Мякотных В.С.*, Боровкова Т.А., Сандлер Е.А., Казаков Я. Е., Мещанинов В.Н.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ

Свердловский областной клинический
психоневрологический госпиталь для ветеранов войн,
Уральская государственная медицинская академия, г.Екатеринбург

Быстрое прогрессирование атеросклероза преимущественно в пожилом и старческом возрасте неизбежно приводит к распространенному, сочетанному атеросклеротическому поражению, по существу охватывающему весь организм [5, 7]. В данных условиях лечение атеросклероза и профилактика его дальнейшего развития и распространения являются достаточно сложными задачами, зачастую требующими использования многих лекарственных препаратов [1]. Последнее противоречит положениям гериатрической клинической фармакологии, говорящим о недопустимости применения активной полипрагмазии в пожилом и старческом возрасте [4, 6, 10]. В связи с изложенным нами была поставлена задача разработки достаточно действенного способа активной противосклеротической терапии, который бы оказывал максимальное лечебное воздействие на многочисленные органы и системы и не требовал использования значительного арсенала сильнодействующих медикаментозных препаратов.

Наблюдались 90 больных с сочетанным атеросклеротическим поражением церебральных, коронарных сосудов, брахиоцефальных ветвей дуги аорты, периферических сосудов нижних конечностей. Возраст пациентов от 59 до 86 лет. Диагноз распространенного атеросклероза устанавливался клинически и с помощью лабораторных и инструментальных методов обследования. В ходе лабораторных исследований ведущая роль отводилась определению уровня содержания липидов (холестерины, бета-липопротеиды, триглицериды) в крови, а также состоянию, взаимоотношениям свертывающей и противосвертывающей систем крови. Комплекс инструментальных исследований включал в себя ультразвуковую допплеросонографию (УЗДГ) сосудов головного мозга и шеи, реовазографию (РВГ) сосудов нижних конечностей, электрокардиографию (ЭКГ) в сочетании с ритмографическими исследованиями. В течение 30 - 35 дней больные

---

* Мякотных Виктор Степанович – доктор медицинских наук, профессор Уральской государственной медицинской академии, заместитель начальника Свердловского областного госпиталя ветеранов войн

обследовались и лечились в условиях специализированного гериатрического стационара, затем лечение и динамическое наблюдение продолжались амбулаторно в течение одного года и более. Все пациенты страдали хронической формой ишемической болезни головного мозга и артериальной гипертензией. Согласно общепринятой классификации [8] у них имела место дисциркуляторная (атеросклеротическая, гипертоническая) энцефалопатия II стадии. Во всех случаях диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия II-го функционального класса. У 38 больных, кроме того выявлены нарушения сердечного ритма, преимущественно по типу экстрасистолии, у 3 - дисфункция синусового узла. Ни в одном наблюдении анамнестически не было указаний на перенесенный острый инфаркт миокарда. У 74 (82,2%) больных клинически был выставлен диагноз облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей, Д 1 - 2 стадии, хотя данные РВГ указывали на данную локализацию атеросклеротического поражения в 100%. Можно предположить, таким образом, что у 16 (17,8%) больных атеросклеротическое поражение сосудов нижних конечностей еще не достигло стадии манифестации клинических проявлений. Наиболее тяжелой из сопутствующей атеросклерозу патологией были заболевания печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей (14 больных), хотя, разумеется, все пожилые и престарелые пациенты страдали многими заболеваниями, сопутствующими атеросклерозу, что согласуется с литературными данными [5, 6, 9]. Наблюдавшиеся больные обследовались неоднократно, в динамике на фоне проведения курсов лечения и после их завершения. В зависимости от варианта проводимой терапии было выделено 3 группы больных:

1. В течение от 1 до 3 месяцев 25 больных получали липидоснижающий, гиполипидемический препарат "липанор" (ципрофибрат) производства французской фармацевтической фирмы "Санофи". Доза липанора составляла 100 мг/сут. и давалась больному перорально за один утренний прием. Все больные данной группы в период пребывания в стационаре в первые 30 - 35 дней лечения получали курс вазоактивной терапии, включавший по показаниям эуфиллин, нитраты пролонгированного действия, антагонисты кальция, бета - адреноблокаторы, мочегонные препараты тиазидового ряда и медикаменты, содержащие производные никотиновой кислоты. После выписки из стационара больные получали в сочетании с липанором только один препарат из группы антагонистов кальция или бета-адреноблокатор, либо лечились только липанором (19 наблюдений).

2. Помимо липанора в дозе 100 мг/сут и вазоактивных медикаментозных препаратов, 32 больных получили курс (15 сеансов по 5 циклов каждый, продолжительность каждого цикла - 5 минут) прерывистой нормобарической гипокситерапии (ПНГ) с помощью портативного гипоксикатора Стрелкова [2, 3], либо с использованием аппарата ГГС - 10. Сеансы гипокситерапии проводились через день, только в условиях стационара, под непосредственным наблюдением лечащего врача.

3. У 33 больных лечение проводилось только в виде ПНГ. Методика - аналогично 2-й группе наблюдений. Липанор не использовался, как и никакие другие гиполипидемические средства. Только в 13 наблюдениях проводились

короткие (10-14 дней) курсы медикаментозной вазоактивной терапии в начальный период пребывания пациентов в стационаре.

Ни в одной из групп больных медикаментозные средства, используемые ургентно (нитроглицерин, например), не отменялись.

При сравнительном анализе результатов лечения оценивались как клинические данные в форме субъективных и объективных показателей, так и динамика результатов лабораторных, инструментальных исследований. Для каждой группы больных были выявлены определенные закономерности динамики их состояния в целом и изменения отдельных показателей, хотя отчетливые позитивные сдвиги в процессе лечения получены во всех наблюдениях.

Среди 57 больных 1-й и 2-й групп, получавших липанор, повышенные показатели липидного спектра при первичном исследовании определялись у 50 (87,7%) человек. Усредненный показатель содержания холестерина в крови составил 7,35±0,76 ммоль/л, бета-липопротеидов - 8,37±1,08 г/л, триглицеридов - 3,5 ± 0,46 ммоль/л. Аналогичные результаты биохимических исследований в виде повышения содержания липидов в крови имели место у 19 (57,6%) из 33 больных 3-й группы, лечившихся без активного использования гиполипидемических средств. Встречались различные варианты сочетаний повышенных и нормальных показателей в липидном спектре отдельного пациента.

У больных 1-й группы отмечено снижение содержания липидов в крови до нормального уровня в 100%. Подобная динамика зафиксирована к концу первого - середине второго месяца использования липанора. На фоне продолжения приема препарата дальнейшего падения уровня липидов ниже нормальных величин не происходило. Также не зафиксировано чрезмерного падения показателей уровня липидов при их изначально нормальных значениях. При отмене липанора возвращение сниженных в процессе лечения показателей содержания липидов в крови к исходному уровню происходило через 1-1,5 месяца. Липанор в процессе его использования не оказывал существенного влияния на изменение величин других биохимических показателей, кроме уровня содержания липидов в крови. При сравнительном анализе коагулограмм определялось улучшение времени фибринолиза у лиц с признаками синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), выявленными при первичном исследовании. В процессе лечения липанором не зарегистрировано ни одной побочной реакции на препарат. Улучшение показателей липидного обмена достигалось без соблюдения диеты, на фоне обычного для больного состава пищи и режима питания. При длительном (3 месяца) применении липанора у 14 больных во всех случаях отмечено клиническое улучшение: уменьшилась частота возникновения приступов головных болей, их продолжительность и интенсивность, более редкими и менее продолжительными стали приступы стенокардии, больных меньше беспокоили судороги в икроножных мышцах. Подобный эффект улучшения качества жизни трудно или практически невозможно было связать с проведением вазоактивной терапии, так как положительную динамику больные отмечали только через 2,5-3 месяца после начала лечения липанором, а активная сосудистая терапия в сочетании с последним продолжалась лишь

в течение первого месяца. С другой стороны, прием липанора в течение только 1-2 месяцев даже в сочетании с сосудистыми средствами в течение первого месяца лечения не оказывал заметного влияния на общее самочувствие больных.

Несмотря на положительный эффект от длительного лечения липанором позитивная динамика клинических симптомов среди больных 1-й группы не представляется достаточно яркой. Не отмечалось улучшения памяти, не было положительных сдвигов в психоэмоциональной сфере, оставалась неизменной объективная неврологическая симптоматика, больные не ощущали отчетливых изменений самочувствия в плане исчезновения неприятных ощущений в области сердца в межприступном периоде стенокардии, не увеличивалось расстояние, которое пациенты могли проходить без остановки из-за появления болей в ногах. Пожилых и престарелых больных, кроме того, трудно было убедить в необходимости принимать липанор в течение длительного времени, так как быстрого, ощутимого самими пациентами эффекта не отмечалось, а материальные затраты на приобретение лекарства представлялись довольно ощутимыми.

В случаях подключения к лечению липанором и вазоактивными средствами ПНГ эффективность лечебных мероприятий резко возрастала, и это касалось в основном клинических показателей. Все 32 больных отметили значительное уменьшение интенсивности или полное прекращение головных болей, головокружений, у всех нормализовался ночной сон, исчезало чувство тревоги, страха, внутреннего напряжения, регрессировала объективная неврологическая симптоматика, повышался уровень активности. Больные отмечали даже улучшение памяти, подтвержденное тестовым контролем способности запоминания и воспроизведения слов и чисел: перед началом лечения -3-4 из 10, после проведения курса ПНГ -7-9 из 10. Во всех случаях уменьшились по продолжительности и интенсивности ангинозные приступы, снизилась их частота, увеличилась толерантность к физическим и психоэмоциональным нагрузкам, в несколько раз уменьшилась суточная потребность в нитроглицерине. Расстояние, которое без остановки могли преодолевать пациенты, страдавшие облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей, увеличилось в среднем почти в 2 раза, болевой синдром стал менее выраженным. Отчетливое улучшение в своем состоянии больные отмечали к 9 - 10 сеансу ПНГ, т.е. спустя 2,5-3 недели после начала лечения. Это подтверждалось данными повторных объективных исследований. Снижение уровня содержания липидов в крови до нормальных цифр, например, происходило у больных 2-й группы к концу третьей недели лечения, т.е. вдвое быстрее, нежели в процессе только медикаментозной терапии.

У 33 пациентов 3-й группы, лечившихся преимущественно только с помощью ПНГ, клиническое улучшение наступало в те же сроки и было симптоматически и синдромологически идентичным 2-й группе больных. Но повышенный уровень содержания липидов в крови у всех 19 больных оставался неизменным в процессе лечения, что, вероятно, способствовало довольно быстрому, через 2 - 4 месяца после окончания курса ПНГ, возобновлению прежних жалоб и появлению клинической симптоматики, имевшей место в исходном периоде.

Представляет интерес положительная динамика коагулографических показателей, выявленная у 24 (80%) из 30 больных 3-й группы, лечившихся преимущественно ПНГ и имевших те или иные патологические сдвиги в результатах первичных коагулографических исследований. Ни в одном случае больные не получали препаратов, активно воздействующих на свертывающую и противосвертывающую системы крови.

Очень показательны результаты повторных допплерографических исследований сосудов головного мозга и шеи, произведенные у 45 больных 2-й и 3-й групп. По данным первичной УЗДГ больные были подразделены на 3 подгруппы: 1 - с нормальными показателями кровотока (15 человек); 2 - с наличием признаков локального стенозирования в различных артериях головы и шеи (19 человек); 3 - с выраженными изменениями кровообращения по типу "остаточного" кровотока (11 человек). Аналогичные данные УЗДГ соответственно у 7, 12 и 6 пациентов получены при первичном обследовании больных 1-й группы, лечившихся только медикаментозно. В процессе УЗДГ - мониторирования состояния кровообращения в головном мозге у 7 больных в течение всего времени (45 минут) первого сеанса ПНГ динамики показателей не выявлено. Это свидетельствует о том, что развитие сосудистой реакции на гипокситерапию происходит не сразу и не в течение одного сеанса, а требует выработки организмом новых механизмов реагирования, что становится возможным только при проведении курсового лечения. Действительно, после окончания курса ПНГ реакция сосудов была различной в выделенных нами подгруппах, отражающих характер первичных изменений. У больных первой подгруппы отмечалось снижение реактивности сосудистой стенки в основном за счет сужения периферических отделов сосудов мозга (функциональная вазоконстрикция). У больных второй подгруппы улучшались показатели реактивности стенозированных сосудов за счет снижения дефицита вазодилатации периферических отделов (дистальнее места стенозирования). При этом уровень реактивности становился симметричным и приближался к нормальным показателям. В третьей подгруппе отмечена явная положительная динамика мозгового кровообращения в виде улучшения перфузии по артериям, в которых ранее определялся лишь "остаточный" кровоток.

У больных 1-й группы, лечившихся только медикаментозно, подобной отчетливой динамики показателей УЗДГ не выявлено, хотя наблюдались позитивные сдвиги, совпадающие по времени (спустя 2,5 - 3 месяца после начала лечения) с клиническим улучшением.

Наиболее отчетливая и яркая динамика показателей УЗДГ сосудов головного мозга и шеи определялась у всех 12 обследованных больных, лечившихся комбинацией липанора, вазоактивной терапии и ПНГ.

При повторных ЭКГ у лиц, лечившихся как только ПНГ, так и особенно в сочетании с медикаментозной терапией, включавшей липанор, зарегистрировано улучшение метаболических процессов миокарда, урежение частоты сердечных сокращений при изначальной тахикардии; у 7 больных отмечено урежение возникновения экстрасистол. Не обнаружено отчетливого влияния ПНГ на проводимость. Среди больных, лечившихся только медикаментозно, убедительной динамики ЭКГ в первый месяц от начала

лечения не выявлено, хотя в последующем, через 2,5 - 3 месяца отмечены положительные сдвиги.

При проведении повторных РВГ сосудов нижних конечностей у больных, получавших ПНГ, также выявлена положительная динамика, свидетельствующая о быстром и выраженном улучшении кровоснабжения дистальных отделов ног. При исключительно медикаментозной терапии подобного рода положительные изменения наступали позднее и были не столь убедительны. А у 32 больных, получавших липанор, вазоактивные препараты, ПНГ отчетливая, выраженная положительная динамика РВГ - показателей отмечена уже через 2 - 3 недели после начала лечения, что совпадало с быстро наступавшим клиническим улучшением.

Представляет интерес динамика некоторых лабораторных биохимических показателей, отражающих в целом скорость и напряжение процесса старения и реактивности стареющего организма (см. таблицу). Отмечен незначительный, но достоверный ($P < 0,05$) прирост ретикулоцитов у 47 больных 2-й - 3-й групп по сравнению с аналогичными показателями пациентов 1-й группы. Активность каталазы и пероксидазы в периферической крови пациентов 2-и и 3-й групп в процессе лечения гипокситерапией достоверно снижалась ($P < 0,05$). Подобного снижения, особенно каталазы, не происходило среди лиц, леченных исключительно медикаментозными средствами. Отмечено снижение перекисной и осмотической резистентности эритроцитов (ПРЭ и ОРЭ); $P<0,05$. Некоторое снижение уровня среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови в процессе лечения происходило у всех пациентов и не имело существенных различий по группам. Но при включении в схему лечения таких геропротекторов, как метионин, альфа-токоферол, аскорбиновая кислота, у больных 2-й и 3-й групп отмечено дополнительное снижение уровня среднемолекулярных пептидов в среднем на 9,9%, в 1-й группе - только на 4,4%. Это свидетельствует об усилении дезинтоксикационного эффекта названных лекарственных препаратов при их назначении на фоне проведения гипокситерапии. Кроме того, ПНГ усиливает, вероятно, защитные силы стареющего организма, потенцирует процессы витаукта. Последнее несомненно положительным образом влияет на подавление процесса формирования и развития атеросклероза.

Таким образом, при сравнении результатов лечения больных распространенным атеросклерозом различными методами мы убедились в отчетливых преимуществах сочетания ПНГ с вазоактивными средствами, фибратами (в нашем случае - с липанором) и геропротекторами.

Может создаться впечатление о том, что мы получали положительный эффект, искусственно усиливая гипоксию, которая сопровождает ту патологию, по поводу которой лечились наблюдавшиеся больные. Но при указанных вариантах атеросклероза имеет место скорее тканевая гипоксия, которая входит в противоречие с нормальным количеством поступающего в дыхательную систему кислорода. Используя гипоксикаторы, позволяющие в процессе сеанса ПНГ снижать содержание кислорода во вдыхаемом воздухе до 16 - 8%, мы осуществляем своеобразную тренировку организма к существованию в условиях изначально пониженного потребления кислорода. Происходит как бы искусственное ускорение и напряжение механизмов адаптации к новым условиям, к достаточно комфортному существованию и

жизнедеятельности отдельных органов и тканей в условиях недостаточного их снабжения кислородом. Данный процесс адаптации происходит в более короткие сроки при сопутствующей медикаментозной терапии, способствующей скорейшей и наиболее полной доставке кислорода к тканям. Липанор при этом, оказывая активное гиполипидемическое действие замедляя процесс нарастания атеросклеротических изменений, пролонгирует и активизирует эффект ПНГ и вазоактивной терапии Сохранение достигнутого лечебного эффекта сочетанной терапии в течение 6 и более месяцев подтверждает правильность избранной нами концепции лечения больных с распространенными атеросклеротическими поражениями.

Таблица 1

Сравнительная динамика некоторых результатов лабораторных исследований в процессе лечения

Группы больных	Данные исследований					
	Количество ретикулоцитов на 1000 эритроцитов	Активность каталазы (мккат/гемоглобина	Активность пероксидазы (мккат/гемоглобина	ОРЭ% гемолиза	ПРЭ% гемолиза	Концентрация средне-молекулярных пептидов (опт. ед)
Получавшие ПНГ (n=47) до лечения	50,0±13,9	1,14±0,132	34,3±3,94	25,72±9,36	1,79±0,52	0,182 ±0,023
После лечения	75,0±15,0	0,73±0,19	24,16±4,87	4,85±0,88	0,89±0,44	0,141±0,033
Лечившиеся только меди – каментозно (n=25) до лечения	59,0±9,6	1,23±0,17	49,6±3,19	18,47±5,25	1,19±0,42	0,230±0,02
После лечения	60,0±13,7	1,25±0,15	34,1±4,76	21,25±6,08	0,83±0,21	0,191±0,009

Литература:

[1]. Барац С.С. Атеросклероз. - Екатеринбург, 1995 - 56 С.

[2]. Казаков Я.Е., Боровкова Т.А., Николаенко А.И., Мякотных В.С. Первый опыт использования нормобарической гипокситерапии в гериатрической практике. - Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии. - Екатеринбург: Изд. УГМА, 1997. - с. 64 - 67.

[3]. Караш Ю.М., Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации. - М. : Медицина, 1988. - 351 С.

[4]. Косарев В. В., Шпигель А.С. Клиническая фармакология в гериатрии. - Практическая гериатрия. - Самара, 1995. - с. 64-80.

[5]. Котельников Г.Л., Яковлев О.Г., Захарова И.О. Геронтология и гериатрия. - М. 1997-798 С.

[6]. Мякотных В.С., Стариков А.С., Хлызов В. И. Нейрососудистая гериатрия. Екатеринбург; УИФ Наука, 1996. - 320 С.

[7]. Чиркин А.А, Окороков А.Н., Гончарик И.И. Диагностический справочник терапевта.