



А.А. Ханюков

## ТАКТИКА МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ В ПРЕД- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОДЫ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА СОСУДАХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

*Днепропетровская государственная медицинская академия*

**Ключові слова:** *хронічна ішемічна хвороба серця, атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок, медикаментозне лікування, оперативне лікування, антитромботична терапія, статини.*

**Ключевые слова:** *хроническая ишемическая болезнь сердца, атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, медикаментозное лечение, оперативное лечение, антитромбоцитарные препараты, статины.*

**Key words:** *chronic ischemic heart disease, peripheral arterial disease, medicamentous treatment, operative treatment, antithrombotic therapy, statins.*

Здійснено дослідження з оптимізації тактики медикаментозного лікування пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом у перед- та післяопераційний періоди реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок. Виявлено, що комплексний підхід до ведення таких пацієнтів покращує якість їх життя, зменшує кількість епізодів ішемії міокарда та їх тривалість, знижує ризик розвитку тромбозу шунта, призводить до вірогідного збільшення кістково-плічового індексу, суттєвого зменшення рівня загального холестерину крові, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, індексу атерогенності, сприяє збільшенню рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності та зменшенню товщини комплексу «інтима-медіа».

Проведены исследования по оптимизации тактики медикаментозного лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом в пред- и послеоперационный периоды реконструктивных оперативных вмешательств на сосудах нижних конечностей. Выявлено, что комплексный подход к ведению таких пациентов улучшает качество их жизни, уменьшает количество и длительность ангинозных атак, снижает риск развития тромбоза шунта, приводит к достоверному увеличению лодыжечно-плечевого индекса, достоверному уменьшению уровней общего холестерина крови, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, индекса атерогенности, способствует повышению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности и уменьшению толщины комплекса «интима-медиа».

The aim of our study was to optimize tactics of medicamentous treatment of patients with multifocal atherosclerosis in pre- and postoperative periods of reconstructive operative interferences on vessels of lower extremities. Complex treatment strategy in comparison to a control group provides the improving of life quality, decreasing of the risk of shunt thrombosis, increasing of ankle-brachial index, diminishing the levels of total cholesterol, cholesterol of low density lipoproteins, triglycerides, atherogeneity index, promotes increasing of level of cholesterol of high density lipoproteins and decreasing of intima-media complex thickness. Besides, complex therapy was well tolerated by patients – serious adverse effects of treatment were not registered.

Удельный вес смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в основе развития которых в подавляющем большинстве случаев лежит атеросклеротическое поражение различных сосудистых бассейнов (коронарного, церебрального и периферического), составляет 64% в структуре общей смертности в Украине [4, 7, 9]. У значительного количества пациентов отмечают атеросклеротическое поражение нескольких сосудистых бассейнов. Согласно данным украинского исследования PULSAR, более 22% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) имели атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, у более чем 11% пациентов с ИБС в анамнезе зарегистрированы острое нарушение мозгового кровообращения и/или транзиторная ишемическая атака [8]. Подобные данные получены в регистре REACH – более 25% больных с ИБС, 40% больных с цереброваскулярными заболеваниями, 60% больных с атеросклерозом периферических артерий имели атеросклеротическое поражение нескольких сосудистых бассейнов. В этом же регистре продемонстрировано, что риск смерти достоверно выше у пациентов с поражением нескольких сосудистых бассейнов [16].

Таким образом, больных с атеросклеротическим поражением нескольких сосудистых бассейнов (мультифокальным

атеросклерозом) следует относить к категории высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений [5, 10].

Пациенты с мультифокальным атеросклерозом нуждаются в проведении комплексного и непрерывного лечения с обязательным использованием статинов и антитромбоцитарных препаратов [1, 11, 12]. В настоящее время получены данные о возможности уменьшения размеров атеросклеротических бляшек при условии длительного применения статинов в адекватных дозах. Так, в исследовании ESTABLISH (Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome. Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event: The ESTABLISH Study) продемонстрировано, что назначение аторвастатина в дозе 20 мг пациентам, перенесшим острый коронарный синдром, приводило к достоверному уменьшению объема атеросклеротической бляшки на 13,1% уже через 6 месяцев лечения [20, 22]. Кроме этого, не стоит забывать о дополнительных (плейотропных) эффектах статинов, к основным из которых следует отнести увеличение синтеза оксида азота, улучшение эндотелиальной функции, противовоспалительный, антитромботический, антипролиферативный



и т.д. Условием максимальной реализации описанных эффектов статинов является их длительное (пожизненное) применение и достижение целевых уровней общего холестерина крови (ОХ) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [6,13,15]. У пациентов высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений целевой уровень ОХ крови должен быть  $<4,5$  ммоль/л, ХС ЛПВП –  $<2,5$  ммоль/л, а если возможно –  $<1,8$  ммоль/л. У больных с исходно невысоким уровнем ХС ЛПНП и хронической ИБС в сочетании с атеросклерозом другой локализации необходимо обязательное снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л и не менее, чем на 30–40% от его исходного уровня [2,14,18,19,23].

В исследовании CAPRIE (A randomized, blinded, trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) продемонстрировано достоверное преимущество клопидогреля по сравнению с аспирином в уменьшении риска развития инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда или инсульт, либо имеющих выраженное поражение периферических артерий. Исходя из этого, в настоящее время клопидогрель должен рассматриваться в качестве обязательного компонента лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом [17,21].

В то же время, несмотря на современные возможности медикаментозной терапии, значительная доля пациентов с ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей нуждается в проведении реконструктивных оперативных вмешательств на сосудах нижних конечностей (как правило, это связано с поздней обращаемостью больных). Одним из угрожающих жизни факторов у этой категории пациентов является высокий риск развития послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений [3,5]. Поэтому сегодня крайне важна разработка оптимальной тактики медикаментозного лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей в пред- и послеоперационный периоды реконструктивных оперативных вмешательств для минимизации риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оптимизация тактики медикаментозного лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом (хронической ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей) в пред- и послеоперационный периоды реконструктивных оперативных вмешательств на сосудах нижних конечностей.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 50 больных (38 мужчин и 12 женщин, средний возраст –  $61,1 \pm 7,8$  год) с хронической ишемической болезнью сердца (стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса, у 16 пациентов в анамнезе инфаркт миокарда) и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (II–III стадия по классификации Покровского – появление боли в ниж-

них конечностях при ходьбе на дистанцию менее 200 м и появление боли в нижних конечностях при ходьбе на дистанцию менее 25 м и/или в покое соответственно), которые нуждались в проведении реконструктивных оперативных вмешательств на сосудах нижних конечностей. 36 больных страдали эссенциальной АГ 1–3-й степени тяжести. 32 больных были курильщиками со стажем (стаж курения составил в среднем  $22,5 \pm 5,2$  года). В исследование не включали пациентов, в предыдущие 2 месяца перенесших острое нарушение мозгового кровообращения или острый коронарный синдром, а также больных с пороками сердца, застойной сердечной недостаточностью, декомпенсированным сахарным диабетом, хроническими неспецифическими заболеваниями легких, дыхательной недостаточностью, хронической почечной недостаточностью, хроническими заболеваниями печени.

Всем больным проводили общезыщительные, лабораторные (общий анализ крови и мочи, липидный, печеночный, почечный комплексы, коагулограмма, глюкоза крови) и инструментальные (электрокардиография, эхокардиография, определение толщины комплекса интима-медиа, ультразвуковое исследование артерий нижних конечностей, определение лодыжечно-плечевого индекса) исследования.

Пациенты были разделены на две группы. В основную группу включены 30 больных. За 14 дней до планируемого оперативного вмешательства и на протяжении всего послеоперационного периода больным рекомендовано: комбинированная антитромбоцитарная терапия (аспирин – 75 мг в сутки + клопидогрель (Тромбонет®, производитель – фармацевтическая компания Фармак®) – 75 мг в сутки), бета-адреноблокатор (бисопролол (Бисопрол®) – от 5 мг до 10 мг в сутки, в зависимости от исходного темпа частоты сердечных сокращений), ингибитор АПФ (рамиприл или периндоприл – от 5 мг до 10 мг в сутки, в зависимости от исходных цифр артериального давления) и статины (аторвастатин (Аторвакор®, производитель – фармацевтическая компания Фармак®) – 40 мг в сутки).

20 пациентов контрольной группы до оперативного вмешательства систематически не лечились. В послеоперационном периоде больным контрольной группы назначен прием аспирина (75 мг в сутки), бета-адреноблокатора (бисопролола – от 5 мг до 10 мг в сутки, в зависимости от исходного темпа частоты сердечных сокращений), ингибитора АПФ (рамиприла или периндоприла – от 5 мг до 10 мг в сутки, в зависимости от исходных цифр артериального давления) и статина (аторвастатина – 10 мг в сутки).

Доли пациентов, которые страдали эссенциальной АГ, перенесли инфаркт миокарда, являлись курильщиками со стажем, сопоставимы в обеих группах.

Всем пациентам, включенным в исследование, настоятельно рекомендовали отказаться от курения.

Период наблюдения составил 6 месяцев.

Переносимость назначенного лечения оценивали следующим образом: «отлично» – побочные эффекты в течение периода наблюдения не возникали; «хорошо» – возникали побочные эффекты, не требующие отмены препарата;



Таблица 1

## Эпизоды ишемии миокарда, потребность в нитратах у пациентов, включенных в исследование

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	через 6 месяцев	до лечения	через 6 месяцев
Количество эпизодов ишемии миокарда за сутки	8,2 ± 2,1	3,3 ± 0,7*	8,0 ± 1,7	5,1 ± 0,8**
Средняя продолжительность эпизода ишемии миокарда, минуты	7,6 ± 1,5	2,8 ± 0,6*	7,2 ± 1,3	4,5 ± 0,8**
Потребность в короткодействующих нитратах, таблетки в сутки	4,8 ± 1,2	0,7 ± 0,4*	4,6 ± 1,3	2,2 ± 0,6**
Частота сердечных сокращений	85,7 ± 8,3	62,8 ± 6,4*	86,4 ± 9,0	64,4 ± 6,2*

Примечания: \* – статистически достоверная ( $p < 0,05$ ) разница между исходными данными и данными через 6 месяцев наблюдения у пациентов основной группы; # – статистически достоверная ( $p < 0,05$ ) разница между исходными данными и данными через 6 месяцев наблюдения у пациентов контрольной группы; † – статистически достоверная ( $p < 0,05$ ) разница между данными через 6 месяцев наблюдения у пациентов основной и контрольной групп.

Таблица 2

## Влияние терапии на липидный спектр крови

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	через 6 месяцев	до лечения	через 6 месяцев
Общий холестерин, ммоль/л	6,05±0,25	4,25±0,21*	5,98±0,21	5,08±0,18**
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,28±0,17	2,35±0,15*	3,34±0,19	2,85±0,12**
Триглицериды, ммоль/л	2,69±0,18	1,92±0,14*	2,68±0,12	2,34±0,11†
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,71±0,07	0,84±0,09	0,73±0,06	0,76±0,08
Индекс атерогенности	7,52±0,42	4,06±0,13*	7,19±0,34	5,68±0,23**

Примечание: \* – статистически достоверная ( $p < 0,05$ ) разница между исходными показателями и показателями через 6 месяцев наблюдения у пациентов основной группы; # – статистически достоверная ( $p < 0,05$ ) разница между исходными показателями и показателями через 6 месяцев наблюдения у пациентов контрольной группы; † – статистически достоверная ( $p < 0,05$ ) разница между данными через 6 месяцев наблюдения у пациентов основной и контрольной групп.

«неудовлетворительно» – возникали побочные эффекты, требующие отмены лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через 6 месяцев медикаментозного лечения в послеоперационном периоде у пациентов основной и контрольной групп отмечалось улучшение качества жизни пациентов. Однако у больных основной группы в сравнении с пациентами контрольной наблюдалось достоверное уменьшение количества и продолжительности приступов стенокардии, уменьшение потребности в короткодействующих нитратах (табл. 1).

За время проведения исследования 14 из 32 курящих пациентов полностью отказались от этой привычки (10 больных из основной группы и 4 больных из контрольной), среднее число выкуриваемых сигарет в день сократилось с  $17,1 \pm 7,4$  до  $9,3 \pm 3,9$  штук в основной группе и с  $18,4 \pm 7,8$  до  $10,2 \pm 4,5$  штук в контрольной группе соответственно.

Через 6 месяцев лечения 20 из 22 (90,9%) больных основной группы и 12 из 14 (85,7%) больных контрольной группы, страдающих артериальной гипертензией, достигли целевого уровня АД.

В конце периода наблюдения у пациентов основной группы в сравнении с пациентами группы контроля зарегистрировано достоверное уменьшение уровня общего холестерина (ОХ) крови, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), индекса атерогенности, выявлена тенденция к повышению уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (табл. 2).

Через 6 месяцев медикаментозной терапии в послеоперационном периоде у пациентов основной и контрольной групп наблюдалось увеличение лодыжечно-плечевого индекса (в основной группе этот показатель был достоверно выше, чем в контрольной), у пациентов основной группы выявлена тенденция к уменьшению толщины комплекса «интима-медиа», у больных контрольной группы толщина комплекса «интима-медиа» практически не изменилась (рис. 1, 2).

У 3 (15%) пациентов контрольной группы в течение периода наблюдения возник тромбоз шунта, что привело к

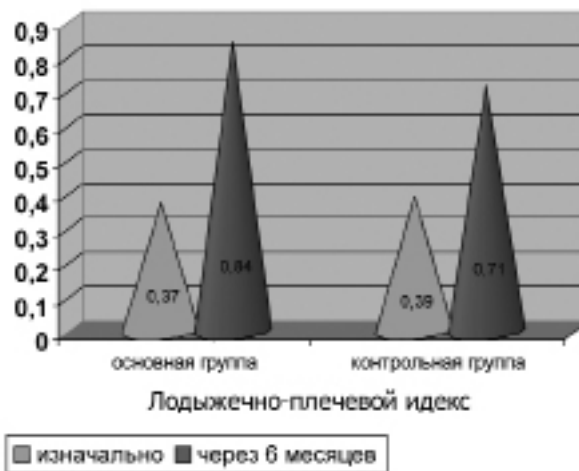


Рис. 1. Изменение лодыжечно-плечевого индекса.

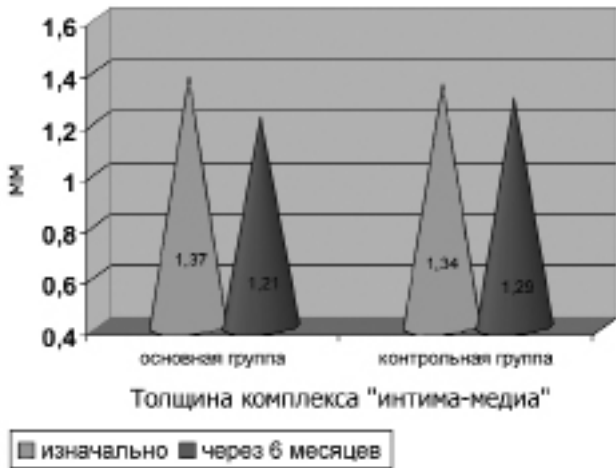


Рис. 2. Изменение толщины комплекса «интима-медиа».

повторной госпитализации. У больных основной группы на протяжении 6 месяцев послеоперационного периода тромбоз шунта не отмечен.

Переносимость назначенной терапии расценивалась как «отличная» у 93,3% больных основной группы и 95% больных контрольной группы (побочные эффекты в течение периода наблюдения не возникали) и «хорошая» у 6,7% пациентов основной группы и 5% пациентов контрольной группы (на начальных этапах лечения отмечали незначительный дискомфорт в эпигастральной области, что не привело к необходимости отмены рекомендованного лечения).

## ВЫВОДЫ

Комплексный подход (в сравнении со стандартной терапией пациентов контрольной группы) к ведению пациентов мультифокальным атеросклерозом (хронической ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей) с проведением 14-дневного предоперационного этапа медикаментозного лечения и длительной послеоперационной терапии (на протяжении 6 месяцев) с использованием комбинированной антитромбоцитарной терапии и целевых доз аторвастатина (на фоне базисного лечения) значительно улучшает качество жизни больных, существенно уменьшает количество и длительность ангинозных атак, снижает потребность в краткосрочных нитратах, снижает риск развития тромбоза шунта, приводит к достоверному увеличению лодыжечно-плечевого индекса, достоверному уменьшению уровней ОХ крови, холестерина ЛПНП, триглицеридов, индекса атерогенности, способствует тенденции к повышению уровня холестерина ЛПВП, уменьшению толщины комплекса «интима-медиа».

Комплексное лечение пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей и хронической ишемической болезнью сердца в пред- и послеоперационный периоды реконструктивных оперативных вмешательств на сосудах нижних конечностей с использованием комбинированной антитромбоцитарной терапии и целевых доз аторвастатина хорошо переносится пациентами и не вызывает побочных явлений, требующих отмены лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т. Влияние различных подходов к терапии статинами у пациентов высокого риска с точки зрения сосудистого эндотелия / Агеев Ф.Т., Кулев Б.Д. // Здоров'я України. – 2011. – №4. – С. 9–10.
2. Арутюнов Г.П. Научные исследования и реальная практика: как определить цели терапии для пациента с атеросклерозом / Арутюнов Г.П. // Сердце. Приложение. – 2007. – №2. – С. 2–9.
3. Диагностика и лечение критической ишемии нижних конечностей: Метод. реком. / Под ред. проф. Люлько И.В., Сергеева О.А.) – Днепропетровск, 2008. – 28 с.
4. Дислипидемії: діагностика, профілактика та лікування: Метод. реком. / За ред. проф. Мітченко О.І., проф. Лутая М.І. – К., 2007. – 55 с.
5. Діагностика та лікування хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок, поєднаної з мультифокальним атеросклерозом: Метод. реком. / За ред. проф. Мішалова В.Г. – К., 2007. – 64 с.
6. Затеїщиков Д.А. Статины: наиболее актуальные вопросы применения / Затеїщиков Д.А. // Фарматека. – 2006. – №3. – С. 118.
7. Коваленко В.Н. Дислипидемии: от факторов риска к коронарному атеросклерозу / Коваленко В.Н. // Здоров'я України. – 2010. – №1. – С. 60.
8. Лутай М.И. Анализ медикаментозной терапии ишемической болезни сердца в Украине: результаты исследования PULSAR / Лутай М.И., Лысенко А.Ф. // Український кардіологічний журнал. – 2010. – №3. – С. 36–43.
9. Лутай М.И. Медикаментозне лікування стабільної стенокардії: Метод. реком. Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України / Лутай М.И., Лисенко А.Ф. – К., 2008. – 62 с.
10. Мишалов В.Г. Атеротромбоз: нужно ли напоминать о том, о чем знают все? / Мишалов В.Г. // Здоров'я України. – 2010. – №1. – С. 52–53.
11. Мишалов В.Г. Руководство по ведению пациентов с заболеванием периферических артерий (нижних конечностей, почек, кишечника и абдоминальной аорты). Часть I / Мишалов В.Г., Литвинова Н.Ю. // Хірургія України. – 2006. – №2. – С. 4–13.
12. Мишалов В.Г. Руководство по ведению пациентов с заболеванием периферических артерий (нижних конечностей, почек, кишечника и абдоминальной аорты). Часть II / Мишалов В.Г., Литвинова Н.Ю. // Хірургія України. – 2006. – №3. – С. 13–21.
13. Недогода С.В. Выбор статина для гиполипидемической терапии с позиций клинической фармакологии и доказательной медицины (обзор литературы) / Недогода С.В. // Ліки України. – 2008. – №7. – С. 73–75.
14. Нетяженко В.З. Дислипидемія як фактор кардіоваскулярного ризику / Нетяженко В.З., Пузанова О.Г. // Внутрішня медицина. – 2009. – №3. – С. 93–110.
15. Рудык Ю.С. Статины с позиции доказательной медицины / Рудык Ю.С. // Рациональная фармакотерапия. – 2006. – №1. – С. 62–69.
16. Bhatt D.L. Risk Profile and Undertreatment of Peripheral Arterial Disease – 7,013 Patients from the International REACH Registry / Bhatt D.L., Steg P.G., et al. // Journal of American College of Cardiology. – 2005. – Vol. 45 (3 suppl 1):417A and poster presented at the American College of Cardiology Annual Scientific Sessions, Orlando, FL, USA, 6-9 March 2005.
17. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 1329–1339.
18. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur.



- J. of Cardio. Prevent & Rehabil. – 2007. – Vol. 14. – S. 2.
19. Fox K. Guidelines on the management of stable angina pectoris. The Task Force on Practice Guidelines on Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology / Fox K., Garcia M.A., Adrissino D. et al. // Eur.Heart J. – 2006. – №10. – P. 1–63.
20. Grines C.L. The role of statins in reversing atherosclerosis; what the latest regression studies show / Grines C.L. // J. Interv. Cardiol. – 2006. – Vol. 19. – P. 3–9.
21. Harker L.A. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE / Harker L.A., Boissel J.P., Pilgrim A.J., et al. // Drug Saf. – 1999. – Vol. 21. – P. 325–335.
22. Okazaki S. Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome. Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event: The ESTABLISH Study / Okazaki S., Yokoyama T., Miyauchi K. // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1061–1068.
23. Smith S.C.Jr. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute / Smith S.C.Jr., Allen J., Blair S.N. et al. // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 2363–2372.

---

**Сведения об авторе:**

Ханюков А.А., к. мед. н., каф. госпитальной терапии №2 ДГМА.

**Адрес для переписки:**

Ханюков Алексей Александрович. 49027, г. Днепрпетровск, пл. Октябрьская, 2.

Тел.: (0562) 31 99 13.

E-mail: alex1313@dsgma.dp.ua

---