

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.127-085

## Влияние интенсивной терапии аторвастатином на сосудистую ригидность и липидный профиль у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

**В. Э. Олейников, Е. А. Мельникова, А. А. Хромова,  
Л. И. Салямова, О. Г. Квасова**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, Пенза, Россия

### Контактная информация:

Олейников Валентин Элиевич,  
Медицинский институт ФГБОУ  
ВО ПГУ Минобрнауки России,  
ул. Лермонтова, д. 28, Пенза,  
Россия, 440026.  
Тел.: +7(8412)56–18–61.  
E-mail: oleynikof@gmail.com

*Статья поступила в редакцию  
19.09.17 и принята к печати 08.12.17.*

### Резюме

**Цель исследования** — оценить влияние 24-недельной терапии аторвастатином на липидный профиль и структурно-функциональные свойства магистральных сосудов у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) с однососудистым гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий. **Материалы и методы.** В исследование включено 85 больных ИМпST в возрасте от 33 до 66 лет ( $51,9 \pm 9,3$  года), из них 75 мужчин (88%) и 10 женщин (12%). Критериями включения являлись: возраст от 30 до 70 лет, подтвержденный по электрокардиограмме ИМпST, повышение уровня тропонина I и креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) в диагностически значимом диапазоне, наличие по результатам коронароангиографии гемодинамически значимого сужения инфарктсвязанной артерии, стеноз других артерий не более 50% (ствола левой коронарной артерии — не более 30%). Больным проводили расширенное лабораторно-инструментальное обследование на момент включения в исследование (7–9-е сутки от начала заболевания) и через 24 недели терапии. Изучали параметры липидного обмена, а также структурно-функциональные свойства артерий при помощи ультразвукового исследования общих сонных артерий на ультразвуковом сканере MyLab 90 (Esaote, Италия). Методом апplanationной тонометрии с использованием прибора SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия) проводили измерение параметров центрального давления. **Результаты.** По результатам биохимического анализа крови у больных группы сравнения через 24 недели лечения выявлено снижение общего холестерина на 26%, липидов низкой плотности — на 40,5% и высокой плотности — на 3%. У пациентов, получающих аторвастатин в дозе 80 мг/сутки, получено снижение аналогичных показателей на 45%, 55% и 14% соответственно. По данным анализа параметров локальной ригидности, в группе терапии меньшей дозой аторвастатина не выявлено динамики толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), но отмечено позитивное влияние на коэффициент поперечной растяжимости — DC, который увеличился на 25% ( $p < 0,05$ ). Также в указанной когорте пациентов отмечен прирост  $\text{locPsys}$ ,  $\text{locPdia}$  в среднем на 5,4 и 3,6 мм рт. ст. соответственно и индекса аугментации в 3,5 раза ( $p < 0,05$ ). Анализ ТКИМ сонных артерий в группе высокодозовой терапии аторвастатином продемонстрировал ее регресс через 24 недели на 11% ( $p < 0,05$ ). Коэффициент

поперечной податливости СС на фоне лечения увеличился на 11 % ( $p < 0,05$ ), индексы жесткости  $\alpha$  и  $\beta$  снизились на 11 % и 13 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Также выявлено уменьшение скорости распространения пульсовой волны, измеренной локально в сонных артериях, на 6 % ( $p < 0,05$ ). Давление (АР) и индекс (Aix) аугментации увеличились через 6 месяцев терапии в 3 раза ( $p < 0,05$ ). **Заключение.** В настоящем исследовании выявлен более значимый регресс параметров липидного профиля у пациентов, получавших максимальную суточную дозу препарата по сравнению с контрольной группой. Полученные в настоящем наблюдении результаты согласуются с данными Американской ассоциации кардиологов о том, что терапия высокими дозами статинов позволяет снизить уровень липидов низкой плотности более чем на 50 % от исходных значений. С помощью радиочастотного анализа ультразвукового сигнала (эхотрекинга) нами проанализированы параметры жесткости  $\alpha$  и  $\beta$ , коэффициенты податливости и растяжимости, которые отражают ригидность сосудистой стенки независимо от уровня давления в артерии. При сравнении двух схем терапии аторвастатином выявлено более выраженное благоприятное влияние интенсивной терапии на жесткость сонных артерий.

**Ключевые слова:** сосудистая ригидность, эхотрекинг, аппланационная тонометрия, радиочастотный анализ ультразвукового сигнала, аторвастатин

*Для цитирования:* Олейников В. Э., Мельникова Е. А., Хромова А. А., Салямова Л. И., Кvasова О. Г. Влияние интенсивной терапии аторвастатином на сосудистую ригидность и липидный профиль у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Артериальная гипертензия. 2018;24(4):406–415. doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-4-406-415

---



---

## The effect of intensive therapy of atorvastatin on vascular rigidity and lipid profile in patients with ST-segment elevation myocardial infarction

V. E. Oleynikov, E. A. Melnikova, A. A. Khromova,  
L. I. Salyamova, O. G. Kvasova  
Penza State University, Penza, Russia

**Corresponding author:**  
Valentin E. Oleynikov,  
Penza State University,  
28 Lermontov street, Penza,  
440026 Russia.  
Phone: +7(8412)56–18–61.  
E-mail: oleynikof@gmail.com

*Received 19 September 2017;  
accepted 8 December 2017.*

---



---

### Abstract

**Objective.** To evaluate the effect of 24-week atorvastatin therapy on the lipid profile, structure and functions of the large arteries in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) with single-vessel hemodynamically significant stenosis of the coronary arteries. **Design and methods.** We enrolled 85 patients with STEMI aged 33 to 66 years ( $51,9 \pm 9,3$  years), 75 men (88 %), and 10 women (12 %). Inclusion criteria were: age from 30 years to 70 years, STEMI confirmed by electrocardiogram and increased troponin I and creatine kinase-MB, the presence of a significant stenosis of the infarct-related artery, stenosis of other arteries less than 50 %, and the stenosis of the trunk of the left coronary artery less than 30 %. Patients underwent laboratory (lipids) and instrumental examination at baseline (7–9 days from the symptoms onset) and 24 weeks after the

therapy was started. We assessed carotid atherosclerosis by the ultrasound scanner MyLab 90 (“Esaote”, Italy). Central pressure parameters and arterial stiffness were evaluated using the applanation tonometry (SphygmoCor, “AtCorMedical”, Australia). **Results.** After 24 weeks of treatment patients from the control group demonstrated a decrease in total cholesterol by 26 %, low density lipoproteins — by 40,5 % and high density lipoproteins — by 3 %. Patients receiving atorvastatin 80 mg/day showed similar reduction of the parameters: by 45 %, 55 % and 14 %, respectively. Patients who took lower dose of atorvastatin showed no change in intima-media thickness (IMT), but there was a positive change of the coefficient of transverse extensibility — DC, which increased by 25 % ( $p < 0,05$ ). In the same cohort of patients, locPsys and locPdia increased by 5,4 and 3,6 mm Hg, respectively, and there was a 3,5-fold increase in the augmentation index ( $p < 0,05$ ). In the group of high-dose atorvastatin therapy carotid IMT decreased by 11 % after 24 weeks ( $p < 0,05$ ). The coefficient of transverse compliance (CC) increased by 11 % ( $p < 0,05$ ), the stiffness indices  $\alpha$  and  $\beta$  significantly decreased by 11 % and 13 %, respectively ( $p < 0,05$ ). There was also a decrease in pulse wave velocity (PWV) measured locally in the carotid arteries by 6 % ( $p < 0,05$ ). We found a 3-fold increase in augmentation pressure (AP) and augmentation index (Aix) after 6 months of therapy ( $p < 0,05$ ). **Conclusions.** Patients who receive the maximum daily dose of atorvastatin develop a more significant improvement of lipid profile compared to the control group. Our results are consistent with the statement of the American Association of Cardiologists proving that high-dose statin therapy can reduce the level of low density lipids by more than 50 % compared to the baseline values. Using the radiofrequency analysis of the ultrasound signal (echotracking), we analyzed the stiffness parameters  $\alpha$  and  $\beta$ , the compliance and distensibility coefficients, which reflect the vascular wall rigidity, regardless of the arterial pressure level. When comparing two schemes of atorvastatin therapy, intensive therapy showed a more evident favourable effect on carotid stiffness.

**Key words:** arterial stiffness, echotracking, applanation tonometry, radio-frequency analysis of ultrasonic signal, atorvastatin

*For citation: Oleynikov VE, Melnikova EA, Khromova AA, Salyamova LI, Kvasova OG. The effect of intensive therapy of atorvastatin on vascular rigidity and lipid profile in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(4):406–415. doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-4-406-415*

## Введение

В XXI веке сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующие позиции среди основных причин инвалидизации и смертности трудоспособного населения в развитых странах [1]. Атеросклероз артерий эластического и мышечного типа затрагивает различные сосудистые бассейны. Вовлечение венечных артерий приводит к ишемической болезни сердца (ИБС) [2], которая остается основной причиной смертности, в частности от острого инфаркта миокарда (ОИМ) [3].

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении ИБС, продолжительность и качество жизни после ОИМ остаются важной проблемой современной кардиологии. По результатам исследования GRACE, около 12 % больных после ОИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) умирают в течение 6 месяцев [4]. По данным исследования ЛИС, при среднем сроке наблюдения 1–3 года смертность от ОИМ достигает 22,5 % [5]. Таким образом, актуальным является поиск оптимальных методов фармакологической модификации функции левого желудочка и стабилизации атеросклеротических бляшек, что непосредственно влияет на отдаленный прогноз заболевания и обуславливает необходимость совершенствования вторичной профилактики ИМпST.

В ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) выявлено снижение общей и сердечно-сосудистой смертности на фоне терапии статинами [1]; их результаты легли в основу современных рекомендаций по диагностике и лечению ИБС [6]. Аторвастатин — синтетический статин третьего поколения, убедительно продемонстрировавший возможность эффективного лечения дислипидемии [7, 8]. Согласно Европейским рекомендациям, лечение аторвастатином следует начинать в первые 24–96 часов с развития ОИМ в дозе 40–80 мг [6, 9, 10].

Эффективность аторвастатина при ИБС обусловлена как нормализацией липидного обмена, так и множеством плеiotропных эффектов: антиоксидантным, противовоспалительным, антитромботическим действием, стабилизацией атеросклеротических бляшек, воздействием на процессы ремоделирования миокарда [11].

**Цель** настоящего исследования — оценить влияние 24-недельной терапии аторвастатином на липидный профиль и структурно-функциональные свойства магистральных сосудов у больных ИМпST с однососудистым гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий.

## Материалы и методы

В рандомизированное, открытое, одноцентровое, проспективное, контролируемое клиническое исследование включено 85 больных ИМпСТ в возрасте от 33 до 66 лет ( $51,9 \pm 9,3$  года), из них 75 мужчин (88%) и 10 женщин (12%). Критериями включения являлись: возраст от 30 до 70 лет, подтвержденный по электрокардиограмме ИМпСТ, и повышение уровня тропонина I и креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) в диагностически значимом диапазоне, наличие по результатам коронароангиографии гемодинамически значимого сужения одной коронарной артерии (инфаркт-связанная артерия), стеноз других артерий не более 50% (ствола левой коронарной артерии — не более 30%). Критериями исключения являлись: ОИМ в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса, сахарный диабет 1-го типа, инсулинозависимый сахарный диабет 2-го типа, острые нарушения мозгового кровообращения за последние 6 месяцев, хроническая болезнь почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), неконтролируемая артериальная гипертензия, активные заболевания печени или повышение активности трансаминаз неясного генеза (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы), печеночная недостаточность. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГУ Минобрнауки России.

Наличие ИБС в анамнезе диагностировано у 15 человек (17,6%), длительность заболевания составила около 9 месяцев (от 1 месяца до 3,5 года). Сопутствующая гипертоническая болезнь 1–2-й степени зарегистрирована у 45 больных (53%), средняя ее продолжительность в группе составила 5 (4; 10) лет. До включения в исследование лишь 8 человек (18%) постоянно принимали антигипертензивные препараты, 13 пациентов лечились нерегулярно (29%) и 24 больных (53%) терапию не получали. У 2 пациентов был диагностирован сахарный диабет 2-го типа.

В соответствии со стандартами лечения ИМпСТ, на момент включения в исследование пациенты получали: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 81%,  $\beta$ -адреноблокаторы — 77%, 10% — антагонисты кальция, 21% — диуретики, 9% — нитраты, 100% — ингибиторы агрегации тромбоцитов, 97% — аспирин, 94% — антикоагулянты (гепарин). Диагностические процедуры в рамках исследования проводили без отмывочного периода, с сохранением полного объема ранее назначенной по поводу ИМпСТ и гипертонической болезни терапии.

Больные были рандомизированы методом генерации случайных чисел в две группы. Первой

группе сравнения (С) был назначен аторвастатин в дозе 20 мг/сут, основная группа (О) получала аторвастатин — 80 мг/сут. В группу С было включено 46 больных (41 мужчина и 5 женщин), средний возраст  $51,2 \pm 9,5$  года, рост — 174 (170; 177) см, индекс массы тела (ИМТ) —  $26,3 \pm 4,3$  кг/м<sup>2</sup>, среднее систолическое артериальное давление (САД) —  $113,1 \pm 10,4$  мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) — 70 (65; 75) мм рт. ст. Вторую (О) составили 39 человек (36 мужчин и 3 женщины), в возрасте  $52,7 \pm 8,2$  года, рост —  $173,4 \pm 7,4$  см, ИМТ —  $27,8 \pm 4,2$  кг/м<sup>2</sup>, уровень офисного САД —  $116,4 \pm 9,5$  мм рт. ст., ДАД — 75 (65; 80) мм рт. ст. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, росту, ИМТ, уровню офисного артериального давления.

Всем больным проводили расширенное лабораторно-инструментальное обследование на момент включения в исследование (7–9-е сутки от начала заболевания) и через 24 недели терапии. Биохимические показатели крови определяли с помощью прибора OLYMPUS AU400 (OLYMPUS CORPORATION, Япония); изучали общий холестерин (ОХС), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ). Структурно-функциональные свойства артерий оценивали при помощи ультразвукового исследования общих сонных артерий (ОСА) на ультразвуковом сканере MyLab 90 (Esaote, Италия), используя высокочастотный датчик (13–14 МГц). Измерения проводили согласно требованиям Мангеймского протокола [12], используя продольную проекцию сосуда, на 1,5–2 см проксимальнее бифуркации ОСА, с применением технологии анализа радиочастотной (РЧ) составляющей ультразвукового сигнала (radiofrequency, RF), включающей две программы: RF-QIMT и RF-QAS. Приложение RF-QIMT (Quality Intim Media Thickness) позволяет с высокой точностью измерить толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) и диаметр ОСА (ДОСА), что основано на обработке огибающей РЧ-сигнала на участке, соответствующем эхо-сигналу от задней стенки артерии. Измерения проводятся автоматически в режиме реального времени. Для обеспечения достоверности полученных данных предусмотрены контрольные характеристики (стандартное отклонение) [13].

Программа RF-QAS (Quality Arterial Stiffness) позволяет оценить локальные параметры артериального давления и сосудистой жесткости. Изучали следующие параметры локальной каротидной жесткости: QIMT — ТКИМ ( $\mu$ m), locPsys — систолическое давление в сонной артерии, locPdia — локальное диастолическое давление, P (T1) — давление в локальной точке (мм рт. ст.), DC — коэффициент

поперечной растяжимости,  $CC$  — коэффициент поперечной податливости, индексы жесткости  $\alpha$ ,  $\beta$ , аугментации ( $Aix$ , %),  $AP$  — давление аугментации (мм рт. ст.), локальную скорость распространения пульсовой волны (СРПВ.  $PWV$ , м/с) в сонной артерии [13].

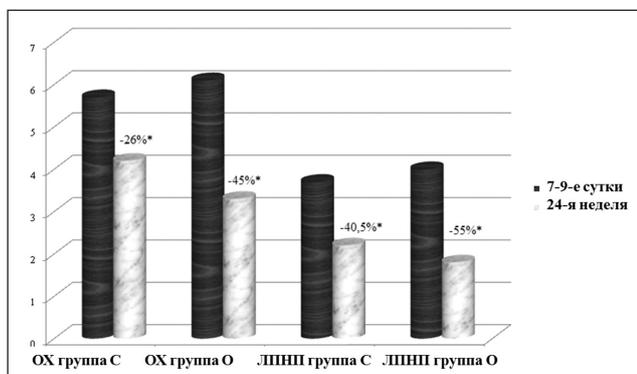
Методом аппланационной тонометрии с использованием прибора SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия) измеряли параметры центрального давления (систолическое аортальное давление — САДао, диастолическое — ДАДао, пульсовое — ПАДао, среднее гемодинамическое артериальное давление в аорте — СрАДао). С помощью программы  $PWV$  при последовательной записи пульсовых волн с общей сонной и бедренной артерий синхронно с каналом электрокардиограммы анализировали скорость распространения пульсовой волны в аорте (каротидно-феморальная СРПВ) [14, 15].

Для обработки результатов исследования использовали лицензионную версию программы Statistica 6.0 (StatSoftInc., США). Результаты представлены в виде  $M \pm SD$  при правильном распределении, для анализа применяли параметрический критерий  $t$ -тест Стьюдента. При непараметрическом распределении показатели отражены как  $Me$  ( $Q 25\%$ ;  $Q 75\%$ ). Сравнение данных проводилось с помощью критерия  $U$  Манна–Уитни.

### Результаты

В группе С через 24 недели лечения выявлено снижение общего ОХС на 26%, ЛПНП — на 40,5% и ЛПВП — на 3%. У пациентов, получающих аторвастатин в дозе 80 мг/сут, получено снижение ОХС на 45% за счет уменьшения ЛПНП на 55% и ЛПВП на 14% (рис.).

**Рисунок. Динамика показателей липидного профиля у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в группах сравнения**



**Примечание:** ОХ — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; \* — значимые отличия между показателями на 7–9-е сутки и последующими визитами (\* —  $p < 0,01$ ).

При более детальном анализе липидного профиля выявлено, что частота достижения целевых значений ЛПНП на фоне приема аторвастатина 20 мг составила 19%, а в группе О — 61% ( $p < 0,05$ ).

По данным РЧ-анализа параметров локальной ригидности ОСА, в группе С не выявлено динамики ТКИМ, но отмечено позитивное влияние на коэффициент поперечной растяжимости —  $DC$ , увеличился на 25% ( $p < 0,05$ ). Также в указанной когорте пациентов отмечен прирост  $locPsys$ ,  $locPdia$  в среднем на 5,4 и 3,6 мм рт. ст. соответственно, величины  $P(T1)$  на 5%,  $AP$  в 3 раза и  $Aix$  в 3,5 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Анализ ТКИМ ОСА в группе высокодозовой терапии аторвастатином продемонстрировал регресс ТКИМ через 24 недели на 11% ( $p < 0,05$ ). Коэффициент поперечной податливости  $CC$  на фоне лечения увеличился на 11% ( $p < 0,05$ ), индексы жесткости  $\alpha$  и  $\beta$  снизились на 11% и 13% соответственно. Также выявлено уменьшение  $PWV$ , измеренной локально в сонных артериях, на 6% ( $p < 0,05$ ).  $AP$  и  $Aix$  увеличились через 6 месяцев терапии в 3 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

По результатам аппланационной тонометрии у больных группы С отмечено увеличение параметров центрального АД (САДао на 7%, ПАДао на 14%,  $p < 0,05$ ) (табл. 2). В группе О выявлен прирост САДао на 5% и ПАДао на 18%. При этом в обеих группах отсутствовала динамика показателей на уровне лучевой артерии. Также прием высоких доз аторвастатина показал статистически значимое снижение СРПВ на участке от сонной к бедренной артерии ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

### Обсуждение

В РКИ показано, что терапия статинами приводила к снижению сердечно-сосудистой и общей смертности [16, 17]. По результатам исследования GRACE, снижение ЛПНП на 46%, ТГ на 31% сопровождалось уменьшением риска развития сердечно-сосудистых осложнений в среднем на 50% ( $p = 0,0001$ ), а общей смертности — на 43% ( $p = 0,0021$ ) [18].

В биохимическом анализе крови в настоящем исследовании выявлен более значимый регресс параметров липидного профиля у пациентов группы О, получавших максимальную суточную дозу препарата по сравнению с группой сравнения.

Данные метаанализа, включавшего 90056 пациентов в 14 РКИ, подтверждают выраженное положительное влияние нормализации параметров липидного обмена при лечении статинами на отдаленный прогноз. Выявлено, что регресс ЛПНП на 1 ммоль/л приводит к снижению общей

Таблица 1

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛОКАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ  
В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ НА ФОНЕ 24-НЕДЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ**

Показатель	Группа С (n = 46)		Группа О (n = 39)	
	7–9-е сутки	24-я неделя	7–9-е сутки	24-я неделя
ТКИМ, $\mu\text{м}$	702,8 $\pm$ 154,0	707,2 $\pm$ 166,1	756,6 $\pm$ 134,2	670,9 $\pm$ 128,9*
DC, 1/кПа	0,02 (0,015; 0,02)	0,025 (0,015; 0,025)	0,02 (0,015; 0,025)	0,02 (0,015; 0,025)
CC, $\text{mm}^2/\text{кПа}$	0,89 $\pm$ 0,3	0,95 (0,78; 1,15)	0,85 (0,63; 1,12)	0,94 (0,79; 1,13)*
Индекс $\alpha$	4,3 (3,5; 5,7)	3,8 (3,3; 4,6)	4,5 (3,7; 6,2)	4,0 (3,0; 5,1)*
Индекс $\beta$	8,8 (7,3; 11,2)	7,8 (6,0; 9,3)	9,3 (7,5; 12,5)	8,1 (6,0; 10,4)*
PWV, м/с	7,0 $\pm$ 1,8	6,4 (6,0; 7,4)	7,2 (6,3; 8,7)	6,8 (5,8; 7,2)*
locPsys, мм рт. ст.	103,4 (93,6; 14,1)	108,8 (101,7; 19,5)*	107,7 (100,9; 115)	105,7 (99,9; 115,7)
locPdia, мм рт. ст.	70 (60; 75)	73,6 $\pm$ 9,97*	75 (65; 80)	70 (70; 80)
P (T1), мм рт. ст.	95,3 (88,9; 107,9)	99,7 (93,4; 108,4)*	100,9 (95,3; 107,9)	100,3 (94,2; 106,9)
AP, мм рт. ст.	1,5 (0,07; 4,4)	4,4 (2,5; 8,3)*	1,7 (0,6; 3,1)	4,9 $\pm$ 3,6*
Aix, %	1,2 (0; 4)	4,2 (2,5; 8,5)*	1,06 (-0,14; 2,6)	4,9 (2,3; 6,3) *

**Примечание:** ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа; \* — значимые отличия между показателями на 7–9-е сутки и через 24 недели (\* —  $p < 0,05$ ).

Таблица 2

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АППЛАНАЦИОННОЙ ТОНОМЕТРИИ В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ**

Показатель	Группа С (n = 46)		Группа О (n = 39)	
	7–9-е сутки	24-я неделя	7–9-е сутки	24-я неделя
САДао, мм рт. ст.	101 $\pm$ 9,4	109,1 $\pm$ 12,0*	103,9 $\pm$ 9,8	109,3 $\pm$ 9,9*
ДАДао, мм рт. ст.	71 (66; 80)	71,5 (71; 81)	76 (66; 86)	76,4 $\pm$ 9,4
СрАДао, мм рт. ст.	84,8 $\pm$ 7,6	85,7 $\pm$ 9,6	88,2 $\pm$ 8,9	90,5 $\pm$ 8,7
ПАДао, мм рт. ст.	29,4 $\pm$ 6,2	34,2 $\pm$ 8,1*	27,0 (24; 31)	32,9 $\pm$ 7,5*
САДлуч, мм рт. ст.	113,1 $\pm$ 10,4	115 (110; 125)	116,4 $\pm$ 9,5	117,8 $\pm$ 10,1
ДАДлуч, мм рт. ст.	70 (65; 75)	70 (70; 80)	75 (65; 80)	75 (70; 80)
СрАДлуч, мм рт. ст.	84,8 $\pm$ 7,6	85,7 $\pm$ 7,6	88,2 $\pm$ 8,9	90,5 $\pm$ 8,7
ПАДлуч, мм рт. ст.	40 (40; 50)	45 (40; 50)	40 (35; 45)	42,3 $\pm$ 8,1
СРПВкар-фем, м/с	8,1 $\pm$ 2,1	8,0 (6,5; 9,7)	8,6 $\pm$ 1,7	7,8 $\pm$ 1,5*

**Примечание:** САДлуч — систолическое лучевое артериальное давление; ДАДлуч — диастолическое лучевое артериальное давление; СрАДлуч — среднее лучевое артериальное давление; ПАДлуч — пульсовое лучевое артериальное давление; \* — значимые отличия между показателями на 7–9-е сутки и через 24 недели (\* —  $p < 0,05$ ).

и сердечно-сосудистой смертности на 12 и 19% соответственно, риска развития ОИМ — на 26%, потребности в проведении чрескожного коронарного вмешательства — на 24% [19–21].

Динамика регресса ЛПНП на фоне лечения аторвастатином зависит от дозы и индивидуальной чувствительности пациента. Согласно исследованию STELLAR, она составляет 37% на фоне приема 10 мг в сутки и 51% для суточной дозы — 80 мг [22]. В сравнительном исследовании CURVES на фоне лечения аторвастатином были выявлены хорошая переносимость и более выраженное снижение уровня ЛПНП по сравнению с другими представителями этого класса при использовании эквивалентных доз [23].

Полученные нами результаты (регресс ЛПНП в группе О оставил 55%, в группе С — 40,5%,  $p < 0,01$ ) согласуются с данными Американской ассоциации кардиологов: терапия высокими дозами статинов позволяет снизить уровень ЛПНП более чем на 50% от исходных значений [17]. Следует отметить, что, несмотря на значимый регресс уровня атерогенных липидов, средние значения ЛПНП в группах наблюдения через 24 недели наблюдения не соответствовали значениям, которые диктуют современные рекомендации для больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ЛПНП менее 1,8 ммоль/л). При более детальном анализе липидного профиля выявлено, что частота достижения целевых значений холестерина ЛПНП

на фоне приема аторвастатина 20 мг составила 19% (9 больных), а в группе О — 61% (24 человека) ( $p < 0,05$ ).

Как известно, точкой приложения статинов является замедление атеросклеротического поражения сосудов различной локализации. Изучение влияния различных препаратов и режимов дозирования на структурно-функциональные свойства сонных артерий представляет значительный интерес. Анализ данных последних клинических испытаний показал, что прирост ТКИМ на 0,1 мм увеличивает риск развития острого коронарного события на 5% и острого нарушения мозгового кровообращения — на 6% [24]. Доказана возможность регресса размеров атеросклеротических бляшек и ТКИМ на фоне статинотерапии. Этому было посвящено сравнительное исследование ASAP, проведенное с участием больных семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 30 до 70 лет. В группе интенсивной терапии аторвастатином (80 мг/сут) получено не только снижение уровней ОХС, ТГ, ЛПНП на 41,8%; 29,2% и 50,5% соответственно, но и регресс ТКИМ ( $-0,031$  мм,  $p = 0,0017$ ). У пациентов, получавших симвастатин (40 мг), выявлена не только менее выраженная динамика уменьшения параметров липидного обмена, но и прирост ТКИМ через 2 года лечения [25]. Влияние интенсивной терапии аторвастатином на степень каротидного атеросклероза подтверждают результаты исследования ARBITER. Использование правастатина в дозе 40 мг за аналогичный период времени не сопровождалось значимыми структурными изменениями сонных артерий [26]. Кроме того, лечение аторвастатином и розувастатином приводит к стабилизации и регрессу атеросклеротических бляшек в коронарных артериях (REVERSAL, ASTEROID) [27, 28].

По данным методики RF-QIMT, в настоящем исследовании только в группе О наблюдалась тенденция к снижению ТКИМ ОСА через 6 месяцев лечения. Полученные данные соответствуют результатам клинических испытаний, в которых терапия аторвастатином сопровождалась стабилизацией, прекращением роста и уменьшением объема атеросклеротической бляшки, по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования, на 13,1% [24].

Обширная доказательная база демонстрирует широкий спектр плеiotропных эффектов статинов [28, 29]. Клинический эффект препаратов данной группы обусловлен не только коррекцией уровня липидов в плазме крови, но и положительным влиянием на состояние сосудистой стенки. Известно, что нарушение структуры и функции эндотелия является одним из ключевых моментов атерогенеза.

Доказано наличие прямой взаимосвязи между эндотелиальной дисфункцией и развитием сердечно-сосудистых осложнений [30]. Статины подавляют синтез специфического протеина, который регулирует цепь клеточных реакций, влияя на проницаемость стенки сосуда, инициирует и повышает адгезию и миграцию моноцитов через эндотелий [31]. Изменение структурно-функциональных свойств эндотелия, по данным некоторых авторов, развивается через 3–16 недель [15, 32] и не связано напрямую со снижением уровня ЛПНП. Благодаря подавлению активности ряда оксидаз лечение статинами приводит к повышению концентрации NO и впоследствии — к нормализации функционального состояния эндотелия [33].

Следствием развития эндотелиальной дисфункции является повышение артериальной жесткости, которая является признанным независимым предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [34]. Параметр, по которому оценивают эластические свойства сосудистой стенки — СРПВ. По данным Н. Tomiyama и соавторов (2005), у больных острым коронарным синдромом величина СРПВ, оцененной при поступлении в стационар, является маркером развития кардиоваскулярных осложнений впоследствии [35]. По данным Ф. Т. Агеева и соавторов [36], указанный параметр может рассматриваться как предиктор развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин с верифицированной ИБС, причем СРПВ выше 13,35 м/с предполагает использование дополнительных подходов, направленных на коррекцию жесткости артерий. В клинических рекомендациях РКО и ESC предлагается оценивать ригидность аорты с помощью определения СРПВ, при этом значение более 10 м/с рассматривается как субклинический признак поражения сосудов [36].

При детальном анализе параметров ригидности аорты выявлено, что у пациентов обеих групп на момент включения и через 24 недели каротидно-фemorальная СРПВ была ниже порогового значения — 10 м/с. Тем не менее лишь у больных, получавших аторвастатин в максимальной суточной дозе, выявлен значимый регресс СРПВ в аорте на 10%, локальной PWV на 6% при сопоставимых значениях офисного и центрального АД у пациентов обеих групп.

Установлено, что ряд показателей центральной гемодинамики (пульсовое давление, давление аугментации и индекс аугментации) могут выступать в качестве предикторов развития неблагоприятных кардиоваскулярных исходов и самостоятельных маркеров тяжести заболевания [37–39]. Следует отметить, что результаты ряда РКИ, в частности

ASCOT-CAFE [40], поставили вопрос о снижении параметров центрального аортального давления как самостоятельной цели антигипертензивной терапии.

Согласно результатам настоящего исследования, уровни центрального и периферического артериального давления у больных обеих групп на момент включения и через 24 недели терапии соответствовали норме. Однако через 6 месяцев наблюдения выявлен значимый прирост величины САДао в обеих группах (группа С — на 8,1 мм рт. ст., группа О — на 5,4 мм рт. ст.). Полученные данные можно объяснить тем, что больные включались в исследование в остром периоде ИМпСТ, при режиме резко ограниченной двигательной активности. Известно, что уровень САДао зависит не только от состояния артериального русла и аорты, но также от систолической функции левого желудочка, наличия и степени его ремоделирования. Вполне закономерными являются меньшие значения ударного объема, величины сердечного выброса, которые оказывают влияние на пиковое систолическое давление в аорте. Данные особенности гемодинамики, очевидно, обуславливают более низкие исходные значения САДао.

Исследование ASCOT (CAFE-LLA) поставило под сомнение гипотезу, согласно которой статины могут оказывать влияние на параметры центральной гемодинамики. У 891 пациента с артериальной гипертензией не выявлено различий между аторвастатином в дозе 10 мг/сут и плацебо по их воздействию на параметры центрального аортального давления, из чего было сделано заключение, что снижение частоты развития кардиоваскулярных событий на фоне приема статинов, вероятнее всего, является прямым следствием снижения уровня липидов и плеiotропного влияния [40]. Терапия статинами, предпринятая в настоящем исследовании, не дала результатов, позволяющих усомниться в справедливости этого заключения.

### Заключение

Воспаление и оксидативный стресс в артериях — важные причины атерогенеза и патогенеза сосудистых осложнений атеросклероза, вызывающие нарушение функции эндотелия, что впоследствии является пусковым механизмом формирования атеросклеротической бляшки. Многогранные плеiotропные эффекты статинов, включающие сложный комплекс взаимосвязей, обусловлены, в том числе, их выраженной противовоспалительной активностью, способностью уменьшать явления оксидативного стресса, увеличивать синтез NO, уменьшая эндотелиальную дисфункцию. Современные

методики определения сосудистой ригидности позволяют рассчитывать индексы, свидетельствующие о степени выраженности структурных изменений артериальной стенки. С помощью РЧ-анализа УЗ-сигнала (эхотрекинга) нами проанализированы параметры жесткости  $\alpha$  и  $\beta$ , коэффициенты податливости и растяжимости, которые также отражают ригидность сосудистой стенки независимо от уровня артериального давления в артерии. При сравнении двух схем терапии аторвастатином выявлено более выраженное благоприятное влияние интенсивной терапии на жесткость сонных артерий.

### Финансирование / Finance

Работа выполнена при финансовой помощи проектной части государственного задания в сфере научной деятельности Министерства образования и науки Российской Федерации «Новые технологии системного использования двухмерного отслеживания пятен у больных острым инфарктом миокарда на основе математического моделирования», договор № 574 от 12.01.2017. / The study was supported by the State Task of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation “Novel technologies of the system of two-dimensional observation of the spots in acute myocardial infarction based on the mathematical modeling”, agreement № 574 dated 12.01.2017.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Roger V, Go A, Lloyd-Jones D, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(22):e1002.
2. Grundy S, Kleeman J, Merz C, Brewer H, Clark L, Hunninghake D et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227–239.
3. Здравоохранение в России. Статистический сборник. Москва: Росстат, 2013. [Healthcare in Russia. Statistical Yearbook. Moscow: Rosstat; 2013. Russian In Russian].
4. Fox K, Dabbous O, Goldberg R, Pieper K, Eagle K, Van de Werf F et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091–99.
5. Марцевич С. Ю., Гинзбург М. Л., Кутищенко Н. П., Девев А. Д., Фокина А. В., Даниэльс Е. В. Люберецкое исследование по изучению смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Первые результаты исследования «ЛИС». *Клиницист*. 2011;1:24–27. [Martsevich SYu, Ginzburg ML, Kutishenko NP, Deyev AD, Fokina AV, Daniel's YeV. Lyuberets study on mortality in acute myocardial infarction. First results of the LIS study. *Klinitsist = The Physician*. 2011;1:24–27. In Russian].

6. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569–2619.
7. Аронов Д. М., Бубнова М. Г. Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин). *Кардиосоматика*. 2012;3:3–5. [Aronov DM, Bubnova MG. Pleiotropic effects of statins at the present stage of their study (focus on atorvastatin). *CardioSomatika*. 2012;3:3–5. In Russian].
8. Kearney P, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a metaanalysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117–125. doi:10.1016/S0140-6736(08)60104-X
9. Karatzis E. The role of inflammatory agents in endothelial function and their contribution to atherosclerosis. *Hellenic J Cardiol*. 2005;46(3):232–39.
10. Morrissey RP, Diamond GA, Kaul S. Statins in acute coronary syndromes: do the guideline recommendations match the evidence? *J Am Coll of Cardiol*. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/07351097/54/152009>;54(15):1425–1433.
11. Vale N, Nordmann A, Schwartz G, de Lemos J, Colivicchi F, den Hartog F et al. Statins for acute coronary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;9: CD006870. doi:10.1002/14651858.CD006870.pub3
12. Laurent S. Aortic, carotid and femoral stiffness: how do they relate? Towards reference values. *J Hypertens*. 2008;26(7):1305–1306. doi:10.1097/HJH.0b013e328306a73d
13. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D. On behalf of the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588–2605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254
14. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension*. 2001;38(4):932–937.
15. Nissen S, for the REVERSAL Investigators. Comparison of intensive versus moderate lipid lowering on the progression of coronary atherosclerosis measured by intravascular ultrasound: a randomized controlled trial (abstract). *J Am Med Assoc*. 2004;291(9):1071–80.
16. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction *J Am Coll Cardiology*. 2013;61(4):78–140.
17. Athyros V, Moses E, Papageorgiou A, Symeonidis A, Pehlivanidis N, Bouloukos V et al. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the greek atorvastatin and coronary-heart-disease evaluation (GREACE) study. *AJKD*. 2004;43(4):589–599.
18. Затеишчикова А. А., Сидоренко Б. А. Аторвастатин во вторичной профилактике для больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2011;51(12):63–68. [Zateyshchikova AA, Sidorenko BA. Atorvastatin in secondary prevention for patients with ischemic heart disease. *Kardiologiia*. 2011;51(12):63–68. In Russian].
19. Schoenhagen P, Tuzcu ME, Apperson-Hansen C, Wang C, Wolski K, Lin S et al. Determinants of arterial wall remodeling during lipid-lowering therapy. Serial intravascular ultrasound observations from the reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering therapy (REVERSAL) trial. *Circulation*. 2006;113(24):2826–2834.
20. Goldberg R, Mellies M, Sacks F, Moyé L, Howard B, Howard W et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucoseintolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. Subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation*. 1998;98(23):2513–9.
21. Touboul P, Hennerici M, Meairs S, Adams H, Amarencu P, Bornstein N et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(1):75–80.
22. McKenney J, Jones P, Adamczyk M, Cain V, Bryzinski B, Blasetto J et al. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. STELLAR Study Group. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(8):565–581. doi:10.1185/030079903125002405
23. Schaefer E, McNamara J, Tayler T, Daly J, Gleason J, Seman L et al. Comparisons of effects of statins (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, and simvastatin) on fasting and postprandial lipoproteins in patients with coronary heart disease versus control subjects. *Am J Cardiol*. 2004;93(1):31–39.
24. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, Shimada K, Kurata T, Sato H et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation*. 2004;110(9):1061–1068.
25. Smilde T, Wissen S, Wollersheim H, Trip M, Kastelein J, Stalenhoef A. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2001;357(9256):577–581.
26. Taylor A, Kent S, Flaherty P, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima-medial thickness. *Circulation*. 2002;106(16):2055–2060.
27. Nissen S, Nicholls S, Sipahi I, Libby P, Raichlen J, Ballantyne C et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *J Am Med Assoc*. 2006;295(13):1556–1565.
28. Nissen S. For the REVERSAL Investigators. Comparison of intensive versus moderate lipid lowering on the progression of coronary atherosclerosis measured by intravascular ultrasound: a randomized controlled trial (abstract). *Circulation*. 2003;108(21):2723. (Late-Breaking Clinical Trials Abstracts).
29. Олейников В. Э., Салямова Л. И., Бурко Н. В., Хромова А. А., Кривоногов Л. Ю., Мельникова Е. А. Исследование магистральных артерий на основе анализа радиочастотной составляющей ультразвукового сигнала. *Медицинская техника*. 2016;5:48–51. [Oleynikov VE, Salyamova LI, Burko NV, Khromova AA, Krivonogov LYu, Mel'nikova YeA. Study of the main arteries based on the analysis of the radio frequency component of the ultrasonic signal. *Meditsinskaya Tekhnika = Medical equipment*. 2016;5:48–51. In Russian].
30. Lerman A, Zeiher A. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005;111(3):363–368.
31. Strey A, Janning A, Barth H, Gerke V. Endothelial Rho signaling is required for monocyte transendothelial migration. *FEBS Lett*. 2002;517(1–3):261–266.
32. Vaughan C, Gotto A, Basson C. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):1–10.
33. Марков Х. М. Оксид азота и атеросклероз. Фармакотерапия атеросклероза и оксид азота. *Кардиология*. 2011;3(51):86–91. [Markov KM. Nitric oxide and atherosclerosis. *Pharmacotherapy of atherosclerosis and nitric oxide*. *Kardiologiia*. 2011;3(51):86–91. In Russian].
34. Charalambos V, Aznaouridis K, Stefanidis K. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial

stiffness. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318–1327.

35. Tomiyama H, Koj Y, Yambe M, Shiina K, Motobe K, Yamada J et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Circ J*. 2005;69(7):815–822.

36. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Под ред. Р.Г. Оганова. 2011;6: прил. 2. [National guidelines for cardiovascular prevention. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. Ed. by R. G. Oganov. 2011;6: Suppl. 2. In Russian]

37. Nishijima T, Nakayama Y, Tsumura K, Yamashita N, Yoshimaru K, Ueda H et al. Pulsatility of ascending aortic blood pressure waveform is associated with an increased risk of coronary heart disease. *Am J Hypertens*. 2001;14(5Pt1):469–473.

38. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin A, Marchais S, Guyonvarc'h P et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002;39(3):735–738.

39. Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schäfers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002;20(12):2407–2414.

40. Sever P, Dahlof B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. For the ASCOT Investigations. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149–1158.

#### Информация об авторах

Олейников Валентин Эливич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии Медицинского института ФГБОУ ВО ПГУ Минобрнауки России;

Мельникова Евгения Александровна — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры терапии Медицинского института ФГБОУ ВО ПГУ Минобрнауки России;

Хромова Ангелина Анатольевна — ассистент кафедры терапии Медицинского института ФГБОУ ВО ПГУ Минобрнауки России;

Салямова Людмила Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии Медицинского института ФГБОУ ВО ПГУ Минобрнауки России;

Квасова Ольга Геннадиевна — старший преподаватель кафедры терапии Медицинского института ФГБОУ ВО ПГУ Минобрнауки России.

#### Author information

Valentin E. Oleynikov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Therapy, Penza State University;

Evgenia A. Melnikova, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Therapy, Penza State University;

Angelina A. Khromova, MD, Postgraduate Student, Department of Therapy, Penza State University;

Lyudmila I. Salyamova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Penza State University;

Olga G. Kvasova, MD, Senior Lecturer, Department of Therapy, Penza State University.