

9. McCarty M.F. // *Medical Hypotheses*. — 1999. — V. 52, № 2. — С. 89–93.

10. *Metformin. The Gold Standard: A Scientific Handbook* / Ed. Bailey C.J., Campbell I.W., Chan J.C.N., Davidson J.A., Howlett H.C.S., Ritz P. — Trento: John Wiley & Sons, 2007. — 288 p.

11. Nieves D.J., Cnop M., Retziuff B. et al. // *Diabetes*. — 2003. — V. 52, № 1. — P. 172–179.

12. Ohnishi H., Saitoh S., Ura N. et al. // *Diabetes Obes. Metabol.* — 2002. — V. 4, № 6. — С. 388–393.

13. Stolar M.W. // *Am.J.Health Syst. Pharm.* — 2002. — V. 59, Suppl. 9. — P. 3–8.

14. Wiernsperger N.F., Bailey C.J. // *Drugs*. — 1999. — V. 58, Suppl. 1. — P. 31–39.

15. Zimmet P., Collier G. // *Drugs*. — 1999. — V. 58, Suppl. 1. — P. 21–28.

Первичная и вторичная профилактика осложнений атеросклероза магистральных артерий головы

О.В. Кунина

ФГУ «УНМЦ» УД Президента РФ

Автором был проведен по архивным данным поликлиники ретроспективный анализ историй болезни пациентов (n=33) с ишемической болезнью сердца, стенокардией II-III, получающих статины (симвастатин 10 мг/сут) в малых терапевтических дозах в течение 4-х лет. При анализе данных неврологического обследования было выявлено, что у большинства имелась легкая общемозговая симптоматика в виде головных болей (39,4%), головокружения несистемного характера (30,3%), эмоциональная лабильность у 42,4% пациентов; выявлялись когнитивные нарушения: ухудшение памяти беспокоило 78,8% пациентов; снижение работоспособности в 100% случаев.

Ключевые слова: ишемические нарушения мозгового кровообращения, хроническая прогрессирующая цереброваскулярная патология.

The author has made a retrospective analysis of 33 archived case-histories of patients with ischemic heart disease, angina pectoris of II–III class who took statins (Simvastatin 10 mg/day) in little therapeutic doses for four years. Findings of neurological examination have shown that the majority of patients had general cerebral symptomatology like headaches (39,4%), dizziness of nonsystemic character (30,3%), emotional lability (42,4%) as well as cognitive disorders, worse memory (78,8%); decreased workability in 100% of cases.

Key words: ischemic disorders in cerebral circulation, chronic progressing cerebrovascular pathology.

В структуре смертности населения инсульт головного мозга занимает третье место, а среди лиц с атеросклеротическим поражением — второе, после ишемической болезни сердца. Атеросклероз брахиоцефальных артерий — одна из основных причин ишемического инсульта. Возрастающая частота ишемических инсультов, в четыре раза превышающая геморрагические [2], высокая частота транзиторных ишемических атак, лакунарных инфарктов мозга, увеличение распространенности повторных ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК) [6], а также хронической прогрессирующей цереброваскулярной патологии, в том числе сосудистой деменции, обуславливают интенсивное изучение вопросов патогенеза, диагностики, лечения и профилактики атеросклеротического поражения.

Достоверно доказано, что одной из ведущих причин развития ишемической болезни головного мозга является атеросклеротическое поражение экстракраниальных отделов внутренней сонной артерии (ВСА), занимающее первое место среди окклюзирующих поражений магистральных артерий головного мозга. По данным различных авторов, его частота колеблется от 26% до 46% [8, 9]. При этом стеноз ВСА встречается в 2–5 раз чаще окклюзии [2].

Проблема стенозов ВСА как одной из основных причин развития ишемических НМК возникла после внедрения в клиническую практику метода ангиографии, а затем она оказалась особенно актуальной после появившейся возможности прижизненного исследования методом

дуплексного сканирования структуры атеросклеротической бляшки, суживающей просвет ВСА. Признается, что ишемические нарушения мозгового кровообращения при стенозах ВСА в большинстве случаев являются следствием эмболий [2, 7, 8].

Бурное развитие ангиологии за последние десятилетия позволило пересмотреть казавшиеся незыблемыми, представления о необратимости и прогрессивности атеросклеротического поражения артерий. Оказалось, что некоторые лекарственные препараты не только стабилизируют рост атеросклеротической бляшки, но и способствуют ее регрессу [4, 6].

В последние годы получены убедительные доказательства того, что гиполипидемическая терапия существенно снижает риск развития таких осложнений атеросклероза, как ишемический инсульт, инфаркт миокарда и коронарная смерть. Это стало возможным благодаря разработке и внедрению в практику нового класса гиполипидемических препаратов — ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы, называемых статинами [5, 9]. На сегодняшний день в крупных многоцентровых исследованиях с твердыми конечными точками (фатальный и нефатальный инсульт, инфаркт миокарда, коронарная смерть), включавшими в общей сложности более 50 тыс. человек, однозначно продемонстрированы эффективность, безопасность и хорошая переносимость длительного применения этих препаратов с целью лечения и профилактики атеросклероза [1, 3].

Изучение липидного обмена пациента, наряду с клинико-инструментальным обследованием, кажется многообещающим в решении проблемы эффективной превентивной терапии возможных последствий церебрального атеросклероза.

В нашей стране статины назначают преимущественно кардиологи, терапевты и врачи общей практики, однако в настоящее время появились все основания к более активному назначению этих лекарственных средств неврологами с целью профилактики ишемического инсульта.

В связи с вышеизложенным, мы в нашей работе попытались изучить возможное влияние статинов и их генериков на атероматозный процесс в экстракраниальном отделе брахиоцефальных артерий, на развитие нарушений мозгового кровообращения и состояние когнитивной функции головного мозга.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач нами был проведен по архивным данным поликлиники ретроспективный анализ историй болезни пациентов и сформирована 1-я основная (ретроспективная) группа пациентов (n=33) с ИБС, стенокардией II–III ФК, получающих статины (симвастатин 10 мг/сут) в малых терапевтических дозах в течение 4-х лет для вторичной профилактики ИБС. У этих пациентов мы ретроспективно оценивали течение атеросклероза МАГ.

Наряду с этим, нами обследовались в амбулаторных условиях пациенты с малосимптомным течением каротидного атеросклероза, которым наряду со стандартными неинвазивными методами обследования сердечно-сосудистой системы производилось исследование липидного спектра и выполнялось дуплексное сканирование МАГ, по данным которых выделена 2-я основная группа лиц (46 пациентов), в возрасте 55–75 лет, с уровнем стеноза МАГ 30% и более. С целью первичной профилактики инсульта в этой группе назначалась длительная, в течение 2-х лет, терапия статинами – аторвастатин 10 мг/сут. (липримар).

Также нами по архивным данным поликлиники сформирована контрольная (ретроспективная) группа (n=74), сопоставимая по возрасту и полу с основными группами. Это пациенты, имеющие в анамнезе ИБС, атеросклероз магистральных артерий головы, которым рекомендовалась антиатерогенная диета и статины не назначались. У пациентов оценивалось течение атеросклероза МАГ на протяжении 4-х лет.

В работе представлены пациенты с распространенными формами атеросклеротического поражения артериальной системы, включая брахиоцефальные артерии, артерии нижних конечностей, коронарные артерии.

Результаты исследования и их обсуждение

У пациентов 1-й основной (ретроспективной) группы при анализе данных неврологического обследования было выявлено, что у большинства имелась легкая общемозговая симптоматика в виде головных болей (39,4%), головокружения несистемного характера (30,3%), эмоциональная лабильность у 42,4% пациентов; выявлялись когнитивные нарушения: ухудшение памяти беспокоило 78,8% пациентов; снижение работоспособности в 100% случаев.

В анамнезе: 4 пациента (12,12%) перенесли ишемический инсульт. Во время НМК пирамидная недостаточность в виде негрубых гемипарезов (до 3–4 баллов) были у 4 (12,12%) пациентов, нарушение речи (афазия) у 2-х пациентов.

Терапия симгалом проводилась в дозе 10 мг в сутки однократно вечером в течение 4 лет. В целом при ретроспективном анализе историй болезни на момент 4-летнего наблюдения состояние пациентов оставалось стабильным. Мы отметили, что прием симвастатина не оказал влияние на динамику клинических проявлений у больных с каротидным атеросклерозом. За время наблюдения ни у одного из пациентов данной группы не возникло новых эпизодов преходящего неврологического дефицита.

У большинства пациентов 2-ой основной проспективной группы (n=46) с малосимптомным течением каротидного атеросклероза неврологическая симптоматика (n=31; 67,4%) была представлена клиникой дисциркуляторной энцефалопатии 1–2 стадии, а у остальных выявлено бессимптомное течение (n=15; 32,6%). У пациентов преобладали астенические расстройства (67,4%), снижение памяти (69,6%), метеолабильность у 100% обследованных.

Когнитивные нарушения характеризовались снижением памяти с преобладанием снижения кратковременной памяти. Отмечалось также нарушение мыслительных процессов, которое сопровождалось затруднением при формулировании мыслей, переключение с одного задания на другие задания у 54,3% обследованных – составили пациенты с когнитивным дефицитом легкой степени выраженности. А у 45,7% обследованных не было выявлено нарушений когнитивных функций.

Через 2 года наблюдения на фоне приема липримара 28 пациентов (60,8%) отметили улучшение эмоционального состояния – уменьшилось чувство усталости, повысились работоспособность и настроение, 39,1% обследованных отрицали какие-либо изменения своего состояния. При этом осложнений или побочных явлений при проведении терапии липримаром не наблюдалось ни у одного из обследуемых.

При повторной оценке когнитивных нарушений через 2 года наблюдения на фоне приема липримара в терапевтической дозе 10мг/сут количество пациентов с легкими когнитивными нарушениями уменьшилось на 4,35% от исходного периода и составило 50%. Отсутствуют больные с тяжелой степенью когнитивного дефекта. В целом, длительное применение аторвастатина не оказало какого-либо влияния на когнитивные функции головного мозга, но стоит отметить, что у 2 пациентов была отмечена некоторая положительная динамика: лучше включались в выполнение заданий, более четко отвечали на вопросы, увеличилось время активной, целенаправленной деятельности, лучше формулировали фразы.

Таким образом, установлено, что присоединение к гипополипидемической диете липримара (в проспективной группе) и симгала (в ретроспективной группе) у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий в равной степени не оказывают влияние на общемозговую симптоматику. За время наблюдения ни у одного из пациентов обеих групп не возникло эпизодов преходящего неврологического дефицита.

В контрольной группе из субъективных ощущений обращали на себя внимание головная боль (52,7%), го-

ловокружение (58,1%); на периодический шум в ушах, голове жаловались 27% пациентов, на значительное снижение работоспособности, повышенную утомляемость, снижение памяти (в основном на текущие события), неспособность сосредоточиться 85,1% пациентов.

У пациентов контрольной группы на фоне гипохолестериновой диеты (и без использования статинов) за 4 года наблюдения произошло 11 случаев транзиторных ишемических атак, и 1 пациент был госпитализирован с диагнозом инфаркт мозга. У всех 12 пациентов (16,22%) ТИА и инфаркт мозга были отмечены в бассейне одной из средних мозговых артерий.

Изучение локализации и степени атеросклеротического поражения МАГ проводилось при помощи ультразвукового дуплексного сканирования с цветовым картированием кровотока и импульсной доплерографией.

Всего в ретроспективной и проспективной группах выявлено 208 атеросклеротических бляшек. Согласно нашим данным, процентные соотношения по локализации АСБ были практически одинаковы в обеих группах. В ретроспективной и проспективной группах было следующее соотношение: в бифуркационной области АСБ локализовались – в 41,9% и в 38,65% случаев соответственно, в устье ВСА – в 31,4% и 35,29% соответственно, в предбифуркационной области – в 9,24% и 9,3% наблюдений соответственно, а в проксимальном отделе ВСА в 15,13% и 17,4% случаев соответственно. Наши данные сходны с рядом работ некоторых авторов, по данным которых наиболее часто атеросклеротические бляшки располагались в местах гемодинамического напряжения и травмы эндотелия, т.е. в бифуркации ОСА и устье ВСА.

Стенозирующий процесс в ОСА и ВСА в ретроспективной и проспективной группах был представлен стенозами различной степени выраженности, но в основном процентное соотношение в этих группах было одинаковым. Так, «малые» стенозы 30–49% были выявлены в 84,7% случаев в ретроспективной группе и в 82,26% случаев в проспективной группе; «умеренные» стенозы 50–69% – в 7% случаев и в 11,3% случаев соответственно, гемодинамически значимые стенозы 70–99% – в 7% и в 4,84% наблюдений соответственно, окклюзия ВСА в 1,4% и в 1,61% случаев соответственно.

Атеросклеротическая бляшка была расценена как нестабильная у пациентов ретроспективной и проспективной групп: в структуре АСБ гиподенсивные участки выявлялись в 51,6% и в 48,74% случаев соответственно.

Группа контроля была идентична 1-й основной (ретроспективной) и 2-й основной (проспективной) группам по демографическим показателям, нозологическим формам, данным дуплексного сканирования МАГ.

Исходно пациенты ретроспективной, проспективной и контрольной групп достоверно по толщине КИМ на пораженной стороне не отличались, и данные величины составили 1.24 ± 0.04 , 1.24 ± 0.19 и 1.23 ± 0.14 соответственно ($p=0,5$).

По величине суммарного стеноза в данных группах была некоторая разница в исходных показателях. Процент величины стеноза в ретроспективной и проспективной группах практически не отличался и составил $40,37 \pm 18,41\%$ и $41,5 \pm 14,69\%$ соответственно ($p=0,1$). А процент суммарного стеноза магистральных артерий головы в контрольной группе был исходно значительно выше и составил $47,5 \pm 11,21\%$.

При повторном ДС через 2 года выявились четкие различия между исходными величинами и величинами, достигнутыми в результате терапии. Так, на фоне приема 10мг/сут липримара у пациентов 2-й основной проспективной группы толщина КИМ на пораженной стороне уменьшилась на 2,4%, составив $1,21 \pm 0,19$ мм ($p<0,05$); в 1-й основной (ретроспективной) группе на фоне приема симгала 10мг/сут произошло недостоверное увеличение КИМ на пораженной стороне на 0,8% и составило $1,25 \pm 0,04$ мм ($p<0,3$). У пациентов контрольной (ретроспективной) группы через 2 года наблюдения эта величина достоверно увеличилась на 2,4% и составила $1,26 \pm 0,18$ мм ($p<0,05$). А при сравнении величин толщины КИМ на пораженной стороне в 1-й основной (ретроспективной) и контрольной группах через 4 года наблюдения было отмечено, что данная величина больше увеличилась в группе контроля, нежели в 1-й основной (ретроспективной) группе, и составила $1,28 \pm 0,18$ мм и $1,26 \pm 0,03$ мм соответственно, увеличившись тем самым на 4,1% и 1,6% соответственно, что свидетельствует о прогрессировании атеросклеротического поражения сонных артерий у пациентов, не получающих липидснижающей терапии, и в меньшей степени на фоне приема генериков статинов (симгала).

Таким образом, стабилизация атеросклеротического процесса на фоне применения липримара (10мг/сут) оказалась достоверно ($p<0,05$) более выраженной во 2-й основной (проспективной) группе пациентов, нежели чем в 1-й основной (ретроспективной) группе на фоне приема симгала (10мг/сут).

Анализируя данные ретроспективной и проспективной групп, мы отметили, что на фоне приема статинов отмечалась стабилизация атеросклеротических бляшек. Увеличилось количество гетерогенных с преобладанием гиперэхогенного компонента и гомогенных плотных АСБ. Процентное соотношение данных было больше в проспективной группе на фоне лечения липримаром 10мг/сут, нежели чем в ретроспективной группе на фоне приема симгала 10мг/сут. Также выявлено в обеих группах, что на фоне приема статинов уменьшился процент АСБ склонных к эмболизации (1 и 2 типа), и это снижение в проспективной группе составило на 9,57% и на 21,77% соответственно, а в ретроспективной группе, на 4,2% и 7,4% соответственно.

За время 2-летнего наблюдения в проспективной группе на фоне приема липримара величина стеноза сонной артерии изменилась недостоверно ($p=0,6$), увеличившись на $0,1 \pm 0,02\%$ и составив $41.6 \pm 14,69\%$ против $41.5 \pm 14,69\%$ исходно, тогда как в ретроспективной группе этот показатель увеличился также недостоверно ($p=0,2$), увеличившись на $1,13 \pm 2,3\%$. В контрольной группе величина стеноза сонной артерии также достоверно не изменилась ($p=0,2$), хотя и наблюдалась тенденция к его увеличению – на $2,53 \pm 0,68\%$. Сопоставляя данные 4-летнего наблюдения в группе контроля с данными 1-й основной (ретроспективной) группы, отметили, что величина стеноза в контрольной группе достоверно увеличилась ($p<0,05$) на $6,15 \pm 0,7\%$, составив $53,65 \pm 10,65\%$, а в ретроспективной группе составила $43,72 \pm 19,23\%$, увеличившись тем самым на $3,35 \pm 4,2\%$ ($p<0,05$).

Также проанализировано влияние липримара, симгала и гипохолестериновой диеты на липиды сыворотки крови. За период 2-летнего наблюдения в группах выявлены следующие изменения: во 2-й основной (про-

спективной) группе на фоне применения липримара отмечалось достоверное снижение уровня ОХС на 39,5% от исходного, он составил 3,97 ммоль/л ($p < 0,01$); в 1-й основной (ретроспективной) группе отмечено снижение на 21,4%, и уровень ОХС составил 5,1 ммоль/л ($p < 0,05$), а у пациентов контрольной группы на фоне гиполипидемической диеты положительная динамика данного показателя была менее выражена – 10,2% ($p < 0,05$), и уровень ОХС через 2 года наблюдения составил 6,14 ммоль/л. За период 4-летнего наблюдения в 1-й основной (ретроспективной) группе выявлено снижение ОХС на 24,5%, и уровень составил $4,9 \pm 0,5$ ммоль/л ($p < 0,05$), а в контрольной на 11,5% и составил $6,0 \pm 1,1$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Как и ожидалось, терапия липримаром и симгалом привела также и к значительному снижению уровня ТГ. За период 2-летнего наблюдения в 1-й основной (ретроспективной) группе динамика уменьшения данного показателя составила 26% ($p < 0,05$), во 2-й основной (проспективной) группе – 34% ($p < 0,02$). В контрольной группе исследуемый показатель изменился незначительно, на – 6,4% ($1,9 \pm 0,76$ ммоль/л против $2,03 \pm 1,20$ ммоль/л исходно; $p = 0,5$). За период 4-летнего наблюдения у пациентов 1-й основной (ретроспективной) группы отмечено снижение уровня ТГ на 26,1% ($p < 0,05$), что соответствует периоду 2-летнего наблюдения. В контрольной группе за период 4-летнего наблюдения отмечено недостоверное снижение уровня ТГ на 1,48%, и он составил $2,0 \pm 0,61$ ммоль/л против $2,03 \pm 1,50$ ммоль/л исходно.

Что касается содержания ЛПВП, то достоверное его увеличение через 2 года лечения наблюдалось лишь во 2-й основной (проспективной) группе на фоне приема липримара, и этот показатель составил $1,18 \pm 0,32$ ммоль/л, увеличившись на 31% ($p < 0,05$). А в 1-й основной (ретроспективной) группе за период 2-летнего наблюдения, напротив, наблюдалось недостоверное увеличение уровня ЛПВП – на 17,8% ($p = 0,2$), и этот показатель составил $1,06 \pm 0,15$ ммоль/л. В группе контроля этот параметр недостоверно увеличился на 12,5% и составил $0,9 \pm 0,22$ ммоль/л, ($p < 0,3$). За 4-летний период наблюдения в ретроспективной группе отмечалось также недостоверное увеличение ЛПВП на 22,2% от исходного, что несколько выше по сравнению с 2-летним периодом наблюдения. В контрольной группе было выявлено незначительное увеличение данного параметра на 10% от исходного, и составил $0,88 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,3$).

В целом по результатам нашего исследования, помимо непосредственного гиполипидемического действия липримара, выявлены антиатеросклеротические эффекты препарата, проявляющиеся в стабилизации атеросклеротической бляшки, уменьшении толщины КИМ, а также в улучшении гемодинамических показателей как на пораженной, так и на интактной стороне. Кроме того, показано статистически достоверное снижение частоты возникновения ишемических событий.

Симгал, по данным нашего исследования, в дозе 10 мг/сут обладает гиполипидемической активностью, что приводит к достоверному снижению уровней ОХС, ХС ЛПНП, триглицеридов. А по отношению к антиатеросклеротическому действию препарата данная дозировка неэффективна в отношении стабилизации атеросклеротического процесса в сонных артериях, зафиксировано замедление прогрессирования атеросклеротического процесса в сравнении с группой контроля.

У пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий прием аторвастатина и симвастатина в равной степени не оказал влияние на общемозговую симптоматику.

В настоящее время можно считать доказанным, что стабилизация атеросклеротического процесса напрямую зависит от выраженности гиполипидемического эффекта статинов, поэтому актуальность достижения целевых уровней липидов крови только возрастает.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний имеет большое значение. Следует обратить внимание на контроль уровня ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и АД с помощью лекарственных препаратов и изменения образа жизни. Обязательны полный отказ от курения, применение дезагрегантной терапии, назначение соответствующей диеты и аэробные физические упражнения. Контроль над соблюдением пациентом данных специалистом рекомендаций имеет большое значение для эффективности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Воздействие на факторы риска прогрессирования атеросклероза – многообещающая, но и наиболее трудная область лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. При этом результат может быть достигнут только совместными усилиями врача и пациента.

Литература

1. Аронов Д.М. Новые подходы к применению статинов в лечении атеросклероза. // *Лечащий врач*. – 2003, № 6. – С. 5.
2. Вережагин Н.В., Джибладзе Д.Н., Гулевская Т.С., Миловидов Ю.К. Каротидная эндартерэктомия в профилактике ишемического инсульта у больных с атеросклеротическими стенозами сонных артерий. // *Ж. неврологии и психиатрии им. Корсакова*. – 1994, № 2. – С. 103–108.
3. Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н. Роль гиполипидемической терапии в предупреждении мозгового инсульта. *Ж. Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов*. – М., том 2, № 3, 2007, С. 17–20.
4. Парфенов В.А. Статины в профилактике ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний *Неврологический журнал*, № 6, 2006. – С. 30–36.
5. Сергиенко И.В. Влияние терапии статинами на динамику уровней сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибратов у больных ИБС – 2007 (*Кардиология* 2007. – Т. 47, № 8. – С. 4–7.
6. Шмырев В.И., Крыжановский С.М. Профилактика повторного ишемического инсульта. // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 2006, № 1. – С. 32–33.
7. Badimon J., Badimon L. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbits. // *J. Clin. Invest.* – 1990. – Vol. 85. – P. 816 – 819.
8. Barnett H.J.M., Mohr J.P., Stein B.M., Yatsu F.M., editors. *Stroke Pathophysiology, diagnosis, and management 2nd ed.* New York. Churchill Livingstone, 1992.
9. Ebrahim S., Sung J., Song Y.M. et al. Serum cholesterol, haemorrhagic and ischemic stroke: the Korean National Health Service prospective cohort study // *Cerebrovasc. Dis.* – 2005. – Vol. 19. Suppl. 2. – P. 1–6.
10. La Rosa J., Grundy S., Waters D., for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. // *N. Engl. J. Med.* – 2005, № 352. – P. 1425–1434.
11. Oregon Evidence-based Practice Center: Drug Class Review on HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins). Final Report. // *Stroke*. – Jul. 2003. – P. 11.