

ВАЗОПРОТЕКТИВНОЕ И АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ СТАТИНОВ У БОЛЬНЫХ КАРОТИДНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Ю.Б. Белоусов¹, М.В. Леонова¹, Е.П. Смирнова¹, М.Г. Глезер²,
И.З. Лошкаришвили², В.П. Масенко³, Г.А. Ткачев³

¹ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

² ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова, Москва

³ НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росздрава, Москва

Представлены результаты пилотного клинического исследования вазопротективного и антиатеросклеротического действия симвастатина у 60 больных каротидным атеросклерозом, подтвержденным ультразвуковым дуплексным сканированием. Клинико-инструментальное обследование больных включало оценку липидного спектра, эндотелиальной функции (эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией), толщины комплекса интима-медиа и морфо-функционального состояния атеросклеротических бляшек сонных артерий. Продолжительность исследования составила 12 месяцев. В результате терапии симвастатином в невысокой дозе (25 мг/сут) отмечены улучшение вазодилатирующей способности, уменьшение продукции провоспалительных цитокинов, регресс толщины комплекса интима-медиа и объема атеросклеротических бляшек. На фоне противовоспалительного действия симвастатина отмечена трансформация мягких бляшек в плотные, что характеризует их большую стабильность и снижает риск атеротромбоза.

Ключевые слова: каротидный атеросклероз, цитокины, толщина комплекса интима-медиа, эндотелийзависимая вазодилатация, атеросклеротическая бляшка, симвастатин

Как известно, инсульт является третьей причиной смертности и важнейшей причиной заболеваемости и долгосрочной инвалидности в индустриально развитых странах. Ввиду широкой распространенности заболевания лечение и реабилитация пациентов с инсультом и его последствиями тяжелым бременем ложатся на экономику всех стран мира. Несмотря на значительные успехи в борьбе с цереброваскулярными заболеваниями в целом, заболеваемость и смертность от инсульта в России остаются одними из самых высоких в мире [1], а вопросы первичной и вторичной профилактики этих заболеваний относятся к числу наиболее актуальных вопросов здравоохранения.

Гиперлипидемия как ведущий фактор развития атеросклероза и, соответственно, возможный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в наибольшей степени изучены в отношении влияния на патологию коронарных сосудов. Однако в исследованиях последних лет получена достоверная корреляция гиперлипидемии как со степенью атеросклеротического стеноза сонных артерий (СА), так и с риском развития ишемического инсульта.

На сегодняшний момент в ряде клинических исследований показана эффективность гиполипидемической терапии в профилактике инсультов и получены доказательства того, что длительное применение гиполипидемических средств сопровождается достоверным снижением показателей общей, сердечно-сосудистой смертности и частоты инсультов. Результаты крупных рандомизированных исследований показали, что использование антигипертензивных средств, антитромботических и гиполипидемических препаратов на 30–40 % уменьшает угрозу развития инсульта (первичная профилактика) [2].

Прогресс кардиологии в области атеротромбоза, достигнутый в конце XX века, позволил вывести лечение ССЗ на качественно новый уровень. Достигнутые успехи в немалой степе-

ющихся ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). Применение статинов убедительно продемонстрировало возможность не только снижать уровни общего холестерина (ОХС) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), но и предупреждать развитие фатальных и нефатальных инфарктов миокарда (ИМ), рецидивов стенокардии, уменьшать число оперативных вмешательств на коронарных сосудах. В крупных рандомизированных клинических исследованиях (4S, WOSCOPS, AF/Tex CAPS, LIPID, CARE, HPS) статины в сравнении с плацебо снижали уровни ОХС и ЛПНП на 20–25 %, а частоту осложнений ишемической болезни сердца (ИБС; внезапной смерти, ИМ, нестабильной стенокардии) – более чем на 25–40 % [3–6].

Результаты крупных рандомизированных исследований показали, что использование антигипертензивных средств, антитромботических и гиполипидемических препаратов на 30–40 % уменьшает угрозу развития инсульта.

ни связаны с внедрением в практику нового класса высокоэффективных гиполипидемических препаратов – статинов, по механизму действия явля-

В последнее время получено немало доказательств того, что применение статинов предупреждает прогрессирование атеросклероза не только

коронарных, но и каротидных сосудов. На это указывает значительное уменьшение числа случаев повторного мозгового инсульта у лиц, длительно принимающих статины с целью вторичной профилактики [7–9]. Так, в исследовании 57 пациентов, перенесших инсульт, назначение статинов с целью вторичной профилактики позволило предотвратить возникновение одного инсульта в год.

По данным ультразвуковых исследований (УЗИ), применение статинов приводит к замедлению прогрессирования атеросклероза СА [10]. Установлена прямая зависимость между снижением уровня ЛПНП в сыворотке крови и замедлением прогрессирования атеросклероза СА. Чем более значительно снижается уровень ЛПНП в сыворотке крови, тем более существенно замедляется увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ), снижается частота развития ИМ и ишемического инсульта (ИИ) [10].

Широкое применение статинов в последние годы позволило обнаружить у них множество терапевтических свойств. Но пока только одно из них – гиполипидемическое действие – не вызывает сомнения. Остальные, т. н. плейотропные, эффекты обусловлены как липидным, так и нелипидным действием статинов [11].

Результаты клинических исследований показали, что благоприятные эффекты статинов на выживаемость не могут объясняться только снижением уровня ХС. Возможны и другие механизмы предупреждения развития инсульта при использовании статинов [12]. Их прием снижает частоту развития кардиальной эмболии церебральных артерий на фоне ИМ, аритмий сердца и других проявлений ИБС. Длительное применение статинов приводит к незначительному снижению артериального давления (АД) – примерно на 2–4 мм рт. ст., что также может способствовать дополнительному уменьшению частоты развития инсульта. Статины оказывают положительное влияние на эндотелий сосудов, реологические свойства крови, агрегацию тромбоцитов [13]. Определенную роль может играть и противовоспалительный эффект статинов, поскольку

в патогенезе развития и прогрессирования атеросклероза важная роль отводится процессам воспаления [14].

Попытки проанализировать взаимосвязь между уровнем провоспалительных цитокинов и показателями атеросклероза СА проводились неоднократно. Было показано, что повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) ассоциируется с повышением риска развития ССЗ [15, 16]. Существует стойкая ассоциация между исходными уровнями ИЛ-6 и СРБ и выраженностью каротидного атеросклероза вне зависимости от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [17].

Одним из наиболее часто используемых критериев для оценки антиатерогенного действия препаратов при каротидном атеросклерозе является ТИМ. Установлена связь между ТИМ общей СА, определяемой с помощью УЗИ высокого разрешения, и другими факторами сердечно-сосудистого риска, распространенностью сосудистых заболеваний и выраженностью атеросклеротических изменений других сосудистых бассейнов. Установлено, что увеличение ТИМ СА повышает риск развития не только инсультов, но и коронарных осложнений, хронической сердечной недостаточности (ХСН). Таким образом, получены доказательства того, что ТИМ общей СА является предиктором развития нежелательных сердечно-сосудистых событий, в первую очередь ИИ у лиц с клиническими признаками атеросклероза периферических или коронарных артерий, независимо от наличия или отсутствия атеросклеротических бляшек (АСБ) в СА.

Как известно, клиническое и прогностическое значение сформировавшейся АСБ во многом зависит от структуры ее фиброзной покрышки и размеров липидного ядра. В некото-

рых случаях, в т. ч. на относительно ранних стадиях формирования АСБ, ее липидное ядро хорошо выражено, а соединительнотканная капсула – сравнительно тонкая и может легко повреждаться под действием высокого АД, ускорения кровотока в артерии и других факторов.

Целью исследования являлось изучение вазопротективного действия симвастатина у больных каротидным атеросклерозом.

Материал и методы

В открытое контролируемое исследование были включены 60 пациентов (24 мужчины и 36 женщин), средний возраст которых составил $64,3 \pm 8,6$ года, с каротидным атеросклерозом (ТИМ – более 1,2 мм или наличие АСБ по данным дуплексного сканирования СА) без острых клинических проявлений кардиоваскулярных заболеваний в предшествующие 2 месяца, непринимавших гиполипидемических средств и соблюдавших антиатерогенную диету в течение 6 недель до начала исследования. Сопутствующая артериальная гипертензия (АГ) имела у 51 (85 %) пациента, ИБС – у 48 (80 %), ИМ в анамнезе отмечен у 18 (30 %) человек, стенокардия II–III функциональных классов – у 30 (50 %), ХСН – у 10 (17 %), инсульт – у 8 (13 %), транзиторная ишемическая атака – у 14 (23 %), сахарным диабетом типа 2 страдали 9 (15 %) человек. В исследование не включались лица с тяжелыми сопутствующими соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации, с заболеваниями, при которых противопоказан прием статинов.

Пациенты в течение 12 месяцев принимали симвастатин (Вазилип, KRKA) в дозе 20–60 мг в сутки. Коррекцию дозы статина проводили до достижения целевого уровня (менее 190 мг/дл) ОХС. Все пациенты, страдавшие АГ, ИБС и ХСН, получали антиги-

Таблица 1. Характеристика сопутствующей терапии у пациентов с каротидным атеросклерозом

Препараты	Число больных
Ингибиторы АПФ	33
Антагонисты рецепторов ангиотензина	1
Бета-адреноблокаторы	19
Диуретики	23
Блокаторы кальциевых каналов	13

Таблица 2. Динамика эндотелиальной функции у больных с каротидным атеросклерозом на фоне терапии симвастатином

Подгруппы больных	Число больных (%)	ЭЗВД исходная	ЭЗВД через 6 месяцев	ЭЗВД через 12 месяцев
С нормальной ЭЗВД (> 10 %)	4 (7)	12,5 ± 1,2	14,5 ± 1,0 *	15,0 ± 1,1 *
Со сниженной ЭЗВД (< 10 %)	30 (50)	5,3 ± 0,3	9,7 ± 0,5 *	10,3 ± 0,5 *
С парадоксальной ЭЗВД (< 0 %)	26 (43)	-12,4 ± 1,0	-6,4 ± 1,2 *	-2,3 ± 1,1

* Различия с исходными показателями статистически значимы.

пертензивную, антиангинальную терапию (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента – АПФ, β-адреноблокаторы, диуретики, блокаторы кальциевых каналов), подобранную до начала исследования и не меняющуюся в ходе исследования (табл. 1).

Оценка выраженности каротидного атеросклероза проведена перед включением в исследование, через 6 и 12 месяцев с помощью дуплексного сканирования СА с определением ТИМ на стороне поражения и на интактной стороне, а также морфофункциональных характеристик АСБ (объем, экзогенность). Определение эндотелиальной функции плечевой артерии методом УЗИ с использованием вазодилатационных проб с реактивной гиперемией (эндотелий-зависимая вазодилатация – ЭЗВД) и

нитроглицерином (эндотелийнезависимая вазодилатация – ЭНВД) по динамике прироста диаметра плечевой артерии. Дополнительно определены уровни провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО-α) и ИЛ-6 сыворотки крови через 6 и 12 месяцев, липидный спектр (ОХС, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды – ТГ) через 1,5; 3; 6; 9 и 12 месяцев.

Результаты

По данным обследования, нарушения липидного профиля имели 53 (88 %) пациента из 60, в т. ч. гиперхолестеринемия – 53 (88 %) человека, гипертриглицеридемию – 27 (45 %), повышение уровня ЛПНП – 32 (53 %). Таким образом, не всегда атеросклеротический процесс ассоциируется с наличием гиперлипидемии. На фоне лечения симвастатином в невысокой

дозе (средняя доза составила 25,0 ± 10,2 мг/сут) отмечено достоверное снижение уровней ОХС, ЛПНП, ТГ, а также небольшое уменьшение уровня ЛПВП (рис. 1), причем нормализация показателей липидного профиля у 43 (78 %) пациентов с каротидным атеросклерозом наблюдалась уже через 6 недель от начала лечения. Целевого уровня ОХС достигли 50 (91 %) человек, ТГ (менее 150 мг/дл) – 43 (78 %), ЛПНП (менее 115 мг/дл) – 54 (98,2 %).

На сегодняшний момент хорошо известно, что при оценке стадии развития атеросклероза существенное значение придается оценке утолщения ТИМ каротидных артерий, а также выявлению АСБ. На фоне применения симвастатина у пациентов с каротидным атеросклерозом уже через 6 месяцев отмечено достоверное снижение ТИМ (p < 0,001) как на стороне поражения, так и на интактной стороне с нормализацией к концу 12 месяцев лечения (p < 0,0001; рис. 2). Одновременно с уменьшением ТИМ наблюдался регресс АСБ в виде существенного уменьшения их объема (рис. 3).

Утолщение комплекса интимамедиа каротидной зоны сопровождалось выраженным нарушением эндотелиальной функции периферических артерий. Так, при оценке функционального состояния сосудов выявлено, что подавляющее большинство (93 %) пациентов с каротидным атеросклерозом имеют системное нарушение вазодилатирующей функции, причем не только в виде снижения способности к вазодилатации, но даже в виде парадоксальной вазоконстрикции в пробе с реактивной гиперемией. Нормальное состояние вазодилатирующей функции имели лишь 4 пациента в обследованной группе. На фоне применения симвастатина наряду с уменьшением ТИМ наблюдалось существенное и достоверное улучшение

Рис. 1. Динамика основных показателей липидного профиля у пациентов с каротидным атеросклерозом на фоне применения симвастатина

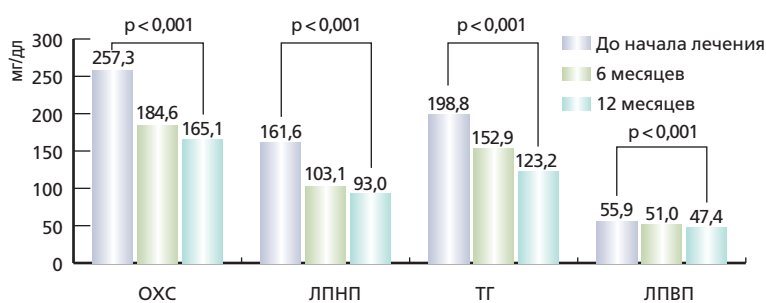
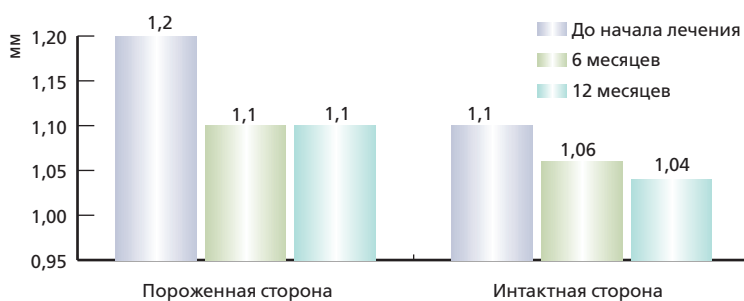


Рис. 2. Динамика ТИМ СА у пациентов с каротидным атеросклерозом на фоне терапии симвастатином



ние вазодилатирующей способности периферических артерий с нормализацией сниженной ЭЗВД более чем у половины больных (табл. 2); даже у пациентов с парадоксальной ЭЗВД отмечено частичное улучшение, хотя нормализации достигнуто не было.

Таким образом, применение симвастина у пациентов с каротидным атеросклерозом в течение 12 месяцев показало наличие вазопротективного и атеросклеротического эффектов, причем их выраженность не зависела от достижения нормализации липидного профиля.

Для дальнейшей оценки антиатеросклеротического эффекта симвастина был проведен детальный анализ морфофункциональных характеристик АСБ.

Известно, что АСБ могут стать источником церебральных микроэмболов, которые со значительно большей частотой образуются при мягких (“нестабильных”) бляшках, имеющих изъязвления или кровоизлияния, чем при плотных кальцифицированных. Это связано с тем, что плотные бляшки однородны по своей структуре и покрыты тонким слоем фиброзной ткани, включающей элементы кальциноза и атероматоза. Считается, что плотные бляшки могут приводить к более выраженному сужению просвета сосуда; однако они более стабильны по своей структуре, в них практически отсутствуют кровоизлияния, изъязвления, тромбозы, т. е. все те факторы, которые являются критерием эмболенности.

Необходимо отметить, что у одного и того же пациента каротидный атеросклероз может быть представлен одновременно как плотными, так и мягкими бляшками на разных СА. Поэтому за статистическую единицу исследования мы принимали не пациента, а АСБ с анализом абсолютного их числа и динамики морфофункциональных характеристик. Всего при УЗИ-сканировании СА в группе больных было проанализировано 80 АСБ (в соответствии с классификацией Gray-Weale, 1988), из них 22 были мягкими. Изучение ультразвуковых характеристик АСБ проводили во

взаимосвязи с уровнем провоспалительных цитокинов.

В табл. 3 представлены средние значения ИЛ-6 и ФНО- α до начала лечения и их динамика в ходе лечения симвастином. Прежде всего были выявлены различия показателей провоспалительных цитокинов в группах мягких и плотных бляшек. Так, увеличение уровня ФНО- α наблюдалось в обеих группах бляшек, существенного повышения уровня ИЛ-6 в группе плотных бляшек не было; в группе мягких бляшек уровень ИЛ-6 и ФНО- α был на 45 и 22 % соответственно выше, чем в группе плотных бляшек. Динамика уровней ИЛ-6 и ФНО- α у пациентов с разных типом бляшек отражала общую динамику у пациентов с каротидным атеросклерозом на фоне лечения симвастином в виде снижения их уровня. В группе пациентов с мягкими бляшками статистически значимая динамика наблюдалась для обоих провоспалительных цитокинов; однако в группе пациентов с плотными бляшками отмечено достоверное снижение только уровня ФНО- α уже через 6 месяцев лечения, а уровень ИЛ-6 оставался в пределах нормальных значений (норма – $1,3 \pm 3,2$ пг/мл).

Полученные результаты применения симвастина для лечения пациентов с каротидным атеросклерозом

позволили предположить, что препараты этой группы, обладая множественными плейотропными эффектами, оказывают влияние на патогенез заболевания и, встраиваясь в каскад происходящих воспалительных изменений за счет своих дополнительных свойств, приводят к трансформации и стабилизации АСБ. Трансформация бляшки из мягкой, потенциально опасной своими серьезными осложнениями в плотную позволяет снизить риск развития инсульта. Поэтому одна из целей нашего исследования, по оценке консервативного лечения статинами атеросклероза СА, состояла в том, чтобы оценить трансформацию мягких бляшек в плотные и проанализировать возможные механизмы этого явления.

На фоне проводимой терапии симвастином 22 мягкие бляшки трансформировались в однородные плотные бляшки. При этом через 6 месяцев трансформация отмечена в 9 АСБ, через 12 месяцев терапии трансформировалось еще 11 АСБ. Динамика уровней провоспалительных цитокинов на фоне трансформации мягких бляшек в плотные показала, что наиболее значительно снижался именно уровень ФНО- α , тогда как изменение ИЛ-6 было статистически недостоверным (табл. 4).

В СЕРДЦЕ ДОЛЖНА ЖИТЬ ЛЮБОВЬ
А НЕ БОЛЕЗНЬ

СИДНОФАРМ
Антиангинальный препарат из группы сиднониминов

Длительно действующее средство для лечения больных с коронарной недостаточностью, содержащее молсидомин - вещество, относящееся к новому классу кардиотропных соединений (сиднонимин), способные устранять или предотвращать кислородное голодание сердечной мышцы путем воздействия на периферическую систему кровообращения без влияния на миокард.

показания к применению: приступы стенокардии, возникающие на фоне хронической коронарной недостаточности, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда

Рек. уд. ПНФ 008922 от 31.03.2006

РЕКЛАМА

Таблица 3. Динамика ИЛ-6 и ФНО-α на фоне лечения у пациентов с мягкими и плотными атеросклеротическими бляшками

Показатель	Группа плотных бляшек, пг/мл	Группа мягких бляшек, пг/мл	Достоверность различий между группами
ИЛ-6 исходно	2,38 ± 0,42	3,41 ± 0,63	p < 0,05
ИЛ-6 через 6 месяцев	1,97 ± 0,36	1,83 ± 0,32 *	p > 0,05
ИЛ-6 через 12 месяцев	1,20 ± 1,06	1,22 ± 0,13 **	p > 0,05
ФНО исходно	7,05 ± 0,58	8,63 ± 0,67	p < 0,01
ФНО через 6 месяцев	3,99 ± 0,36 ***	5,02 ± 0,40 ***	p > 0,05
ФНО через 12 месяцев	3,30 ± 1,49 ***	3,53 ± 0,27 ***	p > 0,05

* p < 0,05.

** p < 0,01.

*** p < 0,001 по сравнению с исходным значением.

Таблица 4. Динамика провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО-α в группе мягких бляшек, которые трансформировались в плотные на фоне лечения симвастатином

Параметры	Показатели, пк/мл
ИЛЕ-6 исходно	4,70 ± 1,59
ИЛЕ-6 через 6 месяцев	2,78 ± 0,67
ФНО-α исходно	8,44 ± 0,57
ФНО-α через 6 месяцев	4,43 ± 0,46 *

* p < 0,001 по сравнению с исходным значением.

Сходная динамика с достоверным и выраженным снижением уровня ФНО-α и недостоверной динамикой уровня ИЛ-6 была выявлена для группы плотных бляшек в целом. Это позволяет предположить, что, вероятно, трансформация мягких бляшек в плотные с уплотнением фиброзной покрышки и их стабилизацией сопровождается снижением провоспалительного уровня ФНО-α и нормализацией уровня ИЛ-6. Несмотря на то что нами не было получено статистических различий по среднему значению ИЛ-6 до и после лечения, после проведенной терапии симвастатином уровень этого цитокина снизился ниже нормальных значений.

Анализ выраженности вазопротективного и антиатеросклеротического эффектов симвастатина в зависимости от дозы препарата (менее или

Обсуждение

Несмотря на небольшую выборку пациентов, включенных в исследование, наибольший практический интерес представляет анализ изменений морфофункциональных характеристик АСБ и провоспалительных цитокинов как предикторов эффективного лечения статинами каротидного атеросклероза.

По морфологическим характеристикам АСБ можно условно разделить на плотные и мягкие на основании ряда признаков. К ним относятся экзогенность, гомогенность, а также наличие дополнительных включений, кальцификатов. Метод дуплексного сканирования СА позволяет получить достаточно полную характеристику АСБ, включая деление АСБ на плотные и мягкие, расчет объема АСБ, что сопоставимо с резуль-

меньшем риске развития атеротромбоза и ИИ.

Как показано в исследовании, исходный уровень ИЛ-6 был в пределах нормальных значений в группе пациентов с плотными бляшками и превышал нормативные показатели в группе пациентов – носителей мягких бляшек. Вероятно, этим фактом объясняется отсутствие достоверной динамики уровня ИЛ-6 в группе плотных бляшек и значимое снижение уровня этого провоспалительного цитокина в группе мягких бляшек. Уровень ФНО-α был повышен в обеих группах.

Известно, что АСБ проходят несколько патоморфологических стадий своего развития. Считают, что в развитие атеросклероза вовлечены два разных компонента. Первый из них – процесс, описанный в середине XIX в. Karl von Rokitansky, заключается в отложениях в интима сосудов кровяных сгустков с дальнейшей инфильтрацией ее фибробластами и вторичным накоплением липидов. Второй процесс описал Rudolf Virchow, который предположил, что повреждение и воспаление интимы сосуда являются главными механизмами развития бляшек. Статины за счет своих плеiotропных эффектов способны не только замедлять прогрессирование АСБ, но и приводить к трансформации мягких АСБ в плотные. Трансформация бляшки из мягкой, потенциально опасной своими серьезными осложнениями, в плотную, однородную позволяет снизить риск развития инсульта.

В нашем исследовании на фоне проводимой терапии симвастатином в невысокой дозе 22 мягкие бляшки, выявленные у пациентов исходно, трансформировались в однородные, плотные бляшки. Процесс трансфор-

более 40 мг/сут) показал, что доза влияла на степень снижения уровней ОХС, ЛПНП и ТГ, но по показателям воспаления и морфофункциональным характеристикам атеросклероза статистически значимых различий выявлено не было. Это также демонстрирует отсутствие связи гиполлипидемического действия статинов с их плеiotропным антиатерогенным действием.

татами обычной визуальной оценки АСБ с помощью ангиографических методов.

Как было показано в исследовании, у пациентов с каротидным атеросклерозом АСБ были представлены как плотными, так и мягкими бляшками. Как известно, наличие у пациента плотных бляшек в СА свидетельствует о прогностически более благоприятном варианте течения атеросклероза и

Исследования последних лет показали, что статины способны приводить к регрессу атеросклеротических поражений сонных артерий.

магии мягких бляшек сопровождался динамикой уровня провоспалительных цитокинов, особенно ФНО- α . Сходная динамика уровня цитокинов наблюдалась в группе плотных бляшек, что согласуется с данными зарубежных исследователей.

Очевидно, что вазопротективный эффект статинов невозможно объяснить исключительно их гиполипидемическим действием, и проведенный нами корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между выраженностью гиполипидемического эффекта симвастатина и динамикой ТИМ, а также объема АСБ.

Однако, как известно, результаты различных исследований, посвященных оценке влияния статинов на прогрессирование атеросклероза, крайне противоречивы, что зачастую связано с разной продолжительностью лечения. Сходные результаты были получены нами в исследовании аторвастатина у пациентов с каротидным атеросклерозом при продолжительности лечения 9 месяцев [18]. В настоящем исследовании показано, что для замедления прогрессирования атеросклероза или обратного регресса

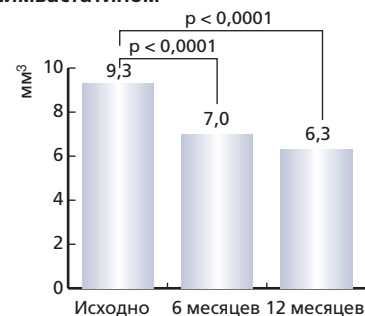
уже имеющихся атеросклеротических изменений длительность применения статинов должна составлять не менее 6 месяцев.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило подтвердить способность статинов оказывать гиполипидемический, вазопротективный, антиатерогенный и противовоспалительный эффекты у пациентов с каротидным атеросклерозом. Широкая распространенность атеросклероза и его осложнений во всем мире диктует необходимость более ранней профилактики и лечения этого грозного заболевания. В настоящее время уже имеются серьезные доказательства того, что лечение статинами позволяет предотвращать развитие и прогрессирование атеросклероза различной локализации. Исследования последних лет показали, что статины способны приводить к регрессу атеросклеротических поражений СА. С одной стороны, это ассоциируется со снижением риска развития ишемического инсульта, с другой – у ряда пациентов консервативная терапия статинами может стать альтернативой хирургическому лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Табеева Г.П. Профилактика инсульта // Спра-вочник поликлинического врача. 2006. № 3.
2. Рекомендации по вторичной профилактике инсульта // Неотложная терапия. 2004. № 1–2.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383–89.
4. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. for the Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363: 757–67.
5. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:1440–45.
6. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol level. Results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615–22.
7. Yrjanheikki J, Koistinaho J, Kettunen M. Long-term protective effect of atorvastatin in permanent focal cerebral ischemia. *Brain Res* 2005;1052:174–79.
8. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Мозговые инсульты: статины эффективны для вторичной профилактики // ПМЖ. 2007. Т. 14. № 20. С. 15–21.
9. Парфенов В.А. Аторвастатин во вторичной профилактике ишемического инсульта // Болезни сердца и сосудов. 2006. Т. 1. № 4.
10. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul P-J. Statin in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2004;35: 2902–09.
11. Liao JK. Clinical implications for statin pleiotropy. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16:624–29.
12. Switzer JA, Hess DC. Statin therapy for coronary heart disease and its effect on stroke. *Curr Atheroscler Rep* 2006; 8:337–42.
13. Szapary L, Horvath B, Marton Z, et al. Short-term effect of low-dose atorvastatin on haemorrhological parameters, platelet aggregation and endothelial function in patients with cerebrovascular disease and hyperlipidaemia. *CNS Drugs* 2004; 18:165–72.
14. Stoll G, Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization. *Stroke* 2006;37:1923–32.
15. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H. et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Resp Critical Care Med* 2005;172:625–30.
16. Bots ML. IL-6, carotid plaques predict mortality

Рис. 3. Динамика объема атеросклеротических бляшек у пациентов с каротидным атеросклерозом на фоне терапии симвастатином



Заключение

На сегодняшний момент многие аспекты эффектов статинов остаются не до конца изученными. Нами была предпринята попытка исследовать эффективность применения симвастатина при комплексном подходе и оценке гиполипидемических, вазопротективных и противовоспалительных эффектов этого препарата. Были получены новые доказательства наличия у статинов вазопротективного и антиатерогенного эффектов.

- in elderly. *Am J Med* 2006;119:519–25.
17. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-Reactive Protein Levels and Outcomes after Statin Therapy. *N Eng J Med* 2005; 352:20–28.
18. Смирнова Е.П., Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. и др. Вазопротективное и антиатерогенное действие комбинации аторвастатина и клопидогреля у больных каротидным атеросклерозом // *Фарматека*. 2007. № 19. С. 64–67.

Информация об авторах:

- Белоусов Юрий Борисович** – доктор медицинских наук, член-корр. РАМН, заведующий кафедрой клинической фармакологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава. Тел. (499) 261-65-10;
- Леонова Марина Васильевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава. Тел. (499) 261-23-08;
- Смирнова Елена Петровна** – ассистент кафедры клинической фармакологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава. Тел. (495) 936-90-28;
- Глезер Мария Генриховна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии ММА им. И.М. Сеченова.
- Лошкаришвили Ирма Зауриевна** – клиничко-экспертная лаборатория по клинической фармакологии и функциональным методам исследования, ГКБ № 59. Тел. (499) 972-96-58;
- Масенко Валерий Павлович** – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией иммунологии НИИ Кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий. Тел. (495) 414-62-25;
- Ткачев Герман Александрович** – младший научный сотрудник, лаборатория иммунологии НИИ Кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий. Тел. (495) 414-62-25