

Регресия на коронарната атеросклероза със симвастатин

Д-р Борислав Георгиев, д-р Иван Иванов
Национална кардиологична болница

Прогресията на коронарната атеросклероза може да причини ангина, остър коронарен синдром или коронарна смърт. Проучвания за превенция със статини са доказали, че понижението на честотата на сърдечните събития е по-голямо от очакваното при ангиографски проучвания, анализиращи степента на прогресия/регресия на атеросклерозата. В тези проучвания липидопонижаващата терапия е довела до забавяне на ангиографски оценената прогресия на плаките, като увеличаване на диаметъра на лумена на кръвоносните съдове е установено само при малка група болни.

Първоначално за оценка на еволюцията на атеросклерозата е използвана коронарната ангиография, при която се оценява лумена на кръвоносния съд, а не съдовата стена. Въвеждането на вътресъдовия ултразвук (IVUS) доказва, че атеросклерозата на коронарните артерии често е дифузен процес и може да ангажира гълзи участъци от коронарните артерии. Изследването с IVUS позволява да се изобрази и измери външната еластична мембрана, дебелината и обема на плаката плюс медията и лумена на съда.

Проведено е проучване, целящо да оцени ефекта на симвастатин (Zocor) върху коронарната атеросклероза, като са анализирани промените върху външната еластична мембрана, плаката плюс медията и лумена на съда.

	Изходно ниво	3 месец	15 месец	P
Общ холестерол, mmol/L	6.2±0.88	6.2±0.86	4.2±0.76*	<0.001
LDL-холестерол, mmol/L	4.1±0.79	4.0±0.68	2.2±0.57*	<0.001
HDL-холестерол, mmol/L	1.3±0.25	1.4±0.34#	1.4±0.35	<0.001
Триглицериди, mmol/L	1.8±0.87	1.8±1.0	1.2±0.75*	<0.001

* P<0.001 – 15- vs 3 месец; # P=0.017 3 vs изходно ниво

Табл. 1. Промяна в липидния статус

В проучването са включени 44 мъже с ИБС, хиперхолестеролия и ангиографски данни за коронарна стеноза <50% от лумена на съда, при които не е осъществявана реваскуларизация. В проучването са включени пациенти с общ холестерол >5.0 mmol/L и LDL-холестерол ≥3.5 mmol/L. Периодично са провеждани коронарографски изследвания и изследване с IVUS. Първоначално при пациентите е провеждана 3-месечна диета, назначена от диетолог. При установяване на общ холестерол >5.0 mmol/L и LDL-холестерол ≥3.0 mmol/L е провеждано повторно инвазивно изследване и е започната терапия със симвастатин, 40 мг дневно. Анализираниите коронарни лезии са оценени инвазивно след 12 месеца.

След периода на диетичен контрол и след лечението със симвастатин не е установена значима разлика по отношение на индекса на телесната маса. След периода на диетичен режим не се установява понижаване на липидните параметри под 5 mmol/L за общия холестерол и всички болни са включени на лечение със симвастатин, 40 мг дневно. След третия месец при 2 болни не е достигнато ниво на LDL-холестерол под 3.0 mmol/L и дозата на медикамента е увеличена на 80 мг/ден. В табл. 1 е представена динамиката на липидните параметри по време на проучването. След 3-месечно диетично лечение не се установява значимо понижаване на липидните параметри, но се установява повишаване на HDL-холестерола с 5.5%. След 12-месечно лечение нивото на общия холестерол намалява с 31%, на LDL-холестерола – с 42.6% и на триглицеридите – с 22.5%. При 80% от болните се регистрира понижаване на LDL-холестерола <2.6 mmol/L.

При анализ на ангиографиите не се установяват разлики в диаметъра на съда в областта на лезията, минималния луменен диаметър и средния диаметър в анализираниите сегменти.

При 40 от болните са проведени 3 изследвания с IVUS. Не се установяват разлики в обема на

плаката плюс медията на 3 месец от диетично лечение, но се регистрира значимо намаление на обема на 12 месец от лечение със симвастатин ($p < 0.001$) като релативното намаляване на обема е с 6.3% ($p < 0.002$). За разлика от това не са установени промени в обема на лумена на кръвоносните съдове. Не е установен и директен ефект на симвастатин върху външната еластична мембрана на здравите съдове.

Това 15-месечно обсервационно проучване анализира ефекта на 40 мг симвастатин върху атеросклеротичната лезия при пациенти с атеросклероза, не получаващи до момента статини. В някои наблюдения се доказва, че коронарната атеросклероза се променя при различни терапевтични стратегии, но това е първо проучване, което показва, че симвастатин, 40 мг, може да забави и да доведе до редукция на обема на плаката при 12-месечно лечение. Анализите на резултатите сочат, че ремоделирането на съда при атеросклероза може да бъде обратим процес. В друго проучване Schartl и сътр. установяват увеличаване на обема на плаката след 12-месечно лечение, но в този експеримент 11% от болните са били на статинова терапия преди началото на студиума. Друг анализ установява корелация между намаляване на LDL-холестерола и годишните промени на обема на плаката плюс медията на ствола на лявата коронарна артерия, измерени с техниката IVUS.

Подобни резултати са получени и при ултразвуково изследване на каротидната артерия, където се установява намаляване на ремоделирането на каротидната артерия със статини, но този процес на намалено ремоделиране може да се потисне, ако болните са получавали преди статин, тъй като подобряването започва с началото на статинова терапия.

Corti и сътр. анализират ефектите на симвастатин върху атеросклеротичната плака чрез ядрено-магнитен резонанс. Те проучват каротидни артерии и аорта и установяват, че 12-месечно лечение със симвастатин намалява LDL-холестерола и води до значима регресия на атеросклеротичната плака. Подобно на проучването с техника IVUS, се установява намаляване на обема на плаката без промяна в лумена на съда. Максималните ефекти на симвастатин върху атеросклеротичната плака се наблюдават до 12 месец без да се установяват промени в дебелината на кръвоносните съдове в здравите зони.

Настоящото проучване потвърждава, че лечението на мъже с коронарна болест, ангио-

графски стенози $< 50\%$ и повишени нива на LDL-холестерола > 3.0 mmol/L намалява дебелината на плаката плюс медията, измерени с техника IVUS. Тази техника дава уникална възможност за изобразяване на малките атеросклеротични лезии и ремоделиране на кръвоносните съдове, което не може да се установи с конвенционалната коронарография.

Освен доказаните ползи от лечението със симвастатин, студиума показва, че без агресивна терапия на дислипидемията със статини диетолечението трябва да бъде основа, но не и единствена терапия на дислипидемията при болни с атеросклеротична болест.

Книгопис

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344:1383–1389.
2. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996; 335:1001–1009.
3. Mintz GS, Painter JA, Pichard AD, et al. Atherosclerosis in angiographically „normal“ coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1479–1485.
4. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation*. 2001;103: 3047–3050.
5. Nissen SE. Application of intravascular ultrasound to characterize coronary artery disease and assess the progression or regression of atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2001; 87:15A–20A.
6. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurements, and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1478–1492.
7. von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS, et al. Relation between progression and regression of atherosclerotic left main coronary artery disease and serum cholesterol levels as assessed with serial long-term (≥ 12 months) follow-up intravascular ultrasound. *Circulation*. 2003; 108:2757–2762.
8. Schartl M, Bocksch W, Koschyk DH, et al. Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001; 104:387–392.
9. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al. 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: 2055–2060.
10. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2001; 357:577–581.
11. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2001; 104:249–252.