримувала стандартну схему лікування, що включала операційне лікування, активну хірургічну обробку, антибіотикотерапію, антитромботичну терапію, вазодилататори, венотоніки, альфа-ліпоева кислоту, інсулінотерапію, вакуум-асистовану терапію, еластичну компресію, автодермопластику. В другій групі пацієнтів стандартні схеми лікування були доповнені препаратом цилостазол у дозі 100 мг двічі на добу. Проводилось дослідження показників внутрішньосудинної активації тромбоцитів. Оцінювалась динаміка загоєння ран, визначалася відносна швидкість загоєння ран. Не менш важливим критерієм була оцінка якості життя, що контролювалася за допомогою опитувальника для оцінки якості життя "SF - 36 Health Status Survey". При комплексному аналізі результатів дослідження відмічено покращення ефекту лікування пацієнтів з діабетичними та ішемічними трофічними виразками, які отримували препарат цилостазол у дозі 100 мг двічі на добу. Менш виражений позитивний ефект відмічено у пацієнтів з трофічними виразками змішаної етіології та домінуючою венозною патологією. Результати дослідження вказують на доцільність застосування препарату цилостазол у схемах лікування пацієнтів з трофічними виразками нижніх кінцівок.

■ **Ключові слова:** трофічні виразки, ішемічні, діабетичні, венозні, цилостазол.

**Вступ.** Незважаючи на появу хірургічних, медикаментозних інновацій лікування хронічних ран є тривалим та часто безуспішним. Поширеність виразок ніг серед населення становить 0,1-1,5 %, у 24 % хворих тривалість їх наявності сягає більше року. Внаслідок цього 45 % хворих страждають від обмеженої мобільності, а багато пацієнтів пересувається лише в межах дому [1,2,3].

Наслідком тривалої наявності рани може бути її хронізація. Локалізацією хронічної рани може бути будь-яка анатомічна ділянка тіла, найбільш поширені хронічні рани нижніх кінцівок. Венозна патологія спричиняє утворення хронічних ран у 70 % випадків, також поширеними етіологічними чинниками є артеріальна недостатність та цукровий діабет, інші патології значно рідше стають етіологічним фактором. В Україні за даними Центру медичної статистики МОЗ України на початок 2011 року зареєстровано 1813000 пацієнтів з цукровим діабетом. Проте кількість людей з не діагностованою патологією реально перевищує цей показник у 3-4 рази. Відповідно до світової статистики, кожні 13-15 років кількість людей з цукровим діабетом подвоюється. Хронічна артеріальна недостатність нижніх кінцівок зафіксована у 2-3 % населення, серед яких на частку облітеруючого атеросклерозу артерій припадає 80-90 %. Щорічно це захворювання стає причиною ампутації кінцівок у 35 тис. пацієнтів. Венозною недостатністю ніг страждає не менше 17 % населення України [4,5,6,1,3].

Лікування хронічних ран є тривалим та вимагає значних фінансових затрат, у США на лікування таких пацієнтів щорічно витрачається близько 25 мільярдів доларів [7,8]. У країнах Європи затрати на лікування пацієнтів із хронічними ранами становлять 2-4 % від загального бюджету систем охорони здоров'я, а на лікування одного хворого із виразкою гомілки - 6,5 тис. євро, виразкою стопи - 10 тис. євро за рік. У профільних клініках протягом 6 місяців вдається досягнути загоєння у 70 % пацієнтів з хронічними виразками, в загальних стаціонарах - у 45 % хворих, протягом 12 місяців у 69 % пацієнтів виникає рецидив [6,3]. Щорічно витрати на лікування хронічних ран зростають, що зумовлено збільшенням тривалості життя, кількості пацієнтів з ожирінням, цукровим діабетом, адинамічним способом життя [9,10].

Сума коштів, що витрачаються на лікування хронічних ран, втрата працездатності, погіршення якості життя пацієнтів та сімей, які доглядають за ними, роблять проблему пошуку альтернативних шляхів покращення результатів лікування актуальною для суспільства.

**Мета роботи.** Покращення результатів лікування пацієнтів із хронічними ранами, скорочення його термінів, зниження інвалідизації населення, покращення якості життя хворих, в яких тривалий час наявні рани.

**Матеріали і методи.** Дослідження проводилось на кафедрі хірургії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, на базі Львівської обласної клінічної лікарні, хірургічного відділення №1 та відділення хірургії судин.

Проаналізовано результати лікування пацієнтів із хронічними виразками ніг різної етіології (діабетичні, ішемічні, венозні). Якщо після чотирьох тижнів лікування рани не відмічається позитивної динаміки або зрушення мінімально виражені, її можна вважати хронічною (chronic, nonhealing) [11]. Відповідно критеріями включення у дослідження були тривалість наявності рани більше 4 тижнів, відсутність позитивної динаміки від лікування, розмір рани не менше 25 см<sup>2</sup>. Хворих було розділено на 2 групи: I група (48) - пацієнти, які отримували стандартну схему лікування (контрольна група), II група (53), хворі, які отримували стандартну схему, доповнену вживанням цилостазолу (100 мг 2 р./добу). Також пацієнтів розділено на підгрупи, згідно етіологічного чинника, що призвів до появи рани: I група - діабетичні - 17, ішемічні - 16, венозні - 15; II група - діабетичні - 19, ішемічні - 16, венозні - 18. Стандартна схема лікування відрізнялася, залежно від домінуючого етіологічного чинника: операційне лікування, активна хірургічна обробка, антибіотикотерапія, антитромботична терапія,

вазодилататори, венотоніки, альфа-ліпоева кислота, інсулінотерапія, вакуум-асистована терапія, еластична компресія, аутодермопластика.

Швидкість загоєння раневого дефекту розраховували за формулою [12]:

$\Delta S = ((S-S_i) / S \times t) \times 100 \%$ , де  $\Delta S$  - відносна швидкість загоєння рани (%),  $S$  - площа рани при першому вимірюванні,  $S_i$  - площа рани при другому вимірюванні,  $t$  - кількість днів між вимірюваннями. Перше вимірювання проводилось через 5-10 днів після початку лікування, після виконання некретомій, при яких рана може збільшуватися в розмірі (середній розмір виразок  $\times 120 \text{ см}^2$  (26-680  $\text{см}^2$ )). Повторне вимірювання проводилось через 14 днів після першого. Терміни від початку лікування до повного загоєння ран не враховувались як об'єктивний показник, оскільки виконувалась аутодермопластика і терміни залежали від розмірів ран та розщепленості шкірного лоскута.

Також оцінювалась якість життя пацієнтів із застосуванням опитувальника для оцінки якості життя "SF - 36 Health Status Survey" та її зміни в процесі лікування.

Критеріями виключення були: онкопатологія, важка супутня патологія, ураження кістково-суглобового апарату.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням t-критерію Стьюдента. Відмінності середніх значень вважали значущими з рівнем ймовірності не менше 95 % ( $p < 0,05$ ).

**Результати та обговорення.** Важливою ланкою в лікуванні пацієнтів із виразками ніг є антитромботичні препарати та вазодилататори. Препаратами, які широко застосовуються в Україні, є ацетилсаліцилова кислота та клопідогрель. При дослідженні ефективності їх дії у пацієнтів було виявлено високий рівень резистентності (ацетилсаліцилова кислота - 5-48 %, клопідогрель - 15-56 %), що актуалізує проблему пошуку альтернативних антитромботичних препаратів [13,14,15]. Одним з препаратів, що також володіє антитромботичними властивостями є цилостазол, препарат окрім того є вазодилататором та використовується при лікуванні хронічної ішемії ніг, переміжної кульгавості. Серед доведених та можливих ефектів цилостазолу: покращення максимальної дистанції ходьби при переміжній кульгавості, покращення толерантності до глюкози і чутливості до інсуліну, попередження утворення трофічних виразок у хворих з ЦД II типу, зниження прогресування потовщення інтими-медії судин [16]. Доцільність застосування препарату цилостазол для лікування хворих з хронічними виразками нижніх кінцівок потребує подальшого вивчення та підтвердження.

Одним з критеріїв оцінки ефективності цилостазолу було застосування опитувальника для оцінки якості життя "SF - 36 Health Status Survey" до та в процесі лікування. Результати, отримані в процесі дослідження, представлені у таблицях 1-3.

При порівняльному аналізі отриманих результатів у групах зі стандартною схемою лікування (контрольна група) та доповненою вживанням цилостазолу найбільш відчутну різницю відмічено у пацієнтів із ішемічними виразками, насамперед за рахунок зменшення інтенсивності болю, покращення фізичної активності та психо-емоційного стану (табл. 1.).

*Таблиця 1. Оцінка якості життя пацієнтів із ішемічними виразками із застосуванням опитувальника "SF - 36 Health Status Survey" (у балах)*

Якість життя: SF-36	До лікування	Контрольна група	+ цилостазол
Фізична активність	23±5,0	42±4,1*	59±7,2* <sup>Δ</sup>
Роль фізичних проблем	12±6,2	21±4,2*	44±5,8* <sup>Δ</sup>
Біль	22±6,8	43±5,1*	70±4,2* <sup>Δ</sup>
Загальне здоров'я	19±4,2	36±4,3*	43±3,9*
Життєздатність	17±4,2	43±6,4*	53±6,1*
Соціальна активність	25±5,5	49±6,0*	63±5,7* <sup>Δ</sup>
Роль емоційних проблем	13±5,7	31±5,4*	54±8,1* <sup>Δ</sup>
Психічне здоров'я	22±5,6	38±5,6*	51±4,9* <sup>Δ</sup>

*Примітка: \* - вірогідність відносно вихідного рівня ( $p < 0,05$ );  $\Delta$  - вірогідність відносно контрольної групи ( $p < 0,05$ ).*

Суттєві відмінності спостерігались також у хворих з діабетичними виразками, що проявлялось, головним чином, зменшенням ролі фізичних проблем, покращенням життєздатності та психо-емоційного стану при меншому ступеню прояву цих відмінностей між групами (табл. 2.).

Між групами пацієнтів із венозними виразками виявлено незначну різницю, що при цьому не мала вірогідного характеру (табл. 3.). В основному такі відмінності зафіксовані у пацієнтів із виразками змішаної етіології, в яких домінуючим етіологічним чинником була венозна недостатність.

Додатково проводилося визначення показників внутрішньосудинної активації тромбоцитів. Контрольні аналізи крові виконувались перед початком прийому цилостазолу, після 7 та 14 днів лікування препаратом.

Перед початком лікування у 6 пацієнтів зафіксовано вірогідне підвищення показників активних форм тромбоцитів та тромбоцитів, залучених в агрегати (що у відсотковому виразі становили 24 % та 12,5 % відповідно). Після доповнення терапії цилостазолом показники вірогідно зменшились, після 14 днів вживання цилостазолу параметри були в межах норми (табл. 4.). При порівняльному аналізі результатів лікування у групах із застосуванням загально прийнятих антитромботичних препаратів (АТП) та групою, в якій лікування доповнено вживанням цилостазолу, найбільш вірогідні відмінності відмічено зафіксовано стосовно параметрів загальної суми активних форм тромбоцитів, кількості тромбоцитів, залучених в агрегати, кількості середніх та великих агрегатів. Отримані результати свідчать про можливість застосування даного препарату, особливо у пацієнтів з резистентністю до традиційних антитромботичних засобів.

Таблиця 2. Оцінка якості життя пацієнтів із діабетичними виразками із застосуванням опитувальника "SF - 36 Health Status Survey" (у балах)

Якість життя: SF-36	До лікування	Контрольна група	+ цилостазол
Фізична активність	27±5,1	55±7,1*	59±6,1*
Роль фізичних проблем	16±4,6	32±4,9*	45±4,2* <sup>Δ</sup>
Біль	45±4,8	62±5,4*	69±6,2*
Загальне здоров'я	32±5,1	45±4,9*	51±7,2*
Життєздатність	19±6,2	31±4,3*	41±4,4* <sup>Δ</sup>
Соціальна активність	12,5±5,8	39±5,4*	43±6,1*
Роль емоційних проблем	12±4,5	40±4,9*	53±5,5* <sup>Δ</sup>
Психічне здоров'я	23±4,3	42±5,1*	53±4,9* <sup>Δ</sup>

Примітка: \* - вірогідність відносно вихідного рівня ( $p < 0,05$ );

Δ - вірогідність відносно контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3. Оцінка якості життя пацієнтів із венозними виразками із застосуванням опитувальника "SF - 36 Health Status Survey" (у балах)

Якість життя: SF-36	До лікування	Контрольна група	+ цилостазол
Фізична активність	52±4,3	73±5,5*	80±6,1*
Роль фізичних проблем	33±3,2	65±5,7*	66±7,6*
Біль	41±5,1	70±5,9*	69±5,2*
Загальне здоров'я	35±6,7	52±3,8*	57±6,4*
Життєздатність	45±5,2	56±8,1*	69±7,1*
Соціальна активність	55,5±4,8	62±4,9*	70±5,9*
Роль емоційних проблем	52±4,6	66±4,8*	64±5,1*
Психічне здоров'я	42±5,2	64±5,2*	63±6,3*

Примітка: \* - вірогідність відносно вихідного рівня ( $p < 0,05$ );

Δ - вірогідність відносно контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4. Показники внутрішньосудинної активації тромбоцитів пацієнтів після 14 днів лікування

Показники	Межі коливань	АТП	+ Цилостазол	
Сума активних форм тромбоцитів, %	7,9-17,7	14,0±1,2*	10,9±1,1* <sup>Δ</sup>	
Кількість тромбоцитів, залучених в агрегати, %	6,1-7,4	7,1±0,2*	6,2±0,01* <sup>Δ</sup>	
Кількість малих агрегатів (2-3 тромбоцити)	На 100 вільних тромбоцитів	2,81-3,51	3,01±0,12	2,7±0,08
Кількість середніх та великих агрегатів (4 та більше тромбоцитів)		0,03-0,23	0,14±0,04	0,07±0,02 <sup>Δ</sup>

Примітка: \* - вірогідність відносно вихідного рівня ( $p < 0,05$ );

Δ - вірогідність відносно контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

На основі розрахунку швидкості загоєння раневого дефекту встановлено, що відносна швидкість загоєння ран у різних підгрупах становить:

1. Ішемічні виразки: контрольна група - (0,25±0,022) % /добу, + цилостазол - (0,36±0,025) % /добу.
2. Діабетичні виразки: контрольна група - (0,25±0,021) % /добу, + цилостазол - (0,32±0,024) % /добу.
3. Венозні виразки: контрольна група - (0,90±0,031) % /добу, + цилостазол - (0,93±0,043) % /добу.

У пацієнтів з ішемічними та діабетичними виразками, що жували цилостазол, відмічено вірогідне зростання швидкості загоєння ран ( $p < 0,05$ ). Між групами хворих із венозними виразками суттєвої різниці при підрахунку швидкості загоєння ран не виявлено.

## Висновки.

1. Цилостазол позитивно впливає на швидкість загоєння ран та якість життя пацієнтів із ішемічними та діабетичними виразками.
2. Цилостазол впливає на агрегацію тромбоцитів, можливе ефективне доповнення препаратом антитромботичної терапії пацієнтів, особливо у хворих, резистентних до дії традиційних антитромботичних препаратів.
3. Доцільним є застосування цилостазолу при комплексному лікуванні пацієнтів із ішемічними та діабетичними виразками, оскільки доповнення схеми препаратом може покращити результати лікування.
4. При застосуванні цилостазолу для лікування пацієнтів із венозними виразками не відмічено суттєвого збільшення швидкості загоєння ран та покращення якості життя. Виявлено незначне покращення результатів лікування пацієнтів із виразками змішаної етіології, у яких домінуючим фактором є венозна недостатність. При цьому результати не мали вірогідного характеру, тому доцільність використання цилостазолу у хворих з трофічними виразками зумовлених венозною недостатністю потребує подальшого дослідження

## Література

1. Gottrup F. The challenge of using randomized trials in wound healing / F. Gottrup, J. Apelqvist // British Journal of Surgery. - 2010. - Vol.97, №3. - P. 303-304.
2. Gottrup F. Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds. Recommendations to improve the quality of evidence in wound management, journal of woundcare, EWMA Patient Outcome Group Document/ F. Gottrup, J. Apelqvist, P. Price // J. Wound Care. -2010 - Vol.19, №6. - P. 237-268.
3. Flanagan M. Wound Healing and Skin Integrity: Principles and Practice/ M. Flanagan // Wiley. - 2013. - P. 1-312 p.
4. Santilli J. D. Chronic Critical Limb Ischemia: Diagnosis, Treatment and Prognosis / J. D. Santilli, M. Steven, M. Santilli // Am. Fam. Physician. -1999. - Vol. 1, №7. - P. 1899-1908.
5. Sibbald R. G. Increased bacterial burden and infection: NERDS and STONES / R. G. Sibbald, K. Woo, E. Ayello // Wounds (UK). - 2007. - Vol.3, №2. - P. 25-46.
6. EWMA Document: Antimicrobials and Non-healing Wounds-Evidence, Controversies and Suggestions / F. Gottrup, J. Apelqvist, T. Bjansholt [et al.] // J. Wound Care. - 2013.- Vol.22, №5. - P.1-92.
7. Broughton G. Wound healing: an overview / G. Broughton, J.E. Janis, C.E. Attinger // Plast. Reconstr. Surg. - 2006. - Vol.117, №7. S.1-

**Cilostazol**

**Лікування симптомів захворювань периферичних артерій**

Лікування переміжної кульгавості

Профілактика рестенозів при стентуванні

Профілактика рецидивів перенесеного інсульту

**Плестазол** 100 мг  
Cilostazol  
Застосовується при захворюваннях периферичних артерій

**Плестазол** 100 мг  
Cilostazol  
Застосовується при захворюваннях периферичних артерій

**Плестазол** 50 мг  
Cilostazol  
Застосовується при захворюваннях периферичних артерій, профілактики рецидиву перенесеного інсульту  
60 таблеток

№ UA/13437/01/01 № UA/13438/01/01 від 23.01.14

КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД  
Листів без контролює  
www.vitamin.com.ua

8. Sarabahi S. Recent advances in topical wound care/ S. Sarabahi // Indian. J. Plast. Surg. - 2012. - Vol.45, №2. - P. 379-387.
9. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis / T. Bjarnsholt, K. Kirketerp-Muller, P. Jensen [et al.] // Wound Repair. and Regeneration. - 2008. - Vol.16, №1. - P. 2-10.
10. Evidence-based decisions for local and systemic wound care / F. E. Brolmann, D. T. Ubbink, E. A. Nelson [et al.] // The British Journal of Surgery. - 2012. - Vol.99, №9. - P. 1172-1183.
11. Marcia Spear Acute or Chronic? What's the Difference? / Marcia Spear // Plastic Surgical Nursing. - 2013. - Vol.33, №2. - P. 98 - 100.
12. Свиридов М.В. Інноваційні підходи до загоєння обширних ранових дефектів стоп у хірургії пізніх ускладнень у хворих із синдромом діабетичної стопи /М.В. Свиридов // Клін. ендокринолог. та ендокрин. хірургія. - 2008. - №4(25). - С. 10-14
13. Ferguson A.D. Aspirin and clopidogrel response variability:review of the published literature / A.D. Ferguson, H. Dokainish, N.Lakkis // Tex Heart Inst. J. - 2008. - Vol.35, №3. - P. 313-320.
14. Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents / A.M. Gori, R. Marcucci, A. Migliorini A. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - Vol.52, №9. - P. 734-739.
15. Сулимов В.А. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам (аспирину, клопидогрелу) у пациентов, подвергающихся elective стентированию коронарных артерий / В.А. Сулимов, Е.В. Мороз // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2012. -Т.8, №1. - С. 23-30.
16. Cilostazol ameliorates systemic insulin resistance in diabetic db/db mice by suppressing chronic inflammation in adipose tissue via modulation of both adipocyte and macrophage functions / T. Wada, Y. Onogi, Y. Kimura [et al.] // Eur. J. Pharmacol. - 2013. - Vol. 707, № 3. 120-9.