

Динамика показателей сосудистой ригидности и липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца на фоне лечения высокими дозами atorvastatina

В.Э. Олейников, И.Б. Матросова, Е.А. Мельникова.

ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», медицинский институт, Пенза

Абстракт

Цель. Оценка влияния терапии atorvastатином в дозе 80 мг в сутки на липидный профиль, уровень С-реактивного белка (СРБ) и структурно-функциональные свойства артерий у больных с доказанной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. У 25 пациентов (22 мужчин и 3 женщин) в возрасте от 35 лет до 71 года (средний возраст $56,5 \pm 9,01$ лет) с подтверждённой коронарографией ИБС и дислипидемией изучали влияние 24-недельной терапии atorvastатином в дозе 80 мг на показатели липидного обмена, АЛТ, АСТ, КФК, уровень СРБ, толщину комплекса интима-медиа сонной артерии. Ультразвуковым методом исследовали функцию эндотелия. Жесткость артерий оценивали: методом объемной сфигмографии, изучали суточные показатели артериальной ригидности.

Результаты. Выявлено достоверное снижение уровня общего холестерина, ХС ЛПНП, триглицеридов, СРБ. Отсутствие динамики показателей печёночных трансаминаз свидетельствует о безопасности проводимой терапии. Терапия atorvastатином достоверно уменьшает толщину комплекса интима-медиа и позволяет достичь улучшения эндотелиальной функции. Отмечено улучшение эластических свойств артерий различного типа по данным объемной сфигмографии и снижение индекса аугментации в аорте, приведённого к ЧСС, по данным суточного мониторингирования артериальной ригидности.

Заключение. У больных с доказанной ишемической болезнью сердца интенсивная терапия atorvastатином наряду с выраженным позитивным влиянием на липидный профиль, сопровождается регрессией активности воспаления в сосудистой стенке, улучшением структурно-функциональных свойств артерий.

Ключевые слова: дислипидемия, С-реактивный белок, ишемическая болезнь сердца, atorvastатин, эндотелиальная дисфункция, структурно-функциональные свойства артерий.

Dynamics of indices of vascular stiffness and lipid metabolism in patients with coronary heart disease during treatment with high-dose atorvastatin

V.E. Olejnikov, I.B. Matrosova, E.A. Melnikova.

"Penza State University 'Medical Institute'", Penza

Abstract

Objective. To estimate the effects of treatment with atorvastatin 80 mg daily on lipid profile, C-reactive protein and the structural and functional arterial properties in patients with proven coronary artery disease.

Methods. The effects of 24 weeks of treatment with atorvastatin 80 mg on lipid metabolism, ALT, AST, CK, CRP, the thickness of the intima-media carotid artery were studied in 25 patients (22 men and 3 women) aged 35 to 71 years (mean age $56,5 \pm 9,01$ years) with established coronary artery disease and dyslipidemia. Endothelial function was examined by ultrasound. Arterial stiffness was evaluated by volume sphygmography, the daily parameters of arterial stiffness were studied.

Results. A significant reduction in total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, and CRP was observed. The absence of dynamics of hepatic transaminases shows the safety of the therapy. Atorvastatin therapy significantly reduces the intima-media thickness and allows to achieve the improvements of endothelial function. The improvement of arterial elastic properties according to the volume sphygmography and the reducing of aortic augmentation index, based on the daily monitoring of arterial stiffness were marked.

Conclusion. The intensive treatment by atorvastatin in patients with proved coronary artery disease, along with a pronounced positive effect on the lipid profile is accompanied by a regression of active inflammation in the vascular wall, improvement of the structural and functional arterial properties.

Key words: dyslipidemia, C-reactive protein, coronary heart disease, atorvastatin, endothelial dysfunction, structural and functional arterial properties.

Заболевания сердца и сосудов уже длительное время являются главной причиной летальности во многих экономически развитых странах мира. В России показатели кардиоваскулярной смертности значительно выше, чем в странах Западной Европы, США и Австралии [1,2]. Основная причина смерти и инвалидизации лиц трудоспособного возраста – ишемическая болезнь сердца. В подавляющем большинстве случаев, патоморфологический субстрат ИБС – атеросклеротическое поражение коронарных артерий. В патогенезе ИБС важную роль играет нарушение функции эндотелия, которое служит маркером ранней стадии сердечно-сосудистых заболеваний. Эндотелиальная дисфункция наряду с процессами воспаления стимулирует утолщение интимы стенки артерии, развитие гипоксии, что в итоге приводит к формированию атеросклеротической бляшки. В то же время, дисфункция эндотелия коронарных сосудов и ангиоспазм не только усугубляют степень уже имеющегося стеноза, но могут являться причиной коронарной обструкции [3].

Многочисленные крупномасштабные рандомизированные исследования продемонстрировали обоснованность применения ингибиторов ГМК-КоА редуктазы (статинов) при лечении больных ИБС. Широкая доказательная база подтверждает, что данная группа препаратов наряду с возможностью улучшать липидный обмен, обладает рядом дополнительных «нелипидных» свойств [4-6]. Спектр плеiotропных эффектов статинов многогранен: восстановление функции эндотелия, подавление процессов воспаления и оксидативного стресса и др. Атеросклероз – процесс диффузный, затрагивающий различные сосудистые бассейны: сонные артерии, аорту, артерии нижних конечностей. В современной клинической практике измерение параметров, характеризующих структурно-функциональные свойства артерий можно использовать не только для выявления атеросклеротического поражения, но и для оценки эффективности проводимого патогенетического лечения.

Цель настоящего исследования состояла в оценке влияния терапии аторвастатином-ТЭВА® в дозе 80 мг в сутки на липидный профиль, уровень С-реактивного белка и структурно-функциональные свойства артерий у больных с доказанной ИБС.

Материал и методы.

В открытое проспективное исследование было включено 30 больных со стабильными проявлениями ИБС (стенокардией напряжения II-III функционального класса) в возрасте от 35 лет до 71 года. Лечение закончили 25 человек (22 мужчины и 3 женщины), 5 человек выбыли в по собственному желанию. Диагноз ИБС верифицировали коронароангиографией – выявлением стеноза

более 50 % минимум одной коронарной артерии [7]. Все пациенты перед началом исследования подписывали информированное согласие. Обязательным условием включения являлось наличие одного из признаков дислипидемии (общий ХС >5,0 ммоль/л; триглицериды (ТГ) >1,7 ммоль/л, ХС-ЛПНП >3,0 ммоль/л, ХС-ЛПВП <1,0 ммоль/л) и отсутствие противопоказаний к приему статинов.

В исследование не включали пациентов с симптоматической АГ, гипертонией 3-й степени, перенесенным в течение 3-х месяцев инсультом или инфарктом миокарда, ХСН 3-4 ФК, тяжёлой сопутствующей патологией, способной оказать самостоятельное влияние на прогноз, в том числе, с сахарным диабетом, выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или печени (более чем трёхкратное повышение активности трансаминаз или уровня общего билирубина).

Средний возраст обследованных составил $56,5 \pm 9,01$ лет, масса тела – $79,1 \pm 11,3$ кг; индекс массы тела (ИМТ) – $27,5$ кг/м². Показатели офисных значений САД и ДАД до начала лечения – $128,2 \pm 9,8$ мм рт.ст. и $80,4 \pm 7,2$ мм рт.ст. соответственно. Выявлены сопутствующие факторы риска: табакозависимость – у 12 человек (48%), нарушение толерантности к углеводам – у 1 пациента (4%) и отягощенная наследственность по ИБС – у 11 больных (44%).

Длительность ИБС в исследуемой группе составила 5 лет. У 21 пациента (84%) ранее была диагностирована гипертоническая болезнь 1-2 степени, у 18 человек (72%) – хроническая сердечная недостаточность I-IIA стадии, 13 пациентов (52%) перенесли инфаркт миокарда.

До начала терапии и спустя 24 недели проводили расширенное лабораторно-инструментальное обследование. в течение 24 недель все пациенты получали Аторвастатин-ТЭВА® в фиксированной суточной дозировке 80 мг. Проводили ежемесячный контроль биохимических показателей крови – липидного спектра (общий ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ), СРБ, уровней КФК, АСТ, АЛТ.

Лечение в рамках исследования осуществляли без отмывочного периода, с сохранением полного объема ранее назначенной по поводу ИБС и АГ терапии. До включения в исследование и на протяжении всего периода наблюдения β-адреноблокаторы получали 15 человек (60%), дезагреганты – 21 пациент (84%), нитраты – 12 больных (48%), антагонисты кальция – 1 (4%), 14 человек (25%) принимали иАПФ. Дозировки перечисленных препаратов оставались стабильными на протяжении всего периода исследования.

Ультразвуковое исследование сонных артерий выполняли прибором My Lab 90 (Esate, Италия). Толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии измеряли на уровне 1 см проксимальнее места бифуркации по задней стенке. За норму принимали значение ТИМ менее 0,9 мм. Для оценки

эндотелиальной функции проводили определение поток-зависимой вазодилатации в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией (ПЗВД) по методике D. Celenmajer, с определением индекса реактивности. Показатель ПЗВД оценивали как процент прироста диаметра артерии в ответ на окклюзию плечевой артерии в течение 5 минут. Маркером адекватной эндотелиальной функции считали прирост диаметра плечевой артерии (ПДПА) более чем на 10%. Индекс реактивности (ИРе) оценивали по соотношению скоростей в артерии до и после пробы. За норму принимали значения ИРе более 1,1 [7, 8].

Жесткость артерий оценивали методом объемной сфигмографии с помощью прибора VaSera-1000 (Fukuda Denshi, Япония) по показателям: скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) по артериям преимущественно эластического типа (R-PWV, L-PWV) и преимущественно мышечного типа (B-PWV).

Для изучения суточной артериальной ригидности использовали амбулаторный монитор АД BPLab («Петр Телегин», Россия), с оценкой региональной жесткости программой Vasotens. Автоматически вычисляли: среднесуточные показатели центрального систолического, диастолического и пульсового давления, $A_{ix} a_o$ – индекс аугментации в аорте, $A_{ix} a_o pr$ – индекс аугментации в аорте, приведенный к ЧСС 75 уд в минуту.

Статистическую обработку данных проводили, используя пакет прикладных программ Statistika 6. в случае нормального распределения признаков для анализа применяли параметрические критерии Стьюдента, при асимметричном распределении – непараметрические критерии (Вилкоксона и Манна-Уитни). Различия считали достоверными

при $p < 0,05$. При нормальном распределении признака значения представлены в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при асимметричном – медианой (Me) и интерквартильным размахом в виде 25-й и 75-й перцентилей.

Результаты.

Исходные значения показателей липидного обмена составили: общий ХС – 5,3 (5,1; 6,3 ммоль/л; ХС-ЛПНП – 3,5 (2,7;4,0) ммоль/л; ХС-ЛПВП – 1,1 (0,99; 1,3) ммоль/л; ТГ – 1,4 (1,1;2,0 ммоль/л. Уже через 4 недели лечения отмечено достоверное снижение общего ХС и ХС-ЛПНП. На фоне 24-недельной терапии выявлено статистически значимое уменьшение уровней общего ХС на 27%, ХС-ЛПНП на 37% и ТГ на 25%. К концу 1-го месяца терапии аторвастатином уровень ХС-ЛПНП $< 2,5$ ммоль/л был достигнут у 48% пациентов, к концу 24-й недели терапии – у 76%. Снижение ХС-ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л в итоге было отмечено у 20% пациентов. Статистически значимую позитивную динамику ТГ наблюдали через 3 месяца терапии аторвастатином. Достижение уровня ХС-ЛПВП $> 1,2$ ммоль/л отмечено у 20% лиц, однако в целом по группе показатели ХС-ЛПВП статистически значимо не менялись. Интенсивная терапия аторвастатином не сопровождалась достоверным изменением уровня показателей печеночных трансаминаз и КФК, что свидетельствует о безопасности проводимого лечения (табл. 1).

При анализе лабораторных тестов отмечена статистически значимая положительная динамика СБР: снижение с 3,5 до 1,6 мг/л ($p < 0,02$).

По результатам пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией, до начала лечения в группе

Таблица 1. Динамика биохимических показателей у больных ИБС на фоне 24-недельной терапии аторвастатином ($n=25$).

Показатель	0 нед	24 нед	p
Общий ХС, ммоль/л	5,3 (5,1; 6,3)	3,9 (3,3; 4,2)	0,0004
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,5 (2,7;4,0)	2,2 (1,8;2,5)	0,0005
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,1 (0,9; 1,3)	1,1 (1,0;1,3)	нд
ТГ, ммоль/л	1,4 (1,1;2,0)	1,1 (0,8;1,3)	0,04
АЛТ	25,2 (18,2;29,9)	26,9 (23;34,8)	нд
АСТ	24,3 $\pm$ 8,1	27,5 $\pm$ 8,9	нд
КФК	127,9 $\pm$ 51,3	144,6 $\pm$ 83,9	нд
СРБ	3,5 (1,89;6,0)	1,6 (0,6;3,5)	0,004

Примечание: при нормальном распределении признака значения представляли в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при асимметричном – медианой (Me) и интерквартильным размахом в виде 25-й и 75-й перцентилей.

больных с доказанной ИБС у 71 % пациентов было выявлено нарушение ПЗВД, что проявлялось отсутствием адекватного прироста диаметра плечевой артерии (ПДПА) в ответ на её окклюзию (ПДПА менее 10%). Через 24 недели лечения аторвастатином количество больных с патологически измененной ПЗВД сократилось до 24%. В целом по группе отмечено нарастание значений ПЗВД с $9,7 \pm 6,8$ % до $13,5 \pm 6,4$ % ($p < 0,05$). Также выявлено достоверное увеличение индекса реактивности с 1,2 до 1,5 на 25 % ($p < 0,05$).

Ультразвуковое исследование сонных артерий продемонстрировало снижение ТИМ с $1,0 \pm 0,2$ до $0,9 \pm 0,1$ мм ($p < 0,01$) на фоне 24-недельной фармакотерапии.

Согласно данным объемной сфигмографии, до начала лечения показатели лодыжечно-плечевой PWV составили: R-PWV – $13,3 \pm 2,6$, L-PWV – $13,5 \pm 2,0$ м/с и B-PWV – $7,3 \pm 1,6$ м/с. При оценке динамики показателей региональной артериальной жесткости выявлено достоверное снижение СРПВ по артериям преимущественно эластического типа: до $11,9 \pm 2,0$ м/с и $12,1 \pm 1,6$ м/с, соответственно ($p < 0,05$), а также уменьшение жесткости артерий преимущественно мышечного типа – снижение B-PWV до $6,6 \pm 1,3$ м/с ($p < 0,05$).

Суточное мониторирование артериальной ригидности на фоне лечения аторвастатином продемонстрировало достоверное снижение индекса аугментации в аорте, приведенного к ЧСС (Aix ao pr) с 10,5 до 4,5, что составило 42,9 % ($p < 0,05$, табл. 2).

Обсуждение.

Считается, что снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при использовании статинов преимущественно обусловлено их влиянием на липидный обмен. В проспективных плацебо-контролируемых исследованиях по вторичной профилактике с применением ингибиторов ГМК-KoA редуктазы (4S, CARDS, LIPID, HPS, ASCOT-LLA, PROVE-IT TIMI-22) было установлено, что значительное уменьшение уровня ХС-ЛПНП сопровождалось сокращением количества фатальных и нефатальных кардиальных событий без увеличения общей смертности.

Согласно литературным источникам, ингибиторы ГМК-KoA редуктазы снижают уровень ТГ в среднем на 15-20 % [9]. При сравнительном анализе эффективности статинов в исследовании STELLAR установлено, что лечение аторвастатином

Таблица 2. Динамика показателей структурно-функциональных свойств артерий у больных ИБС на фоне 24 недель лечения аторвастатином (n=25).

Показатель	0 нед	24 нед	p
Объемная сфигмография			
R – PWV (м\с)	$13,3 \pm 2,6$	$11,9 \pm 2,0$	0,001
L – PWV (м\с)	$13,5 \pm 2,0$	$12,1 \pm 1,6$	0,001
B-PWV (м\с)	$7,3 \pm 1,58$	$6,6 \pm 1,29$	0,01
Ультразвуковое исследование ТИМ общей сонной артерии			
КИМ (мм)	$1,01 \pm 0,15$	$0,9 \pm 0,12$	0,003
Оценка функции эндотелия			
ПЗВД (%)	$9,7 \pm 6,79$	$13,5 \pm 6,39$	0,04
ИРе	1,2 (1,1;1,6)	1,5 (1,3;1,7)	0,03
Оценка суточной артериальной ригидности			
САД ао (мм рт. ст.)	112,5 (106;119,5)	$110,5 \pm 10,39$	нд
ДАД ао (мм рт. ст.)	$77,0 \pm 8,58$	$74,5 (67; 79)$	нд
ПАД ао (мм рт. ст.)	$39,51 \pm 7,23$	$38 \pm 6,89$	нд
Aix ao (%)	20 (5;34)	17 (12;33)	нд
Aix ao пр к ЧСС 75 уд/мин (%)	10,5 (0,5;27)	4,5 (-8;19)	0,04

Примечание: при нормальном распределении признака значения представляли в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при асимметричном – медианой (Me) и интерквартильным размахом в виде 25-й и 75-й процентилей.



в дозе 80 мг/сут вызывает снижение показателей ХС-ЛПНП на 51 % и ТГ на 28 % [10,11]. В нашем исследовании при использовании аналогичной дозировки выявлено достоверное уменьшение уровней общего ХС на 27%, однако динамика ХС-ЛПНП и ТГ была менее выраженной, чем в исследовании STELLAR – 37 % и 25%, соответственно. Различия в результатах лечения обусловлены тем, что в исследовании сравнительной эффективности статинов основным критерием включения было повышение ХС-ЛПНП от 4,6-6,5 ммоль/л, в то время как в настоящем исследовании показатели ХС-ЛПНП у некоторых пациентов были ниже данных значений и в среднем по группе составили 3,5 ммоль/л. Известно, что влияние статинов на уровень ТГ и ХС-ЛПВП обусловлено их исходными значениями [9]. До начала лечения уровень ТГ в нашем исследовании также был существенно ниже, чем в STELLAR. Влияние статинов на ХС-ЛПВП изучено пока недостаточно. Согласно результатам сравнительных исследований, розува-, симва-, и флувастатин повышают значение показателей ХС-ЛПВП в большей степени, чем другие статины [11,12]. В настоящем исследовании достоверных изменений данного параметра липидного обмена получено не было.

Заключения многочисленных европейских и мировых исследований свидетельствуют о том, что статины обладают дополнительными, плеiotропными эффектами. Именно с этими свойствами соотносят более высокую клиническую эффективность статинов по сравнению с другими группами липидснижающих препаратов при ИБС. В ряде исследований снижение риска острых коронарных осложнений при лечении статинами отмечалось значительно раньше, чем существенное изменение уровня липидов плазмы [13,14]. Аторвастатин, как и многие представители данной группы, минимально повышая показатели ХС-ЛПВП, благоприятно влияет на прогноз заболевания, значительно снижая риск осложнений ИБС, улучшая самочувствие пациентов [15].

Плейотропные эффекты статинов на артериальную стенку многокомпонентны. Они связаны с высвобождением и повышением биодоступности оксида азота, уменьшением процессов воспаления в атеросклеротической бляшке, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, агрегации тромбоцитов, повышением фибринолитической активности крови и т.д. [15,16].

Считается, что статины улучшают функцию эндотелия непосредственно и опосредованно. Гипотеза о значимом положительном влиянии статинов на сосудистый эндотелий находит все больше подтверждений в последних исследованиях. Восстановление функции эндотелия проявляется уже через 16 недель от начала лечения, причем данный эффект не связан со снижением уровня ХС-ЛПНП [17]. Данное свойство статинов

объясняется способностью препаратов этой группы подавлять синтез геранилгеранил-пирофосфата, который активирует белок Rho (эффекторные белки, являющиеся киназами и контролирующими клеточные функции). Этот протеин, имеющий в своей основе гуанозин трифосфат, регулирует большое число специфических клеточных реакций, меняя проницаемость стенки сосуда, вызывая адгезию и миграцию моноцитов через эндотелий. Доказано, что окисленные ЛПНП обладают высокой токсичностью, вызывают апоптоз сосудистых клеток. Независимо от влияния на холестерин, статины значительно улучшают барьерную функцию эндотелиоцитов в отношении окисленных ЛПНП, предотвращают тромбин-индуцируемую перестройку эндотелиального актинового цитоскелета и активацию адгезивных свойств эндотелиоцитов. При использовании статинов удается не только увеличить продукцию оксида азота, но и сократить способность гладкомышечных клеток к миграции в субэндотелиальный слой в зонах поражения эндотелия, с последующей их пролиферацией [15].

Для изучения функции эндотелия в клинической практике традиционно используют пробу с постокклюзионной реактивной гиперемией (ПЗВД) по методике D. Celenmajer. Установлено, что у больных с гиперхолестеринемией ПЗВД значительно снижена и колеблется по данным различных литературных источников от 2,2 %, до 4,9 % [18], в то время как у здоровых лиц этот параметр превышает 8-10 %. Неоднозначно оценивается разными авторами предсказательная ценность ПЗВД в отношении коронарного атеросклероза. Z. Jambrik и соавт. полагают, что ПЗВД <8,8 % с чувствительностью 90 % и специфичностью 37 % позволяет выявить атеросклероз коронарных артерий. Считается, что применение препаратов, нормализующих липидный обмен, сопровождается улучшением вазорегулирующей функции эндотелия в сроки от 4 недель до 3 месяцев [18]. Результаты настоящего исследования согласуются с данными других авторов: при лечении больных ИБС аторвастатином в дозе 80 мг/сут также отмечена достоверная позитивная динамика показателя ПЗВД – его прирост на 29 % ($p < 0,05$).

Р. Вирхов рассматривал воспаление как первопричину развития атеросклероза. В настоящее время доказано, что воспаление – один из главных факторов атерогенеза и патогенеза сосудистых осложнений атеросклероза, а маркёры воспаления вызывают дестабилизацию атеросклеротической бляшки [19, 20]. В практической медицине для оценки активности воспалительной реакции чаще всего используют определение в плазме уровня СРБ, который относится к белкам острой фазы. Доказано, что высокий уровень СРБ ассоциируется с повышением концентрации цитокинов в клетках эндотелия и увеличением адгезивных свойств некоторых молекул, расположенных на их поверхности [10, 21].

СРБ – один из воспалительных маркёров, рассматриваемых в качестве предиктора сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании MRFIT впервые установлена взаимосвязь повышенного уровня СРБ и фатальных рисков атеросклероза в группе высокого риска. Выявлена ассоциация между увеличением СРБ и развитием острого инфаркта миокарда или инсульта у здоровых людей [21]. Достоверная связь СРБ и риска развития ИБС показана в проспективном финском исследовании у 6051 мужчин [22]. Согласно результатам крупных эпидемиологических исследований, рекомендуется выделять на три диапазона СРБ: низкий – менее 1 мг/л, средний – 1,0-3,0 мг/л и высокий – более 3 мг/л. В настоящем исследовании расчёты производили по 23 больным из 25. Два человека были исключены из анализа, поскольку значения СРБ у них превышали 10 мг/л, что могло свидетельствовать о наличии системной воспалительной реакции, связанной с инфекцией или травмой. Остальные исследуемые субъекты по диапазону СРБ были разделены следующим образом: средний уровень СРБ – у 10 пациентов, высокий – у 13 человек.

Позитивное влияние статинов на атерогенез связано с их противовоспалительными свойствами. Считается, что эти свойства статинов, в комплексе с другими плеiotропными эффектами, определяют более выраженное положительное влияние на клиническое течение и прогноз атеросклеротического поражения сосудов, доказанное в проспективных исследованиях. Результаты исследования PROVE-IT TIMI 22 продемонстрировали, что наибольшую пользу от лечения аторвастатином 80 мг/сутки получили те пациенты, у которых удавалось достичь двойную цель: снижение концентрации ХС-ЛПНП <3 ммоль/л и СРБ <2 мг/л. Больные с низкими значениями СРБ имели лучшие исходы после инфаркта миокарда или меньшую степень прогрессирования атеросклероза по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования [23]. В исследовании REVERSAL замедление прогрессирования коронарного атеросклероза по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования отмечено только у тех больных, которые получали аторвастатин 80 мг/сут. У лиц данной группы наблюдалось одновременно снижение концентрации СРБ и ХС-ЛПНП в плазме [5]. Противовоспалительные свойства статинов (снижение СРБ) проявляются уже в течение первых недель лечения (между 7-м и 14-м днем лечения), чем объясняют относительно быстрое наступление клинического эффекта при остром коронарном синдроме [24,6].

В целом, снижение СРБ по результатам различных исследований составляет от 13 до 50 % [17,19]. в настоящем исследовании СРБ уменьшился на 51,2 % (с $4,1 \pm 2,3$ до $2,3 \pm 1,8$ мг/л). Столь выраженная положительная динамика может быть связана с тем, что пациенты получали максимальную дозу аторвастатина. Ещё одна воз-

можная причина – у большинства больных ИБС до начала лечения отмечен высокий уровень СРБ. Зависимость эффективности терапии статинами от исходного уровня данного показателя показана в исследовании CARE [25].

Анализ результатов 8 исследований, включавших 37 197 пациентов (2007 г.) показал, что увеличение ТИМ на 0,1 мм ассоциируется с увеличением риска развития инфаркта миокарда с 10 % до 15 %, риска развития инсульта с 13 до 18 % [25]. Ультразвуковые исследования ACAPS, KAPS, MARS, ARBITER, ASAP, REGRESS, METEOR продемонстрировали, что эффективная гиполипидемическая терапия может остановить прирост ТИМ, и даже привести к уменьшению этого параметра [18]. Согласно результатам мета-анализа 10 исследований (3443 пациента), применение статинов сопровождалось выраженным замедлением темпов прогрессирования атеросклероза сонных артерий по сравнению с группой плацебо. Мета-анализ, проведенный у более чем 90000 пациентов, показал снижение частоты развития ишемических инсультов на 21 % при приёме ингибиторов ГМК-КоА редуктазы, при этом была отмечена выраженная взаимосвязь между снижением уровня ХС-ЛПНП и уменьшением ТИМ сонных артерий [7]. В настоящем исследовании на фоне интенсивной 24-недельной терапии аторвастатином у больных ИБС отмечено достоверное уменьшение ТИМ общей сонной артерии на 10 %, что представляется вполне закономерным при использовании максимальной дозировки аторвастатина.

Одной из значимых характеристик сосудов эластического типа является артериальная ригидность или жёсткость. Увеличение жесткости артерий – ещё один независимый предиктор развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Одним из показателей, по которым оценивают эластические свойства сосудистой стенки, является скорость распространения пульсовой волны (СРПВ). Величина данного параметра зависит от отношения толщины стенки сосудов к их радиусу и эластичности. Чем ригиднее и толще сосуд, тем выше СРПВ. Увеличенная СРПВ, согласно рекомендациям ЕОАГ/ЕОК (2007), является самостоятельным маркером повреждения органов-мишеней – артерий. Установлено, что повышение артериальной жёсткости ассоциировано с развитием атеросклероза и служит дополнительным неблагоприятным фактором риска развития осложнений у больных ИБС и АГ [26]. Во всех рекомендациях, касающихся СРПВ, речь идёт, прежде всего, об определении данного параметра на каротидно-фemorальном участке сосудистого русла (СРПВ в аорте). Однако в рекомендациях ACCF/АНА (2010) по оценке риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у взрослых лиц с бессимптомным течением атеросклероза указано на нецелесообразность определения СРПВ в аорте из-за технической трудоёмкости данной методики. Согласно литературным данным,



лодыжечно-плечевая СРПВ, используемая для оценки жёсткости артерий в настоящем исследовании и вычисляемая прибором VaSera автоматически, имеет сходные характеристики с аортальной СРПВ и также может выступать в роли предиктора ССО [27]. Н.Томiyата и соавт. впервые показали, что СРПВ, измеренная при поступлении в больных клинику с диагнозом ОКС, является независимым предиктором развития ССО в госпитальный и послегоспитальный периоды. В проведенном нами исследовании было выявлено достоверное снижение СРПВ в артериях преимущественно эластического и мышечного типа на 10,5 % и 9,8%, соответственно, что наряду с гиполлипидемическим эффектом подтверждает регресс атеросклероза на фоне терапии аторвастатином.

Дислипидемия и, как следствие, развивающийся атеросклероз повышают ригидность артерий эластического типа, что приводит к утрате амортизирующей функции аорты, сопровождается смещением отражённой волны из диастолы в систолу и негативными гемодинамическими последствиями [27]. Количественно оценить отражённую волну позволяет такой показатель как индекс аугментации (прироста) в аорте, который рассчитывали как отношение разности амплитуды прямой волны и амплитуды в момент максимальной суммации прямой и отраженной волн к амплитуде пульсовой волны. Доказано, что увеличение индекса аугментации ухудшает прогноз для жизни пациента и увеличивает риск развития осложнений [27]. Суточное мониторирование A_{1x} ао пр позволяет подойти к оценке данной характеристики более объективно. Нормальным, согласно данной методике, считается отрицательное значение индекса прироста. В настоящем исследовании исходно

отмечено патологическое изменение A_{1x} ао пр, т.е. он был положительным у большинства пациентов. В исследовании Лопатина Ю.М. и соавт. у мужчин с ИБС также было установлено, что скорректированный по ЧСС индекс аугментации и скорость пульсовой волны в аорте достоверно выше, чем в контрольной группе. Тем не менее, взаимосвязи индекса аугментации со степенью поражения коронарных артерий выявлено не было [28].

Исследование ASCOT (CAFÉ-LLA) опровергло гипотезу, согласно которой статины обладают свойством улучшать показатели центрального аортального давления и гемодинамики. У 891 пациента с АГ не было обнаружено различий между аторвастатином в дозе 10 мг/сут и плацебо по их влиянию на функцию магистральных артерий и параметры центральной гемодинамики, из чего было сделано заключение, что «благоприятное действие статинов на снижение частоты развития сердечно-сосудистых событий, вероятнее всего, является прямым следствием снижения уровня липидов и плеiotропного влияния» [29]. По результатам суточного мониторирования артериальной ригидности в настоящем исследовании, параметры систолического, диастолического и пульсового центрального давления в аорте на фоне терапии аторвастатином также достоверно не менялись, отмечено лишь статистически значимое снижение индекса аугментации в аорте приведенного к ЧСС. Вопросы о корреляции параметров центрального аортального давления у больных стабильной ИБС и тяжести поражения коронарных артерий, а также о принципиальной возможности ингибиторов ГМК-КоА редуктазы воздействовать на показатели центральной гемодинамики остаются открытыми.

Список литературы.

1. Национальные клинические рекомендации (третий пересмотр). – М.: Издательство «Силиция-Полиграф» 2008; 512.
2. Аронов Д.М., Лутанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемия 2011; №1: 46-5.
3. Атеросклероз и дислипидемии. Журнал национального общества по изучению атеросклероза 2011; 4:5-7.
4. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenbagen P. et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1071–1080.
5. Nissen S.E., for the REVERSAL Investigators. Comparison of Intensive Versus Moderate Lipid Lowering on the Progression of Coronary Atherosclerosis Measured by Intravascular Ultrasound: A Randomized Controlled Trial (abstract). Circulation 2003; 108: 2723 (Late-Breaking Clinical Trials Abstracts).
6. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 1711–1718.
7. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. (Российские рекомендации, V пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов РКО, НОА, РосОКРМ, 2012. 25 с.
8. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-5.
9. Pitt B., Waters D., Brown W.V. et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. N Engl J Med, 1999; 341: 70–76.
10. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). Am J Cardiol 2003; 15; 92 (2): 152–60.

11. Jones PH, Hunningbake DB, Ferdinand KC et al. Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to Rosuvastatin Study Group. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. *Clin Ther* 2004; 26 (9): 1388–99.
12. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 220–228.
13. Затеищикова АА, Сидоренко БА. Аторвастатин во вторичной профилактике для больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*, 2011; 12: 63–68.
14. Грацианский НА. Нестабильная стенокардия острый коронарный синдром. III. Предупреждение обострений ишемической болезни сердца. Статины и антибиотики // *Кардиология*. 1997. Т. 37, № 11. С. 4–17.
15. Марков ХМ. Оксид азота и атеросклероз. Фармакотерапия атеросклероза и оксид азота. *Кардиология* 2011; 3: 86–91.
16. Аронов ДМ. Статины – основное лекарственное средство для реального снижения смертности от ИБС. *Русский медицинский журнал*, 2012, № 4, с. 1–7.
17. Vaughan CJ, Gotto AM, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 1–10.
18. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. IV пересмотр. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2009; 8(6) Приложение 3.
19. Libby P, Ridker P.M, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105: 1135–1143.
20. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med* 1976; 295: 369–377.
21. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease and graded? Findings in 356, 222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Interventional Trial (MRFIT) // *JAMA*. – 1986. – Vol. 256 (20). – P. 2823–2828.
22. Tuomisto K, Jousilahti P, Sundvall J, et al. C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of incident coronary and cardiovascular events and total mortality. A population-based, prospective study. *Thromb Haemost* 2006; 95(3): 511–518
23. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Pravastatin or Atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid-lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–504.
24. Link A, Ayadbi T et al. Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome *European Heart Journal* (2006) 27, 2945–2955
25. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. Subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 1998; 98: 2513–9.
26. Charalambos V, Aznaouridis K, Stefanidis K. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1318–1327.
27. Недогода, С.В. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишеней для фармакотерапии / С.В. Недогода, Т.А. Чаляби // *Болезни сердца и сосудов*. – 2006. – Т. 1. – № 4.
28. Лопатин ЮМ, Темирсултанова ТХ, Иваненко ВВ. и соавт. Оценка параметров центрального аортального давления у больных ишемической болезнью сердца с различной степенью поражения коронарных артерий. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. Том 11, №1 (63), 2012; с. 1–7.
29. Williams B, Lacy PS, Cruickshank JK, et al.; CAFE and ASCOT Investigators. Impact of statin therapy on central aortic pressures and hemodynamics: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation-Lipid-Lowering Arm (CAFE-LLA) Study. *Circulation* 2009; 119(1): 53–61.