

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ВПРОВАДЖЕННЯ ДЕЯКИХ ПІДХОДІВ (СТАТИНИ І МЕТАБОЛІЧНА ТЕРАПІЯ) ДО ЛІКУВАННЯ СУБКЛІНІЧНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ ЗА ДАНИМИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАНУВАННЯ ЕКСТРАКРАНІАЛЬНИХ СУДИН

**Ключові слова:** субклінічний  
атеросклероз, комплекс інтима-  
медіа, аторвастатин,  
триметазидин, Магне-В6

**Резюме.** З метою дослідження субклінічного атеросклерозу запропоновано використання сумарного усередженого показника комплексу інтима-медіа (KIM) при дуплексному екстракраніальному ультразвуковому скануванні (?KIM/6) по відношенню до нормативу (0,9 мм) в якості диференціального призначення двох груп терапії - статинів (аторвастатин, група 1) або метаболічної терапії (триметазидин та магне-В6, група 2) з визначенням ефективності лікування аторвастатином в групі 1 при вихідному переважанні ( $p < 0,02$ ) випадків збільшення ?KIM/6 понад 0,9 мм в порівнянні з групою 2 призвело через 3 місяці до зменшення кількості випадків зростання показника KIM ( $p < 0,002$ ) та зростання кількості випадків зменшення KIM в групі 1 ( $p < 0,01$ ) в 2,5 рази, що і через 1 рік переважало ( $p < 0,05$ ) для групи 1.

### Вступ

Ефективність впровадження деяких підходів (статино і метаболічна терапія) до лікування субклінічного атеросклерозу з оцінкою взаємозв'язків з клінічними, функціональними та нейрогуморальними втіленнями концепції профілактики в короткому і віддаленому прогнозі набуває актуальності з огляду на суттєві зміни, що відбуваються в кардіології наприкінці 2013 року. Так, запропоновані зміни термінології - в Європі термін "хвороба коронарних артерій (син. - ішемічна хвороба серця (ІХС)) згідно сучасних європейських рекомендацій, як більш ємний і відповідний патогенетичним механізмам розвитку патології [4] та в США - термін "атеросклеротичних серцево-судинних захворювань" (ACC3) (atherosclerotic cardiovascular disease - ASCVD)) згідно американських рекомендацій [2]. Слід визначити запропоновані зміни в дефініції клінічних форм, що можуть слугувати проявом субклінічного атеросклерозу, в тому числі безсимптомні пацієнти з ризиком ІХС, атипичний перебіг, який змінюється розвитком гострого коронарного синдрому, довготривалий доклінічний період на фоні підтвердженого коронарного атеросклерозу, а отже і вплине на лікування, оскільки в Європейських рекомендаціях 2013 року [4] визначено в якості антиангінальної/антиішемічної терапії застосування нітратів короткої дії (рівень доказів ІВ), препаратів І-ої лінії -  $\beta$ -адреноблокаторів та/чи антагоністів

кальцієвих каналів для контролю ЧСС і зменшення симптоматики захворювання (ІА) та препаратів другої лінії - нітратів тривалої дії, івабрадину, нікорандилу чи ранолазину в залежності від ЧСС, АТ та переносимості лікування (ІаВ), а у деяких випадках, як препарат другої лінії може призначатись триметазидин (ІбВ). Крім того, автори пропонують впровадження терапії, що спрямована на попередження серцево-судинних ускладнень - всім пацієнтам з діагнозом стабільної ІХС низькі дози аспірину (ІА), клопідогрел - при непереносимості аспірину (ІВ), статини (ІА) та інгібітори АПФ (чи БРА) за наявності додаткових показів (серцева недостатність, АГ, ЦД) (ІА).

### Мета дослідження

Дослідити ефективність лікування залежно об'єктивізації субклінічного атеросклерозу при дуплексному екстракраніальному ультразвуковому скануванні із застосуванням терапії статинами (аторвастатин) та метаболічної терапії (триметазидин та магне-В6).

### Матеріал і методи

Обстежені 164 пацієнти з клінічними проявами субклінічного атеросклерозу та атиповою клінікою, що потребувала диференційної діагностики поміж вегето-судинної дистонії, коронарного синдрому Х, стабільної стенокардії напруження І-ІІ функціонального класів при першому обсте-

женні розділені залежно визначення збільшення комплексу інтима-медіа (КІМ) понад 0,9 мм, що визнано в якості нормативного значення [1,3]

У групу терапії статинами (аторвастатин, група 1) увійшли 84 хворих, в групу терапії комбінованої метаболічної терапії (триметазидин та магне-В6, група 2) включено 80 пацієнтів за проведення парного обстеження з використанням дуплексного екстракраніального ультразвукового сканування загальних, зовнішніх і внутрішніх сонних артерій в динаміці лікування впродовж 3-х місяців і 1 року спостереження.

Статистична обробка отриманих результатів, що представлені у вигляді таблиць та баз даних програмного забезпечення "Microsoft Excel", з оцінкою середніх арифметичних величин (М), стандартних відхилень та похибки (m) з поданням даних у вигляді  $M \pm m$  та оцінкою статистичної відмінності між вибірками при  $p < 0,05$ .

#### Обговорення результатів дослідження

Сумарний показник КІМ при дуплексному екстракраніальному ультразвуковому скануванні

загальних, зовнішніх і внутрішніх сонних артерій справа і зліва (6 вимірювань, усередкований показник) при дослідженні середнього розрахункового КІМ демонстрував розбіжності між групою 1 і 2, які були достовірними ( $0,101 \pm 0,0029$  і  $0,083 \pm 0,0025$  мм,  $p < 0,001$ ).

Подальше спостереження впродовж 3-х місяців засвідчило суттєве і достовірне зменшення сумарного показника КІМ в групі 1 (з  $0,101 \pm 0,0029$  до  $0,084 \pm 0,0032$  мм,  $p < 0,001$ ) при відсутності достовірних змін в групі 2 (з  $0,083 \pm 0,0025$  до  $0,079 \pm 0,0043$  мм,  $p > 0,2$ ). В зіставленні динаміки комплексу КІМ через 1 рік зміни в позитивному напрямку для групи 1 зберігалися позитивними за їх зменшення і достовірними (з  $0,101 \pm 0,0029$  до  $0,087 \pm 0,0036$  мм,  $p < 0,002$ ) за відсутності достовірних змін в групі 2 при певному збільшенні КІМ (з  $0,083 \pm 0,0025$  до  $0,092 \pm 0,00583$  мм,  $p > 0,1$ ), як наведено на рис. 1.

Подальший аналіз стосувався змін середнього розрахункового КІМ (% приросту) при дуплексному екстракраніальному ультразвуковому скануванні загальних, зовнішніх і внутрішніх сонних артерій справа і зліва (6

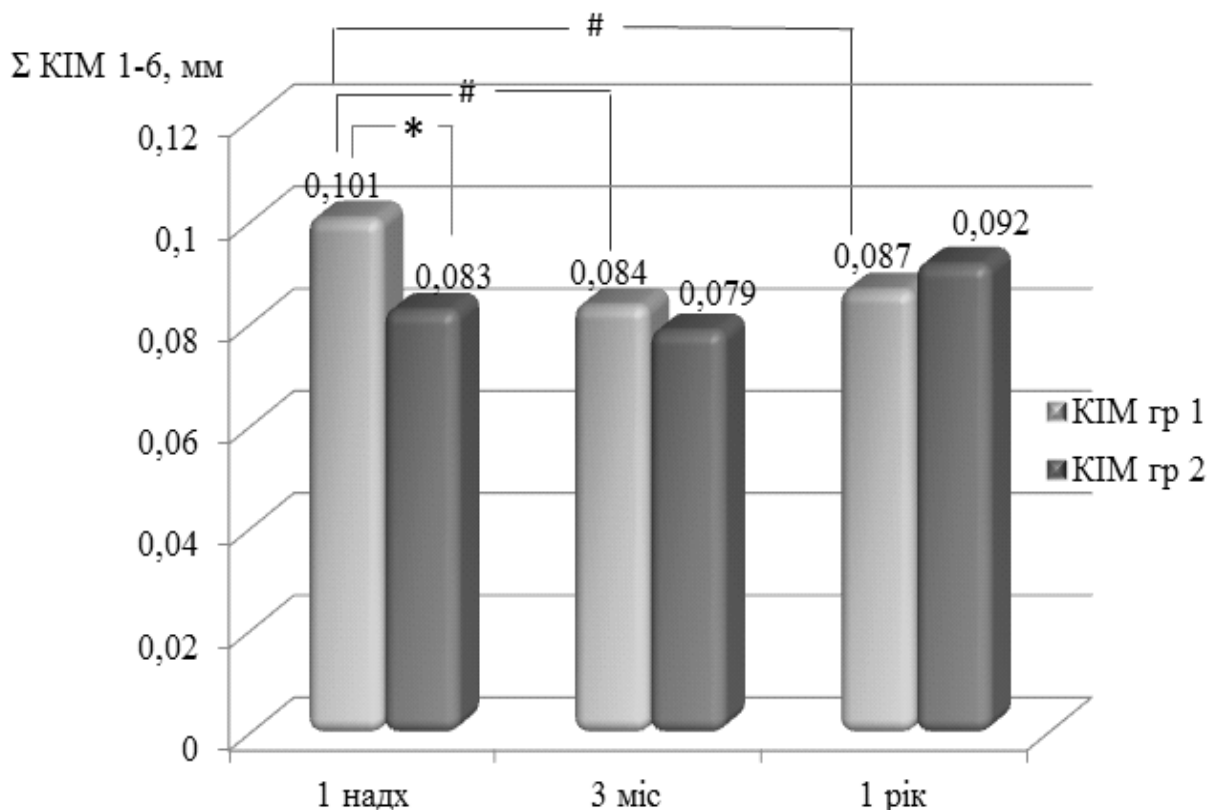


Рис. 1. Розбіжності середнього розрахункового КІМ при дуплексному екстракраніальному ультразвуковому скануванні загальних, зовнішніх і внутрішніх сонних артерій справа і зліва (6 вимірювань) в динаміці надходження, 3-х місяців і 1 року.

Примітка. \*- вірогідні зміни між групами 1 vs 2 ( $p < 0,05$ ) при надходженні, ч/з 3 міс, 1 рік.

#- вірогідні зміни в групах 1 vs 1 і 2 vs 2 ( $p < 0,05$ ) на етапах спостереження.

вимірювань) в динаміці надходження, 3-х місяців і 1 року, який наведено в таблиці 1.

З'ясувалось, що в розподілі груп 1 і 2 на три підгрупи (збільшення, не змінення, зменшення

показника в межах +/-10% приросту середнього розрахункового КІМ) на початку спостереження суттєво переважав процент пацієнтів зі збіль-

**Таблиця 1**

**Розбіжності середнього розрахункового КІМ (% приросту) при дуплексному екстракраніальному ультразвуковому скануванні загальних, зовнішніх і внутрішніх сонних артерій справа і зліва (6 вимірювань) в динаміці надходження, 3-х місяців і 1 року**

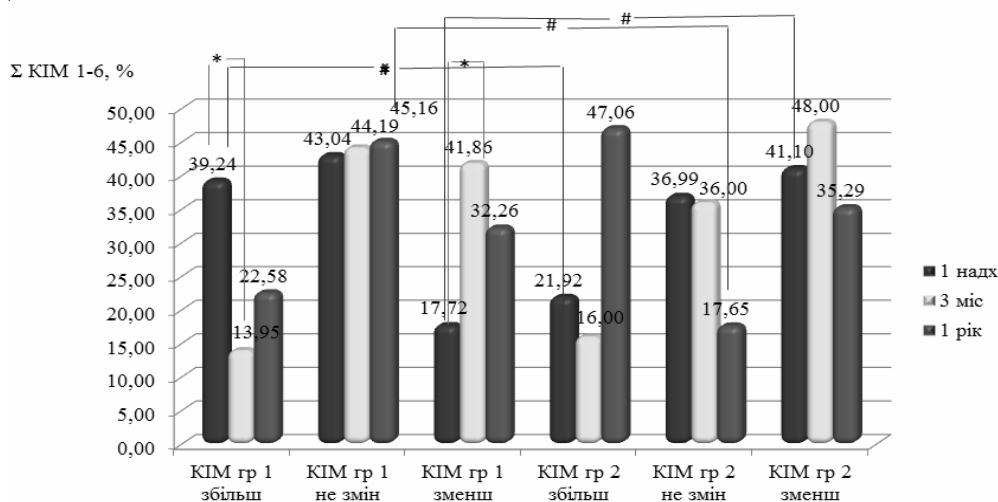
	КІМ гр 1 збільш	КІМ гр 1 не змін	КІМ гр 1 зменш	КІМ гр 2 збільш	КІМ гр 2 не змін	КІМ гр 2 зменш
<b>1 надх</b>	39,24± 5,49(1*)(3*)	43,04± 5,57	17,72± 4,30(4*)	21,92± 4,84 (1*)	36,99± 5,65	41,10± 5,76
<b>3 міс</b>	13,95± 5,28(3*)	44,19± 7,57	41,86± 7,52(4*)	16,00± 7,33	36,00± 9,6	48,00± 9,99
<b>1 рік</b>	22,58± 7,51	45,16± 8,94 (2*)	32,26± 8,40	47,06± 12,11	17,65± 9,25 (2*)	35,29± 11,59

Примітка. (1\*)(1\*) - вірогідні зміни між групами (<0,05) при надходженні, ч/з 3 міс, 1 рік.

шенням середнього розрахункового КІМ понад 0,9 мм в групі 1 проти групи 2 (39,24±5,49 проти 21,92±4,84% випадків,  $p<0,02$ ) і, навпаки, суттєво переважав процент випадків зменшення КІМ відносно 0,9 мм в групі 2 надходження проти групи 1 (17,72±4,30 проти 32,26±8,40% випадків,  $p<0,002$ ).

Принципово важливим показником був розподіл процентного приросту КІМ стосовно 0,9 мм в зіставленні збільшення, не змінення, зменшення показника впродовж 3-х місяців лікування - відбулися достовірні зміни в позитивному напрямку до зменшення кількості випадків зростання показника КІМ (з 39,24±5,49 до 13,95±5,28% випадків,  $p<0,002$ ) та зростання кількості випадків зменшення КІМ за 3-х місячного лікування в групі 1 (з 17,72±4,30 до 41,86±7,52% випадків,  $p<0,01$ ), як наведено в таблиці 1.

Представлене на рисунку 2 зображення розподілу розбіжностей середнього розрахункового КІМ (% приросту) при дуплексному екстракраніальному ультразвуковому скануванні загальних, зовнішніх і внутрішніх сонних артерій справа і зліва (6 вимірювань, усередкований показник) в динаміці надходження, 3-х місяців і 1 року свідчить про суттєву роль оцінки як кількісного показника  $\Sigma\text{КІМ}/6$  по відношенню до нормативу до 0,9 мм (рис. 1), так і його якісного розподілу (рис. 2). Запропонована модель процентної побудови об'єктивізує переважання кількості випадків збільшення середнього розрахункового КІМ ( $\geq 0,9$  мм) в групі 1 проти групи 2 і, навпаки, більшого проценту випадків меншого показника КІМ по відношенню до нормативу ( $<0,9$  мм) в групі 2 проти групи 1, що і спонукало до призначення



**Рис. 2. Розбіжності середнього розрахункового КІМ (% приросту) при дуплексному екстракраніальному ультразвуковому скануванні загальних, зовнішніх і внутрішніх сонних артерій справа і зліва (6 вимірювань) в динаміці надходження, 3-х місяців і 1 року.**

Примітка. \* - вірогідні зміни між групами 1 vs 2 (<0,05) при надходженні, ч/з 3 міс, 1 рік.

# - вірогідні зміни в групах 1 vs 1 і 2 vs 2 ( $p<0,05$ ) на етапах спостереження.

пацієнтам з субклінічним атеросклерозом в групі 1 аторвастатину, а в групі 2 - метаболічної терапії.

Такий підхід дозволив отримати позитивний результат через 3 міс лікування - відбулося достовірне зменшення кількості випадків збільшеного КІМ ( $\geq 0,9$  мм) і практично в 2,5 раза зростання випадків зменшеного КІМ ( $< 0,9$  мм), що є достовірним і наведено на рисунку 2.

Вказана залежність для групи 1 зберігалась і через рік, однак не була достовірною, в той же час в зіставленні цих груп між 1 і 2 через 1 рік різниця кількості випадків зростання КІМ достовірно ( $p < 0,05$ ) переважала для групи 1 (рис. 2).

Підсумовуючи оцінку ефективності впровадження статинів (аторвастатин) і метаболічної терапії (триметазидин та магне-В6) в лікуванні субклінічного атеросклерозу в умовах проведення парного дуплексного екстракраніального ультразвукового сканування загальних, зовнішніх і внутрішніх сонних артерій оскільки єдиною доступною стратегією по зниженню смертності в групі ризику таких пацієнтів є первинна профілактика - при цьому цільова група населення має отримати скринінговий метод діагностики атеросклерозу [6]. Оцінка сумарного усередкованого показника КІМ (carotid intima-media thickness) при дуплексному екстракраніальному ультразвуковому скануванні ( $\Sigma$ КІМ/6) [7] по відношенню до нормативу 0,9 мм дозволила виявити прояви субклінічного атеросклерозу ( $p < 0,001$ ) і оцінити ці зміни за співвідношення з нормативним показником КІМ на початку дослідження і через 3 місяці з суттєвим зменшенням сумарного показника КІМ в групі 1 ( $p < 0,001$ ) при відсутності змін в групі 2 ( $p > 0,2$ ) та збереження позитивних змін ( $p < 0,002$ ) для групи 1 і відсутності достовірних змін в групі 2 ( $p > 0,1$ ) через 1 рік. При вихідному переважанні випадків збільшення КІМ понад 0,9 мм в групі 1 в порівнянні з групою 2 ( $p < 0,02$ ), через 3 місяці відбулось зменшення кількості випадків зростання показника КІМ ( $p < 0,002$ ) та зростання кількості випадків зменшення КІМ в групі 1 ( $p < 0,01$ ).

Визначена модель  $\Sigma$ КІМ/6 з переважанням кількості випадків збільшення середнього розрахункового КІМ ( $\geq 0,9$  мм) в групі 1 проти групи 2 при зворотній реакції для випадків зменшеного показника КІМ, що обумовило призначення пацієнтам з субклінічним атеросклерозом в групі 1 аторвастатину, а в групі 2 - метаболічної терапії і дозволило реалізувати позитивний результат через 3 міс лікування з достовірним зменшенням кількості випадків збільшення КІМ і в 2,5 раза зростання випадків зменшення КІМ, що і через 1 рік переважало ( $p < 0,05$ ) для групи 1.

Метод ультразвукового судинного дослідження є високоефективним з огляду на результати власного дослідження і зіставлення з літературними даними. Так, в зіставленні 3 методів візуалізації (1) визначення індексу кальцифікації коронарних артерій (coronary artery calcium - САС) (2) ультразвукового дослідження сонних артерій, (3) комп'ютерної томографії коронарних артерій (coronary computed tomography angiography (ССТА) з дослідженням субклінічного атеросклерозу у безсимптомних пацієнтів віком 53 роки атеросклероз був об'єктивізований з ймовірністю 28%, 78%, 90% [7], тобто використання показника дуплексного екстракраніального ультразвукового сканування в сучасних дослідженнях демонструє високу інформативність (78%). Одночасно поширюється дослідження субклінічного атеросклерозу згідно факторів ризику, оцінки коронарного кальцію і чинників способу життя - в трайлах MESA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) і HNR (the Heinz Nixdorf RECALL - Risk factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle Factors) з низьким ризиком коронарної хвороби серця при нульовому коронарному кальцію (1,13% і 1,16% понад 5 р. в дослідженні MESA і HNR), який значно збільшується в обох групах з Agatston індексом 100-399 (6,71% і 4,52% в MESA і HNR відповідно) і Agatston індексом  $> 400$  (12,5% і 13,54% в MESA і HNR відповідно) [5].

### Висновки

1. Використання сумарного усередкованого показника КІМ при дуплексному екстракраніальному ультразвуковому скануванні ( $\Sigma$ КІМ/6) по відношенню до нормативу (0,9 мм) дозволяє виявити прояви субклінічного атеросклерозу. Модель  $\Sigma$ КІМ/6 пропонується пацієнтам з субклінічним атеросклерозом в якості диференціального призначення двох груп терапії - статинів або метаболічної терапії.

2. Лікування аторвастатином в групі 1 при вихідному переважанні ( $p < 0,02$ ) випадків збільшення  $\Sigma$ КІМ/6 понад 0,9 мм в порівнянні з групою 2 (триметазидину/Магне-В6) призвело через 3 місяці до зменшення кількості випадків зростання показника КІМ ( $p < 0,002$ ) та зростання кількості випадків зменшення КІМ в групі 1 ( $p < 0,01$ ) в 2,5 раза, що і через 1 рік переважало ( $p < 0,05$ ) для групи 1.

### Перспективи подальших досліджень

Дослідження інших факторів формування атерогенезу і впливу на них медикаментозних заходів.

Література. 1. Функція ендотелію та товщина комплексу інтима - медіа у жінок з метаболічним синдромом на тлі полікістозу яєчників / О.І. Мітченко, А.Г. Корнацька, В.Ю. Романов, О.В. Сопко // Укр. кардіол. журн.- 2013.- №6.- Режим доступу до журналу: <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/832>. 2. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology / N.J. Stone, J. Robinson, A.H. Lichtenstein [et al.] // J. Am Coll. Cardiol.- 2013.- Nov 7 / Режим доступу до журналу: <https://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437738.63853.7a.full.pdf3>. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancini, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // Eur. Heart J.- 2013.- First published online: June 14, 2013.- Режим доступу до журналу: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2013/06/13/eurheartj.eht151.full> 4. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach [et al.] // Eur. Heart J.- 2013.- Vol. 34, N 38.- P. 2949-3003. 5. A comparison of outcomes with coronary artery calcium scanning in unselected populations: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Heinz Nixdorf RECALL study (HNR) / M.J. Budoff, S. M?hlenkamp, R. McClelland [et al.] // J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.- 2013.- Vol. 7, N 3.- P. 182-191. 6. Castellon X. Screening for subclinical atherosclerosis by noninvasive methods in asymptomatic patients with risk factors / X.Castellon, V.Bogdanova // Clin. Interv. Aging.- 2013.-N 8.- P. 573-580. 7. Early atherosclerosis detection in asymptomatic patients: a comparison of carotid ultrasound, coronary artery calcium score, and coronary computed tomography angiography / B. Schroeder, G. Francis, J. Leipsic [et al.] // Can. J. Cardiol.- 2013.- Vol. 29, N 12.- P. 1687-1694.

# **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ПОДХОДОВ (СТАТИНЫ И МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ) К ЛЕЧЕНИЮ СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАНИРОВАНИЯ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ СОСУДОВ**

*В.К.Тащук, А.Н.Гингуляк, О.С. Полянская*

**Резюме.** С целью исследования субклинического атеросклероза предложено использование суммарного усредненного показателя комплекса интима-медиа (КИМ) при дуплексном экстракраниальном ультразвуковом

сканировании ( ΣКИМ/6) по отношению к нормативу (0,9 мм) в качестве дифференцированного назначения двух групп терапии - статинов (аторвастатин, группа 1) или метаболической терапии (триметазидин и магне-В6, группа 2) с определением эффективности лечения аторвастатином в группе 1 при исходном преобладании ( $p<0,02$ ) случаев увеличения ΣКИМ/6 более 0,9 мм по сравнению с группой 2 привело через 3 месяца к уменьшению количества случаев увеличения показателя КИМ ( $p<0,002$ ) и возрастание количества случаев уменьшения КИМ в группе 1 ( $p<0,01$ ) в 2,5 раза, которое и через 1 год преобладало ( $p<0,05$ ) для группы 1.

**Ключевые слова:** субклинический атеросклероз, комплекс интима-медиа, аторвастатин, триметазидин, Магне-В<sub>6</sub>.

## **EFFICIENCY OF THE IMPLEMENTATION OF SOME APPROACHES (STATINS AND METABOLIC THERAPY) TO THE TREATMENT OF SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS ACORDING TO ULTRASOUND SCAN DATA OF EXTRACRANIAL VESSELS**

*V.K.Tashchuk, O.M.Gingulyak, O.S.Polianska*

**Abstract.** In order to investigate subclinical atherosclerosis it was proposed total the we of average index of intima-media thickness (IMT) at extracranial duplex ultrasound scanning ( ΣIMT/6) with respect to the normal (0,9 mm) as a graded assignment of two groups of therapy - statins (Atorvastatin, group 1) or metabolic therapy (Trimetazidine and Magne-B6, group 2) to determine the effectiveness of treatment with atorvastatin in group 1 at initial prevalence ( $p<0,02$ ) in cases of ΣIMT/6 increase greater than 0,9 mm in comparison with group 2 that resulted in 3 months to fewer cases of increasing index IMT ( $p<0,002$ ), increase and decrease the incidence of IMT in group 1 ( $p<0,01$ ) 2.5 times, which prevailed ( $p<0,05$ ) for group 1 even in year.

**Key words:** subclinical atherosclerosis, intima-media thickness, Atorvastatin, Trimetazidine, Magne-B6.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.- 2014.- Vol.13, №2 (48).-P.139-143.*

*Надійшла до редакції 1.06.2014*

*Рецензент – проф. Г.О. Ілащук*

*© В.К.Тащук, О.М. Гінгуляк, О.С. Полянська, 2014*