

О.О. Ханюков

ВИБІР РАЦІОНАЛЬНОЇ СТРАТЕГІЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З МУЛЬТИФОКАЛЬНИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ У ДО- ТА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ПЕРІОДИ РЕКОНСТРУКТИВНИХ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ НА СУДИНАХ НИЖНІХ КІНЦІВОК

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України
кафедра госпітальної терапії №2
(зав. - академік НАМН України, д. мед. н., проф. Г.В.Дзяк)*

Ключові слова: мультифокальний атеросклероз, хронічна ішемічна хвороба серця, атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок, медикаментозне лікування, оперативне лікування

Key words: multifocal atherosclerosis, chronic ischemic heart disease, peripheral arterial disease, medicinal treatment, operative treatment

Резюме. В работе изучалась эффективность и безопасность медикаментозного лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом в пред- и послеоперационный периоды реконструктивных оперативных вмешательств на сосудах нижних конечностей. Демонстрировано, что комбинированный подход к терапии этой категории больных (комплексное медикаментозное лечение в пред- и послеоперационный периоды оперативных вмешательств, реконструктивные оперативные вмешательства на сосудах нижних конечностей) способствует улучшению качества жизни пациентов, увеличению дистанции «безболезной» ходьбы, уменьшению количества и длительности ангинозных атак, а также приводит к достоверному уменьшению уровней общего холестерина крови, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, индекса атерогенности, достоверному увеличению лодыжечно-плечевого индекса, уменьшению толщины комплекса «интима-медиа».

Summary. The aim of our study was to estimate the efficiency and safety of complex medicinal treatment of patients with multifocal atherosclerosis in pre- and postoperative periods of reconstructive operative interferences on the vessels of lower extremities. It was demonstrated that combined therapy (complex medicinal treatment in pre- and postoperative periods of operative interferences and reconstructive operative interferences on vessels of lower extremities) of such category of patients provides the improving of life quality, increasing of distance of painless walking, diminishing the levels of total cholesterol, low density lipoproteins, triglycerides, increasing of ankle-brachial index, decreasing of thickness of "intima-media" complex.

В останні десятиріччя серцево-судинні захворювання (ССЗ), в основі розвитку та прогресування більшості з яких лежить атеросклероз, є провідною причиною інвалідності та смертності дорослого населення в Україні [5, 9]. На сьогодні в нашій країні основна увага кардіологів, невропатологів, лікарів загальної практики прикута до проблеми ефективного лікування хворих з хронічною ішемічною хворобою серця, інсультом. Набагато менший інтерес серед лікарів цих спеціальностей викликають пацієнти з клінічними проявами периферичного атеросклерозу, які також мають високий ризик виникнення фатальних ускладнень [10].

Атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок (АУАНК) виявляється у 2-3% населення європейських країн та асоціюється з багато-

разовим (у 3-6 разів) зростанням ризику розвитку серцево-судинної захворюваності і смертності. З усіх пацієнтів, що страждають на це захворювання, кожний другий помирає протягом 10 років від появи перших симптомів, якщо вчасно не розпочати лікування [6, 23].

При прогресуванні АУАНК і відсутності адекватного лікування може виникнути критична ішемія нижніх кінцівок (КІНК). Під КІНК розуміють появу гострого або хронічного ішемічного болю в нозі у стані спокою або розвиток гангрени, що виникла внаслідок оклюзійного атеросклеротичного процесу. Частка пацієнтів з КІНК серед усіх хворих з АУАНК становить 5-10% [7, 25].

Необхідно пам'ятати, що атеросклероз – це системне захворювання, у значній кількості хво-

рих спостерігається ураження декількох судинних басейнів (мультифокальний атеросклероз). За даними реєстру REACH ураження коронарного й цереброваскулярного басейнів мають більше 60% пацієнтів з АУАНК. У цьому ж дослідженні було показано, що у хворих з мультифокальним атеросклерозом 3-річний ризик розвитку фатальних ускладнень достовірно вище, ніж у пацієнтів з ураженням одного судинного басейну [30].

Таким чином, хворі з мультифокальним атеросклерозом потребують постійного лікування з метою зниження ризику серцево-судинних ускладнень.

Умовами успішного ведення цієї категорії пацієнтів є повне усунення або модифікація факторів ризику розвитку та прогресування атеросклерозу (дисліпідемія, паління, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія та інше), підтримка щоденної фізичної активності та дотримання неатерогенної дієти, а також застосування комплексного медикаментозного лікування з обов'язковим використанням антитромбоцитарних препаратів і статинів [12, 15, 19, 22].

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) широко використовується для лікування серцево-судинної патології, що зумовлено наявністю значної доказової бази ефективності АСК і її позитивним впливом на прогноз при ССЗ. Дані метааналізу Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002), у який було залучено 135 тис. осіб з 283 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), і ще одного (2009), у який було залучено 112 тис. осіб з 22 РКД, підтвердили ефективність АСК після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ), при стабільній і нестабільній стенокардії, після аортокоронарного шунтування і коронарного стентування, після ішемічного інсульту і транзиторної ішемічної атаки, при ураженнях периферичних артерій. АСК також покращує прогноз хворих з артеріальною гіпертензією і у пацієнтів з цукровим діабетом. У пацієнтів з групи високого серцево-судинного ризику препарат доцільно застосовувати і при первинній профілактиці ССЗ [14, 16].

Належить зазначити, що під впливом АСК механізми активації тромбоцитів пригнічуються лише частково, антитромбоцитарний ефект АСК може бути нівельований іншими проагрегаційними стимулами, наприклад АДФ або тромбіном. Це пояснює доцільність використання комбінації антитромбоцитарних препаратів (зокрема з різним механізмом дії) для більш повного пригнічення агрегації тромбоцитів [2, 3, 4].

До дослідження CAPRIE було залучено 19185 пацієнтів, які нещодавно перенесли ІМ, інсульт або страждають на атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок (n=6452). Хворі були рандомізовані на прийом клопідогрелю 75 мг на добу або аспірину 325 мг на добу на період від 1 до 3 років. У підгрупі хворих з атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок порівняльний ризик досягнення комбінованої первинної кінцевої точки (ішемічний інсульт, інфаркт або серцево-судинна смерть) був на 23,8% меншим, ніж у пацієнтів, які приймали клопідогрель [17, 18].

У дослідженні CHARISMA, у якому брали участь пацієнти з високим ризиком атеротромботичних ускладнень, було продемонстровано, що додавання клопідогрелю до АСК у групі з інструментально підтвердженим атеросклерозом давало перевагу при атеросклеротичному ураженні будь-якого судинного басейну (коронарного, церебрального, периферичного). У цієї категорії пацієнтів було виявлено достовірне зниження відносного ризику розвитку ішемічних судинних подій на 12,5% [3, 4].

Таким чином, пацієнтам, які належать до категорії високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та страждають на мультифокальний атеросклероз (ішемічну хворобу серця і атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок), повинен бути рекомендований прийом комбінованої антитромбоцитарної терапії (аспірин + клопідогрель).

Численні дослідження останніх років продемонстрували важливість і необхідність використання статинів у лікуванні хворих з мультифокальним атеросклерозом [29, 31, 32, 33]. На сьогоднішній день найбільшою доказовою базою щодо ефективності та безпеки при тривалому застосуванні у хворих з атеросклерозом має аторвастатин. Дія аторвастатину зумовлена не тільки його потужним гіполіпідемічним ефектом, але й плеїотропними властивостями, що мають антиагрегантну, антиоксидантну, вазодилатуючу, протизапальну дію, здатність покращувати реологічні властивості крові, функціональний стан ендотелію, перешкоджати проліферації гладком'язових клітин [1, 8, 10].

Аторвастатин першим довів можливість уповільнення росту та регресу атеросклеротичної бляшки мінімум у двох масштабних роботах з використанням внутрішньосудинного ультразвукового дослідження (УЗД): REVERSAL і ESTABLISH [13, 21, 28].

У дослідженні ESTABLISH у пацієнтів з гострим коронарним синдромом призначення

аторвастатину у добовій дозі 20 мг привело до достовірного зменшення об'єму атеросклеротичної бляшки на 13,1% вже через 6 місяців лікування [26].

У пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом повинні використовуватись «агресивні» дози статинів, оскільки це буде сприяти не тільки вираженій гіполіпідемічній дії, але й найбільш повній реалізації плейотропних ефектів статинів [4, 11].

Незважаючи на сучасні можливості ранньої діагностики та ефективного комплексного медикаментозного лікування мультифокального атеросклерозу (зокрема і у пацієнтів з АУАНК і хронічною ішемічною хворобою серця), значна частина хворих вимагає проведення реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок. Існує кілька причин такої ситуації. По-перше, не варто забувати про надзвичайно низьку настороженість кардіологів та лікарів загальної практики щодо діагностики АУАНК, що може призводити до пізнього звернення пацієнтів. По-друге, велика кількість хворих з мультифокальним атеросклерозом потрапляють на первинний прийом до лікарів хірургів, які не завжди можуть призначити адекватну медикаментозну терапію (зокрема адекватні дози статинів). По-третє, значна частина пацієнтів, що потрапляють у відділення судинної хірургії з приводу ускладнень мультифокального атеросклерозу, або взагалі не лікувалися, або приймали терапію, яка не відповідає сучасним рекомендаціям [20, 24, 27].

Пацієнти, які потребують проведення реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок, мають високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, як під час проведення, так і в післяопераційному періоді.

Проте необхідно пам'ятати, що проведення реконструктивних втручань пацієнтам з АУАНК буде в першу чергу сприяти покращенню якості життя хворих (зокрема збільшенню дистанції «безболісної» ходи), але ніяк не вплине на множинні фактори ризику і прогресування атеросклеротичного процесу.

Тому на сьогоднішній день вкрай важлива розробка оптимальної тактики медикаментозного лікування пацієнтів з АУАНК і атеросклеротичним ураженням коронарних артерій у до- та післяопераційний періоди реконструктивних оперативних втручань для мінімізації ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності й безпечності комплексного меди-

каментозного лікування пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом (атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок і хронічною ішемічною хворобою серця) у до- та післяопераційний періоди реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До дослідження було залучено 100 хворих (78 чоловіків і 22 жінки, середній вік – $64,7 \pm 7,9$ року) з атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок (ІІБ-ІІІ стадія за класифікацією Покровського – поява болю в нижніх кінцівках при ходьбі на дистанцію менше ніж 200 м і поява болю в нижніх кінцівках при ходьбі на дистанцію менше ніж 25 м та/або у стані спокою відповідно) і хронічною ішемічною хворобою серця (стабільна стенокардія напруги ІІ-ІІІ функціонального класу, у 28 пацієнтів в анамнезі інфаркт міокарда), які потребували проведення реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок. 74 хворих страждали на гіпертонічну хворобу 1-3-го ступеня тяжкості, 58 пацієнтів були курцями зі стажем (досвід паління становив у середньому $27,4 \pm 9,3$ року).

Усім хворим проводили загальнофізикальні, лабораторні (загальний аналіз крові та сечі, ліпідний, печінковий, нирковий комплекси) та інструментальні (електрокардіографія, ехокардіографія, визначення товщини комплексу «інтима-медіа», ультразвукове дослідження артерій нижніх кінцівок, визначення кістчково-плечового індексу) дослідження, а також визначали дистанцію «безболісної» ходи.

Залученим до дослідження пацієнтам за 14 днів до запланованого оперативного втручання і протягом всього післяопераційного періоду було рекомендовано комплексне медикаментозне лікування: антитромбоцитарна терапія (аспірин - 75 мг на добу + клопідогрель (Тромбонет®, виробник - фармацевтична компанія Фармак®) - 75 мг на добу), бета-адреноблокатор (бісопролол (Бісопрол®) - від 5 мг до 10 мг на добу залежно від вихідного темпу частоти серцевих скорочень), інгібітор АПФ (раміприл або периндоприл - від 5 мг до 10 мг на добу залежно від вихідних цифр артеріального тиску) і статин (аторвастатин (Аторвакор®) - 40 мг на добу).

Всім пацієнтам, які палили і були залучені до дослідження, настійно рекомендували відмовитись від паління.

Період спостереження становив 12 місяців.

Переносимість призначеного лікування оцінювали таким чином: «відмінно» - побічні ефекти протягом періоду спостереження не виникали; «добре» - виникали побічні ефекти, що не

вимагали відміни препарату; «незадовільно» - виникали побічні ефекти, які вимагали відміни лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЮВАННЯ

На тлі рекомендованого комбінованого лікування (комплексне медикаментозне лікування в до- та післяопераційний періоди, проведення реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок) спостерігалось значне

поліпшення якості життя пацієнтів, достовірне зменшення кількості нападів стенокардії (з $8,2 \pm 2,7$ до $2,4 \pm 0,8$ на добу, $p < 0,05$) та їх тривалості (з $6,5 \pm 1,5$ до $2,1 \pm 0,4$ хвилини, $p < 0,05$), потреби в короткодійних нітратах (з $3,8 \pm 1,1$ до $0,6 \pm 0,2$ таблетки на добу, $p < 0,05$), частоти серцевих скорочень (з $87,4 \pm 7,8$ до $64,5 \pm 6,3$ за хвилину, $p < 0,05$), достовірне збільшення дистанції «безболісної» ходи (рис. 1).

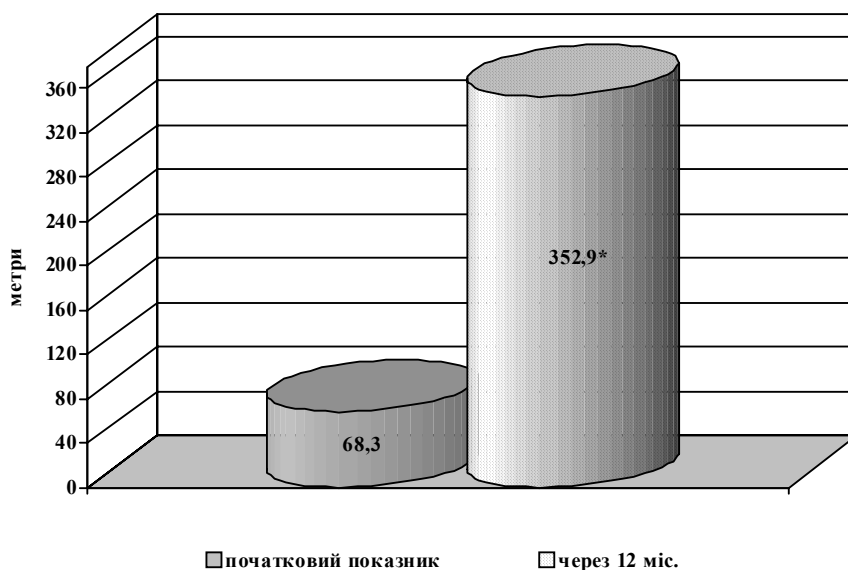


Рис. 1. Динаміка дистанції «безболісної» ходи (* - статистично достовірною різницею між початковим показником та показником через 12 місяців, $p < 0,01$)

За час проведення дослідження 32 з 58 пацієнтів, які палили, повністю відмовились від цієї звички. 26 хворих, які продовжили палити, скоротили середнє число цигарок на добу з $24,8 \pm 8,4$ до $10,1 \pm 3,2$ штуки ($p < 0,05$).

Через 12 місяців лікування 68 з 74 (91,9%) хворих, які страждали на гіпертонічну хворобу, досягли цільового рівня АТ.

У кінці періоду спостереження у пацієнтів, залучених до дослідження, зареєстровано достовірне зменшення рівня загального холестерину (ЗХ) крові, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ), індексу атерогенності (з $6,71 \pm 0,84$ до $3,54 \pm 0,61$, $p < 0,05$), виявлена тенденція до підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) (рис. 2).

Через 12 місяців комплексного лікування спостерігалось достовірне збільшення кістчково-плечового індексу (рис. 3), достовірне зменшення товщини комплексу «інтима-медіа» (рис. 4).

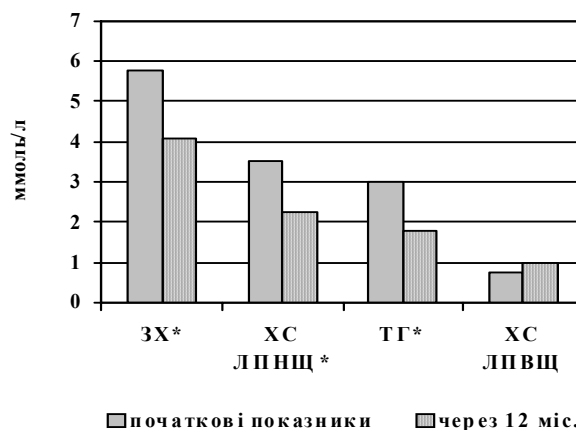


Рис.2. Вплив терапії на ліпідний спектр крові (* - статистично достовірною різницею між початковими показниками та показниками через 12 місяців, $p < 0,01$)

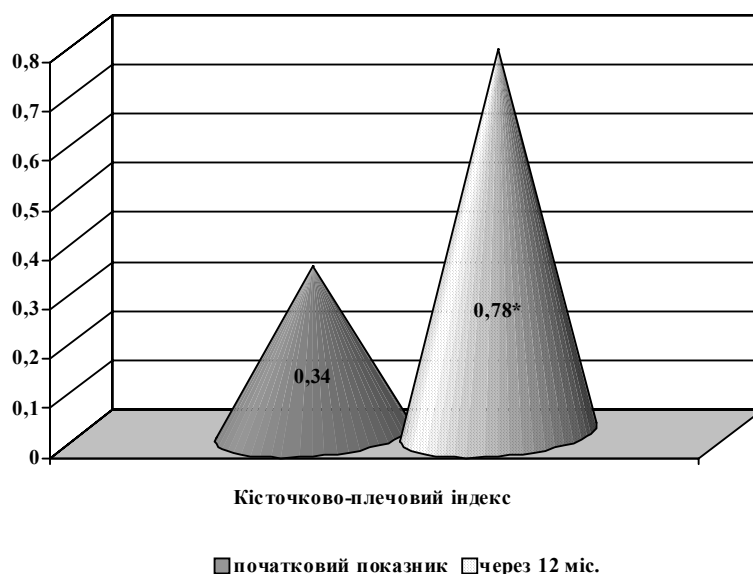


Рис. 3. Динаміка кісточно-плечового індексу (* - статистично достовірна різниця між початковим показником та показником через 12 місяців, $p < 0,05$)

У 7 (7%) пацієнтів протягом періоду спостереження виник тромбоз шунта, що призвело до госпіталізації, 3 хворим (3%) знадобилося повторне оперативне втручання. Основною причи-

ною розвитку цього ускладнення було недотримання лікарських рекомендацій (пацієнти або самостійно відмовлялись від призначеного лікування, або приймали препарати нерегулярно).

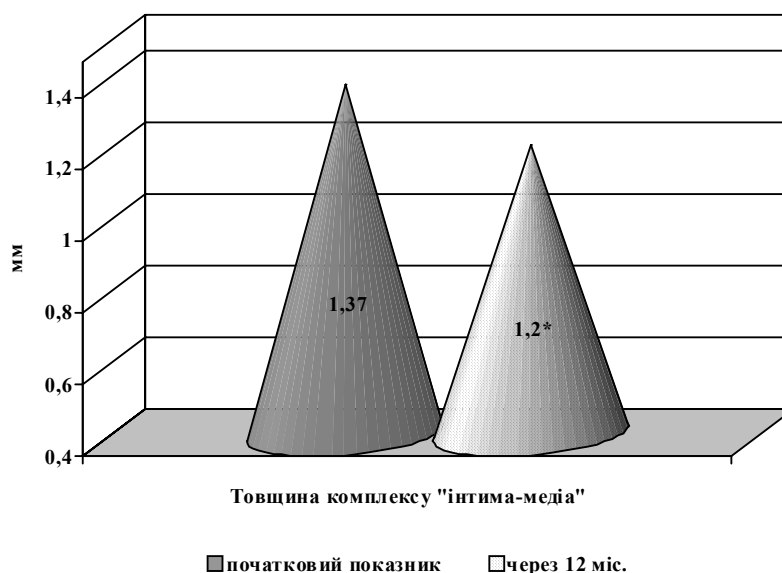


Рис. 4. Динаміка товщини комплексу «інтіма-медіа» (* - статистично достовірна різниця між початковим показником та показником через 12 місяців, $p < 0,05$)

З 93 пацієнтів (93%), які повністю дотримувались призначеного режиму лікування, переносимість терапії розцінювалась як «відмінна» у 88 хворих (побічні ефекти за період спостереження не спостерігались) і «добра» у 5 хворих (на по-

чаткових етапах лікування відзначався незначний дискомфорт в епігастральній ділянці, що не призвело до необхідності скасування комплексного медикаментозного лікування).

ВИСНОВКИ

1. Комбіноване лікування (комплексне медикаментозне лікування в до- та післяопераційний періоди, проведення реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок) пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом (атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок і хронічною ішемічною хворобою серця) покращує якість життя хворих, сприяє істотному збільшенню дистанції «безболісної» ходи та кісточково-плечового індексу.

2. Комплексне медикаментозне лікування хворих з мультифокальним атеросклерозом у до- та післяопераційний періоди реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок значно зменшує кількість та тривалість ангінозних атак, знижує потребу в короткодійних нітратах.

3. Використання цільових доз аторвастатину в комплексному лікуванні пацієнтів з мультифо-

кальним атеросклерозом у до- та післяопераційний періоди реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок призводить до достовірного зменшення рівня загального холестерину крові, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, індексу атерогенності.

4. Комплексний підхід до медикаментозного лікування пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом у до- та післяопераційний періоди реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок сприяє достовірному зменшенню товщини комплексу «інтіма-медіа».

5. Комплексне медикаментозне лікування хворих з мультифокальним атеросклерозом у до- та післяопераційний періоди реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок добре переноситься хворими та не викликає побічних явищ, що вимагають відміни лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Арутюнов Г.П. Научные исследования и реальная практика: как определить цели терапии для пациента с атеросклерозом / Г.П. Арутюнов // Приложение к журналу «Сердце». – 2007. - № 2. – С. 2 – 9.

2. Бабий Л.Н. Современные возможности и нерешенные проблемы антиромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца / Л.Н. Бабий // Здоров'я України. – 2011. - № 3 (18). – С. 80 – 82.

3. Багрий А.Э. Клопидогрель в 2011 году: насколько серьезны альтернативы? / А.Э. Багрий // Здоров'я України. – 2011. - № 3 (18). – С. 46 – 47.

4. Багрий А.Э. Современные антиромбоцитарные препараты: общий взгляд, возможности применения АСК и тиенопиридинов / А.Э. Багрий // Здоров'я України. – 2010. – № 1, тематичний номер з кардіології. – С. 5 – 8.

5. Братусь В.В. Атеросклероз, ішемічна хвороба серця, гострий коронарний синдром / В.В. Братусь, В.А.Шумаков, Т.В. Талаєва. – К., 2004. – 576 с.

6. Диагностика та лікування хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок, поєднаної з мультифокальним атеросклерозом: метод. рекомендації / за ред. проф. Мішалова В.Г. – К., 2007. – 64 с.

7. Заболевания периферических артерий / под ред. Э.Р. Молера III, М.Р. Джаффа; [пер. с англ. под ред. М.В. Писарева]. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2010. – 224 с.

8. Затейщиков Д.А. Статины: наиболее актуальные вопросы применения / Д.А. Затейщиков // Фарматека. – 2006. – № 3. – С. 118.

9. Коваленко В.Н. Дислипидемии: от факторов риска к коронарному атеросклерозу / В.Н. Коваленко // Здоров'я України. – 2010. - № 1. – С. 60.

10. Лутай М.И. Мультифокальный атеросклероз: польза статинов / М.И. Лутай // Ліки України. – 2011. - № 6. – С. 40 – 44.

11. Лутай М.И. Практичні аспекти застосування статинів у пацієнтів високого ризику / М.И. Лутай // Здоров'я України. – 2011. – № 4. – С. 3 – 5.

12. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1. Периферические артерии. – М., 2010. – 176 с.

13. Недогода С.В. Выбор статина для гиполипидемической терапии с позиций клинической фармакологии и доказательной медицины (обзор литературы) / С.В. Недогода // Ліки України. – 2008. - № 7. – С. 73 – 75.

14. Терещенко С.Н. Антиромботическая терапия как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Фокус на ацетилсалициловую кислоту / С.Н.Терещенко, Н.А. Джаиани // Трудный пациент. – 2008. - № 11. – С. 5 – 10.

15. ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) / A.T. Hirsch, Z.J. Haskal, N.R. Hertzler [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol.47. – P. 1–192.

16. Antitrombotic Trialst Collaboration Collaborativ Meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients // BMJ. – 2002. – Vol. 324. – P. 71–86.

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. 1329-39.

18. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE / L.A. Harker, J.P. Boissel, A.J. Pilgrim [et al.] // *Drug. Saf.* – 1999. – Vol. 21. – P. 325-335.

19. 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. Cardiovasc. Prevent & Rehabil.* – 2007. – Vol. 14. – S. 2.

20. Factors affecting the diagnosis of peripheral artery disease before vascular surgery referral / R.B. McLafferty, G.L. Dunnington, M.A. Mattos [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2000. – Vol. 31. – P. 870 – 979.

21. Grines C.L. The role of statins in reversing atherosclerosis: what the latest regression studies show / C.L. Grines // *J. Interv. Cardiol.* – 2006. – Vol. 19. – P. 3-9.

22. Hiatt W. R. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication / W.R. Hiatt // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 1608–1621.

23. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study / C. Diehm, A. Schuster, J.R. Allenberg [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2004. – Vol. 172, N1. - P. 95-105.

24. Mohler ER. Peripheral Arterial Disease. Identification and Implications / E.R. Mohler // *Arch. Inter. Med.* – 2003. – Vol. 163. – P. 2306 – 2314.

25. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease / M.H. Criqui, R.D.Langer, A.Fronek [et al.] // *N. Engl. J. Med.* -1992.-Vol.326.-P.381-386.

26. 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 / S. Okazaki, T. Yokoyama, K. Miyauchi // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 1061 – 1068.

27. Quriel K. Detection of peripheral arterial disease in primary care / K. Quriel // *JAMA*. - 2001. – Vol. 286. – P. 1380 – 1381.

28. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial / S.E. Nissen S.E., E.M. Tuzcu, P. Schoenhagen [et al.] // *JAMA*. – 2004.-Vol.291.-P. 1071 – 1080.

29. Reiner Z. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias / Z.Reiner, A.L. Catapano // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 1769 – 1818.

30. Risk Profile and Undertreatment of Peripheral Arterial Disease – 7,013 Patients from the International REACH Registry / D.L. Bhatt, P.G. Steg [et al.] // *J. Amer. College Cardiology*. – 2005. – Vol. 45, N3, Suppl 1. – P. 417A.

31. Sugimoto I. Conservative treatment for patients with intermittent claudication / I. Sugimoto, T. Ohta, H. Ishibashi // *Inter. Angiology*. – 2010. – Vol. 29, N 2, Suppl. 1. – P. 55–60.

32. TASC Working Group Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 33, Suppl. 1.

33. Tendera M. Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases (ESC pocket guidelines) / M. Tendera, V. Aboyans – France, 2011. – 42p.

