

ВАЗОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАТИНОВ У БОЛЬНЫХ С КАРОТИДНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Белоусов Ю.Б.¹, Леонова М.В.¹, Смирнова Е.П.¹, Лысейко Н.В.², Стулин И.Д.², Масенко В.П.³, Ткачев Г.А.³

Российский государственный медицинский университет¹, Московский государственный медикостоматологический университет², НИИ кардиологии имени А.Л. Мясникова РКНПК МЗ и СР РФ³, Москва

Резюме

Изучалась вазопротективная эффективность аторвастатина в комбинации с клопидогрелем у 29 больных с каротидным атеросклерозом, подтвержденным дуплексным сканированием. Клинико-инструментальное обследование больных включало оценку липидного спектра, эндотелиальной функции, толщины интима-медиа (ТИМ) и состояние атеросклеротических бляшек каротидных артерий, ТНФ- α , ИЛ-6 сыворотки крови. Продолжительность исследования составила 24 недели.

В результате терапии аторвастатином и клопидогрелем отмечалось улучшение эндотелиальной вазодилатирующей функции, регресс ТИМ и объема атеросклеротических бляшек, снижение уровней циркулирующих провоспалительных цитокинов (ИЛ -6, ТНФ- α), более высокий уровень которых оказался взаимосвязан с атеросклеротическими бляшками меньшей эхо-плотности.

Ключевые слова: каротидный атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, провоспалительные цитокины, аторвастатин, клопидогрель.

Статины относятся к числу наиболее широко применяемых препаратов для первичной и вторичной профилактики атеросклероза в мире [1, 4]. Сегодня считается доказанным, что прием статинов снижает вероятность развития инфаркта миокарда, коронарной смерти, инсульта. Известно также, что их благоприятные клинические эффекты связаны как с выраженным снижением уровня ХС ЛПНП, так и с плеiotропными эффектами, включая непосредственное воздействие на атеросклеротическую бляшку и стенку сосуда. Несмотря на проводимые в последние годы крупномасштабные клинические исследования, посвященные влиянию статинов на такие конечные точки, как коронарная смерть, нефатальный ИМ, мозговой инсульт, реваскуляризация коронарных и сонных артерий (4S, HPS, WOSCOPS, LIPID, CARE, MIRACL, ASCOT LLA, GREACE, IDEAL, EXCEL, ACCORD, FIELD) [3,11], изучение плеiotропных механизмов действия статинов и методов их оценки представляют большой интерес, как для исследователей, так и для повседневной клинической практики.

Целью нашего исследования явилось изучение вазопротективного действия аторвастатина в комбинации с клопидогрелем у больных с каротидным атеросклерозом.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты с каротидным атеросклерозом (толщина интимы-медии более 1,2 мм или наличие бляшек по данным дуплексного сканирования каротидных артерий) в возрасте от 18 до 75 лет без острых клинических проявлений кардиоваскулярных заболеваний в предшест-

вующие 2 месяца до исследования (острый инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака, острое нарушение мозгового кровообращения), не принимавшие гиполлипидемические средства, соблюдавшие антиатерогенную диету в течение 6-ти недель до начала исследования. В исследование не включались больные с неконтролируемой или тяжелой АГ, стенокардией напряжения III-IV ФК, застойной сердечной недостаточностью, тяжелыми нарушениями сердечного ритма; сахарным диабетом I типа или тяжелым течением диабета II типа, другими соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации, требующие дополнительной терапии и затрудняющие оценку эффективности; почечная недостаточность; заболевания мышц (дерматомиозит, полимиозит); гиперчувствительность к статинам в анамнезе; активные заболевания печени, или увеличение АЛТ, АСТ более, чем в 2 раза выше нормы; повышение ТГ более 4,5 ммоль/л; общий холестерин более 10 ммоль/л. Исследование было одобрено Локальным Комитетом по Этике РГМУ. Протокол исследования предусматривал проведение следующих клинико-инструментальных исследований: определение липидов сыворотки крови — общего холестерина (ОХС), ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов — исходно, через 6, 12 и 24 недели, уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ТНФ- α) в сыворотке крови исходно и через 24 недели (в НИИ кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росздрава, с помощью наборов «Biosource», Бельгия), измерение «офисного» АД, дуплексное сканирование каротидных артерий с определением толщины интима-медиа (ТИМ) и объема атеросклеротической бляшки, определение эндотелиальной функции

плечевой артерии методом ультразвукового исследования с использованием вазодилатационных проб с реактивной гиперемией (эндотелий-зависимая вазодилатация - ЭЗВД) и нитроглицерином (эндотелий-независимая вазодилатация - ЭНВД) по динамике прироста диаметра плечевой артерии. Измерения диаметра плечевой артерии проводили в течение 5-ти минут по стандартной методике, на аппарате «Diasonics SPA 10000», оборудованном датчиком 7,5 МГц. Все пациенты, удовлетворяющие критериям включения, в течение 24 недель принимали аторвастатин в дозе 10-20 мг в сутки, клопидогрель в дозе 75 мг в сутки. Коррекция доз аторвастатина проводилась до целевого уровня ОХН.

В исследование было включено 29 пациентов, закончили его 27 (9 мужчин, 18 женщин), двое были по немедицинским причинам. Средний возраст больных составил $58,6 \pm 2,7$ лет. 23 пациента страдали артериальной гипертонией (АГ), у 12 больных имела место хроническая цереброваскулярная болезнь, у 11 - ИБС, у 9 - хроническая сердечная недостаточность (табл. 1). Все пациенты, страдающие АГ, ИБС и ХСН получали гипотензивную, антиангинальную терапию (ингибиторы АПФ, β -блокаторы, диуретики, антагонисты кальция), которая была подобрана до начала исследования и не менялась в течение исследования. Исходный уровень офисного САД для пациентов с АГ в среднем составил $137 \pm 7,5$ мм рт.ст., ДАД - 82 ± 3 мм рт.ст.; через 24 недели - 129 ± 2 мм рт.ст. для САД и $80 \pm 1,5$ мм рт.ст. для ДАД, соответственно.

Дислипидемия выявлена у 21 больного с каротидным атеросклерозом: повышение ОХС - у 19 (66%), ЛПНП - у 13 (45%), триглицеридов - у 14 (48%); у 6 больных был сахарный диабет II типа. Исходные показатели липидов у больных с дислипидемией составили: для общего ХС - $225,4 \pm 22,3$ мг/дл, триглицеридов - $204,6 \pm 68,1$ мг/дл, ЛПНП - $121,8 \pm 18,7$ мг/дл. Исходные показатели активности АСТ, АЛТ и КФК были в пределах нормы.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования через 24 недели наблюдалось достоверное снижение уровня ОХС с $225,4 \pm 22,3$ мг/дл до $182,9 \pm 14,0$ мг/дл ($p < 0,001$). При этом снижение уровня ОХС через 6 недель терапии в целом для группы было недостоверным и составило $209,9 \pm 17,9$, а через 12 недель уровень ОХС достоверно снизился до $205,5 \pm 18,8$ мг/дл ($p < 0,01$). Изначально повышенный уровень ОХС был отмечен у 19 больных (67%), из них через 24 недели исследования 13 достигли целевого уровня (ОХС менее 190 мг/дл). Через 24 недели терапии уровень триглицеридов достоверно снизился с $204,6 \pm 68,1$ мг/дл до $121,1 \pm 19,0$ мг/дл ($p < 0,01$); ХС

ЛПНП снизились с $121,8 \pm 18,7$ мг/дл до $100,4 \pm 11,4$ мг/дл. Через 24 недели терапии целевой уровень ЛПНП (менее 115 мг/дл) был достигнут у 7 из 13 больных с исходно повышенным уровнем. Таким образом, целевой уровень липидов был достигнут у 80% больных (рис. 1).

Подавляющее большинство больных с каротидным атеросклерозом получали аторвастатин в начальной дозе 10 мг/сутки; повышение дозы до 20 мг/сутки потребовалось 7 пациентам с дислипидемией (26%). Средняя доза аторвастатина в исследовании составила 13 ± 4 мг/сутки.

В соответствии с современными концепциями, ведущую роль в развитии атеросклероза играет иммунновоспалительная реакция в сосудистой стенке, опосредованная провоспалительными цитокинами [2]. Атеросклероз рассматривается как ряд последовательно развивающихся молекулярно-клеточных нарушений, которые в совокупности могут быть описаны как воспалительное заболевание. Мы проанализировали динамику провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ТНФ- α) в сыворотке крови больных с каротидным атеросклерозом. По сравнению с исходным уровнем, на фоне терапии аторвастатином и клопидогрелем через 24 недели произошло достоверное снижение уровня ИЛ-6 с $5,6 \pm 2,8$ пг/мл до $3,4 \pm 1,4$ пг/мл ($p < 0,01$), ТНФ- α - с $9,3 \pm 1,2$ пг/мл до $4,2 \pm 0,9$ пг/мл ($p < 0,0001$), рис. 2. Нормальное содержание ИЛ-6 в сыворотке крови составило $1,3 \pm 3,2$ пг/мл.

По данным дуплексного сканирования, среднее значение ТИМ каротидных артерий составило $1,15 \pm 0,03$ мм, нормальные значения ТИМ (менее 1,2 мм) отмечены только у 6 человек. Одно- или двусторонние атеросклеротические бляшки были выявлены у всех пациентов, средний объем их составил $15,9 \pm 2,7$ мм³. Через 24 недели терапии аторвастатином в комбинации с клопидогрелем среднее значение ТИМ достоверно уменьшилось до $1,05 \pm 0,025$ мм ($p < 0,0001$), нормализация ТИМ отмечена у 15 больных; у трех пациентов с исходно нормальным значением ТИМ наблюдалось ее увеличение (у всех пациентов имела АГ, ИБС и метаболический синдром). Средний объем атеросклеротической бляшки достоверно уменьшился до $10,8 \pm 2,2$ мм³ ($p < 0,0001$).

Известно, что дисфункция эндотелия предшествует атеросклеротическому поражению сосудов и является наиболее ранним маркером атеросклероза [6]. У всех пациентов с каротидным атеросклерозом нами проводилась оценка дисфункции эндотелия по выраженности вазодилатирующей реакции плечевой артерии.

Нормальной реакцией считают дилатацию плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Диагноз	Число больных (%)
Артериальная гипертензия	23 чел (85%)
ИБС	11 чел (37%)
– стенокардия напряжения II-III ФК	11 чел (41%)
– инфаркт миокарда в анамнезе	10 чел (37%)
– аорто-коронарное шунтирование	2 чел (7%)
ХСН	9 чел (37%)
Цереброваскулярная болезнь	12 чел (44%)
– ОНМК в анамнезе,	6 чел (22%)
– ТИА в анамнезе	6 чел (22%)
Сахарный диабет 2 типа	6 чел (22%)
Мерцательная аритмия	2 чел (7%)

(ЭЗВД) на 10% от исходного диаметра, меньшее ее значение или вазоконстрикция считаются патологическими реакциями. Дилатация, вызванная нитроглицерином (ЭНВД), в норме составляет 15%. Определяющее значение в развитии дисфункции эндотелия является нарушение баланса между ЭЗВД и ЭНВД, преимущественно за счет снижения ЭЗВД. У подавляющего большинства пациентов с каротидным атеросклерозом (80%) были выявлены нарушения ЭЗВД, причем не только в виде снижения ЭЗВД, но и парадоксальной вазоконстрикторной реакции сосудов. Причем у всех пациентов была сохранена вазодилатирующая реакция сосудистой стенки на нитроглицерин.

По исходным изменениям ЭЗВД пациенты были разделены на 3 группы: I группу с ЭЗВД $\geq 10\%$ составили 5 чел. II группу с ЭЗВД $< 10\%$ - 12 чел., III группу с парадоксальной вазоконстрикторной реакцией (ЭЗВД $< 0\%$) - 10 чел.

У больных I группы, несмотря на исходно сохраненную вазодилатирующую реакцию сосудистой стенки, наблюдалось дальнейшее увеличение ЭЗВД до $16,4 \pm 5,4\%$ через 24 недели; во II группе на фоне терапии происходила нормализация ЭЗВД до $14,6 \pm 1,0\%$; в III группе, хотя и отмечался достоверный прирост ЭЗВД до $8,8 \pm 2,1\%$, но нормализации значения ЭЗВД не было ни в одном случае (табл. 2). Кроме того, нами оценивался индекс вазодилатации (ИВД), который является отношением ЭНВД/ЭЗВД (нормальный ИВД=1,5-1,9) и характеризует баланс между эндогенными и экзогенными механизмами реактивности сосудистой стенки. На фоне терапии ИВД у больных I группы уменьшился до $1,2 \pm 0,2$ в связи с преобладанием ЭЗВД; во II группе наблюдалась нормализация ИВД ($1,8 \pm 0,2$), благодаря нормализации ЭЗВД; в III группе ИВД оставался нарушенным (отрицательные значения) в ходе исследования.

Нами был проведен анализ клинических данных,

гиполипидемического эффекта, состояния каротидных артерий в каждой группе больных с нарушенной эндотелиальной функцией.

Все больные I группы (ЭЗВД $\geq 10\%$) имели одностороннее поражение каротидных артерий с единичными атеросклеротическими бляшками, которые в большинстве случаев были гетерогенными с преобладанием гиподенсивных зон по данным дуплексного сканирования. Средний возраст пациентов этой группы составил $56,8 \pm 4$ лет. По клиническим данным у трех пациентов этой группы наблюдалось бессимптомное течение каротидного атеросклероза, двое больных имели в анамнезе ТИА, одна больная перенесла аорто-коронарное шунтирование; у двух больных фоновым заболеванием была АГ. У всех больных I группы исходные уровни ОХС, ЛПНП, ТГ были сопоставимы по степени повышения с показателями липидов в других группах, ЛПВП был в пределах нормальных значений. Гиполипидемический эффект в этой группе проявлялся максимальным снижением уровня ОХС (на 29,4%) и ЛПНП (на 35 %), тогда как уровень ТГ уменьшился лишь на 1,8%. В этой группе наблюдались самые низкие уровни провоспалительных цитокинов, чем в остальных группах, и составили $3,9 \pm 3,6$ пг/мл для

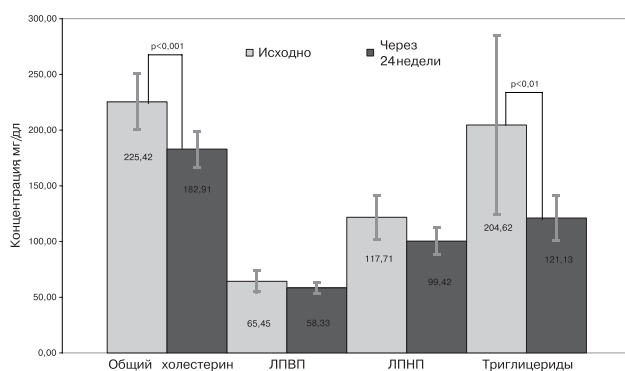


Рис. 1. Динамика липидов у больных с каротидным атеросклерозом на фоне терапии аторвастатином и клопидогрелем.

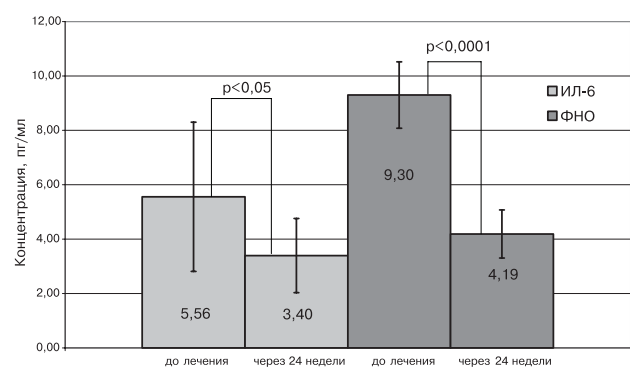


Рис. 2. Динамика содержания ИЛ-6 и ТНФ-α у больных с каротидным атеросклерозом на фоне терапии аторвастатином и клопидогрелем.

Таблица 2

Динамика показателей ЭЗВД, ЭНВД и ИВД у пациентов с каротидным атеросклерозом на фоне терапии аторвастатином и клопидогрелем

Группы больных	ЭЗВД, %		ЭНВД, %		ИВД	
	исходно	через 24 нед.	исходно	через 24 нед.	исходно	через 24 нед.
I группа ЭЗВД $\geq$ 10%	11,1 $\pm$ 1,7	16,4 $\pm$ 5,4*	17,3 $\pm$ 3,6	19,4 $\pm$ 2,8*	1,5 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,4*
II группа ЭЗВД<10%	7,4 $\pm$ 1,1	14,6 $\pm$ 1,0***	18,7 $\pm$ 2,9	22,1 $\pm$ 2,6**	2,7 $\pm$ 0,7	1,8 $\pm$ 0,2**
III группа ЭЗВД<0%	14,9 $\pm$ 3,3	8,8 $\pm$ 2,1***	17,9 $\pm$ 4,6	18,9 $\pm$ 4,0**	1,3 $\pm$ 0,4	2,5 $\pm$ 0,4***

Примечание: * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$.

ИЛ-6 и $8,6\pm 2,9$ пг/мл для ТНФ- α . Через 24 недели терапии аторвастатином и клопидогрелем содержание циркулирующих цитокинов в сыворотке крови уменьшилось до $2,1\pm 1,8$ пг/мл (на 46%) для ИЛ-6 и до $3,5\pm 2,3$ пг/мл (на 60%) для ТНФ- α . На фоне терапии объем бляшек в данной группе уменьшился в среднем на 14,6 % (с $13,5\pm 9,2$ мм² до $11,4\pm 7,4$ мм²).

Для больных II группы в 92% случаев было характерно одностороннее поражение каротидных артерий; примерно в половине случаев (58 %) бляшки были гетерогенные с преобладанием гиподенсивных зон, в остальных (42 %) - гомогенные с низкой эхо-плотностью. Таким образом, в этой группе отмечался больший процент «мягких» бляшек. Средний возраст больных этой группы составил $55,6\pm 5$ лет. У большинства больных (8 чел.) было бессимптомное течение каротидного атеросклероза; у одного пациента в анамнезе была ТИА и у троих – ОНМК, у двух – острый инфаркт миокарда. Фоновым заболеванием у 11(92%) больных этой группы была АГ; лишь у одного пациента – сахарный диабет. Динамика липидов у этих больных характеризовалась преимущественным снижением уровня ТГ на 44 %, уровень ОХС снизился на 17,6%, ЛПНП - на 11,3 %; исходный уровень ЛПВП был снижен у одного пациента и нормализовался после терапии. У больных II группы отмечался более высокий исходный уровень провоспалительных цитокинов: $6,6\pm 6,5$ пг/мл для ИЛ-6 и $9,4\pm 2,4$ пг/мл для ТНФ- α . В результате лечения уровень цитокинов достоверно снижался на 33 % для ИЛ-6 и на 52% для ТНФ- α , однако конечные значения не различались с данными I группы ($3,6\pm 2,6$ пг/мл и $4,6\pm 1,4$ пг/мл, соответственно). Средний объем атеросклеротических бляшек составил $15,8\pm 4,5$ мм² и уменьшился после проводимой терапии до $10,3\pm 3,1$ мм² (на 34%).

У пациентов III группы с парадоксальной вазодилатирующей реакцией было характерно двустороннее поражение каротидных артерий (преобладало левостороннее поражение); при этом у 80 % больных эхогенность бляшек была гетерогенная, чаще с преобладанием гиподенсивных зон; только у 20% пациентов были гомогенные бляшки с низкой плотностью. Средний возраст пациентов был выше, чем в других группах и составил $63,2\pm 7$ лет. Бессимп-

птомное течение каротидного атеросклероза отмечалось только у 4 пациентов, у 4-х больных в анамнезе отмечались ОНМК, у одного пациента – ТИА, у 5 – острый инфаркт миокарда и у одного – аортокоронарное шунтирование. Все пациенты данной группы имели фоновым заболеванием АГ, кроме того увеличилась доля больных сахарным диабетом 2 типа (5 чел.). Выраженность гиполипидемического эффекта в этой группе также совпадала с данными II группы: уровень ОХС снизился на 13%, ЛПНП – на 9,5%, ТГ – на 49%; уровень ЛПВП был снижен у трех пациентов и нормализовался после терапии. Содержание провоспалительных цитокинов в этой группе и их динамика совпадали с данными II группы: уровень ИЛ-6 уменьшился с $5,2\pm 2,6$ до $3,9\pm 2,7$ пг/мл и ТНФ- α – с $9,5\pm 2,6$ пг/мл до $4,1\pm 2,0$ пг/мл. Средний объем атеросклеротических бляшек в III группе был наибольшим и составил $14,5\pm 4,5$ мм² справа и $20,4\pm 11,2$ мм² слева; на фоне проводимой терапии объем бляшек уменьшился до $9,8\pm 3,6$ мм² (на 33%) справа и до $13,5\pm 11,2$ мм² (на 36%) слева.

Обсуждение

В нашей работе проводилась оценка влияния комбинированной терапии аторвастатином и клопидогрелем на показатели липидного спектра сыворотки крови, функциональное состояние эндотелия, провоспалительные цитокины, а также на морфо-функциональное состояние атеросклеротических бляшек и ТИМ у больных с каротидным атеросклерозом. Больные с каротидным атеросклерозом не всегда имеют гиперлипидемию, другим атерогенным фактором у данной категории больных является АГ. В связи с этим в лечении больных с каротидным атеросклерозом наибольшее значение имеют вазопротективные эффекты препаратов (гипотензивных, статинов, антитромбоцитарных и др.). Ведущим механизмом развития атеросклероза сосудов является дисфункция эндотелия, сопровождающаяся нарушением вазодилатирующей способности сосудистой стенки и дисбалансом эндогенных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. В экспериментальных и клинических исследованиях был выявлен ряд плеотропных эффектов статинов, которые могут способствовать стабилиза-

ции атеросклеротической бляшки: уменьшение липидного ядра, подавление воспалительной реакции, уменьшение активности ферментов, разрушающих коллаген и, следовательно, покрышку бляшки [3,12]. Дополнительный клинический эффект у пациентов с атеросклерозом оказывает клопидогрель благодаря положительному влиянию на тромбоцитарно-сосудистое звено гемостаза [5]. В данном исследовании был получен достоверный вазопротективный эффект комбинации аторвастатина с клопидогрелем у больных с каротидным атеросклерозом, который объясняется влиянием на нарушенные функции эндотелия, ослаблением воспалительных процессов в сосудистой стенке и антиоксидантным действием.

Данное исследование является первым российским исследованием, показавшим взаимосвязь уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов с эхо-плотностью атеросклеротических бляшек каротидных артерий. Сходные результаты были получены японскими исследователями, которые изучали взаимосвязь ИЛ-6, СРБ у пациентов с атеросклерозом каротидных артерий [9]. Кроме того, в нашем исследовании впервые была показана взаимосвязь ИЛ-6 и ТНФ- α с нарушенной эндогенной вазодилатирующей реакцией сосудистой стенки. Так, группа пациентов с нормальной ЭЗВД исходно имела более низкие значения провоспалительных цитокинов и ассоциировалась с односторонним поражением каротидных артерий и меньшим объемом атеросклеротических бляшек с более высокой эхо-плотностью. Пациенты с нарушенной ЭЗВД имели более высокий уровень цитокинов, более высокие значения ТИМ, двустороннее поражение каротидных артерий и больший объем бляшек с низкой эхо-плотностью. На фоне проводимой терапии произошло достоверное улучшение показателей эндотелиальной функции (вазодилатирующей и провоспалительной), что ассоциировалось с уменьшением ТИМ и объема атеросклеротических бляшек, а также трансформацией их плотности из мягкой в более плотную. Учитывая доказанную роль дисфункции эндотелия в начальном этапе развития атеросклероза [6], можно с уверенностью говорить о важном значении ЭЗВД как предиктора клиники атеросклеротического поражения сосудов и эффективности проводимой терапии.

При проведении анализа взаимосвязи гиполипидемического и вазопротективного эффекта корреляции нами выявлено не было; слабая положительная корреляция имела место между содержанием провоспалительных цитокинов и значением ТИМ, а также объемом атеросклеротических бляшек, что свидетельствует в пользу плеiotропных эффектов статинов в развитии антиатеросклеротического действия.

Несмотря на то, что на сегодняшний день существуют достаточно противоречивые взгляды на роль ИЛ-6 как независимого маркера субклинического атеросклероза каротидных артерий [7,8], большинство исследователей высказывают мнение, что утолщение ТИМ и повышение уровня маркеров воспаления в сыворотке крови — таких, как СРБ, ИЛ-6, ИЛ-18, ТНФ- α взаимосвязаны с повышенным риском сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [10]. Так, например, было показано, что повышенный уровень ИЛ-6 в сыворотке крови связан с малыми инфарктами головного мозга [13], а в исследовании, проведенном у больных с ХСН на фоне ИБС и ДКМП было показано, что сердечная недостаточность также характеризуется повышением уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ТНФ- α) сыворотки крови, который коррелирует с тяжестью заболевания и взаимосвязан с увеличением уровня ИЛ-4, при этом изменения содержания ИЛ-6 выявлено не было [2].

Таким образом, определение уровня ИЛ-6, ТНФ- α , состояния эндогенной вазодилатирующей функции сосудистой стенки и плотности атеросклеротических бляшек в каротидной зоне может использоваться для выявления пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов [10,13]. Механизмы стабилизации атеросклеротических бляшек статинами интенсивно изучаются. Высказываются предположения о торможении статинами синтеза в сосудистой стенке белков — металлопротеиназ, наряду с подавлением экспрессии медиаторов воспаления и вазоконстрикции, способствующих разрыву поверхности бляшек. Данные, полученные в нашем исследовании, наглядно свидетельствуют о выраженном вазопротективном, антиатерогенном эффектах аторвастатина в комбинации с клопидогрелем у больных с каротидным атеросклерозом.

Литература

1. Беркович О.А., Беляева О.Д., Баженова Е.А. Влияние статинов на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца // Русский медицинский журнал 2002, т. 10, №19, с. 874.
2. Волков В.И., Саламех Х.Н., Серик С.А. Про- и противовоспалительный цитокины при сердечной недостаточности. Институт терапии АМН Украины, г. Харьков.
3. Грацианский Н.А. Статины: достижения и новые перспективы // Русский медицинский журнал 2001, т. 9, №18, с.78 -80.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Москва 2004.
5. Сковорода В.И., Стаховская Л.В. Роль клопидогреля во вторичной профилактике ишемического инсульта // Фарматека №9/10 (87).
6. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk // Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; v.23, p. 169-75.
7. Chapman C.M.L., Beilby J.P. Association of an allelic variant of interleukin-6 with subclinical carotid atherosclerosis in an Australian community population // Eur Heart J 2003, v.24, p. 1494 -1499.
8. Chapman C.M.L., Beilby J.P. Monocyte count, but not C-reactive protein or interleukin -6, is an independent risk marker for subclinical carotid atherosclerosis // Stroke 2004, v. 35, p. 1619 -1624.
9. Yamagami H., Kitagawa K., Nagai Y. Higher levels of interleukin-6 are associated with lower echogenicity of carotid artery plaques // Stroke 2004, v.35, p.677.
10. Hoshi T., Kitagawa K., Yamagami H. Relations of serum high -sensitivity C-reactive protein and interleukin -6 Levels with Silent Brain Infarction // Stroke 2005, v.36 (4), p.768-772.
11. Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease and stroke: systemic review and meta-analysis // BMJ 2003, v. 326, p.1423-1427.
12. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis // Circulation 2002, v.105, p.1135-1143.
13. Michiel L. Bots, IL -6, carotid plaques predict mortality in elderly // Am.J. Med. 2006, v. 119, p. 519 -525.

Abstract

Vasoprotective effectiveness of atorvastatin and clopidogrel was investigated in 29 patients with duplex scanning-verified carotid atherosclerosis. Clinical and instrumental examination included assessment of lipid profile, endothelial function, intima-media thickness, carotid atherosclerotic plaque volume, serum levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and interleukin 6 (IL-6). The study lasted for 24 weeks.

Atorvastatin and clopidogrel therapy was associated with improved endothelial vasodilatation, decreased intima-media thickness and atherosclerotic plaque volume, reduced levels of circulation pro-inflammatory cytokines (IL-6, TNF-alpha). Higher levels of the latter were linked to low echo-density atherosclerotic plaques.

Keywords: Carotid atherosclerosis, endothelial function, pro-inflammatory cytokines, atorvastatin, clopidogrel.

Поступила 28/04-2007