

## АТОРВАСТАТИН В ЛЕЧЕНИИ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

**А. Баранов**, доктор медицинских наук, профессор,  
**А. Обухов, Н. Шаркова**, кандидат медицинских наук,  
**А. Бузин**,  
МГУ им. М. В. Ломоносова, МГМСУ Росздрава, РГМУ

По данным популяционного исследования NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey), частота облитерирующего атеросклероза нижних конечностей (ОАНК) достигает 4,3% среди лиц старше 40 лет и возрастает практически до 30% в возрастной группе старше 70 лет [2, 9].

Результатами многих популяционных исследований доказана высокая диагностическая и прогностическая ценность определения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) как у больных ОАНК, так и у пациентов с иными сердечно-сосудистыми заболеваниями или у лиц с факторами риска сердечно-сосудистой патологии. При ЛПИ <0,9 риск сердечно-сосудистой смертности возрастает более чем в 3 раза по сравнению с таковым при ЛПИ в пределах референтных значений [6].

Более 90% облитерирующих заболеваний сосудов нижних конечностей приходится на долю атеросклеротического поражения. В настоящее время атеросклероз рассматривается как сложный, многоэтапный патологический процесс, реализующийся на уровне интимы сосуда, основными патогенетическими механизмами которого являются оксидантный стресс и индуцированная им генерализованная воспалительная реакция.

Подвергшиеся перекисному окислению липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) инфильтрируют интиму сосуда,

что приводит к значительному снижению способности эндотелия синтезировать ангиопротективные факторы. Эндотелиальные молекулы адгезии специфически связываются с агрегулоцитами крови, способствуют их последующей миграции в субэндотелиальное пространство. Усиление адгезии лейкоцитов к эндотелию является результатом экспрессии молекул эндотелиальной адгезии — таких, как Р-селектин и VCAM-1, ICAM-1, на поверхности эндотелиоцитов [1].

Продуцируемые макрофагами и Т-лимфоцитами цитокины (интерлейкины-1 $\beta$  — ИЛ1 $\beta$ , ИЛ10, фактор некроза опухоли- $\alpha$  — ФНО $\alpha$ ) оказывают цитотоксическое действие на гладкомышечные клетки, ингибируют их пролиферацию и синтез коллагена, способствуя дестабилизации атеросклеротической бляшки [4].

Многочисленные многоцентровые международные исследования (HPS, 4S, MIRACL, CARE, AFCAPS/TexCAPS, WO-SCOPS, PRINCE) продемонстрировали, что в результате липидмодифицирующей терапии статинами значительно снижаются частота сердечно-сосудистых осложнений и коронарная смертность у больных системным атеросклерозом, в том числе и ОАНК. Экспериментальные и клинические исследования демонстрируют, что терапевтический эффект статинов достигается как вследствие прямого гипополипидемического действия, так и за счет плейотропных эффектов, т.е. непосредственно не связанных с модификацией липидного профиля.

Высокий риск инвалидизации и сердечно-сосудистой смертности при ОАНК определил когорту пациентов, принимавших участие в нашем исследовании, в ходе которого были изучены основные эффекты **Аторвастатина** в отношении клинического течения заболевания и показателей качества жизни, а также динамики изменения маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных ОАНК.

В открытое контролируемое рандомизированное исследование, проводимое в параллельных группах, было включено 65 мужчин в возрасте 52 лет — 71 года со стабильно воспроизводимой перемежающейся хромотой, обусловленной клинически и инструментально верифицированным ОАНК, хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей IIa–IIb стадии по Fontaine в модификации А. Покровского и дислипидемией, давших письменное информированное согласие на участие в исследовании.

После исходного обследования и оценки критериев включения/исключения пациенты были объединены в 2 группы: в 1-й, основной, группе (35 пациентов) на фоне стандартной терапии антиагрегантами (аспирин, 125 мг/сут) больным назначали Аторвастатин («Липтонорм<sup>®</sup>», ОАО «Фармстандарт-Лексредства») в начальной дозе 10 мг/сут с титрованием дозы через 2, 4 и 8 нед по уровню общего холестерина (ОХС) и ХС ЛПНП до достижения целевых значений или максимальной дозы 80 мг/сут, во 2-й, контрольной, группе (30 пациентов) проводилась монотерапия аспирином в дозе 125 мг/сут. Общая характеристика сформированных сопоставимых групп представлена в табл. 1.

Продолжительность исследования для каждого больного составила 6 мес, на протяжении которых врач во время приема подбирал дозу Липтонорма<sup>®</sup>, затем были: промежуточный визит — через 3 мес — для оценки безопасности терапии, завершающий визит — по окончании активной терапии, через 6 мес, и еще через 2 нед после окончания участия пациента в исследовании — для оценки безопасности лечения.

Всем пациентам проводили клиническое исследование; применяли функциональные и инструментальные тесты — тредмил-тест в модификации для определения ДБХ и МДХ в стандартных условиях по протоколу Gardner — Skinner,

Таблица 1  
Характеристика пациентов, включенных в исследование (M $\pm$ m)

Показатель	1-я группа	2-я группа
Средний возраст, годы	64,1 $\pm$ 7,2	56,7 $\pm$ 9,8
Длительность заболевания, годы	12,4 $\pm$ 3,7	14,1 $\pm$ 4,0
ЛПИ	0,75 $\pm$ 0,05	0,70 $\pm$ 0,08
Дистанция безболевого ходьбы (ДБХ), м	115 $\pm$ 36	110 $\pm$ 22
Максимальная дистанция ходьбы (МДХ), м	204 $\pm$ 61	194 $\pm$ 52

Примечание. Разница при сравнении показателей между группами недостоверна.

Таблица 2  
Результаты определения в ходе исследования маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови (M $\pm$ m)

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	А	Б	А	Б
hs-CRP, мг/л	5,97 $\pm$ 0,31	3,26 $\pm$ 0,24*,**	6,04 $\pm$ 0,38	5,94 $\pm$ 0,33
ИЛ1 $\beta$ , пг/мл	300,29 $\pm$ 18,4	82,04 $\pm$ 19,1*,**	331,56 $\pm$ 20,1	317,93 $\pm$ 24,7
ИЛ6, пг/мл	103,67 $\pm$ 6,2	19,67 $\pm$ 7,3*,**	110,84 $\pm$ 7,7	100,93 $\pm$ 9,5
ИЛ10, пг/мл	106,32 $\pm$ 5,3	141,07 $\pm$ 6,0*,**	115,40 $\pm$ 8,5	111,36 $\pm$ 7,6
ФНО $\alpha$ , пг/мл	403,07 $\pm$ 15,7	92,73 $\pm$ 18,2*,**	388,57 $\pm$ 17,4	397,12 $\pm$ 22,8
sVCAM-I, нг/мл	986,29 $\pm$ 26,7	906,62 $\pm$ 23,1*	967,50 $\pm$ 19,5	945,50 $\pm$ 21,2

Примечание. А — до лечения, Б — после него. \* — p<0,05 по сравнению с показателем до лечения, \*\* — с показателем во 2-й группе.

# Липтонорм®

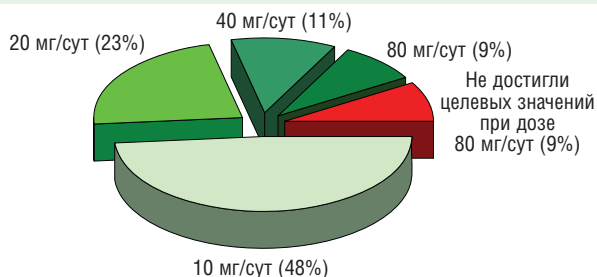
## Аторвастатин

### ПЕРВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ АТОРВАСТАТИН

- ✓ Быстрое и эффективное достижение целевых уровней липидного спектра
- ✓ Хорошая переносимость
- ✓ Удобная упаковка, с эффективным контролем режима дозирования
- ✓ Биоэквивалентен оригинальному аторвастатину
- ✓ Доступная стоимость



**ЗАГЛЯНИ В БУДУЩЕ  
БЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА**



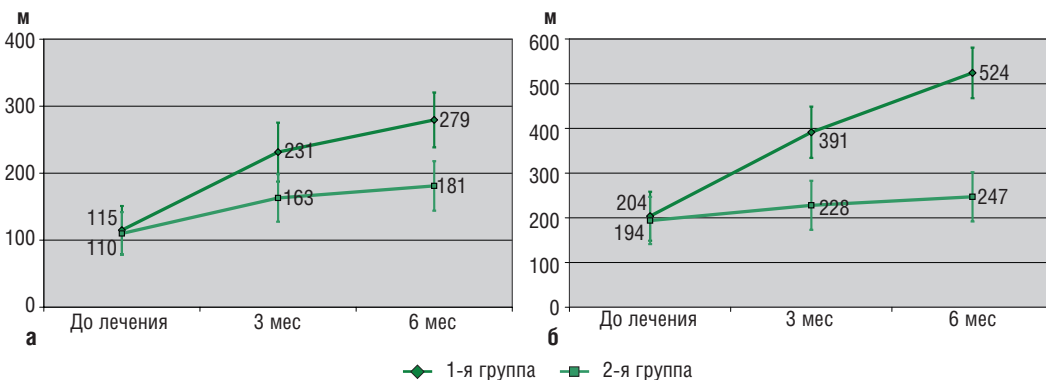
**Рис. 1.** Доля пациентов (в %), достигших целевых показателей липидного обмена, и соответствующая дозировка Липтонорма, при которой произошла указанная стабилизация

определение ЛПИ по стандартной методике с контролем кровотока портативным УЗ-доплеровским сканером; осуществляли лабораторное обследование с определением показателей липидного обмена, а также других показателей для оценки безопасности; определяли в сыворотке крови маркеры воспалительной реакции — содержание С-реактивного белка высокочувствительным методом (hs-CRP), ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ10, ФНОα; определяли маркер эндотелиальной дисфункции — сывороточное содержание растворимого пула молекулы адгезии клеток сосудистого эндотелия 1-го типа (sVCAM-1); качество жизни оценивали с помощью опросника ВАШ (визуальная аналоговая шкала «Оценка пациентом способности к ходьбе»), который пациенты заполняли в начале исследования и после его завершения.

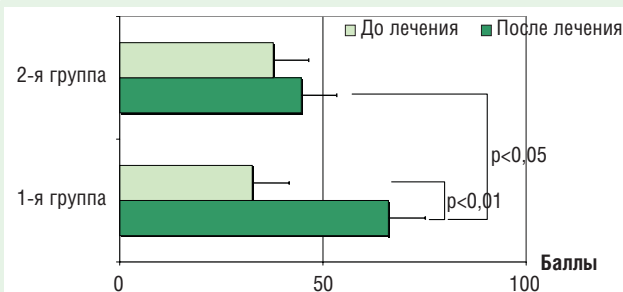
При исходном физическом обследовании у всех пациентов выявлена типичная клиническая картина неосложненного периферического облитерирующего атеросклероза, сопровождавшегося снижением периферического пульса, наличием дистальных дизестезий и др.

Проведенные при включении пациентов в исследование лабораторные тесты не выявили клинически значимых отклонений от референтных интервалов (за исключением показателей липидного обмена, послуживших в качестве одного из критериев включения в исследование) и существенных различий между группами.

У обследованных обнаружено закономерное снижение показателей регионарной макродинамики и функционального состояния нижних конечностей, проявляющееся снижением ЛПИ и ограничением двигательной активности при проведении тредмил-теста. Вместе с тем все изученные маркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции у обследованных значительно превышали референтные значения.



**Рис. 2.** Динамика функциональных показателей в ходе исследования; а — показатель ДБХ, б — показатель МДХ



**Рис. 3.** Средний балл опросника ВАШ в основной и контрольной группах до начала исследования и после его окончания

Результаты нашего исследования продемонстрировали закономерно высокий гиполипидемический эффект Аторвастатина (рис. 1). Так, уже через 2 нед наблюдения около половины пациентов, получавших препарат в начальной дозе 10 мг/сут, достигли целевого уровня показателей липидного обмена. Дальнейшее титрование дозы до 20 мг/сут привело к нормализации липидного профиля у 60% пациентов основной группы. Через 8 нед терапии Аторвастатином повышение дозы препарата до максимальной — 80 мг/сут потребовалось у 6 (18%) больных, причем у 3 (9%) пациентов достичь целевых уровней липидного профиля не удалось.

В ходе исследования выявлено значительное улучшение объективных параметров, характеризующих способность пациентов к ходьбе, через 6 мес терапии Аторвастатином. Так, ДБХ и МДХ достоверно увеличились более чем в 2,5 раза по сравнению с исходными, в то время как в контрольной группе минимальная тенденция к улучшению функциональных показателей ходьбы была недостоверной (рис. 2). Наряду с достоверным улучшением объективных показателей функциональных тестов (ДБХ и МДХ по данным тредмил-теста) в основной группе более чем в 2 раза возросла субъективная оценка больными своей способности к ходьбе по данным опросника ВАШ (рис. 3). Вместе с тем существенных изменений ЛПИ в ходе всего исследования в группах не выявлено.

Через 6 мес терапии Аторвастатином исходно повышенный уровень маркеров воспаления сыворотки крови значительно понизился и практически достиг референтных значений (табл. 2). Отмечено достоверное уменьшение hs-CRP на 45%, ИЛ1β — на 73%, ИЛ6 — на 81% и ФНОα — на 77%. Достоверно увеличился на 33% уровень ИЛ10, характеризующий противовоспалительную активность сыворотки. В контрольной группе анализируемые параметры не подверглись существенным изменениям. Сходные данные (достоверное снижение уровня на 8%) получены в отношении маркера эндотелиальной дисфункции — sVCAM-1.

Проведенное исследование продемонстрировало положительное влияние 6-месячной терапии Аторвастатином на функциональное состояние нижних конечностей, что подтверждено как параметрами качества жизни (опросник ВАШ), так и объективным

изменением ДБХ и МДХ по данным тредмил-теста. Описанные изменения сопровождались нормализацией липидного профиля у 91% обследованных, что соответствует результатам других проспективных исследований, где в качестве липидснижающей терапии у пациентов с ОАНК использовались статины. Так, E. Mohler и соавт. показали значительную клиническую эффективность применения Аторвастатина в дозе 10 и 80 мг по сравнению с контрольной группой, не получавшей статины [5]. По данным исследования, в обеих группах, получавших Аторвастатин, через 12 мес терапии достоверно (по сравнению с плацебо) увеличилось время безболевого ходьбы, однако значимых изменений времени максимальной ходьбы не было. Ретроспективный анализ исследования Scandinavian Simvastatin Survival Study показал снижение при лечении статинами частоты вновь возникших случаев и замедление прогрессирования симптоматики при уже имеющемся ОАНК [7].

Нормализация на фоне лечения статинами уровня CRP — основного маркера системного воспаления, также является следствием плейотропного действия Аторвастатина, направленного на восстановление функции эндотелия. Защитные противовоспалительные эндотелиальные факторы подавляют синтез молекул адгезии, снижается уровень провоспалительных ИЛ, главным образом ИЛ6, в конечном итоге стимулирующих выработку CRP гепатоцитами. J. Plenge и соавт. показали, что снижение уровня CRP может быть достигнуто через 2 нед лечения симвастатином, и этот эффект не зависит от влияния препарата на липидный профиль [8].

Имеются согласующиеся с нашими данными сообщения о достоверном снижении уровня E-селектина и sVCAM-1 при применении как Аторвастатина, так и других статинов, причем указанные эффекты не зависели от прямого гиполипидемического действия статинов [3].

Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало положительное влияние Аторвастатина на клинические проявления и качество жизни пациентов с ОАНК, а также на выраженность воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции (по данным сывороточных маркеров), что обусловлено как прямым липидснижающим действием препарата, так и его плейотропными эффектами, в частности иммуномодулирующим, противовоспалительным и положительным влиянием на процессы, проходящие на уровне сосудистого эндотелия.

## Литература

- Gauthier T. W., Scalia R., Murohara T. et al. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 1995; 15: 1652–1659.
- Hirsch A. T. et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care // *JAMA.* — 2001; 286: 1317–1324.
- Laufs K. Effects of statins on endothelium and signaling mechanisms // *Stroke.* — 2004; 35–11 (1): 2708–2711.
- Libbi P., Ridker P. M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis // *Circulation.* — 2002; 105: 1135–1143.
- Mohler E. R., Hiatt W. R., Creager M. A. Cholesterol Reduction With Atorvastatin Improves Walking Distance in Patients With Peripheral Arterial Disease // *Circulation.* — 2003; 108: 1481.
- Newman A. B., Siscovick D. S., Manolio T. et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health study // *Circulation.* — 1993; 88: 837–845.
- Pedersen T. R., Kjekshus J., Pyorala K. et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S) // *Am. J. Cardiol.* — 1998; 81: 333–335.
- Plenge J. K., Hernandez T. L., Weil K. M. et al. Simvastatin Lowers C-Reactive Protein Within 14 Days. An Effect Independent of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction // *Circulation.* — 2002; 106: 1447–1452.
- Selvin E., Erlinger T. P. Prevalence of and Risk Factors for Peripheral Arterial Disease in the United States: Results From the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000 // *Circulation.* — 2004; 110: 738–743.

## КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА ТЕРАПИИ

**Н. Верткина**, кандидат медицинских наук,  
**Ф. Хамитов**, доктор медицинских наук, профессор,  
**Ю. Лисицын**, академик РАМН, профессор,  
Городская клиническая больница № 81, Москва

**Б**ольные с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей нуждаются в постоянной многокомпонентной терапии. При II–III степени ишемии по Фонтену — Покровскому залогом успешного лечения является восстановительная хирургия артерий нижних конечностей с последующей адекватной консервативной терапией. Только консервативное лечение чаще всего не дает желаемого результата и в конце концов приводит к потере конечности.

В случае применения реконструктивных операций при II–III степени ишемии через 10 лет наблюдения оказались сохраненными 78,3±6,9% конечностей, при III–IV степени ишемии — 56,8±6,9%. Таким образом, раннее хирургическое лечение увеличивает количество сохраненных конечностей на 23% [5].

Согласно рекомендации Европейского согласительного документа, реконструктивные вмешательства следует предпринимать при 25% шансов на спасение по крайней мере на год функционально пригодной конечности пациента. Экономически допустимая тактика реконструкций должна предусматривать сохранение конечностей у 75% пациентов в течение 1 года [1, 6].

Стоимость лечения и последующей реабилитации пациента, перенесшего высокую ампутацию конечности, крайне высока; однако не стоит забывать об экономическом ущербе для государства, утратившего трудоспособного гражданина, которому в последующем потребуются полное государственное обеспечение.

Следует учесть, что в хирургической помощи нередко нуждаются лица пожилого и старческого возраста, а также лица моложе 60 лет с отягощенным анамнезом и тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Роль сопутствующей патологии при хирургическом лечении очень велика. Она не только утяжеляет состояние больных, но и способствует более раннему переходу имеющейся патологии в состояние декомпенсации, когда расширение объема операции крайне опасно или чревато летальным исходом [4, 7].

Поиски наиболее эффективной технологии малоинвазивных операций, направленных на уменьшение числа осложнений и обеспечение большего доступа к аорте, способствовали разработке и внедрению аортобедренного бифуркационного шунтирования (АББШ) из минимального доступа (МАББШ) [1–3].

С 2002 по 2007 г. на кафедре хирургических болезней и клинической ангиологии МГМСУ на базе ГКБ № 81 мы наблюдали больных с синдромом Лериша с различной степенью хро-