



(19) KG (11) 2129 (13) C1
(51) A61K 31/00 (2018.01)
A61K 31/704 (2018.01)

ГОСУДАРСТВЕННАЯ СЛУЖБА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ И
ИННОВАЦИЙ ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики под ответ-
ственность заявителя**

(21) 20180062.1

(22) 10.07.2018

(46) 29.03.2019, Бюл. № 3

(71) Кыргызско - Российский Славянский университет (KG)

(72) Суранова Г. Ж.; Намазбеков М. Н.; Тухватшин Р. Р. (KG)

(73) Кыргызско - Российский Славянский университет (KG)

(56) Новосельцев О. С. Применение мидокалма в комплексной консервативной терапии больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей пожилого и старческого возраста. Автореф. дис. к.м.н. - М., 2001. - 172 с.

**(54) Способ лечения облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей с соче-
танной эссенциальной артериальной гипертензией**

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к сосудистой хирургии, ангиологии и кардио-
логии, и может быть использовано для лечения больных с облитерирующим атеросклерозом арте-
рий нижних конечностей (ОАСНК) с сочетанной артериальной гипертензией (АГ).

Задачей изобретения является разработка способа лечения облитерирующего атеросклероза
сосудов нижних конечностей с сочетанной эссенциальной артериальной гипертензией,
обеспечивающего повышение эффективности лечения.

Поставленная задача решается в способе лечения облитерирующего атеросклероза сосудов
нижних конечностей с сочетанной эссенциальной артериальной гипертензией на основании
комплексной консервативной терапии, включающей антиагреганты, сосудорасширяющие
препараты, нестероидные противовоспалительные средства, гипотензивные препараты, где
дополнительно внутривенно капельно вводят в течение 10 дней мускомед в дозе 4 мг (2 мл) на
100 мл изотонического раствора натрия хлорида один раз в сутки, в сочетании с пероральным
приемом розувастатина 20 мг в сутки, с дальнейшим применением росустар 10 мг в течение 3
месяцев.

1 н. п. ф., 1 пр.

Изобретение относится к медицине, а именно к сосудистой хирургии, ангиологии и кардио-
логии, и может быть использовано для лечения больных с облитерирующим атеросклерозом арте-
рий нижних конечностей (ОАСНК) с сочетанной артериальной гипертензией (АГ).

Распространённость хронической ишемии нижних конечностей и артериальной гипертензи-
ей значительно влияют на качество жизни пациентов, а также являются предвестниками ряда се-
рьезных осложнений.

Наличие у лиц с ОАСНК нескольких сосудистых заболеваний создает возможность разви-
тия синдрома «обкрадывания» в системе мозгового, коронарного и висцерального кровообра-
щения. Это связано с тяжелыми, непредсказуемыми последствиями и усугубляет значение правиль-
ного выбора терапии.

По мнению большинства сосудистых хирургов, до 75 % больным с хронической артериаль-
ной недостаточностью показана только консервативная терапия, оперативное лечение проводится
лишь у 25 % больных (Новосельцев О. С. Применение мидокалма в комплексной консервативной
терапии больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей пожилого и
старческого возраста. Автореф. дис. к.м.н. - М., 2001. - 172 с.). Кроме того, хирургическое

вмешательство, даже хорошо выполненное, по сути является паллиативным, т. к. оно не устраняет факторы риска атеросклероза и не предотвращает рецидивы стенозов и окклюзий. Оперативные вмешательства не останавливают основного процесса, и в течение первых двух лет примерно у 25 % больных наступает повторная окклюзия, а через 5-8 лет трансплантаты функционируют только у 10 % больных, от 15,5 до 68 % больных возникает необходимость выполнять ампутации. К тому же оперативное лечение, является элементом комплексной терапии, так как без последующего консервативного лечения оно дает только временный эффект.

Общность этиологии и патогенеза определяет высокую частоту сочетанного поражения стенозирующим, атеросклеротическим процессом артерий всех сосудистых регионов (коронарного, церебрального и артерий нижних конечностей (Миролюбов Б. М., Замалеев З. А. Аутовенозное глубокобедренное подколенное шунтирование // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - № 1. - 2000. - С. 43-45).

На современном этапе большинством авторов подчеркивается положение о том, что одной из главных задач современной медицины является поиск способов и средств задержки развития и стимуляции регрессии атеросклероза (Макаров И. В., Клинико-экспериментальное обоснование применения гравитационной терапии в комплексном лечении больных с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Автореферат дисс. на соиск. уч. степ. д.м.н. - Самара., 2004).

Известно, что при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и при артериальной гипертензии нарушаются основные механизмы регуляции сосудистого тонуса, обусловленные сложными атеросклеротическими процессами, которые приводят к патологическому распределению липидных отложений и перерождению сосудов за счет пролиферации миоцитов сосудистой стенки, индуцируемыми факторами клеточного роста тромбоцитов, активированных моноклеаров, а также самих гладкомышечных клеток.

Стоит отметить, что центральным звеном патогенеза артериальной гипертензии является изменение тонуса гладких мышц артериол большого круга кровообращения в результате атеросклеротических и центральных механизмов регуляции сосудистого тонуса. Меняются и механические свойства сосудистой стенки: уменьшается растяжимость сосудов мышечного типа, возрастает их упругость.

В то же время, при облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей расстройство периферического артериального кровообращения из-за гипоксии и метаболического ацидоза проявляется спастическим состоянием скелетных мышц, усугубляющийся физической нагрузкой, при котором еще больше сдавливаются и без того суженные сосуды, формируется так называемый «порочный круг».

Описан еще один механизм транкапиллярного обмена, при котором происходит спазм скелетной мускулатуры: увеличение периферического сопротивления в стенках артериол (как результат патологического их сужения) приводит к повышению внутрисосудистого сопротивления в истинных капиллярах и уменьшению артериовенозной разницы давлений на протяжении всего микроциркуляторного русла, что обуславливает превращение нормально функционирующих капилляров в нефункционирующие. Дальнейшее понижение внутрикапиллярного давления способствует их закрытию с последующим фиброзным перерождением. В случае его необратимости движения крови происходит по артериоло-венулярным и артерио-венозным шунтам (Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы общей патологии - СПб.: ЭЛБИ, 1999. - С. 197-226). Уменьшение числа функционирующих капилляров в дальнейшем ведет к уменьшению перфузии кислорода с последующим развитием ацидоза скелетной мускулатуры, обусловленного нарушением метаболизма в миоцитах с дальнейшим скоплением недоокисленных продуктов обмена в межклеточном пространстве. Нарушение метаболизма клеточных структур и их функциональной целостности ведет к выбросу вазоактивных веществ, воздействующих на прекапиллярный сфинктер, что, в свою очередь, еще больше ухудшает реологические свойства крови (патент RU 2372008 С2, кл. А61К 31/505, А61К 31/7042, А61Р 9/10, 2008).

Длительное, хроническое уменьшение растяжимости гладкой и скелетной мускулатуры приводят к нарушению механизмов регуляции сосудистого и мышечного тонуса, создаются очаги застойного возбуждения в ЦНС, где формируется патологическая доминанта. Вовлечение в этот процесс сосудодвигательного центра продолговатого мозга и центра регуляции тонуса скелетной мускулатуры среднего мозга приводят к истощению центральных механизмов и впоследствии неадекватным реакциям на периферические неврогенные или гуморальные раздражители.

Таким образом, все вышеизложенное позволяет прийти к выводу, что атеросклероз и формирующийся ангио- и мышечный спазм являются одним из основоопределяющих компонентов патогенеза ишемии тканей, что обуславливает актуальность предлагаемого способа лечения больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОАСНК) с сочетанной артериальной гипертензией (АГ).

При изучении патентной литературы выявлены следующие способы диагностики и лечения облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей.

Известен способ лечения больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (патент RU № 2523412, С1, кл. А61К 31/047, 31/194, 31/245, 31/455, 31/525, А61Р 9/14, 2014), включающий введение препарата Цитофлавин, при этом смесь лекарственных веществ, состоящую из цитофлавина 5,0 мл и новокаина 0,5 % - 5,0 мл, вводят лимфотропно путем интерстициальной инъекции в передне-латеральную или задне-латеральную поверхность верхнего или среднего сегментов голени после предварительной местной анестезии области инъекции новокаином 0,5 % - 5,0 мл.

Недостатком данного способа является то, что входящие в состав цитофлавина вещества быстро метаболизируются в организме и имеют период полураспада около 2 часов, что дает кратковременный эффект и не обеспечивает поддержание постоянной концентрации препарата в крови. В то же время для выполнения способа требуется специализированный хирург, в связи с необходимостью проведения пункции лимфатических узлов.

Известен способ лечения облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей (патент RU № 2190404, С1, кл. А61К 31/412, А61Р 9/10, 2002), включающий применение антиагрегантов, вазодилататоров, при этом дополнительно в течение 10 дней вводят 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат в дозе 400 мг в сутки: внутривенно 2 раза в сутки в 200 мл 0,9 % натрия хлорида.

Недостатки способа обусловлены отсутствием приемов, направленных непосредственно на патогенетические механизмы снятия блокировки мышечного и сосудистого спазма патологической доминанты в ЦНС и коррекции нарушения липидного обмена при мультифокальном атеросклеротическом поражении различных сосудистых бассейнов.

Наиболее близким к заявленному изобретению является способ, разработанный автором О. С. Новосельцевым (Новосельцев О. С. Применение мидокалма в комплексной консервативной терапии больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей пожилого и старческого возраста. Автореф. дис. к.м.н. - М., 2001. - 172 с.), включающий введение препарата мидокалм в дозе 350-400 мг в сутки внутривенно на 200 мл 0,9 % натрия хлорида.

Недостатком этого способа, на наш взгляд, является вероятность возникновения различных видов аритмий у лиц со слабостью синусового узла и при наличии блокады сердца (атриовентрикулярная, внутрижелудочковая, синусно-предсердная) при его внутривенном или внутриартериальном введении, в связи с наличием в составе мидокалма 2,5 мг лидокаина в 1 мл раствора.

Задачей изобретения является разработка способа лечения облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей с сочетанной эссенциальной артериальной гипертензией, обеспечивающего повышение эффективности лечения, заключающейся в уменьшении проявления мышечного и сосудистого спазма, способствующей уменьшению периферического сопротивления кровотоку, улучшению трофики тканей, стимулированию развития коллатерального кровотока за счет расширения «относительно» здоровых артериальных ветвей, усилению кожной микроциркуляции и устранению эндотелиальной дисфункции.

Поставленная задача решается в способе лечения облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей с сочетанной эссенциальной артериальной гипертензией на основании комплексной консервативной терапии, включающей антиагреганты, сосудорасширяющие препараты, нестероидные противовоспалительные средства, гипотензивные препараты, где дополнительно внутривенно капельно вводят в течение 10 дней мускомед в дозе 4 мг (2 мл) на 100 мл изотонического раствора натрия хлорида один раз в сутки, в сочетании с пероральным приемом розувастатина 20 мг в сутки, с дальнейшим применением росустар 10 мг в течение 3 месяцев.

Сущность изобретения состоит в том, что впервые больным с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОАСНК) с сочетанной артериальной гипертензией (АГ) в течение 10 дней в дополнение к общепринятой комплексной терапии антиагрегантами, вазодилататорами, реолитиками вводят комбинацию из препаратов мускомед (тиокопхикозид) в

дозе 4 мг (2 мл) на 100 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно и росустар (розувастатин) в суточной дозе 20 мг, а затем в дозе 10 мг в течение 3 месяцев.

Способ осуществляют следующим образом. Предварительно, перед началом исследования, проводят тщательный сбор жалоб (сила болевого приступа, расстояние которое способен пройти больной до появления болевого приступа в области икроножных мышц, головные боли), анамнеза, объективное исследование, оценивается клинический статус (макро - и микрогемодинамика сосудистого русла нижних конечностей, состояние центральной и периферической гемодинамики) назначаются лабораторно-инструментальные методы исследования (анализы крови, мочи, липидный обмен, свертывающая система крови (ССК), ЭКГ, ЭХОКГ, доплер сосудов конечностей и др.), т. е. проводится точная топическая диагностика характера и уровня поражения сосуда и определяется степень и риск артериальной гипертензии. На основании вышеперечисленного выставляется диагноз облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей по классификации Фонтейне-Покровского и АГ, согласно рекомендации по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC).

Технический результат. При данном способе наблюдается выраженный терапевтический эффект, т. к. воздействие осуществляется на этиотропные и патогенетические звенья атеросклеротического процесса, которые лежат в основе ОАСНК и АГ. Основным критерий эффективности выражается в виде выраженного локального и генерализованного спазмолитизиса и снижения ангиоспазма, что проявилось в виде снижения степени ишемии и тенденции к снижению системного давления, нормализации липопротеидных показателей крови и улучшения клинического статуса. Способ может быть использован как для лечения, так и для профилактики прогрессирования заболеваний.

Пример 1. Больной Н., 62 года, находился на амбулаторном лечении с диагнозом: Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. Окклюзия задней большеберцовой артерии с обеих сторон. Хроническая ишемия II b ст. Гипертоническая болезнь III степени, очень высокого риска.

Жалобы при поступлении: на боли, перемежающуюся хромоту через 200 метров ходьбы, судороги в икроножных мышцах, зябкость, ощущение покалывания, головные боли, головокружение, повышение АД до 180/100 мм рт.ст.

Из анамнеза болезни: больным себя считает в течение длительного времени, когда впервые стал отмечать зябкость в нижних конечностях и парестезии в виде покалывания в пальцах стопы, ощущение ползания мурашек. По истечении времени присоединились боли в нижних конечностях, перемежающаяся хромота при прохождении через 200 метров. По поводу вышеописанных жалоб ранее к врачам не обращался и не лечился. АД повышается в течение длительного времени, принимает эпизодически препараты (эналаприл 20 мг/с и каптоприл 25 мг при повышении АД).

Объективно: общее состояние относительно удовлетворительное. В сознании. Кожные покровы обычной окраски. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердце: границы сердца расширены влево, верхушечный толчок в VI межреберье. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС - 78 уд в мин., АД - 170/100 мм рт.ст.

Локальный статус: обе нижние конечности бледноваты, волосистой покров в области голени и стоп отсутствует, отмечается кератоз подошвенной поверхности стоп. «Игра капилляров» вялая с обеих сторон, наполняемость подкожных вен слабая, отмечается деформация и утолщение ногтевых пластинок. Стопы на ощупь прохладные, особенно слева. Пульсация на бедренных, подколенных артериях определяется с обеих сторон, на передних большеберцовых артериях определяется, слева - ослаблена. На задних большеберцовых артериях отсутствует с обеих сторон.

В общем анализе крови при поступлении отличалась снижением Hb до 118 г/л, нормальным уровнем лейкоцитов $5,2 \cdot 10^9$ /л, ускорение СОЭ до 27 мм/ч.

Содержание глюкозы в крови составило 6,8 ммоль/л. Содержание общего холестерина составило 6,02 ммоль/л, ХС ЛПНП - 4,3 ммоль/л, ЛПВП - 0,9 ммоль/л, триглицеридов - 1,8 ммоль/л. ССК: фибриноген - 2664 г/л, фибриноген Б-отрицательный.

ЭКГ: ритм синусовый, правильный, ЧСС - 55 уд в мин., отклонения электрической оси сердца влево. Гипертрофия левого желудочка с нарушениями процессов реполяризации переднеперегородочной области левого желудочка.

Больному был назначен курс комплексной консервативной терапии (тромбоасс, пентоксифиллин, диклофенак, периндоприл, индапамид) с использованием мускомед в суточной

дозе 4 мг в 100 мл физиологического раствора в сочетании с росустар в дозе 20 мг, в течение 10 дней.

К моменту завершения курса терапии улучшились клинические показатели: субъективно больной отмечал уменьшение болей и парестезий в нижних конечностях, улучшились показатели в пробах Гольфлама, Опеля и Самуэляса. АД снизилось до 130/90 мм.рт.ст. При УЗДГ отмечено увеличение объемной скорости кровотока на задней большеберцовой артериях слева на 52 % и справа на 61 % от исходных значений, соответственно. При исследовании биохимических показателей отмечено снижение уровня общего холестерина до 4,32 ммоль/л (на 28,2 % от исхода), повышение уровня ХС ЛПВП до 1,02 ммоль/л, содержание ЛПНП имело значительную тенденцию к снижению на 32,5 % и составило - 2,9 ммоль/л, концентрация триглицеридов уменьшилась до 1,6 ммоль/л. Таким образом, включение в комплексную терапию «мускомед» и «росустар» в дополнении к комплексной терапии позволило добиться существенной положительной динамики клинических и биохимических показателей у данного пациента. Комбинация данной группы препаратов корригировала нарушения липидного обмена крови, оказывала антиатерогенное действие, действовала положительно на показатели системной (в виде снижения АД) и локальной гемодинамики (в виде увеличения объемной скорости кровотока на задних большеберцовых артериях), приводили к повышению толерантности к физической нагрузке. Больной находится под дальнейшим наблюдением у хирурга и кардиолога по месту жительства. Результат лечения оценен как удовлетворительный.

Пример 2. Пациент Т., 46 лет. Находится на амбулаторном лечении с диагнозом: Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. Оклюзия бедренно-подколенного сегмента справа. Хроническая ишемия II b степени справа. Гипертоническая болезнь II степени, очень высокого риска.

Предъявляемые жалобы: на боли ноющего характера в области икроножной мышцы справа, онемение, похолодание, зябкость и парестезии пальцев стопы, перемежающаяся хромота через 50 метров и повышение АД.

Из анамнеза: болеет в течение последних 10 лет. Неоднократно лечился в отделении сосудистой хирургии НЦ МЗКР. Постоянно находится под наблюдением хирурга по месту жительства. В последнее время отмечает повышение АД, максимальные цифры 150-160/90 мм рт.ст. Постоянно принимает тромбоасс 100 мг/с.

Объективно: общее состояние относительно удовлетворительное. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердце: тоны ясные, ритм правильный. ЧСС - 73 уд. в мин. АД - 160/90 мм рт.ст.

Локальный статус: кожа дистального отдела нижних конечностей справа бледноватого цвета, отека нет, ногти сухие, тусклые, ломкие. Подкожные вены заполняются умеренно, движения и чувствительность сохранены. Пульсация на подколенной артерии и артерии стопы справа не определяются, шумов нет.

Инструментально-лабораторные исследования: ОАК: Нб - 154 г/л, эритроциты 5,1, ЦП - 0,9, лейкоциты - 7,9, э-1, п-2, с-76, л-19, м-2, СОЭ - 13 мм/ч. ССК: фибриноген - 3108, фибриноген Б-отрицательный, тромботест-IV.

Содержание глюкозы в крови составило 5,2 ммоль/л. Содержание общего холестерина составило 5,4 ммоль/л, ХС ЛПНП - 4,1 ммоль/л, ХС ЛПВП - 0,9 ммоль/л, триглицеридов - 1,9 ммоль/л.

ЭКГ: ритм синусовый, правильный, ЧСС 60 ударов в минуту. Нормальное положение ЭОС.

После проведения инфузионной комплексной сосудистой терапии (актовегин, тромбоасс, амлодипин, лозартан) с использованием мускомед 4 мг на 100,0 физиологического раствора в сочетании с росустар в дозе 20 мг в течение 10 дней состояние больного улучшилось: быстро начали регрессировать нейровегетативные симптомы (онемение, парестезии, зябкость, похолодание), перемежающаяся хромота отмечалась при прохождении 500-600 метров. При осмотре отмечалась нормализация окраски и потепление кожи стоп. АД снизилось до 120/70 мм рт.ст. Показатели содержания сахара крови - 4,9 ммоль/л (отмечалось снижение 9,25 % от исходного значения). Основные положительные изменения были отмечены в показателях липидного обмена в виде снижения общего холестерина на 11 % (4,8 ммоль/л), ХС ЛПНП на 29,2 % (2,9 ммоль/л) на фоне повышения уровня ХС ЛПВП на 16,6 % (1,05 ммоль/л). По данным ультразвукового дуплексного сканирования, по сравнению с данными при поступлении, отмечено увеличение объемной скорости кровотока на задней и передней большеберцовой артерии справа на 64,7 % и 78,2 %, соответственно, что свидетельствовало о снижении тонуса скелетной мускулатуры, усилении кол-

латерального кровотока и улучшении трофики тканей. Переносимость консервативной терапии была хорошая, отрицательных реакций не было. Таким образом, динамика клинических симптомов, результаты биохимических и инструментальных показателей наглядно свидетельствуют об улучшении регионарного кровотока.

Эффективность способа оценена и подтверждена 12 больным в центре семейной медицины № 10 г. Бишкек, Кыргызской Республики. Помимо сочетания мускомед и росустар терапия включала реолитики (пентоксифиллин, актовегин), антиагреганты (тромбоасс, кардиомагнил), НПВС (диклофенак) различные комбинации гипотензивных средств в виде адrenoблокаторов (бисопролол, карведилол), антагонистов кальция (амлодипин, лерканидипин), ингибиторов АПФ (периндоприл), блокаторов рецепторов ангиотензина (лозартан) и тиазидных диуретиков (индапамид). Полученные результаты: сочетанное использование препаратов мускомед и росустар в дополнение к базовой терапии объективированы данными лабораторно-инструментальных исследований. В 83 % случаев после лечения отмечалась положительная динамика в виде улучшения регионарного кровотока, стимуляции коллатерального кровотока, улучшения в показателях жирового обмена, улучшения в показателях свертывающей системы крови.

Формула изобретения

Способ лечения облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей с сочетанной эссенциальной артериальной гипертензией на основании комплексной консервативной терапии, включающей антиагреганты, сосудорасширяющие препараты, нестероидные противовоспалительные средства, гипотензивные препараты, отличающийся тем, что мускомед вводят внутривенно капельно в течение 10 дней в дозе 4 мг (2 мл) на 100 мл изотонического раствора натрия хлорида один раз в сутки, в сочетании с пероральным приемом розувастатина 20 мг в сутки, с последующим назначением росустара 10 мг в течение 3 месяцев.

Выпущено отделом подготовки официальных изданий

Государственная служба интеллектуальной собственности и инноваций при Правительстве Кыргызской Республики,
720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41; факс: (312) 68 17 03