

Д.В. ТУРЛЮК, В.А. ЯНУШКО, Т.В. ОСМОЛОВСКАЯ, Л.Ч. ФИЛОНОВА

РОЛЬ АТОРВАСТАТИНА В ЛЕЧЕНИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ БИФУРКАЦИИ СОННЫХ АРТЕРИЙ

РНПЦ «Кардиология», Минск

Республика Беларусь

С целью изучения эффективности применения аторвастатина проведено исследование, в которое включено 80 больных с некротическим атеросклеротическим стенозом бифуркации сонных артерий, принимавших препарат по 20 мг в сутки.

Выполнены биохимические исследования крови, а также ультразвуковые исследования артерий. При стенозе более 75% применялось оперативное лечение. У оперированных пациентов проводилось вирусологическое и бактериологическое исследования.

При применении аторвастатина у всех пациентов достигнут целевой уровень общего холестерина ($<5,2$ ммоль/л). Оптимального значения коэффициента атерогенности удалось достичь только у больных с плотной структурой бляшки. Уменьшение степени стеноза наблюдалось в группе пациентов с бляшками «низкой» плотности уже через 6 мес. постоянного приёма препарата. Прогрессирование стеноза выявлялось в основном при гиперэхогенных бляшках. Вирусологические и бактериологические исследования бляшки и крови оперированных больных позволили выявить корреляцию агрессивного атеросклероза с некоторыми видами инфекционных заболеваний. Высокая корреляция выявлена к вирусу простого герпеса.

Ключевые слова: атеросклероз, патогенез атеросклероза, лечение атеросклероза, аторвастатин

The research aimed to study the efficacy of Atorvastatin application was carried out. 80 patients with non-critical atherosclerotic stenosis of carotid bifurcation taking this preparation in the dosage of 20 mg daily were included in it.

Biochemical blood tests as well as ultrasound examination of arteries were performed. Surgeries were carried out in case of more than 75% stenosis. Viral and bacteriological samples were taken in the operated patients.

Target total cholesterol level ($<5,2$ mmol/l) was achieved in all the patients taking Atorvastatin. One managed to get the optimal level of atherogenicity index only in the patients with solid plaque structure. Reduction of the stenosis degree was marked in the patients with “soft” plaques after 6 months period of continuous preparation use. Stenosis progression was observed mainly in hyperechoic plaques. Viral and bacteriological tests of plaques and blood of the operated patients permitted to see the correlation of the aggressive atherosclerosis with some types of infectious diseases. High correlation to the herpes simplex virus was revealed.

Keywords: atherosclerosis, pathogenesis of atherosclerosis, atherosclerosis treatment, Atorvastatin

Многочисленные исследования доказывают связь между высоким уровнем содержания холестерина и большим числом сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Однако в возникновении и формировании атеросклероза можно выделить несколько определяющих механизмов: нарушение липидного обмена, наследственный генети-

ческий фактор, состояние сосудистой стенки.

Гиперхолестеринемия как фактор атерогенеза

Гидрофобные молекулы холестерина нерастворимы в воде и в плазме крови и переносятся кровеносной системой толь-

ко в составе липопротеидов. Их наружный (гидрофильный) слой образуют белки, а гидрофобное ядро составляют липиды (жиры) и холестерин. Одна такая микрокапсула может содержать до 1500 молекул холестерина. Белки, расположенные на поверхности липопротеинов – апопротеины, являются коферментами ферментов, обеспечивающих метаболизм холестерина и триглицеридов. Апопротеины способны менять «специализацию» липопротеинов, тем самым нередко вызывая дисбаланс. Данные об особенностях функциональных свойств липопротеинов низкой и высокой плотности (перенос или акцепция X соответственно) привели к предположению о том, что одной из причин развития атеросклероза служит нарушение их соотношения в плазме крови в пользу ЛПНП. Согласно этому предположению, регуляция доставки к клеткам и удаления из них холестерина, а следовательно, «судьба» стенки сосуда зависит от концентрации ЛПП различной плотности в плазме крови. Это было доказано исследовательской группой под руководством Nina Johnson (Университетская Клиника Упсалы, Швеция), которая изучала липидный профиль у 490 пациентов с ИБС и 431 здорового человека из группы контроля, сопоставимой по возрасту и полу [3]. Оказалось, что лучше всего предсказывало риск ИБС соотношение холестерина окисленных липопротеинов низкой плотности к холестерину липопротеинов высокой плотности.

К нарушению обмена холестерина приводит также избыток глюкозы в крови у диабетиков. Высокая глюкоза вызывает высокое содержание холестерина. Это происходит путём гликозилирования – присоединения глюкозы к Апо В протеину в составе хиломикрон. Такой модифицированный Апо В делает частицы ЛПНП более атерогенными.

Наследственный генетический фактор в формировании атеросклероза

Не только повышение уровня ЛПНП и понижение уровня ЛПВП повышают риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, но имеет значение ещё форма и размер ЛПНП. Чем меньше диаметр частиц, тем они опаснее. Мелкие частицы ЛПНП являются предикторами сердечно-сосудистых заболеваний и острых коронарных событий. Они быстрее проникают в стенки сосудов и вызывают образование бляшек и медленнее поглощаются печенью, т.к. изменено сродство к рецепторам печени, следовательно, у них больше срок жизни в плазме. Уровень мелких плотных частиц ЛПНП предопределяется генетическими факторами. Данные последних лет свидетельствуют о том, что существует липопротеин а-малое Lp(a), с которым связывают наиболее агрессивное течение атеросклероза, причём изменения в содержании этого липопротеина, указывающие на активность атеросклеротического процесса, могут появляться на фоне нормального уровня холестерина и триглицеридов. Липопротеин «а» и есть ЛПНП, но в молекуле содержится ещё один белок – апопротеин а, который связан с Апо В дисульфидной связью. Существует зависимость: чем меньше размер апопротеина а, тем выше концентрация частиц Lp(a) в крови. Понизить его концентрацию в крови практически невозможно, т.к. уровни Lp(a) заданы генетически [4].

Воспаление как фактор возникновения атеросклероза

Изменение концентраций холестерина, связанного с липопротеинами, не объясняют всех случаев риска сердечно-сосудистых заболеваний. Примерно половина всех сердечных приступов и ишемических инсультов происходит при нормальном холестерине [1]. В соответствии с современны-

ми представлениями атеросклероз могут вызывать хронические инфекционные заболевания. Доказана воспалительная природа атеросклероза, связанная с активацией неспецифического иммунитета [5, 6]. В атеросклеротических бляшках были выявлены антигены к *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* и вирусы герпеса, цитомегаловирус. Эти агенты способны инициировать и ускорять атеросклероз, вызывая продолжительную инфекцию в сосудистой стенке. В условиях системного воспаления не только изменяется профиль липопротеинов крови, но и происходит их модификация, в основе чего лежит развитие оксидантного стресса и активация свободнорадикального окисления [3]. Макрофаги опознают модифицированный Апо В как чужеродный агент, начинают интенсивно поглощать окисленный ЛПНП. При этом они становятся так называемыми пенными клетками, перегруженными окисленными фосфолипидами и холестерином. В стенках артерий начинается медленный воспалительный процесс.

На основании полученных данных необходимо отметить, что работа по предупреждению атеросклероза должна осуществляться в двух направлениях: снижение уровня холестерина, и борьба с хроническими инфекционными заболеваниями и воспалением. В связи с этим применение аторвастатина как препарата, снижающего холестерин и воздействующего на воспаление в стенке сосуда, является одним из основных методов в лечении атеросклероза. В настоящее время аторвастатин является единственным препаратом группы статинов, эффективность которого как средства вторичной профилактики инсульта доказана [7].

Цель работы: изучить эффективность применения препарата аторвастатин на формирование атеросклеротической бляшки у больных с некритическим атероскле-

ротическим стенозом бифуркации сонных артерий.

Материал и методы

В исследовании, проведенном на базе РНПЦ «Кардиология» за период с 2007 по декабрь 2008 г. приняли участие 80 больных со стенозом сонных артерий >50% – <70%. У всех пациентов наблюдалось асимптомное течение болезни. На начальном этапе пациенты прошли ультразвуковое исследование “Sonos-2500” (фирма “Hewlett Packard”, США). Профиль холестерина, липопротеинов, триглицеридов с определением коэффициента атерогенности, биохимические показатели (С-реактивный белок, тимоловая проба, сиаловые кислоты) исследовались 1 раз в 2 недели. Выполняя общий анализ крови один раз в месяц, определяли наличие или отсутствие воспаления по неспецифическим маркерам (сдвиг формулы, лимфоцитоз, высокое СОЭ). У оперированных больных исследовали субстрат бляшки и кровь на антитела и антигены к токсоплазме, различным вирусам герпеса, *Helicobacter pylori*.

Больные получали аторвастатин (Аторис, КРКА) по 20 мг в сутки. При сопутствующих заболеваниях (сахарный диабет, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца, ревматизм), требующих медикаментозного лечения, применялись соответствующие препараты. Алгоритм обследования и лечения пациентов представлен на рисунке.

Большое количество сопутствующей патологии у обследованных пациентов связано с тем, что основная масса из них проходила плановое обследование с целью подготовки к кардиохирургическому вмешательству (таблица 1). На УЗДГ в дооперационном периоде выявлен асимптомный стеноз сонной артерии. Все больные не имели неврологического дефицита в пос-

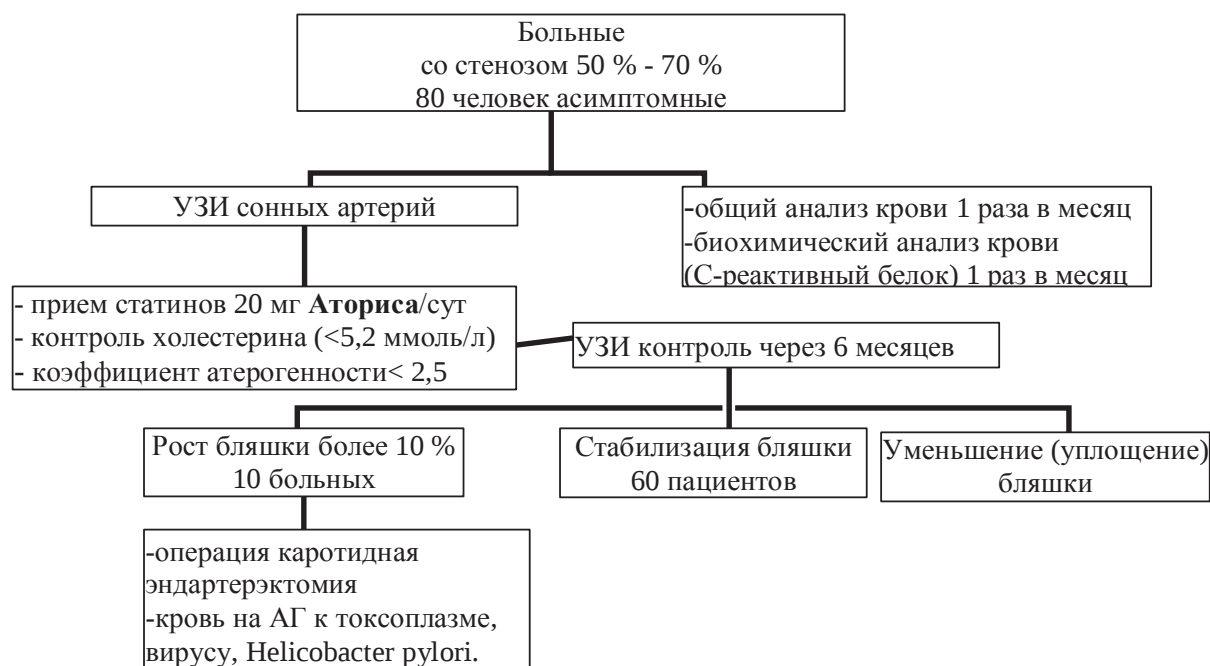


Рис. Алгоритм обследования и лечения пациентов

леоперационном периоде. В дальнейшем они наблюдались амбулаторно с контролем УЗИ сосудов по вышеуказанной схеме. В нашем Центре тактический подход к больным с ИБС и/или клапанной патологией и сопутствующим асимптомным стенозом сонных артерий состоит в одномоментном хирургическом лечении при стенозах более 75%. Пациенты со стенозами менее 70% наблюдаются в послеоперационном периоде с контролем УЗИ 1 раз в 3 мес. При появлении клиники недостаточности мозгового кровообращения или росте ате-

росклеротической бляшки на фоне терапии статинами мы предлагаем оперативное вмешательство. При оценке степени стеноза методом УЗДГ БЦА мы придерживаемся двух параметров: скорости кровотока (таблица 2) и степени стеноза, который рассчитываем по формуле применяемой в исследовании NASCET [8].

Результаты

В исследуемой группе больных приём аторвастатина (Аторис, КРКА) дополняли

Таблица 1

Характеристика пациентов, вошедших в исследование

Патология	%	Количество
Ишемическая болезнь сердца	70	56
Больные с выполненным АКШ	40	32
С операцией на клапанном аппарате	17,5	14
ГБ	90	72
Сахарный диабет	7,5	6
Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей ХАН > 2	27,5	22
Хроническая почечная недостаточность	3,75	3

Таблица 2

Ультразвуковые критерии оценки степени стеноза внутренней сонной артерии по характеристике линейной скорости кровотока

Степень стеноза (%)	Основные параметры		Дополнительные параметры	
	ВСА пиковая систолическая скорость (см/сек)	Оценка бляшки (%)*	ВСА / ОСА пиковое систолическое соотношение	ВСА пиковая систолическая скорость (см/сек)
Норма	<125	нет	<2,0	<40
<50	<125	<50	<2,0	<40
50–69	125–230	≥50	2,0–4,0	40–100
≥70 субокклюзии	>230	≥50	>4,0	>100
Субокклюзия	Высокая, низкая, или сложно определяемая	Визуализация и бляшки и просвета	Вариабельная	Вариабельный
Окклюзия	Неопределяемая	Визуализация бляшки без просвета	Не применяется	Не применяется

* уменьшение диаметра по шкале и цветному Допплеру

гипохолестериновой диетой. У всех пациентов достигнут целевой уровень общего холестерина (<5,2 ммоль/л), тогда как коэффициент атерогенности достиг оптимального значения только у больных с плотной структурой бляшки (2,7). Изменения в показателях липидного спектра представлены в таблице 3.

Через 3 месяца после начала приёма аторвастатина (Аторис, КРКА) провели ультразвуковое исследование. Выделяли 3 степени плотности атеросклеротической

бляшки в зависимости от степени интенсивности отражённого сигнала: высокую («плотные», гиперэхогенные бляшки), низкую («мягкие» гипо- и изоэхогенные бляшки), гетерогенную.

У 10 пациентов было отмечено значительное уменьшение бляшки. Эти больные имели исходно «мягкие» (8) или гетерогенные (2) бляшки. У подавляющего большинства больных, 60 человек, была отмечена стабилизация бляшки с её уплотнением.

Рост бляшки более 10% был отмечен у

Таблица 3

Динамика показателей липидного спектра у больных с разной эхоструктурой атеросклеротической бляшки (M±σ)

Показатели липидного спектра	Тип морфоструктуры бляшки					
	Гиперэхогенная n=42		Гетерогенная n=23		Изо-гипоэхогенная n=15	
	исходно	6 мес.	исходно	6 мес.	исходно	6 мес.
Холестерин, ммоль/л	5,6±0,22*	4,2±0,22*	7,8±0,32*	5,2±0,23	6,8±0,19	4,8±0,12
Индекс атерогенности	2,7±0,29*	2,7±0,29*	4,6±0,83*	3,7±0,12	4,1±0,62	3,2±0,29

* – p < 0,05 между строением гиперэхогенной морфоструктурой бляшки исходно и через 6 мес

Таблица 4

Динамика показателей ультразвукового исследования у больных в зависимости от морфоструктуры атеросклеротической бляшки (M±σ)

Показатели стеноза	Тип морфоструктуры бляшки					
	Гиперэхогенная n=42		Гетерогенная n=23		Изо-гипоэхогенная n=15	
	исходно	6 мес.	исходно	6 мес.	исходно	36мес.
Степень стеноза (%)	65±4,32	69±2,2	68±2,1	65±5,4	64±6,1*	59±3,3
Пиковая ЛСК (см/с)	193±12,3	201±16,4	182±22,1	176±12,2	168±18,2	147±20,1

* – p = 0,074 между строением изо-гипоэхогенная морфоструктурой бляшки исходно и через 6 мес

10 больных. Это пациенты с плотной морфоструктурой бляшек, замедлить рост которых за 3 месячный период лечения препаратами оказалось невозможным, даже при стабилизации холестерина до нормальных показателей. Больные были прооперированы, выполнена каротидная эндартерэктомия. Изменения показателей ультразвукового исследования пациентов в течение наблюдения представлены в таблице 4.

По нашим наблюдениям, структура бляшки может служить маркером активности протекания атеросклеротического процесса. Так гипо- и изогенные бляшки имеют тенденцию к уменьшению за счёт увеличения плотности, что приводит к их «стабилизации», подтверждённой данными УЗИ. При этом больные требуют большего внимания со стороны специалистов в основном из-за их эмболоопасности [9], так как известно, что риск «мозговых событий» достоверно выше в группе больных с мягкой и гетерогенной структурой бляшки [2]. В нашей серии пациентов мы не наблюдали мозговых событий за период до 6 месяцев. По-видимому, это связано с небольшим количеством набранного материала и недостаточным периодом наблюдения.

Таким образом, уменьшение степени стеноза происходит в группе пациентов с «мягкими» бляшками, а рост происходит в

основном при гиперэхогенных.

Вирусологическое и бактериологическое исследование бляшки и крови оперированных больных позволило выявить корреляцию агрессивного атеросклероза с некоторыми видами инфекционных заболеваний. Высокая корреляция выявлена к вирусу герпеса. В 83,2% бляшек, взятых интраоперационно, находились антитела и антигены к данному вирусу. В 15–20% в бляшках присутствовали антитела к *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*.

При изучении неспецифических маркеров воспаления, таких как СОЭ, лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, С-реактивный белок, тимоловая проба, сиаловые кислоты у наблюдаемых больных не выявлена достоверная разница показателей как исходно, так и при контроле через 6 месяцев.

Мы также не наблюдали увеличения уровня ферментов в биохимическом анализе крови. Контроль ферментов проводили для контроля возможной гепатотоксичности аторвастатина, описанной в литературе [10].

Обсуждение

В последние годы получены убедительные доказательства того, что гиполипидемическая терапия пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза снижает сердечно-сосудистую смертность на

30%, главным образом за счёт уменьшения частоты инфаркта миокарда, стенокардии и ишемического инсульта [7]. Это стало возможным благодаря разработке и внедрению в практику нового класса гиполипидемических препаратов – статинов. По механизму действия статины являются ингибиторами фермента ГМГ-КоА-редуктазы, который определяет скорость синтеза холестерина в клетке [11, 12]. Данные, накопленные к настоящему времени, указывают, что статинам свойственны так называемые «нелипидные», или «плейотропные», эффекты, способные оказать положительное влияние на различные звенья патогенеза атеросклероза. Имеются сообщения об улучшении на фоне приёма ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы функции эндотелия, уменьшении концентрации про-воспалительных цитокинов и С-реактивного белка, снижении количества макрофагов и секреции ими металлопротеиназ и тканевого фактора, подавлении накопления эфиров холестерина в макрофагах и образования пенистых клеток, влиянии на пролиферацию гладкомышечных клеток и на тромбообразование. В исследовании ФАРВАТЕР впервые было показано, что при лечении аторвастатином (Аторис, КРКА), по 10 и 20 мг/сут., за 12 и 24 недели терапии можно улучшить функциональные параметры сосудистой стенки: эндотелий-зависимую вазодилатацию, растяжимость и жесткость. Вероятно, влияние терапии Аторисом® на функциональные показатели реализуется через нелипидные механизмы (снижение активности воспаления, тонуса гладкой мускулатуры, окислительного стресса и др.) [13].

В данной работе мы изучали возможность влияния аторвастатина (Аторис, КРКА) на стабилизацию атеросклеротической бляшки в зависимости от её ультразвуковой морфоструктуры. Исходя из нашего подхода к хирургическому лечению

больных с данной патологией, представилась возможность выделить группу пациентов с «пограничными» стенозами для их дальнейшего наблюдения.

К сожалению, мы не обладаем отдалёнными результатами наблюдения за период более года. Поэтому нельзя достоверно говорить о влиянии препарата на атеросклеротическую бляшку и профилактику отдалённых мозговых событий тем более, что по результатам мета-анализа такой эффект возможен не ранее 12 месяцев постоянного приёма. Кроме того, ограничением данной работы является отсутствие контрольной группы сравнения, для определения степени влияния аторвастатина на бляшку в сонной артерии. Это связано прежде всего с тем, что мы не могли оставить пациента после оперативного вмешательства без дальнейшего лечения препаратами, стабилизирующими холестерин обмен. Тем не менее, в дальнейшем мы планируем выделить группу больных с асимптомным течением стеноза сонных артерий, которые по какой либо причине отказались от приёма статинов.

Заключение

У больных с гиперэхогенными атеросклеротическими бляшками происходит быстрая нормализация показателей холестерин обмена. Несмотря на нормализацию холестерина, в 12% случаев продолжается прогрессирование роста бляшки, в основном за счёт больных с «плотной» структурой бляшки. Регресс степени стеноза возможен у больных с бляшками «низкой» плотности при постоянном приёме аторвастатина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лутай, М. И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М. И. Лутай // Украинский кардиолог.

журн. – 2004. – № 1. – С. 22-34.

2. Смирнова, И.М. Новые организационные подходы в диагностике и лечении церебральных ишемий (5-ти летний опыт хирургического лечения нарушений мозгового кровообращения) / И. М. Смирнова, И. А. Лазукина, С. Б. Тен // Кардиологический центр. – Кемерово. – 2000. – Режим доступа: <http://www.rusmedserv.com/misc/sborn/31.htm>.

3. Атерогенная модификация липопротеинов крови и гиперхолестеринемия как следствие острого воспалительного процесса / Т. В. Талаева [и др.] // Журнал АМН Украины. – 1997. – Т. 3, № 3. – С. 463-471.

4. Luthra, K. Lipoprotein (a): Biology and role in atherosclerotic vascular diseases / K. Luthra, A. Misra, L. M. Srivastava; Departments of Biochemistry and Medicine, All India Institute of Medical Sciences. – New Delhi. – 110 029. – India.

5. Системное воспаление как причина проатерогенных нарушений метаболизма липидов и липопротеинов крови / В. Братусь [и др.]; Национальный науч. центр «Институт кардиологии им. Н. Д. Стражеско» АМН Украины. – Киев, 2006. – С. 1-3.

6. Титов, В. Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса / В. Н. Титов // Биохимия. – 2000. – № 4. – С. 3-10.

7. Парфенов, В.А. Аторвастатин во вторичной профилактике ишемического инсульта / В. А. Парфенов // Консилиум [Электронный ресурс]. – 2006. – Т. 1, № 4. – Дата доступа: www.consilium-medicum.com.

8. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 325. – P. 445-453.

9. Джибладзе, Д.Н. Детекция церебральной эмболии у больных с атеросклеротическими стенозами внутренних сонных артерий / Д. Н. Джибладзе, А. А. Томилин, О. В. Лагода // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2000 – Т. 6, № 2. – С. 28-36.

10. Метелица, В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств / В. И. Метелица. – М.: Бином. – 2002. – С. 551-619.

11. Грацианский, Н. А. Аторвастатин: результаты испытаний при невысоком исходном холестерине липопротеидов низкой плотности / Н. А. Грацианский // Consilium medicum. – 2005. – № 11. – С. 903-912.

12. Дейвид, Дж. Современные перспективы применения статинов / Дж. Дейвид Майрон, Сергио Фазо, Ф. МакРэз Линтон // Международный мед. журн. [Электронный ресурс]. – 2000. – № 6. – Режим доступа: <http://medi.ru/doc/77.htm>.

13. Сусеков, А. В. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР: Часть II. Эффект аторвастатина на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки / А. В. Сусеков, Т. А. Рожкова, М.И. Трипотень // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 68-75.

Адрес для корреспонденции

Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110.

РНПЦ «Кардиология».

тел. раб.: +375 17 201-28-08,

e-mail: dimaman@tut.by

Турлюк Д.В.

Поступила 9.03.2009 г.