АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР «ІНСТИТУТ
КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М. Д.СТРАЖЕСКА»

Абдуєва Фатіма Магомедівна

УДК 616.13-004.6+616.133+616-08

Вплив низькодозової довготривалої терапії аторвастатином на маркери каротидного атеросклерозу у хворих на ІХС

14. 01. 11 – кардіологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2009

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Харківському національному університеті імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Яблучанський Микола Іванович**, завідувач кафедри внутрішніх хвороб медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (м. Харків).

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Шумаков Валентин Олександрович**, завідувач відділом інфаркту міокарда та відновлювального лікування Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» АМН України (м. Київ);

доктор медичних наук, професор **Швед Микола Іванович**, завідувач кафедри внутрішньої медицини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль).

Захист відбудеться «___» _____ 2009_ р. о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 при Національному науковому центрі «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» АМН України (03680 м. Київ, вул. Народного ополчення, 5)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» АМН України (03680, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5)

Автореферат розісланий “_____”_____2009 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради _____ С. І. Деяк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є найбільш значущою неінфекційною медико-соціальною проблемою в усьому світі. За даними офіційної статистики МОЗ України в 2006 році було зареєстровано близько 24 мільйонів хворих на ССЗ, що складає 63% дорослого населення. Найпоширенішими серед ССЗ є гіпертонічна хвороба – понад 11 млн. та ішемічна хвороба серця (ІХС) – понад 8 млн. осіб. Упродовж року реєструється близько 50 тисяч інфарктів міокарда та 110 тисяч інсультів [Коваленко В. М., 2003; Лутай М. І., 2007]. ІХС посідає чільне місце у структурі смертності від ССЗ 66,6 %, сягаючи 42,2% у працездатному віці [Гайдаєв Ю. О., 2007].

Ураховуючи дію багатьох чинників, задіяних у розвитку ІХС, терапевтичне втручання включає в себе модифікацію факторів ризику та призначення медикаментозних препаратів з патогенетичною дією. Оскільки головним етіологічним та патогенетичним чинником ІХС є атеросклероз коронарних судин, то ефективна медикаментозна терапія хворих базується на призначенні протиатеросклеротичних препаратів. Основу сучасної протиатеросклеротичної терапії становлять статини. Їх використання супроводжується зниженням смертності та кількості серцево-судинних ускладнень, у тому числі інфаркту міокарда та інсульту (4 S, 1994; Амосова К. М.,2006; Nicholls S. J., 2007).

Питання вибору дози статину є актуальним. Установлено, що відсутня пряма кореляція між дозами статинів та вираженістю їх дії. Основна частина ефекту забезпечується вживанням порівняно низьких доз. Наприклад, відомо, що доза 20 мг симвастатину забезпечує більш ніж 60% від максимального зниження рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), яке спостерігається при прийомі 80 мг препарату [Shectman G., 1996]. Однак останнім часом з’явилась тенденція до підвищення стартових доз і впровадження «агресивної» високодозової терапії статинами, особливо аторвастатином, зважаючи на його панівне становище на ринку статинів у наш час [IDEAL, 2005; REVERSAL, 2004; ARBITER, 2002; ASAP study, 2000; AVERT, 2000]. На підставі результатів багатоцентрових рандомізованих досліджень терапії аторвастатином робляться висновки про переваги аторвастатину 80 мг/добу порівняно з аторвастатином у менших дозах та іншими статинами в будь-яких дозах. Проте високодозова терапія економічно ефективна лише в пацієнтів з гострим коронарним синдромом [Chan P., 2007]. Доказами достатнього ефекту низькодозової терапії аторвастатином у пацієнтів з ІХС можна вважати висновки дослідження «Лікування до нових цілей», в якому проводилась порівняльна терапія хронічної ІХС аторвастатином у дозах 10 та 80 мг. Результати продемонстрували, що високодозова терапія не призводить до зменшення серцево-судинної смертності порівняно з низькими дозами і супроводжується такими несприятливими подіями, як збільшення смертності від несерцевих причин та частішим припиненням лікування через достовірно більшу кількість побічних ефектів [TNT study, 2004].

Аторвастатин у дозі 10 мг ефективно знижує ХС ЛПНЩ та справляє значний достовірний вплив на покращення ендотеліальної функції в пацієнтів зі значним коронарним стенозом [Kuryata O. V. et al., 2006]. Клінічна ефективність аторвастатину 10 мг/добу при тривалому лікуванні доведена в пацієнтів після АКШ, які вживали препарат у післяопераційний період упрожовж 3 років спостережень [Дронова Є. П., 2006]. Аторвастатин 10 мг/добу покращував показники ліпідного спектру та гемодинаміки у хворих у постінфарктному періоді як на стаціонарному, так і на амбулаторному етапах. Але, незважаючи на призначення аторвастатину хворим навіть у мінімальній дозі, при розрахунку вартості лікування виявляється, що вона суттєво збільшується при включенні аторвастатину 10 мг/добу до складу базової антиангінальної терапії [Хохлов А. Л., 2006].

Іншим актуальним питанням є контроль ефективності терапії статинами взагалі й аторвастатином зокрема. Реєстрація «жорстких» кінцевих точок, таких як серцево-судинна смертність та частота інфаркту міокарда, вимагає достатньої тривалості спостереження за пацієнтом і не може бути використана в оцінці ефективності терапії при динамічному контролі за станом здоров`я пацієнта [Katz R., 2004]. Тому особливо цікавим є вивчення впливу досліджуваної терапії на проміжні, або «сурогатні» кінцеві точки. Останні найчастіше представлені загальним холестерином (ЗХС), холестерином ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) [Wierzbicki A. S., 2008; Farmer J. A., 2008] та С-реактивним протеїном (СРП) [Sabatine M. S., 2007; Lee W. J., 2006]. Вибір таких сурогатних кінцевих точок є виправданим, ураховуючи головну роль гіпер- та дисліпідемії в патогенезі ІХС і добре відому залежність між зниженням рівнів ХС ЛПНЩ і зниженням серцево-судинної смертності [4 S study, 1994; NCEP 2004], а також патогенетичним значенням запалення судинної стінки для розвитку атеросклерозу [Яблучанський М. І., 2008; Шумаков В. О. 2003]. Однак рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ та СРП не можуть охарактеризувати вплив терапії безпосередньо на судинну стінку – головну ціль терапевтичних втручань. Тому показники ліпідного спектру однобічно відображають ефективність антиатеросклеротичної терапії статинами, а СРП взагалі є неспецифічним маркером.

Ураховуючи вищезазначене, можна зробити висновок, що найдоцільнішим для спостереження за ефектами статинів на судинну стінку є використання таких сурогатних кінцевих точок, як товщина інтими-медії (ТІМ) та атеросклеротичні бляшки (АБ). Вивчення змін ТІМ та АБ при ІХС добре адаптовано на моделі каротидних артерій [Kablak-Ziembicka A., 2004; Hallerstam S., 2004].

Усе вищенаведене послужило підґрунтям для вивчення впливу терапії аторвастатином 10 мг на добу на маркери каротидного атеросклерозу, які безпосередньо характеризують атеросклеротичне пошкодження судин і опосередковано ліпідний обмін у хворих на ІХС.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до теми науково-дослідної роботи медичного факультету

Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна „Дослідження нелінійних динамічних ефектів в автономній регуляції серцевої біомеханіки» Міністерства науки і освіти України, номер держреєстрації 0103U004222, що входить до координаційного плану пріоритетних напрямків наукових досліджень, затвердженого Міністерством освіти і науки України. Автор є співвиконавцем зазначеної теми.

Мета дослідження. На підставі визначення взаємозв'язку між атеросклерозом коронарних та сонних артерій установити вплив довготривалої терапії аторвастатином 10 мг на добу на маркери каротидного атеросклерозу у хворих ІХС з помірною гіперхолестеринемією для розробки пропозицій щодо підвищення її ефективності.

Завдання дослідження:

1. Вивчити та співставити морфометричні характеристики атеросклеротичного пошкодження сонних і коронарних артерій (СА та КА, відповідно), як підґрунтя їх ультрасонографічних досліджень.
2. Оцінити ступінь атеросклеротичних змін КА в пацієнтів з помірною гіперхолестеринемією за даними коронароангіографії (КАГ) та встановити зв'язок між маркерами атеросклерозу СА та КА.
3. Дослідити прихильність хворих на ІХС до терапії статинами.
4. Установити вплив довготривалої низькодозової терапії аторвастатином 10 мг/добу на маркери каротидного атеросклерозу у хворих ІХС з помірною гіперхолестеринемією.

Об'єкт дослідження: ІХС та аутопсійний матеріал СА та КА.

Предмет дослідження: сурогатні кінцеві точки, в ролі котрих використані маркери каротидного атеросклерозу, такі як товщина інтими-медії та атеросклеротичні бляшки СА.

Методи дослідження: загальноклінічне спостереження, ультрасонографія СА, КАГ, ЕКГ, ВЕМ, морфометрія й гістологічне дослідження біоптатів СА та КА, статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів:

- Визначено існування корелятивного зв'язку між товщиною інтими ЗСА та товщиною інтими ЛКА в безбляшкових і бляшкових ділянках. Установлено, що збільшення як інтими, так і медії СА у хворих ІХС спричинене переважно інфільтрацією цих шарів ліпідами. Питомі частки інтими та медії в ТІМ та АБ СА свідчать, що макровидимий при ультрасонографії компонент ТІМ СА відображає переважно медію, а макровидимий на ультрасонографії компонент АБ – переважно локально потовщену інтиму.
- З'ясовано, що як збільшена ТІМ, так і АБ бляшки СА незалежно від розміру є надійними предикторами наявності та тяжкості атеросклерозу КА у хворих ІХС, але при цьому АБ мають більшу чутливість та специфічність.
- Установлено ступінь залежності змін маркерів каротидного атеросклерозу при ІХС від рівня прихильності пацієнтів до терапії аторвастатином 10 мг/добу.
- Доведено ефективність низькодозової терапії аторвастатином 10 мг/добу у

прихильних хворих ІХС, що виявляється в регресі ТІМ СА та гальмуванні росту АБ СА.

Практичне значення отриманих результатів:

1. У пацієнтів з ІХС, навіть при помірній гіперхолестеринемії, часто спостерігається високий ступінь атеросклеротичного ураження коронарних артерій і тому як індикатор ефективності статинотерапії доцільно використовувати не лише показники ліпідного спектру, а також і інші сурогатні кінцеві точки, такі як ТІМ та АБ СА.
2. Отримані результати дозволяють рекомендувати терапію аторвастатином 10 мг/добу для довготривалого прийому хворим ІХС з помірною гіперхолестеринемією як ефективну та безпечну для впливу на зменшення ТІМ та сповільнення прогресування АБ СА.

Впровадження результатів дослідження: результати дослідження впроваджені та використовуються в державному лікувально-профілактичному закладі «Центральна клінічна лікарня «Укрзалізниці», районній поліклініці № 6 Московського району м. Харкова, а також як навчальний матеріал на кафедрі внутрішніх хвороб медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.

Особистий внесок здобувача. Усі етапи дисертаційної роботи, як-то: підбір та клінічне обстеження пацієнтів, збір та аналіз аутопсійного матеріалу, аналіз результатів ультрасонографічних досліджень СА – виконані дисертантом особисто. Створення баз даних у програмі Excel for Windows, математичну та статистичну обробку, аналіз, узагальнення отриманих результатів, підготовку результатів до друку та їх публікацію автор проводила особисто. Здобувачем самостійно сформульовані висновки та рекомендації дослідження, написаний та оформлений текст дисертаційної роботи.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації були представлені на науково-практичних конференціях «Від фундаментальних досліджень до клінічної практики» (м. Харків, 2006); XIV Російському конгресі «Людина і ліки» (м. Москва, 2007); конференції молодих учених (м. Чернівці, 2007); II Міжнародній пироговській науковій медичній конференції (м. Москва, 2007), а також на спільному засідання Вченої Ради та кафедри внутрішніх хвороб медичного факультету Харківського національного університета імені В. Н. Каразіна (2008 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, у тому числі 7 журнальних статей, усі – в журналах, рекомендованих ВАК України, та 4 тези у матеріалах наукових конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Матеріали дисертації виконані на 146 сторінках друкованого тексту, ілюстровані 22 таблицями, 22 малюнками і складаються зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів, аналізу результатів власних спостережень у вигляді трьох розділів, обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій та переліку використаної літератури. Список використаної літератури нараховує 155 джерел, з яких кирилицею 36 та латиницею 119.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження.

Рекрутинг пацієнтів у дослідження та їхнє обстеження проводились у центральній лікарні «Укрзалізниці» м. Харкова з 2005 по 2007 рр. Усього було залучено 110 пацієнтів з діагнозом ІХС, який встановлювався з використанням клінічних, електрокардіографічних, велоергометричних та коронароангіографічних критеріїв. Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів групи дослідження до початку терапії була такою: середній вік – 55,7±8,70 років, стать – переважно чоловіки – 106 (87%), тривалість ІХС – 4,1±2,75 років, інфаркт міокарда в анамнезі в 60 (54,5%) пацієнтів, ФК стенокардії напруги ІІ у 47 (42%) та ФК ІІІ у 63 (58%) пацієнтів, артеріальна гіпертензія в 90 (81%) пацієнтів, надмірна вага в 44 (40%), паління в 80 (73%) та спадковість ССЗ у 55 (50%) пацієнтів. До початку терапії середні показники ліпідного профілю були такими: ЗХС – 5,57±0,92 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 0,84±0,33 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,37±0,53 ммоль/л, ХС ЛПВЩ - 0,97±0,23 ммоль/л, ТГ – 1,95±0,77 ммоль/л. Критеріями залучення були: ІХС – стабільна стенокардія ІІ – ІІІ ФК, вік до 70 років, помірна гіперхолестеринемія (ЗХС ≤6,0 ммоль/л, ХС ЛПНЩ ≤4,0 ммоль/л). Критеріями недопущення були: анамнез ендартеректомії СА, васкуліти, цукровий діабет І – ІІ типів, серцева недостатність ІІ Б – ІІІ стадій, захворювання печінки, гіпотиреоз, ниркова недостатність, участь в іншому клінічному дослідженні.

Поряд із призначенням аторвастатина 10 мг/добу на ніч у складі базової антиангінальної терапії пацієнтам також призначали аспірин, блокатори b адренорецепторів, антагоністи кальцію, нітрати та інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту в офіцінальних дозах. Усім хворим було рекомендовано дотримання гіполіпідемічної дієти. За результатами лікування залежно від дотримання призначеної терапії аторвастатином 10 мг/добу, або прихильності, пацієнтів розподілено на три групи. Прихильність визначалась непрямим методом шляхом опитування пацієнтів і розраховувалась для кожного пацієнта методом обчислення відношення кількості днів прийому аторвастатина до кількості днів між першим та останнім візитом пацієнта, і помноженням цього відношеня на 100. Групу високої прихильності склали пацієнти з відношенням 80% і більше, групу низької прихильності – з відношенням менш ніж 80%, але більше 20%; неприхильну групу – менш ніж 20%. Першу групу склав 31 пацієнт, другу - 36 пацієнтів і третю – 43 пацієнти.

Окрім рутинних для ІХС методів обстеження, у день залучення пацієнта до дослідження виконувалась ультрасонографія обох ЗСА та ВСА з метою дослідження ТІМ та загальної площі АБ. ТІМ оцінювалась праворуч та ліворуч на передній і задній стінках ЗСА та ВСА на ділянках 1 сантиметр нижче та вище біфуркації. Площу АБ обчислювали автоматично обведенням курсором площі зрізу бляшки в поздовжній проекції СА. Загальна площа бляшок визначалсь шляхом сумації площі усіх бляшок, наявних по передній та задній

стінках окремо в ЗСА, ВСА та біфуркаціях. Контрольні ультрасонографічні дослідження ТІМ і АБ ЗСА та ВСА виконувались через 6 місяців, 1 рік та 2 роки спостереження. Контроль клінічного стану та лабораторних показників ліпідного профілю, АЛТ, АСТ, КФК проводився до початку дослідження і через 3 місяці в процесі терапії впродовж 2 років. Ультрасононографія проводилась у В-режимі високого дозволу на апараті ультразвукового дослідження ESAOTE TECHNOS MP фірми BIOMEDICA з допомогою лінійного датчика 10-MHz.

Матеріал для аутопсійного дослідження збирався у 2006 р. на базі патологоанатомічного відділення Харківського науково-дослідницького інституту загальної та невідкладної хірургії. Об'єктом дослідження стали загальні сонні та ліві коронарні артерії, вилучені під час аутопсій у 25 осіб середнього віку 61,93±10,30 років, померлих від ІХС. Дослідженню підлягали ділянки ЗСА на 1 см дистальніше біфуркації, оскільки тут вони найчастіше досліджуються при ультрасонографії, та ЛКА на 1 см дистальніше гирла.

Морфологоморфометричне дослідження здійснювалось на поперечних зрізах ЛКА та ЗСА. Препарати фарбувались гематоксиліном та еозином, за Ван-Гізоном для характеристики сполучнотканинного компонента судин, за Вейгертом для ідентифікації еластичних мембран судин, суданом-ІІІ на ліпіди. Морфометричні вимірювання проводилися в ділянці самої бляшки та в інших безбялшкових ділянках судини. В безбляшковій ділянці вимірювалася товщина інтими (ділянка від ендотелію до внутрішньої еластичної мембрани включно), товщина медії та сумарна ТІМ. У бляшковій ділянці вимірювалася товщина інтими, як відрізок, який проходить через центр ліпідного ядра, від ендотелію до внутрішньої еластичної мембрани, а також товщина медії та сумарна ТІМ. У разі, якщо бляшка заглиблювалась у товщу судини та руйнувала внутрішню еластичну мембрану, вимірювалася товщину всієї бляшки. Усі морфометричні дослідження проводилися у світловому мікроскопі Carl Zeiss Jena за допомогою окулярної лінійки за Г. Г. Автандиловим.

Методи статистичного аналізу застосовувалися з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel, Analyse-it та BioStat 2008 Professional з розрахуванням таких показників, як середнє значення ознаки, похибка середнього, стандартне відхилення середнього. Статистична значущість відмінностей між групами в параметричній статистиці визначалася за допомогою критерію Стьюдента, а в непараметричній – з використанням критерію Ірвіна-Фішера. Кореляція встановлювалась шляхом розрахунку коефіцієнту рангової кореляції Спірмена. Статистично значущими вважались результати для $p<0.05$.

Результати дослідження та їх аналіз. Використання каротидних маркерів атеросклерозу як моделі для динамічного спостереження за ефективністю терапії у хворих на ІХС потребувало зіставлення атеросклеротичних змін у сонних і коронарних артеріях in vitro та вивчення морфолого-морфометричних характеристик атеросклеротичного пошкодження СА для об'єктивізації даних ультрасонографічних досліджень.

Дані вивчення аутопсійного матеріалу показали, що як морфологічні, так і морфометричні показники СА та КА відрізняються високої варіацією залежно від периметру пошкодження атеросклерозом, кількості та товщини бляшок, а також характеру перебудови судин і змін в самій бляшці. Навіть в одній і тій самій судині спостерігались суттєві розбіжності морфометричних показників залежно від вимірювання їх в бляшкових або безбляшкових ділянках. Результати дослідження товщин інтими й медії окремо одна від одної, їх сукупної товщини (інтима+медія) та співвідношення (інтима/медія) як у сонних, так і в коронарних артеріях наведені в табл. 1.

У безбляшкових ділянках в усіх препаратах (ЗСА та ЛКА) навіть при невеликій товщині інтими (в середньому біля 0,05 мм) у ній вже спостерігались матові гомогенні ділянки просвітлення, що пов'язано з інфільтрацією інтими невеликою кількістю ліпідів. Збільшення товщини інтими відбувалось переважно за рахунок ліпідної інфільтрації, у міру збільшення якої ліпіди візуалізувалися чіткіше, набуваючи дрібнозернистого характеру.

Таблиця 1

Дані морфометрії стінок ЗСА та ЛКА в бляшкових або безбляшкових ділянках (M±m, n=25)

Морфометричні показники		**Ділянка судини**	
		безбляшкова	бляшкова
Товщина інтими (мм)	ЗСА	0,07±0,03	0,51±0,39
	ЛКА	0,06±0,01	0,57±0,07
Товщина медії (мм)	ЗСА	0,78±0,03	0,66±0,12
	ЛКА	0,21±0,01	0,23±0,01
Сукупна ТІМ (мм)	ЗСА	0,85±0,01	1,17±0,05
	ЛКА	0,27±0,08	0,80±0,05
Інтима/Медія	ЗСА	0,08	0,77
	ЛКА	0,28	2,47

Згідно з отриманими даними, товщина інтими ЗСА в безбляшкових ділянках в середньому в 7 разів менше за товщину інтими в бляшкових. Питома відсоткова частка інтими ЗСА в показнику сумарної ТІМ у безбляшковій ділянці становить лише 9%, тоді як у бляшковій – 43,6% (табл.1). У ЛКА товщина інтими в безбляшкових ділянках в 9,5 разів менше за товщину інтими в бляшкових. Питома відсоткова частка інтими ЛКА в сумарній ТІМ у безбляшковій ділянці складає 22%, а в бляшковій близько 72%. Порівняльний аналіз товщин інтими ЗСА та ЛКА свідчить про те, що в безбляшкових ділянках обох артерій вони майже однакові, тоді як в бляшкових ділянках інтима ЛКА товща, ніж інтима ЗСА, зважаючи на те що загальна товщина стінки ЛКА майже в 3 рази менша за таку ЗСА.

Середня товщина медії ЗСА в бляшкових ділянках у 1,18 разів менше, ніж в безбляшкових. Зменшення медії в бляшкових ділянках ЗСА пов'язано з тим,

що зі зростаннням бляшки та збільшенням ліпідних мас в об'ємі трапляється руйнування еластичних мембран та експансія бляшки в медію. Найчастіше, у 65 % випадків, у ЗСА виявляється ендофітний характер росту бляшок, в 25% – екзофітний і в 10% – змішаний. Питома відсоткова частка медії ЗСА в показнику сумарної ТІМ ЗСА у безбляшкових ділянках є визначальною і складає 91,76%, тоді як в бляшкових – 56,41%. Середня товщина медії ЛКА в бляшкових та безбляшкових ділянках – майже однакова. Відносно малі зміни товщини медії бляшкових ділянок ЛКА порівняно з товщиною медії безбляшкових ділянок власне ЛКА, а також порівняно зі змінами товщини медії в ЗСА, пояснюються більшою схильністю бляшок ЛКА до росту в просвіт судини, тобто екзофітним характером росту. Проте завдяки збільшенню сумарної ТІМ бляшкових ділянок ЛКА за рахунок потовщення інтими, питома відсоткова частка товщини медії ЛКА в сумарній ТІМ ЛКА відрізняється і становить 77,78% у безбляшкових ділянках та 28,75% – в бляшкових. Порівняльний аналіз товщин медії ЗСА та ЛКА свідчить про те, що в безбляшкових та бляшкових ділянках товщина медії ЗСА більша, ніж товщина медії ЛКА. Так, середня товщина медії ЗСА безбляшкових ділянок у 3 рази більше за товщину медії безбляшкових ділянок ЛКА, що відображає відому анатомічну різницю розмірів стінок та діаметрів цих артерій.

Одним з важливих показників патоморфозу атеросклерозу в стінках ЗСА та ЛКА є співвідношення інтима/медія. У бляшкових ділянках ЗСА воно в 9,62 разів більше за аналогічний показник у безбляшкових. У бляшковій ділянці ЛКА це співвідношення було у 8,82 разів вище, ніж у безбляшковій. Атеросклеротичне пошкодження ЗСА в середньому займало 68,85±2,10% периметра стінки судини в різних препаратах, охоплюючи від 33% до 90% периметра стінки судини.

Для вивчення зв'язку між атеросклерозом СА та атеросклерозом КА проводився кореляційний аналіз між аналогічними показниками в ЗСА та ЛКА з використанням кореляційного коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Отримані результати свідчать про існування достовірної позитивної сильної кореляції між товщиною інтими ЗСА та товщиною інтими ЛКА в безбляшкових ділянках ($r=0,72$, $p=0.005$) та достовірної позитивної помітної кореляції між товщиною інтими ЗСА та товщиною інтими ЛКА в бляшкових ділянках ($r=0,67$, $p=0.001$). Товщина медії та сукупна товщина інтими+медії ЗСА та ЛКА мають слабку недостовірну кореляцію ($p<0.05$).

Таким чином, підтверджено зв'язок між товщиною інтими ЗСА та ЛКА безбляшкових та бляшкових ділянок, що свідчить про зв'язок між атеросклерозом СА та КА. Продемонстровано, що збільшення як інтими, так і медії СА у хворих ІХС спричинюється переважно інфільтрацією цих шарів ліпідами. Отримані дані про питому частку товщин інтими та медії в сумарній ТІМ бляшкових та безбляшкових ділянок дають змогу дійти висновку про те, що макровидимий при ультрасонографії компонент ТІМ СА переважно відображає медію, а макровидимий на ультрасонографії компонент АБ – переважно локальне потовщення інтими через накопичення ліпідів у

субендотеліальному просторі.

Після отримання відомостей про характер атеросклеротичних змін в СА та КА та зв`язок між ними на підставі вивчення аутопсійних біоптатів, було встановлено чутливість, специфічність та предикторне значення маркерів каротидного атеслерозу, таких як ТІМ та АБ СА для атеросклерозу КА у хворих ІХС. В дослідження включили 40 пацієнтів з ІХС, яким відповідно до класу І-ІІ показань Американської спілки кардіологів була виконана КАГ. ТІМ та АБ СА досліджувались ультрасонографічно. Ступінь атеросклеротичного пошкодження КА оцінювався як високий при гемодинамічно значному стенозі просвіту будь-якої КА 70% і більше, та як середній при гемодинамічно незначних стенозах.

За данними КАГ у всіх досліджених спостерігався атеросклероз КА. Критичний стеноз або повна оклюзія щонайменше однієї КА були у 67,5% пацієнтів (27 осіб). У 32,5% пацієнтів (13 осіб) реєструвався коронарний атеросклероз без гемодинамічно значних стенозів. Двосудинне ураження КА, ураховуючи критичні та некритичні стенози, спостерігалось у 42,5% пацієнтів (17 осіб) та трисудинне – у 32,5% (13 осіб); частота односудинного та чотирихсудинного пошкодження КА була однакова – 12,5% (5 осіб). Як видно, серед дослідженої популяції хворих ІХС із помірною гіперхолестеринемією переважав високий ступінь атеросклеротичного ураження КА.

Порівняння показників чутливості, специфічності та предикторного значення потовщеної ТІМ СА (≥0,9 мм за даними Європейської спілки кардіологів) чи непотовщеної ТІМ СА (<0,9 мм), а також наявності чи відсутності АБ СА для наявності високого і середнього ступенів атеросклеротичного ураження КА ілюструються таблицею 2.

Таблиця 2

Предикторне значення ТІМ та АБ СА для атеросклерозу КА у хворих ІХС

Артерія	**Показник**	**Ступінь стенозу КА**		**Ч (%)**	**С (%)**	**ППЗ (%)**	***p***
		КА>70%	**КА<70%**				
ЗСА	**ТІМ ≥0,9мм**	24	8	88	38	75	0.05
	ТІМ <0,9мм	3	5				
ВСА	**ТІМ ≥0,9мм**	20	8	74	38	71	0.32
	ТІМ <0,9мм	7	5				
ЗСА	**АБ+**	27	9	100	30	75	0.007
	АБ⁻	0	4				
ВСА	**АБ+**	25	6	92	53	80	0.002
	АБ⁻	2	7				

Примітка: **АБ+** - атеросклеротичні бляшки наявні, **АБ⁻** - атеросклеротичні бляшки відсутні**, Ч** - чутливість, **С** - специфічність, **ППЗ** - позитивне прогностичне значення, ***p***- статистична значущість зв’язку, визначена за критерієм Фішера-Ірвіна в програмі BioStat2008 Professional.

Отримані дані свідчать, що ТІМ ЗСА та ВСА ≥0,9 мм з високою чутливістю і високим позитивним прогностичним значенням прогнозує наявність високого ступеня атеросклеротичного ураження КА у хворих ІХС. ТІМ ЗСА та ВСА ≥0,9 мм мають однакове предикторне значення для тяжкого коронарного атеросклерозу (ППЗ ТІМ ЗСА=75% та ППЗ ТІМ ВСА=71%). Дані демонструють майже однакову прогностичну цінність АБ, як уЗСА так і у ВСА, для наявності тяжкого коронарного атеросклерозу порівняно з ТІМ СА (максимальна ППЗ ТІМ СА 75% при максимальній ППЗ АБ СА – 80%; p>0.05). Але при цьому, наявність атеросклеротичних бляшок СА – це кращий за ТІМ СА маркер атеросклерозу КА, оскільки чутливість АБ перебуває на рівні 100% при локалізації бляшок в ЗСА та на рівні 92% при локалізації бляшок в ВСА. ТІМ ЗСА та ВСА в пацієнтів з ангіографічно доведеним атеросклерозом КА в середньому знаходилась в діапазоні 0,9 мм – 0,96 мм.

Після встановлення предикторного значення атеросклерозу СА для атеросклерозу КА було проаналізовано безпосередній вплив терапії аторвастатином 10 мг/добу на маркери каротидного атеросклерозу у хворих ІХС з різною прихильністю впродовж 24 місяців. Результати цього дослідження наведені нижче.

Група високої прихильності.

Середня ТІМ ЗСА до початку терапії праворуч на передній стінці становила 0,95±0,10 мм та на задній стінці – 0,98±0,08 мм, ліворуч на передній стінці – 0,97±0,11 мм та на задній стінці – 1,02±0,10 мм. Через 6 місяців ТІМ зменшилась в усіх ділянках: праворуч на передній стінці – на 0,03 мм, або 3,1%, (p=0.1), на задній стінці – на 0,02 мм; або 2,0%, (p=0.2); ліворуч на передній стінці – на 0,03 мм, або 3,0%, (p=0.1) і на задній стінці – на 0,07 мм або 6,8%, (p=0.0001). Через 1 рік терапії ТІМ продовжувала знижуватись в усіх ділянках: праворуч на передній стінці – на 0,05 мм, або 5,2%, (p=0.01), на задній стінці – на на 0,07 мм, або 7,1%, (p=0.0001); ліворуч на передній стінці – на 0,07 мм, або 7,2%, (p=0.001), на задній стінці – на 0,1 мм, або 9,0%, (p=0.00001). Через 2 роки ТІМ зменшилась праворуч на передній стінці на – 0,05 мм, або 5,2%, (p=0.01), становивши 0,90±0,08 мм; на задній стінці – на 0,09 мм, або 9,1%, (p=0.00001), становивши 0,89±0,10 мм; ліворуч на передній стінці – на 0,01 мм, або 10,3%,(p=0.00001), становивши 0,87±0,08 мм та на задній стінці – на 0,13 мм, або 12,7%, (p=0.000001), становивши 0,89±0,09 мм. Таким чином, під впливом терапії відбувалось поступове зменшення ТІМ ЗСА: через 6 місяців терапії ТІМ достовірно зменшилась на задній стінці лівої ЗСА; через 1 рік тенденція до зниження ТІМ ЗСА зберігалась в усіх ділянках з достовірним зменшенням правої та лівої ТІМ ЗСА по обох стінках; наприкінці дослідження через 2 роки терапії ТІМ достовірно зменшилася в усіх ділянках.

Середня ТІМ ВСА до початку терапії праворуч на передній стінці становила 1,00±0,09 мм та по задній – 1,03±0,11 мм, ліворуч на передній стінці –0,93±0,12 мм та по задній – 1,01±0,12 мм. Через 6 місяців ТІМ зеншилась в усіх ділянках: праворуч на передній стінці – на 0,03 мм, або 3,0%, (p=0.1), на задній стінці – на 0,06 мм, або 5,8%, (p=0.0002); ліворуч на передній стінці – на

0,02 мм, або 2,1%, (p=0.05), на задній стінці – на 0,05 мм, або 4,9%, (p=0.002). Через 1 рік терапії продовжувалось зменшення ТІМ: праворуч на передній стінці – на 0,06 мм, або 6,0%, (p=0.0008); на задній стінці – на 0,11 мм, або 10,6% (p=0.00001); ліворуч на передній стінці – на 0,08 мм, або 8,6%, (p=0.0002), на задній стінці – на 0,08 мм, або 7,9%, (p=0.001). Наприкінці дослідження через 2 роки терапії ТІМ зменшувалась, але не так інтенсивно, як на першому році терапії: праворуч на передній стінці – на 0,09 мм, або 9,0% (p=0.0001), становивши 0,91±0,09 мм, на задній стінці – на 0,10 мм, або 9,7%, (p=0.00001), становивши 0,93±0,09 мм; ліворуч на передній стінці – на 0,09 мм, або 9,6%, (p=0.00001), становивши 0,84±0,10 мм, на задній стінці – на 0,11 мм, або 10,8%, (p=0,00001), становивши 0,90±0,09 мм. Таким чином, через 2 роки терапії досягнуто статистично значуще зменшення ТІМ в правій та лівій ВСА по обох стінках.

Загалом наведені результати демонструють, що в більшості випадків лікування терміном 6 місяців є недостатнім для значних змін ТІМ як ЗСА, так і ВСА, але лікування на протязі пів-року започатковує тенденцію до зменшення ТІМ. Суттєвим терміном лікування, при якому вже відмічаються достовірні зміни ТІМ, підтверджені як динамікою середньої ТІМ так і її внутрішньогруповим розподілом, є перший рік терапії. На 2-му році закріплюється позитивна динаміка, започаткована на 6 місяці та розвинута на першому році лікування.

Загальна площа АБ у правій ЗСА до терапії становила 3,75±1,23 мм^2, а через 2 роки – 4,24±1,32 мм^2. Приріст загальної площі АБ через загальної площі бляшок через 6 місяців склав 0,24 мм^2, або 6,4%, (p=0.03); через 1 рік – 0,38 мм^2, або 10,1%, (p=0.001); через 2 роки – 0,49 мм^2, або 13,0% (p=0.0005). У лівій ЗСА до терапії загальна площа АБ була 4,31±1,45 мм^2; а через 2 роки – 4,78±1,37 мм^2. Приріст загальної площі АБ через 6 місяців становив 0,19 мм^2, або 4,4%, (p=0.01); через 1 рік – 0,24 мм^2, або 5,5%, (p=0.01); через 2 роки – 0,47 мм^2, або 10,9%, (p=0.0002). У правій ВСА до терапії загальна площа АБ становила 3,70±1,21 мм^2, а через 2 роки – 4,09±1,27 мм^2. Приріст загальної площі АБ через 6 місяців становив 0,14 мм^2, або 3,7% (p=0.03), через 1 рік – 0,30 мм^2, або 8,1% (p=0.001) та через 2 роки – 0,39 мм^2, або 10,5% (p=0.0003). У лівій ВСА до терапії загальна площа АБ була 3,81±1,20 мм^2; а через 2 роки – 4,25±1,28 мм^2. Приріст загальної площі АБ через 6 місяців становив 0,16 мм^2, або 4,2%, (p=0.01); через 1 рік – 0,33 мм^2, або 8,6%, (p=0.0004); через 2 роки – 0,44 мм^2, або 11,5%, (p=0.0003). У правій біфуркації до терапії загальна площа АБ була 4,69±1,65 мм^2, а через 2 роки – 4,93±1,72 мм^2. Приріст загальної площі АБ через 6 місяців становив 0,11 мм^2, або 2,3%, (p=0.004); через 1 рік – 0,20 мм^2, або 4,2%, (p=0.01); через 2 роки – 0,24 мм^2, або 5,1%, (p=0.005). В лівій біфуркації до терапії загальна площа АБ була 5,02±1,43 мм^2, а через 2 роки – 5,34±1,47 мм^2. Приріст загальної площі АБ через 6 місяців становив – 0,11 мм^2, або 2,1%, (p=0.004); через 1 рік – 0,22 мм^2, або 4,3%, (p=0.01); через 2 роки – 0,32 мм^2 або 6,3%, (p=0.005).

Таким чином, отримані дані свідчать, що найбільше бляшки зросли в обох

ЗСА та лівій ВСА. В групі високої прихильності, всупереч сподіванням на зменшення бляшок під впливом довготривалої терапії, а також на тлі зменшення ТІМ ЗСА та ВСА, цього не сталося. До терапії найбільша середня площа АБ спостерігалась в біфуркаціях. Повільний ріст бляшок був зареєстрований в усіх ділянках ЗСА, ВСА та біфуркаціях.

За час проведення дослідження частота небажаних подій у пацієнтів, які приймали аторвастатин 10 мг/добу, була дуже низькою: елевація АЛТ та АСТ не вище 70 Од/л відбулась у 2 пацієнтів. У цих пацієнтів аторвастатин був відмінений терміном на 1 місяць, після чого лабораторні показники нормалізувалися. Надалі ці пацієнти поновили прийом аторвастатину і без-будь-яких подальших побічних реакцій. У жодного пацієнта не спостерігались інші можливі побічні реакціїї на аторвастатин такі, як міалгії, міопатії, елевація КФК або рабдоміоліз.

Група низької прихильності.

Середня ТІМ ЗСА до початку терапії праворуч на передній стінці становила 0,93±0,11 мм та на задній стінці – 0,98±0,10 мм, ліворуч на передній стінці – 0,93±0,08 мм та на задній стінці – 0,98±0,09 мм. Через 6 місяців ТІМ ЗСА була практично такою самою, як і до терапії, в жодній ЗСА приріст ТІМ не був достовірним: праворуч на передній стінці він склав +0,01 мм, або 1%, (p=0.2), на задній стінці - 0 мм; ліворуч на передній стінці - +0,01 мм, або 1%, (p=0.3) і на задній стінці - 0,02 мм або 2,0%, (p=0.2). Через 1 рік терапії також не відбулось значних змін ТІМ. Праворуч на передній та задній стінках ТІМ однаково зменшилась на 0,01 мм, або 1%, (p=0.3); зліва на передній стінці ТІМ не змінилась, а на задній стінці – зменшилась на 0,03 мм, або 3%, (p=0.1). Через 1 рік від початку спостереження за хворими не було зареєстровано статистично значущих змін ТІМ. Через 2 роки ТІМ не змінилась на передній стінці праворуч, становивши 0,93±0,07 мм; на задній стінці – зменшилась на 0,01 мм, або 1,03%, (p=0.50), становивши 0,97±0,07 мм; ліворуч на передній стінці зросла на 0,03 мм, або 1%,(p=0.28), становивши 0,95±0,09 мм та на задній стінці зменшилась на 0,01 мм, або 1%, (p=0.50), становивши 0,97±0,06 мм. Таким чином, через 6 місяців, як і через 1 та 2 роки спостереження, в групі низької прихильності не було зареєстровано достовірних змін ТІМ ЗСА.

Середня ТІМ ВСА до початку терапії праворуч на передній стінці становила 0,98±0,10 мм та по задній – 1,02±0,08 мм, ліворуч на передній стінці – 0,94±0,07 мм та по задній – 0,98±0,09 мм. Через 6 місяців у групі низької прихильності зменшення ТІМ ВСА праворуч на передній стінці становило 0,02 мм, або 2%, (p=0.3), на задній стінці – 0,03 мм, або 4%, (p=0.1); ліворуч на передній стінці ТІМ збільшилась на 0,01 мм, або 1,0%, (p=0.5) та на задній стінці ТІМ не змінилась. Через 1 рік терапії ТІМ зменшилась праворуч на передній стінці на 0,05 мм, або 5,1%, (p=0.01), на задній стінці – також на 0,05 мм, або 4,9%, (p=0.01); ліворуч на передній стінці ТІМ збільшилась на 0,02 мм, або 2,1%, (p=0.3) та на задній стінці зменшилась на 0,02 мм, або 2,0%, (p=0.2). Тобто, через 1 рік терапії ТІМ достовірно зменшилась в правій ВСА. Через 2 роки ТІМ праворуч на передній стінці зменшилась на 0,03 мм, або 3,0%,

(p=0.14), становивши 0,95±0,06 мм; на задній стінці – зменшилась на 0,04 мм, або 3,9%, (p=0.03), становивши 0,98±0,07 мм; ліворуч на передній стінці ТІМ збільшилась на 0,03 мм, або 3,1%, (p=0.16), становивши 0,97±0,08 мм, та на задній стінці – зменшилась на 0,01 мм, або 1,0%, (p=0.52), становивши 0,97±0,06 мм. Таким чином, через 6 місяців не було зауважено достовірних змін ТІМ в жодній з досліджених ділянок, але через 1 рік ТІМ достовірно зменшилась у правій ВСА по обох стінках; через 2 роки статистично значні зміни зберіглись лише у правій ВСА на задній стінці.

Узагальнюючи результати аналізу динаміки ТІМ ЗСА та ВСА в групі низької прихильності через 2 роки спостереження, можна зробити висновок про відсутність єдиної тенденції до збільшення чи зменшення ТІМ. Крім задньої стінки правої ВСА, у всіх інших ділянках ЗСА і ВСА зміни ТІМ були недостовірні.

Однак слід зауважити, що порівняно з вагомими змінами ТІМ ВСА в групі високої прихильності в групі низької прихильності не відбулось значного достовірного прогресування ТІМ, що теж можна вважати позитивним результатом.

Загальна площа АБ у правій ЗСА до терапії становила 3,90±1,22 мм^2, а через 2 роки – 4,47±1,30 мм^2. Приріст загальної площі АБ через 6 місяців становив 0,24 мм^2, або 6,1%, (p=0.02), через 1 рік – 0,44 мм^2, або 11,2%, (p=0.0004) та через 2 роки – 0,57 мм^2, або 14,6%, (p=0.00004) відповідно. У лівій ЗСА до терапії загальна площа бляшок була 4,51±1,49 мм^2; а через 2 роки – 5,06±1,41 мм^2. Приріст загальної площі АБ через 6 місяців становив 0,21 мм^2, або 4,6%, (p=0.01); через 1 рік – 0,26 мм^2, або 5,7%, (p=0.006); через 2 роки – 0,55 мм^2, або 12,1%, (p=0.00001) відповідно. У правій ВСА до терапії загальна площа АБ становила 3,80±1,16 мм^2, а через 2 роки – 4,33±1,18 мм^2. Приріст загальної площі АБ через 6 місяців становив 0,14 мм^2, або 3,6%, (p=0.01); через 1 рік – 0,41 мм^2, або 10,7%, (p=0.0002); через 2 роки – 0,53 мм^2, або 13,9%, (p=0.00009) відповідно. У лівій ВСА до терапії загальна площа АБ становила – 3,88±1,16 мм^2; а через 2 роки – 4,38±1,26 мм^2. Приріст загальної площі АБ через 6 місяців становив 0,17 мм^2, або 4,3%, (p=0.003); через 1 рік – 0,33 мм^2, або 8,5%, (p=0.00005); через 2 роки – 0,50 мм^2, або 12,8%, (p=0.00001). У правій біфуркації до терапії загальна площа АБ була 5,11±1,42 мм^2, а через 2 роки – 5,72±1,39 мм^2.Приріст загальної площі АБ через 6 місяців становив 0,16, або 3,1%, (p=0.003); через 1 рік – 0,33 мм^2, або 6,4%, (p=0.0002); через 2 роки – 0,61 мм^2, або 11,9%, (p=0.00001). У лівій біфуркації до терапії загальна площа АБ була 5,24±1,56 мм^2, а через 2 роки – 5,93±1,84 мм^2. Приріст загальної площі АБ через 6 місяців становив 0,19 мм^2, або 3,6%, (p=0.01); через 1 рік – 0,32 мм^2, або 6,1%, (p=0.0002); через 2 роки – 0,69 мм^2, або 13,1% ,(p=0.00001).

Таким чином, до початку терапії загальна площа АБ у групі низької прихильності була зіставною з площею АБ в групі високої прихильності. Водночас порівняно з групою високої прихильності в групі низької прихильності ріст бляшок прогресував швидше. Основна причина нерегулярного вживання аторвастатину 10 мг/добу в цій групі пацієнтів

полягала у браку коштів на його довготривале придбання. Однак, крім цінової проблеми, відносно великий вплив на проблему низької прихильності мали психологічні причини: самовідміна препаратів, продиктована звичним уявленням про лікування лише «курсами» та самовідміна, зумовлена переоцінкою деякими хворими потенційних побічних ефектів препарату на тлі недооцінки його лікувального ефекту. За час спостереження в жодного пацієнта не було зареєстровано побічних ефектів, притаманних аторвастатину.

Неприхильна група.

Середня ТІМ ЗСА до початку терапії праворуч на передній стінці становила 0,94±0,11 мм та на задній стінці – 0,96±0,07 мм; ліворуч на передній стінці – 0,97±0,10 мм та на задній стінці – 0,97±0,09 мм. Через 6 місяців приріст ТІМ на передній та задній стінках правої ЗСА склав по 0,01 мм, або 3,0%, (p=0.5); ліворуч на передній стінці ТІМ не змінилась та на задній стінці – зросла на 0,02 мм, або 2,0%, (p=0.2). Через 1 рік був зареєстрований повільний ріст ТІМ ЗСА: праворуч на передній стінці приріст склав 0,02 мм, або 2%, (p=0.3), на задній стінці – 0,02 мм, або 2%, (p=0.3); ліворуч на передній стінці 0,01 мм, або 1%, (p=0.5) та на задній стінці 0,03 мм, або 3%, (p=0.1). Через 2 роки праворуч на передній стінці ТІМ збільшилась на 0,04 мм, або 4,2%, (p=0.05), становивши 0,98±0,07 мм, на задній стінці – збільшилась на 0,03 мм, або 3,0%, (p=0.08), становивши 0,99±0,07 мм; ліворуч на передній стінці – збільшилась на 0,03 мм, або 3,0%, (p=0.13), становивши 1,00±0,07 мм та на задній стінці – збільшилась на 0,04 мм, або 4%, (p=0.02), становивши 1,01±0,09 мм. Таким чином, через 6 місяців як і через 1 рік спостереження приріст ТІМ ЗСА праворуч та ліворуч по обох стінках був статистично незначущим, але через 2 роки ТІМ ЗСА достовірно зросла ліворуч на задній стінці.

Середня ТІМ ВСА до початку терапії праворуч на передній стінці становила 0,93±0,10 мм та на задній – 0,96±0,07 мм; ліворуч на передній стінці – 0,97±0,08 мм та на задній – 0,99±0,07 мм. Через 6 місяців праворуч та ліворуч на передніх та задніх стінках ТІМ збільшилася на 0,01 мм, або 1,0%, але усюди недостовірно (p>0.05). Через 1 рік спостереження праворуч на передній стінці ТІМ збільшилася на 0,03 мм, або 3,2%, (p=0.4), на задній стінці – збільшилася на 0,03 мм, або 3,1%, (p=0.08); ліворуч на передній стінці – збільшилася на 0,01 мм, або 1,0%, (p=0.5), та на задній стінці – збільшилася на 0,01 мм, або 1,0%, (p=0.2). Через 2 роки праворуч на передній стінці ТІМ збільшилася на 0,04 мм, або 4,3%, (p=0.04); становивши 0,97±0,07 мм, на задній стінці – збільшилася на 0,04 мм, або 4,1%, (p=0.02), становивши 1,00±0,07 мм; ліворуч на передній стінці – збільшилася на 0,03 мм, або 3,0%, (p=0.10), становивши 1,00±0,05 мм та на задній стінці – збільшилася на 0,04 мм, або 4% (p=0.06), становивши 1,02±0,09 мм. Таким чином, через 6 місяців спостереження, як і через 1 рік, статистично значущого приросту ТІМ ВСА не відбулось, але через 2 роки ТІМ ВСА достовірно збільшилася праворуч по обох стінках..

Загальна площа АБ у правій ЗСА до терапії становила 3,70±1,36 мм^2, а через 2 роки – 4,46±1,32 мм^2. Приріст загальної площі АБ через 6 місяців становив 0,35 мм^2, або 9,4%, (p=0.002); через 1 рік – 0,55 мм^2, або 14,8%,

(p=0.00005), та через 2 роки – 0,76 мм^2, або 20,5%, (p=0.00001). В лівій ЗСА до терапії загальна площа АБ була 4,51±1,42 мм^2, а через 2 роки – 5,19±1,62мм^2. Приріст загальної площі АБ через 6 місяців становив 0,25 мм^2, або 5,5%, (p=0.002); через 1 рік – 0,32 мм^2, або 7,0%, (p=0.0006); через 2 роки – 0,68 мм^2 або 15,0%, (p=0.00002). В правій ВСА до терапії загальна площа АБ була 3,90±1,21мм^2, а через 2 роки – 4,54±1,39 мм^2. Приріст загальної площі АБ через 6 місяців становив 0,21 мм^2, або 5,38%, (p=0.0008); через 1 рік – 0,41 мм^2, або 10,5%, (p=0.0002); через 2 роки – 0,68 мм^2, або 15,0%, (p=0.00001). В лівій ВСА до терапії загальна площа АБ - 4,00±1,24 мм^2, а через 2 роки – 4,58±1,44 мм^2. Приріст загальної площі АБ через 6 місяців був 0,20 мм^2, або 5%, (p=0.0005); через 1 рік – 0,40 мм^2, або 10%, (p=0.0001); через 2 роки - 0,58 мм^2, або 14,5%, (p=0.00001). В правій біфуркації до терапії загальна площа АБ була 5,38±1,64 мм^2, а через 2 роки – 6,16±1,67 мм^2. Приріст загальної площі АБ через 6 місяців становив 0,34 мм^2, або 6,3%, (p=0.003); через 1 рік – 0,53 мм^2, або 9,8%, (p=0.00009); через 2 роки – 0,78 мм^2, або 14,4%, (p=0.00001). В лівій біфуркації до терапії загальна площа АБ була 5,29±1,50 мм^2, а через 2 роки – 5,90±1,43 мм^2. Приріст загальної площі АБ через 6 місяців становив 0,18 мм^2, або 3,4 %, (p=0.001); через 1 рік - 0,37 мм^2, або 6,9%, (p=0.0002), через 2 роки – 0,61 мм^2, або 11,5%, (p=0.00001). Наведені результати приросту загальної площі АБ свідчать, що в неприхильних пацієнтів спостерігається найшвидше та найбільше збільшення каротидних атером.

Підсумовуючи результати, треба зазначити, що в дослідженнях на аутопсійному матеріалі було доведено високе предикторне значення атеросклерозу СА для атеросклерозу КА. Результати довготривалої терапії аторвастатином 10 мг/добу довели, що при регулярному вживанні вона сповільнює прогресування атеросклеротичних змін. Лікування аторвастатином 10 мг/добу у складі базової антиангінальної терапії є патогенетично обґрунтованим, високоефективним та доступним.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення й нове вирішення наукової задачі кардіології – визначення впливу довготривалої низькодозової терапії аторвастатином 10 мг на добу на сурогатні кінцеві точки, представлені маркерами каротидного атеросклерозу, у хворих ІХС із помірною гіперхолестеринемією для розробки пропозицій щодо підвищення її ефективності.

1. Існує позитивний сильний корелятивний зв’язок між товщиною інтими ЗСА та товщиною інтими ЛКА в безбляшкових ділянках (r=0.72, p=0.05), а також позитивний помітний корелятивний зв’язок між товщиною інтими ЗСА та товщиною інтими ЛКА в бляшкових ділянках (r=0.67, p=0.001). Корелятивний зв’язок між товщиною медії ЗСА та товщиною медії ЛКА, а також зв’язок між ТІМ ЗСА та ТІМ ЛКА – слабкий та недостовірний (p>0.05). Збільшення як інтими, так і медії СА у хворих ІХС із помірною гіперхолестеринемією спричинене переважно інфільтрацією цих шарів ліпідами.

2. Збільшені ТІМ ЗСА та ТІМ ВСА ≥0,9 мм з високою чутливістю (88% та 74% відповідно) і високим позитивним предикторним значенням (75% та 71% відповідно) прогнозують наявність високого ступеня атеросклеротичного ураження КА у хворих ІХС (стеноз ≥ 70% однієї чи більше судин) (p>0.05). Наявність АБ СА в пацієнтів з ІХС – кращий маркер коронарного атеросклерозу за ТІМ СА, оскільки його чутливість перебуває на рівні 100% при локалізації АБ у ЗСА та на рівні 92% при локалізації в ВСА (p<0.05), позитивне предикторне значення при цьому дорівнює 75% та 80% відповідно (p<0.05).
3. Висока прихильність хворих ІХС до терапії аторвастатином 10 мг/добу веде до достовірного регресу ТІМ у ЗСА та ВСА. Діапазон зменшення ТІМ ЗСА – від 0,05 мм (5,26%) до 0,13 мм (12,74%) (p<0.05), а ТІМ ВСА – від 0,09 мм (9,0%) до 0,11 мм (10,8%). Ріст АБ у групі високої прихильності не припиняється, але сповільнюється порівняно з низькоприхильними та неприхильними пацієнтами. Мінімальний та максимальний прирости загальної площі АБ за 2 роки становлять 0,24 мм^2 (5,1%) та 0,49 мм^2 (13,0%) відповідно (p<0.05).
4. Низька прихильність хворих ІХС до терапії аторвастатином 10 мг/добу не призводить до регресу ТІМ ЗСА: максимальне збільшення ТІМ ЗСА становить 0,03 мм (3,20%), а максимальне зменшення – 0,01 мм (1,03%), всі зміни недостовірні (p>0.05). ТІМ ВСА достовірно зменшується на 0,04 мм (3,92%) лише на задній стінці праворуч (p=0.03), в інших ділянках ВСА зміни недостовірні. Мінімальний та максимальний прирости загальної площі АБ за 2 роки становлять 0,50 мм^2 (12,8%) та 0,57 мм^2 (14,6%) відповідно (p<0.05).
5. Неприхильність хворих ІХС до терапії аторвастатином 10 мг/добу призводить до найшвидшого прогресування росту ТІМ та АБ СА серед досліджених груп. Максимальний та мінімальний прирости ТІМ ЗСА становлять 0,04 мм (4,0%) (p=0.02) та 0,03 мм (3,0%) (p=0.13) відповідно. ТІМ ВСА достовірно збільшується на 0,04 мм (4,3%) (p=0.04) лише на передній стінці праворуч, в інших ділянках ВСА приріст ТІМ статистично незначущий. Мінімальний та максимальний прирости загальної площі АБ за 2 роки становлять 0,58 мм^2 (14,5%) (p=0.00001) та 0,76 мм^2 (20,5%) (p=0.00001) відповідно.
6. Умовою ефективності терапії аторвастатином 10 мг/добу є висока прихильність пацієнтів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим ІХС для оцінки ефективності гіполіпідемічної терапії аторвастатином рекомендується проводити динамічний моніторинг ТІМ та площі АБ СА.

2. Терапія аторвастатином 10 мг/добу може бути рекомендована для довготривалого вживання хворими ІХС із помірною гіперхолестеринемією як ефективна та безпечна для впливу на зменшення ТІМ та сповільнення прогресування АБ СА.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Абдуєва Ф. М. Вплив низькодозової довготривалої терапії аторвастатином на маркери каротидного атеросклерозу у хворих на ішемічну хворобу серця з різним комплаєнсом / Ф. М. Абдуєва // Медичні перспективи. – 2008 – Т. XIII, № 2. – С. 84-91.
2. Абдуєва Ф. М. Порівняльний аналіз доплерівських показників кровотоку в загальних сонних артеріях у пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця з перенесеним інфарктом міокарда в анамнезі та без нього / Ф. М. Абдуєва // Одеський медичний журнал. – 2007. – Т. 100, № 2. – С. 24–25.
3. Абдуєва Ф. М. Предикторна роль сонних для атеросклерозу коронарних артерій / Ф. М. Абдуєва, А. М. Шептун, М. І. Яблучанський // Запорізьський медичний журнал. – 2007. –Т. 40, № 1. – С. 23–26.
4. Абдуева Ф. М. Морфометрическое исследование интимы-медии общих сонных и правых коронарных артерий на аутопсийном материале / Ф. М. Абдуева, Т. П. Якимова, Н. И. Яблучанский // Медицина сьогодні і завтра. – 2007. – № 2. – С. 34–37.
5. Абдуєва Ф. М. Товщина інтими–медії сонних артерій як маркер генералізованого атеросклерозу в машиністів та помічників машиністів, хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію / Ф. М. Абдуєва, С. В. Бояршин // Медицина залізничного транспорту – 2006. – №3. – С. 10–13.
6. Абдуєва Ф. М. Товщина інтими-медії сонних артерій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, сполученою з артеріальною гіпертензією / Ф. М. Абдуєва, О. М. Шептун // Вісник харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Медицина – 2006. – №738. – С. 71-74.
7. Водяницкая Н. А. Полугодовая приверженность к лечению больных, перенесших острый коронарный синдром без элевации сегмента ST / Н. А. Водяницкая, Ф. М. Абдуева, Т. Е. Гудилин, Е. В. Дановская // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 2. – С. 60-63.
8. Абдуєва Ф. М. Порівняльний аналіз доплерівських показників кровотоку в загальних сонних артеріях у хворих хронічною ішемічною хворобою серця з серцевою недостатністю / Ф. М. Абдуєва // Матеріали IV міжнародної медико-фармацевтичної конференції студентів і молодих вчених. – Чернівці. – 2007. – С. 6.
9. Абдуева Ф. М. Допплеровские показатели экстракраниальной гемодинамики у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда / Ф. М. Абдуева // Материалы международной пироговской конференции молодых ученых. – Москва. – 2007. – С.7.
10. Абдуєва Ф. М. Товщина інтими-медії сонних артерій як маркер субклінічних форм атеросклерозу / Ф. М. Абдуєва, С. В. Бояршин // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених. – Харків. – 2005. – С. 3.
11. Современные подходы к использованию лекарственных средств в коррекции профессионально значимых функций у работников, ответственных за безопасность движения железнодорожного транспорта / Н. И. Яблучанский,

Ф. М. Абдуева, Е. В. Дановская, И. Г Крайз // Материалы международной научно – практической конференции «Профессия и лекарства». – Москва. – 2007. – С.17- 21.

АНОТАЦІЯ

Абдуєва Ф. М. Вплив низькодозової довготривалої терапії аторвастатином на маркери каротидного атеросклерозу у хворих на ІХС – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.11 – кардіологія. Національний науковий центр "Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска" АМН України, Київ, 2009.

У 110 пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) вивчено вплив терапії аторвастатином 10 мг/добу на маркери каротидного атеросклерозу – товщину інтими-медії (ТІМ) та атеросклеротичні бляшки (АБ) упродовж 24 місяців. Досліджено біоптати сонних і коронарних артерій (СА та КА, відповідно), отримані на аутопсії 25 померлих від ІХС. Установлена предикторна роль ТІМ та АБ СА для атеросклерозу КА у хворих ІХС і залежність між змінами ТІМ й АБ СА та рівнями прихильності пацієнтів з ІХС до терапії аторвастатином 10 мг/добу. За умови високої прихильності хворих ІХС із помірною гіперхолестеринемією до терапії аторвастатином 10 мг/добу у складі базової антиангінальної терапії впродовж 24 місяців відбувається зменшення ТІМ та гальмування росту АБ СА.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, товщина інтими-медії сонних артерій, атеросклеротичні бляшки сонних артерій, аторвастатин.

ANNOTATION

Abduyeva F. M. Influence of low-dose long-term atorvastatin therapy on carotid atherosclerosis markers in patients with coronary artery disease – Manuscript.

A dissertation for degree competition candidate of medical sciences on specialty 14.01.11 is cardiology. National Scientific Center "M. D. Strazhesko institute of cardiology, MAS of Ukraine", Kyiv, 2009.

In 110 patients with coronary artery disease (CAD) it was studied an influence of atorvastatin 10 mg/day therapy on carotid atherosclerosis markers such as intima-media thickness (IMT) and atherosclerotic plaques (AP) during 24 months. It was also studied bioptates of carotid and coronary arteries (CA and CorA correspondingly) received during autopsy of 25 patients died of CAD. The studies confirmed predictive role of carotid IMT and AP for atherosclerosis of CorA in patients with CAD and dependence between changes of carotid IMT and AP and adherence level of patients with CAD to atorvastatin 10 mg/day treatment. Under condition of high adherence level of CAD patients with moderate hypercholesterolemia to treatment by atorvastatin 10 mg/day in combination with basic antianginal therapy during 24 months occurs decrease of carotid IMT and growth deceleration of carotid AP.

Key words: coronary artery disease, carotid intima-media thickness, carotid atherosclerotic plaques, atorvastatin.

АННОТАЦИЯ

Абдуева Ф. М. Влияние низкодозовой длительной терапии аторвастатином на маркеры каротидного атеросклероза у больных ИБС – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» АМН Украины, Киев, 2009.

Диссертация посвящена изучению влияния долгосрочной низкодозовой терапии аторвастатином 10 мг/сутки на суррогатные конечные точки, представленные маркерами каротидного атеросклероза, у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с умеренной гиперхолестеринемией. Целесообразность использования маркеров каротидного атеросклероза в качестве конечных суррогатных точек при терапии больных ИБС обоснована гистолого-морфометрическими исследованиями на примере аутопсийного материала, а также исследованиями у пациентов с коронарографически подтвержденным атеросклерозом коронарных артерий (КА) и ультрасонографически подтвержденным атеросклерозом сонных артерий (СА). Обследовано 110 пациентов с ИБС, у которых непосредственно изучалось влияние терапии аторвастатином 10 мг/сутки на толщину интимы-медии (ТИМ) СА и атеросклеротические бляшки (АБ) СА на протяжении 24 месяцев. Также исследован аутопсийный материал СА и коронарных артерий (КА) 25 больных, имевших в анамнезе ИБС.

В результате проведенных исследований доказано наличие коррелятивной связи между ТИМ СА и ТИМ КА в безбляшечных и бляшечных участках сосудов. Установлено, что увеличение как интимы, так и медии СА у больных ИБС вызвано преимущественно инфильтрацией этих слоев липидами. Удельные вклады интимы и медии в ТИМ СА и АБ СА свидетельствуют о том, что макровидимый при ультрасонографии компонент ТИМ отображает преимущественно медию, а компонент АБ – преимущественно локально утолщеную интиму. Доказано, что как увеличенная ТИМ СА, так и АБ СА являются надежными предикторами наличия и тяжести атеросклероза КА у больных ИБС, но при этом АБ обладают большей чувствительностью и специфичностью. Выявлена зависимость между изменениями маркеров каротидного атеросклероза и уровнем приверженности пациентов с ИХС к терапии аторвастатином 10 мг/сутки. При высокой приверженности пациентов ТИМ ОСА максимально уменьшается на 0,13 мм (12,7%) ($p<0.05$), а ТИМ ВСА на 0,11 мм (10,8%). Рост АБ замедляется сравнительно с таковым у низкоприверженных и неприверженных пациентов: максимальный прирост общей площади бляшек составляет 0,49 мм^2 (13,0%) ($p<0.05$). В группе низкой приверженности пациентов к терапии аторвастатином 10 мг/сутки изменения

ТИМ ОСА недостоверны, однако ТИМ ВСА достоверно уменьшается на 0,04 мм (3,92%) по задней стенке справа (p=0.03). Максимальный достоверный прирост общей площади АБ за 2 года составляет 0,57 мм^2 (14,6%) (p<0.05). В группе неприверженных пациентов ТИМ и общая площадь АБ прогрессируют быстрее по сравнению с двумя вышеописанными группами: ТИМ ОСА и ТИМ ВСА максимально увеличиваются на 0,04 мм (4,0% и 4,3%) (p=0.02 и p=0.04) – соответственно. Максимальный прирост общей площади АБ за 2 года составляет 0,76 мм^2 (20,5%) (p=0.00001).

Таким образом, в результате проведенных комплексных исследований доказана способность аторвастатина 10 мг/сутки в составе базисной антиангинальной терапии вызывать регресс ТИМ СА и торможение роста АБ СА у пациентов с ИБС при условии высокой приверженности пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, толщина интимы-медии сонных артерий, атеросклеротические бляшки сонных артерий, аторвастатин.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АБ	Атеросклеротичні бляшки
АГ	Артеріальна гіпертензія
АЛТ	Аланінамінотрансфераза
АСТ	Аспартатамінотрансфераза
ВЕМ	Велоергометрія
ВСА	Внутрішня сонна артерія
ЕКГ	Електрокардіографія
ІХС	Ішемічна хвороба серця
ЗСА	Загальна сонна артерія
ЗХС	Загальний холестерин
КА	Коефіцієнт атерогенності
КФК	Креатинфосфокіназа
ЛКА	Ліва коронарна артерія
ССЗ	Серцево-судинні захворювання
ТІМ	Товщина інтими-медії
ТГ	Тригліцеріди
ФК	Функціональний клас
ФР	Фактори ризику
ХС ЛПВЩ	Холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПДНЩ	Холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності
ХС ЛПНЩ	Холестерин ліпопротеїдів низької щільності