

ДИНАМИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ АРТЕРИЙ БРАХИОЦЕФАЛЬНОГО СТВОЛА ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ У ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО РИСКА

DYNAMICS OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN BRACHIOCEPHALIC TRUNK ARTERIES INFLUENCED OF ATORVASTATIN THERAPY IN PATIENTS OF HIGH RISK

Рубаненко О.А.

Rubanenko OA

ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Samara State
Medical University

Цель — оценить морфологические изменения экстракраниальных артерий брахиоцефального ствола у пациентов высокого риска в ходе терапии аторвастатином.

Материалы и методы. В исследование включено 78 пациентов высокого риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (средний возраст которых составил $54,8 \pm 4,4$ года), по данным SCORE $\geq 5\%$ и $< 10\%$, с умеренно повышенным уровнем ОХ ($5,0-5,9$ ммоль/л) и ХС ЛНП ($3,0-3,9$ ммоль/л), получающих аторвастатин в начальной дозе 40 мг/сутки.

Результаты. В представленной группе пациентов атеросклеротическое поражение чаще наблюдалось в общей сонной артерии (ОСА), одинаково выраженное с обеих сторон. На фоне терапии аторвастатином наибольшие изменения в плане регресса и стабилизации атеросклеротических бляшек отмечены в проекции ОСА слева. В 36 случаях в ходе лечения наблюдается уменьшение и стабилизация атеросклеротических бляшек, в 2 случаях — толщины комплекса интима-медиа. У 14 пациентов на фоне лечения отмечен регресс двух ранее визуализированных бляшек, у 4 пациентов — регресс трех бляшек, у 4 пациентов — стабилизация двух бляшек.

Выводы. Аторвастатин в лечении пациентов высокого риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний способствует стабилизации каротидного атеросклероза и снижает уровни атерогенных липопротеидов.

Ключевые слова: атеросклероз, дислипидемии, аторвастатин, высокий риск.

Конфликт интересов: не заявлен.

Aim — to assess the morphological changes in the extracranial arteries of the brachiocephalic trunk in high-risk patients during atorvastatin therapy.

Materials and methods. The study included 78 patients with a high risk of death from cardiovascular disease (mean age 54.8 ± 4.4 years), according to SCORE $\geq 5\%$ and $< 10\%$, with a moderately elevated level of OX ($5.0-5.9$ mmol/l) and LDL cholesterol ($3.0-3.9$ mmol/l) receiving atorvastatin at an initial dose of 40 mg/day.

Results. In the presented group of patients, atherosclerotic lesion was more often observed in the common carotid artery (CCA), equally expressed on both sides. On the background of therapy with atorvastatin, the greatest changes in terms of regression and stabilization of atherosclerotic plaques are noted in the CCA projection on the left. In 36 cases, during treatment, there is a decrease and stabilization of atherosclerotic plaques, in 2 cases — the thickness of the intima-media complex. In 14 patients regression of two previously visualized plaques was noted in the background of treatment, in 4 patients — regression of three plaques, in 4 patients — stabilization of two plaques.

Conclusions. Atorvastatin in the treatment of patients at high risk of death from cardiovascular disease contributes to the stabilization of carotid atherosclerosis and reduces the levels of atherogenic lipoproteins.

Keywords: atherosclerosis, dyslipidemia, atorvastatin, high risk.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

ВВЕДЕНИЕ

Атеросклеротическое поражение – системный мультифокальный процесс с локализацией в разных сосудистых бассейнах. Атеротромботические осложнения сопровождаются высокой смертностью и инвалидизацией населения от инфаркта миокарда, инсульта и гангрены нижних конечностей [1]. Расположение атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и артериях брахиоцефального ствола (БЦС), особенно в сонных артериях, требуют своевременной диагностики с последующим выбором тактики ведения и лечения. Оценка состояния бляшки, выявление «ранимых» или изъязвленных бляшек как основных источников тромботических наложений во многом определяют судьбу пациента, нуждающегося в активном медикаментозном или хирургическом лечении [2].

В ряде работ продемонстрировано, что толщина комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий (СА) может являться ранним маркером ишемической болезни сердца (ИБС), в частности, показана корреляция этого показателя у пациентов с ИБС, подвергнутых нагрузочному тестированию, с данными коронарографии [3].

Гиполипидемическая терапия существенно снижает риск развития таких осложнений атеросклероза, как ишемический инсульт, инфаркт миокарда и коронарная смерть [4]. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы обладают плейотропными эффектами [5]. В настоящий момент показано, что лечение статинами позволяет предотвратить прогрессирование атеросклероза у пациентов с ИБС [6]. Кроме того, исследования последних лет показали, что статины способны приводить к регрессу имеющихся атеросклеротических поражений СА [7]. С одной стороны, это снижает риск развития ишемического инсульта, с другой стороны, у ряда пациентов медикаментозная терапия статинами может стать альтернативой хирургическому лечению. Таким образом, определение и оценка клинического эффекта различных статинов на динамику атеросклеротического поражения артерий БЦС является актуальной задачей клинической фармакологии, кардиологии и неврологии.

ЦЕЛЬ

Оценить морфологические изменения экстракраниальных артерий брахиоцефального ствола у пациентов высокого риска в ходе терапии аторвастатином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 78 пациентов высокого риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), средний возраст которых составил $54,8 \pm 4,4$ года. Для сравнения набрана группа из 60 практически здоровых людей, сопоставимых по возрасту (группа контроля).

Критерии включения: пациенты высокого риска ССЗ по данным SCORE $\geq 5\%$ и $< 10\%$, с умеренно повышенным уровнем общего холестерина (ОХ) ($5,0–5,9$ ммоль/л) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) ($3,0–3,9$ ммоль/л), получающие

аторвастатин (Липримар, Pfizer) в начальной дозе 40 мг/сутки.

Критерии исключения: возраст старше 60 лет, пациенты с установленным ССЗ, тромбоэмболией легочной артерии, пороками сердца, тяжелыми нарушениями ритма и проводимости, с сердечной недостаточностью, почечной и печеночной недостаточностью, коагулопатией.

Клиническая характеристика пациентов представлена в **таблице 1**.

Для выявления характера и степени выраженности поражения атеросклерозом экстракраниальных отделов БЦС (общие (ОСА), внутренние (ВСА), наружные сонные артерии, позвоночные, подключичные артерии (ПКА)) использовали ультразвуковое триплексное сканирование. Исследование проводилось на ультразвуковых сканерах Logiq-5;7 (США) мультичастотным линейным датчиком 4–10 МГц и мультичастотным конвексным датчиком 2,5–5 МГц.

Степень стеноза рассчитывали по формуле European Carotid Surgery Trial (ECST, 1991): $(1 - A/B) \times 100\%$, где А – внутренний диаметр артерии в месте максимального стеноза; В – внешний диаметр артерии в месте максимального стеноза.

Ультразвуковая характеристика структуры атеросклеротических бляшек проводилась по классификации ИЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН (2001), согласно которой: 0 – эхонегативная бляшка; I – гипоэхогенная гомогенная; II – гетерогенная с преобладанием гипоэхогенного компонента; III – гетерогенная с преобладанием гиперэхогенного компонента; IV – гиперэхогенная гомогенная [8].

В работе для оценки степени атеросклеротического поражения экстракраниальных отделов БЦС рассчитывалась площадь поперечного сечения просвета сосуда по формуле: $S = \pi D^2 / 4$ (мм²), где S, мм² – площадь поперечного сечения просвета сосуда; D, мм – диаметр просвета сосуда с учетом утолщения КИМ или наличия бляшки.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. Оценка полученных данных произведена методами непараметрической статистики

Показатели	Значение
Мужчины, n (%)	35 (45,5%)
Женщины, n (%)	43 (54,5%)
Средний возраст, лет	$54,8 \pm 4,4$
Курение, n (%)	29 (37,4%)
Индекс массы тела, кг/м ²	$32,5 \pm 4,7$
Гипертоническая болезнь, n (%)	60 (77,3%)
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	4 (4,5%)
Нарушения ритма, n (%)	15 (19%)
Фибрилляция предсердий, вне пароксизма, n (%)	2 (2,7%)
Экстрасистолия, n (%)	13 (16,7%)

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов высокого риска

ввиду неподчинения данных закону нормального распределения. Количественные переменные представлялись в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm m$). Среди методов непараметрической статистики для связанных переменных использовался критерий Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В зависимости от типа выявленной атеромы наблюдался преимущественно III тип, в ОСА справа (27,7%) и ОСА слева (20,2%), ВСА справа (14,4%) и ВСА слева (10,8%), ПКА (10,8%). I, II и IV типы атером встречались значительно реже (не более 1,4%).

С целью изучения влияния статинов на степень атеросклеротического поражения артерий БЦС нами проведена УЗДГ с триплексным сканированием всем больным до лечения и через 24 недели терапии аторвастатином.

У пациентов по данным УЗДГ БЦС атеросклеротические бляшки ОСА справа выявлены у 57 пациентов ($S = 35,4 \pm 13 \text{ мм}^2$). Через 24 недели у 25 пациентов наблюдался регресс бляшек (S в среднем увеличилась на 24,1%). Прогрессирование атеросклеротического поражения отмечено у 35 пациентов, из них у 28 – увеличение степени стеноза за счет увеличения размера бляшки (S уменьшилась на 31,3%), у 7 – утолщение КИМ (S уменьшилась на 15,3%). Стабилизация процесса отмечена у 7 пациентов. Таким образом, площадь поперечного сечения просвета ОСА справа в среднем уменьшилась на 4% ($p=0,47$).

Поражение левой ОСА атеросклерозом выявлено у 60 пациентов, из них у 46 пациентов выявлена атеросклеротическая бляшка ($S = 29,9 \pm 16 \text{ мм}^2$), у 14 – утолщение КИМ от 1,1 до 1,2 мм ($S = 71,3 \pm 1,7 \text{ мм}^2$). Через 24 недели терапии аторвастатином у 25 пациентов наблюдался регресс атеросклеротической бляшки (S в среднем увеличилась на 36,4%), у 7 пациентов – уменьшение толщины КИМ (S в среднем увеличилась на 11,6%). Увеличение степени стеноза обнаружено у 11 человек (S уменьшилась на 27,2%), утолщение КИМ выявлено у 7 пациентов (S уменьшилась на 11,7%). Стабилизация процесса отмечена у 18 пациентов. Таким образом, площадь поперечного сечения ОСА слева при лечении аторвастатином в среднем увеличилась на 3,4% ($p=0,6$).

Атеросклеротическая бляшка в ВСА справа обнаружена у 28 пациентов ($S = 15 \pm 5,7 \text{ мм}^2$). В ходе 24-недельной терапии аторвастатином отмечалось уменьшение размеров бляшки у 4 пациентов (S увеличилась на 51,2%). Увеличение размеров бляшки наблюдалось у 14 человек (S в среднем уменьшилась на 19,4%). Стабилизация атеросклеротического процесса отмечена у 11 пациентов. Таким образом, площадь поперечного сечения ВСА справа при лечении аторвастатином в среднем увеличилась на 5,5% ($p=0,5$).

До лечения в ВСА слева у 18 пациентов выявлена атеросклеротическая бляшка ($S = 9,7 \pm 5,8 \text{ мм}^2$), у 4 пациентов утолщение КИМ до 1,4 мм. При этом через 24 недели лечения у 5 человек отмечался регресс бляшки (S увеличилась на 33%), у 4 пациентов увеличилась

Артерии БЦС	До лечения	Через 24 недели	p
ОСА справа, мм ²	40,4±18,8	38,8±20,6	p=0,47
ОСА слева, мм ²	43,0±25,1	44,5±21,9	p=0,6
ВСА справа, мм ²	15,03±5,7	15,9±10,2	p=0,5
ВСА слева, мм ²	17,6±13,4	14,7±5,7	p=0,9
ПКА, мм ²	27,1±13,2	26,7±6,6	p=1,0

Таблица 2. Динамика площади поперечного сечения просвета артерий БЦС

степень стеноза с уменьшением S на 13,1%. Однако у 4 пациентов в ВСА слева на фоне терапии появилась атеросклеротическая бляшка с уменьшением S на 75%. Таким образом, площадь поперечного сечения просвета ВСА слева в среднем уменьшилась на 16,5% ($p=0,9$).

У 21 пациента выявлена атеросклеротическая бляшка в ПКА ($S = 23,3 \pm 9,2 \text{ мм}^2$). Через 24 недели лечения у 7 пациентов процесс регрессировал (S увеличилась на 42%), у 14 человек стабилизировался, у 4 пациентов появилась бляшка с уменьшением S на 51%. Таким образом, площадь поперечного сечения просвета ПКА в среднем уменьшилась на 1,5% ($p=1,0$). Данные представлены в **таблице 2**.

Таким образом, у представленных пациентов атеросклеротическое поражение чаще наблюдалось в ОСА, одинаково выраженное с обеих сторон. На фоне терапии аторвастатином наибольшие изменения в плане регресса и стабилизации атеросклеротических бляшек отмечены в проекции ОСА слева. В 36 случаях в ходе лечения наблюдается уменьшение и стабилизация атеросклеротических бляшек, в 2 случаях – толщины КИМ. У 14 пациентов на фоне лечения отмечен регресс двух ранее визуализированных бляшек, у 4 пациентов – регресс трех бляшек, у 4 пациентов – стабилизация двух бляшек.

До лечения у пациентов средний уровень ХС ЛНП составил $3,56 \pm 0,11 \text{ ммоль/л}$. Для достижения целевого уровня ХС ЛНП 2,5 ммоль/л необходимо снизить исходный уровень на 1,06 ммоль/л (29,8%), пациентам назначен аторвастатин в дозе 40 мг/сутки.

Через 12 недель уровень ХС ЛНП снизился на 33,4% ($p<0,001$), 50 пациентов (64%) достигли целевого уровня. Учитывая, что 28 пациентов (36%) не достигли целевого уровня ХС ЛНП, доза аторвастатина увеличена до 80 мг/сутки. Через 24 недели ХС ЛНП снизился на 43,3% ($p<0,001$), 21 пациент (95,5%) достиг целевого уровня. В итоге титрования средняя доза аторвастатина составила 47 мг/сутки.

В процессе лечения аторвастатином в дозе 40 мг/сутки у 8 пациентов наблюдалось повышение уровня АЛАТ и АсАТ, не превышающее трех верхних пределов нормы.

До лечения средний уровень ОХ составил $5,4 \pm 0,3 \text{ ммоль/л}$. Через 12 недель концентрация ОХ уменьшилась на 33,4% ($p<0,001$), через 24 недели на 43,5% ($p<0,001$).

До лечения средний уровень ХС ЛВП составил $1,09 \pm 0,4 \text{ ммоль/л}$. Через 12 недель уровень ХС ЛВП увеличился на 6,8% ($p=0,005$), через 24 недели на 9,2% ($p=0,02$).

Показатели	До лечения	Через 12 недель	Через 24 недели
ХС ЛНП, ммоль/л	3,56±0,24	2,37±0,47 p<0,001*	2,01±0,42 p<0,001*
ОХ, ммоль/л	5,4±0,3	4,13±0,53 p<0,001*	3,73±0,52 p<0,001*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,09±0,4	1,17±0,4 p=0,005*	1,2±0,41 p=0,02*
ТГ, ммоль/л	1,72±0,67	1,43±0,45 p=0,002*	1,34±0,44 p<0,001*

Таблица 3. Динамика показателей липидного обмена

* – различие по сравнению с состоянием до лечения.

До лечения средний уровень ТГ составил $1,72 \pm 0,67$ ммоль/л. Через 12 недель уровень ТГ снизился на 17% ($p=0,002$), через 24 недели на 22% ($p<0,001$). Данные представлены в **таблице 3**.

■ ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашей работе среди пациентов, принимавших аторвастатин в начальной дозе 40 мг/сутки, происходило увеличение просвета ОСА справа на 4,2%, ВСА слева на 19,7% через 24 недели терапии. Однако данные недостоверны, что, возможно, обусловлено

невысокой дозой препарата и длительностью его применения.

Таким образом, в нашем исследовании терапия аторвастатином в начальной дозе 40 мг/сутки не сопровождалась достоверным регрессом каротидного атеросклероза артерий БЦС в течение 24 недель терапии, что в целом согласуется с данными литературы [9]. Для проявления эффективности и уменьшения атеросклеротического процесса требуется большая доза аторвастатина (80 мг/сутки) [10]. Однако применение аторвастатина в дозе 10 мг/сутки в течение 2 лет приводит к стабилизации атероматозного процесса в СА, уменьшению когнитивных изменений головного мозга, к достоверному снижению частоты возникновения нарушений мозгового кровообращения, что диктует необходимость лечения статинами.

■ ВЫВОДЫ

В ходе терапии аторвастатином уменьшаются уровни атерогенных липопротеидов и отмечается стабилизация, в некоторых случаях наблюдается регресс атеросклеротического поражения по показателям площади поперечного сечения просвета артерий брахиоцефального ствола и толщине комплекса интима-медиа. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Scheen AJ. From atherosclerosis to atherothrombosis: from a silent chronic pathology to an acute critical event. *Rev Med Liege*. 2018;73(5–6):224–228.
- Olie RH, van der Meijden PEJ, Ten Cate H. The coagulation system in atherothrombosis: Implications for new therapeutic strategies. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(2):188–198. doi: 10.1002/rth2.12080
- Mitchell C, Korcarz CE, Gepner AD et al. Ultrasound carotid plaque features, cardiovascular disease risk factors and events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2018 Jun 12. pii: S0021-9150(18)30312–5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.005 [Epub ahead of print]
- Sargento-Freitas J, Pagola J, Rubiera M et al. Preferential effect of pre-morbid statins on atherothrombotic strokes through collateral circulation enhancement. *Eur Neurol*. 2012;68(3):171–6.
- Рубаненко О.А. Коррекция дислипидемий у больных ишемической болезнью сердца категорий высокого и очень высокого риска. *Аспирантский вестник Поволжья*. Самара, 2009;3–4:65–68. [Rubanenko OA. Correction of dyslipidemia in patients with coronary artery disease categories of high and very high risk of heart. *Aspirantskiy vestnik Povolzhya*. 2009;3–4:65–68. (In Russ.)].
- Luo P, Wang L, Zhu H et al. Impact of Atorvastatin Combined with Ezetimibe for the Treatment of Carotid Atherosclerosis in Patients with Coronary Heart Disease. *Acta Cardiol Sin*. 2016;32(5):578–585.
- Wang J, Ai XB, Wang F, Zou YW et al. Efficacy of ezetimibe combined with atorvastatin in the treatment of carotid artery plaque in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with coronary heart disease. *Int Angiol*. 2017;36(5):467–473. doi: 10.23736/S0392-9590.17.03818-4
- Лишчук В.А. *Интеллектуальное обеспечение диагностики и лечения нарушений кровообращения*. Лекции по сердечно-сосудистой хирургии. Под ред. Л.А. Бокерия. В 2-х т. Т. 1. М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2001. [Lishchuk VA. *Intellectual provision of diagnosis and treatment of circulatory disorders*. Lekcii po serdечно-sosudistoj hirurgii. Pod red. L.A. Bokeriya. V 2-h t. T. 1. – М.: Izdatel'stvo NCSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN, 2001. (In Russ.)].
- Nakagomi A, Shibui T, Kohashi K et al. Differential Effects of Atorvastatin and Pitavastatin on Inflammation, Insulin Resistance, and the Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(11):1158–71. doi: 10.5551/jat.29520
- Li Y, Gao S, An Y, Liu E, Zhao S. High dose atorvastatin therapy yields a better carotid atherosclerosis improvement in Chinese patients. *Int J Cardiol*. 2015;185:131–2. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.126

Автор подтверждает отсутствие конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Рубаненко Олеся Анатольевна – К.М.Н., доцент кафедры факультетской терапии СамГМУ, врач-кардиолог. Адрес: 25-213, ул. Ново-Садовая, г. Самара, Россия, 443110. Тел. + 7 (937) 188 77 80 E-mail: olesya.rubanenko@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Rubanenko Olesya Anatolevna – PhD, associate professor of faculty therapy department of Samara State Medical University, cardiologist. Address: 25-213 Novo-Sadovaya st., Samara, Russia, 443110. Tel + 7 (937) 188 77 80 E-mail: olesya.rubanenko@gmail.com