

ВЛИЯНИЕ РОЗУВАСТАТИНА НА ТОЛЩИНУ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА СОННЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС РАЗЛИЧНОГО ПОЛА И ПРОФИЛЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

С.И. Кононов, Г.С. Маль

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
Минздрава РФ, 305041, Россия, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3
E-mail: ck325@yandex.ru

Вторичная профилактика при ишемической болезни сердца (ИБС) обеспечивается применением статинов, а также влиянием на модифицируемые факторы риска. Розувастатин вызывает регресс толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) общей сонной артерии (ОСА), которая значимо ассоциируется с ИБС. Целью настоящего исследования послужила оценка динамики ТИМ ОСА у пациентов с ИБС различного пола, а также имеющих различное число факторов сердечно-сосудистого риска, при условии достижения испытуемыми целевых уровней общего холестерина плазмы крови (ОХС < 4,0 ммоль/л) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л). **Материалы и методы.** В исследование включено 72 пациента с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II-III функциональных классов, которым назначался розувастатин с последовательным повышением дозы от 5 до 40 мг/сутки до достижения целевых показателей ОХС и ХС ЛНП. Максимальная ТИМ ОСА определялась на момент включения в исследование, а также через 12 месяцев терапии. **Результаты и обсуждение.** В условиях достижения целевых уровней ОХС и ХС ЛНП максимальная ТИМ ОСА достоверно уменьшилась как у мужчин ($p=0,006$), так и у женщин ($p=0,002$), у которых через 1 год терапии была ниже ($p=0,03$), чем у мужчин при не имевших различий стартовых показателей. Пациенты, имевшие 2 и менее факторов риска (ФР) (учитывались артериальная гипертензия, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, курение, ожирение, сахарный диабет), продемонстрировали уменьшение ТИМ ($p=0,0001$), а характеризовавшиеся 3 и более ФР – отсутствие её нарастания ($p=0,07$). Достигнутые уровни липидов в сравниваемых группах разного пола и числа ФР не различались. **Заключение.** В исследовании установлены различия в динамике ТИМ ОСА между пациентами с ИБС разного пола, а также числа факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, розувастатин, комплекс интима-медиа, пол, факторы риска

EFFECT OF ROSUVASTATIN ON CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE OF DIFFERENT GENDER AND CARDIOVASCULAR RISK PROFILE

S.I. Kononov, G.S. Mal

Federal State Budgetary Educational Organization of Higher Education "Kursk State Medical University"
of Ministry of Health of Russian Federation
3, K. Marx Str, Kursk, Russia, 305041
E-mail: ck325@yandex.ru

Secondary prevention in patients with coronary artery disease (CAD) is provided by the use of statins, as well as by the impact on modifiable risk factors. Rosuvastatin causes the regression of intima-media thickness (IMT) of common carotid artery (CCA), which is significantly associated with CAD. **The aim** of the study was to evaluate the change in carotid intima-media thickness (CIMT) in patients with CAD of different gender, and having different

Для цитирования:

Кононов С.И., Маль Г.С.
ВЛИЯНИЕ РОЗУВАСТАТИНА НА ТОЛЩИНУ
КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА СОННЫХ АРТЕРИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С ИБС РАЗЛИЧНОГО ПОЛА
И ПРОФИЛЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА.
Фармация и фармакология. 2018;6(2):182-196.
DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-2-182-196.
© Кононов С.И., Маль Г.С., 2018

For citation:

Kononov S.I., Mal G.S.
EFFECT OF ROSUVASTATIN ON CAROTID
INTIMA-MEDIA THICKNESS IN PATIENTS
WITH CORONARY ARTERY DISEASE OF DIFFERENT
GENDER AND CARDIOVASCULAR RISK PROFILE.
Pharmacy & Pharmacology. 2018;6(2):182-196. (In Russ.)
DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-2-182-196.

number of cardiovascular risk factors, provided that patients attain target levels of total cholesterol ($TC < 4.0$ mmol/l) and low density lipoprotein-cholesterol ($LDL-C < 1.8$ mmol/l). **Materials and methods.** 72 patients with CAD: Stable angina of functional Classes II–III were recruited. They were treated with rosuvastatin, with gradual increase of its dose from 5 to 40 mg daily to attain target levels of TC and LDL-C. Maximum CIMT was assessed at the time of inclusion into the study and after 12 months of therapy. **Results and discussion.** In conditions of attaining target TC and LDL-C levels, maximum CIMT significantly decreased both in men ($p=0,006$) and in women ($p=0,002$), the latter had lower CIMT ($p=0,03$) than men after 1 year of therapy, taking into account no difference in baseline values. The patients who had 2 or fewer risk factors (RF) (hypertension, a family history of cardiovascular disease, smoking, obesity, diabetes mellitus were taken into consideration) showed decrease in CIMT ($p=0.0001$), and those who were characterized by 3 or more RF, showed only lack of its growth ($p=0.07$). Attained lipid levels in the compared groups of different gender and number of RF did not differ. **Conclusion.** The study revealed the differences in the change of CIMT in patients with CAD of different sex, and of different number of cardiovascular risk factors.

Keywords: coronary artery disease, rosuvastatin, carotid intima-media thickness, gender, cardiovascular risk factor

ВВЕДЕНИЕ. Несмотря на доказанную эффективность применения статинов для лечения ишемической болезни сердца (ИБС), где основной целью служит вторичная профилактика нежелательных сердечно-сосудистых событий, имеются различия в лекарственном ответе в зависимости от особенностей конкретного пациента [1].

В качестве мишеней для действия статинов используются такие параметры, как уровень общего холестерина плазмы крови (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), объем атеросклеротической бляшки, толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) общих сонных артерий (ОСА) по данным ультразвукового исследования и, что наиболее значимо, продолжительность жизни, увеличение которой является наиболее значимым клиническим исходом, оцениваемым в исследованиях с применением статинов [2].

Ведущими факторами риска развития ИБС являются: артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, ожирение, низкая физическая активность, курение, мужской пол, наличие заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом у ближайших родственников, увеличение ТИМ сонных артерий и уровень кальция в коронарных артериях [2, 3]. Для пациентов, страдающих ИБС, данные факторы отягощают её течение и повышают вероятность сердечно-сосудистых осложнений и, таким образом, влияние на модифицируемые факторы риска представляется важнейшим элементом вторичной профилактики ИБС. Влияние ингибиторов гидроксиметилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-Ко-А-редуктазы) на уровень липидов плазмы крови и ТИМ ОСА можно оценить количественно. В соответствии с национальными рекомендациями [4], целевым уровнем ОХС для пациентов с ИБС, имеющих априори очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (более 10%) в ближайшие 10 лет жизни, является показатель менее 4,0 ммоль/л, для ХС ЛНП – менее 1,8 ммоль/л.

Индивидуализированный подход к терапии ИБС обязывает принимать во внимание гендерные различия в течении заболевания, а также их влияние на терапию. Сам по себе параметр ТИМ ОСА имеет

гендерные различия в виде больших величин данного показателя у мужчин по сравнению с женщинами среди лиц с риском развития ИБС, причем у мужчин данный параметр ассоциирован преимущественно с возрастом, а у женщин – с возрастом, пульсовым давлением и окружностью талии [5]. Наличие ИБС достоверно ассоциируется с большими уровнями ТИМ по сравнению с лицами, не страдающими данной патологией [6, 7].

Современный ингибитор синтеза холестерина розувастатин более эффективен в сравнении со статинами предыдущих поколений (симва-, аторвастатин) по силе гиполипидемического эффекта [8], редко вызывает тяжелые побочные эффекты, такие как миопатия (1 пациент в исследовании CORONA с повышением креатинкиназы (КК) более 10 верхних границ нормы, однако без симптомов поражения мышц против 3-х в группе плацебо, из них – одного пациента с повышением КК в сочетании с мышечными симптомами) [9, 10, 11]. Согласно исследованию METEOR, назначение розувастатина в дозе 40 мг в течение 2-х лет лицам с дислипидемией и утолщением комплекса интима-медиа общих сонных артерий (от 1,2 до 3,5 мм) приводило к достоверному уменьшению данного показателя в сравнении с группой лиц, получавшей плацебо, продемонстрировавшей нарастание ТИМ [12]. У лиц, страдающих ИБС, розувастатин в такой же дозе и при том же периоде наблюдения приводил к уменьшению выраженности стенозов коронарных артерий за счет регресса атеросклеротических бляшек (по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования (УЗИ) и коронарной ангиографии в исследовании ASTEROID, внутрисосудистого УЗИ в исследовании SATURN) [13, 14]. В оценке результатов последнего исследования внимание уделено гендерным различиям, при этом женщины демонстрировали лучший регресс в объеме атеросклеротической бляшки, и данный показатель сопровождался более выраженным снижением ХС ЛНП у женщин, а также был ассоциирован с женским полом независимо от других факторов [15]. Более того, сама структура атеросклеротических бляшек различается у мужчин и женщин, что свидетельствует о различных патогенетических механизмах атеросклероза [16]. На ли-

пидный обмен у женщин в сравнении с мужчинами влияет гормональная составляющая в виде повышения экспрессии рецепторов к ЛНП и снижения активности гидроксиметилглутарил-коэнзим-А-редуктазы под действием эстрадиола [17].

При терапии статинами с целью вторичной профилактики ИБС, несмотря на снижение исходного уровня ОХС и ХС ЛНП и, следовательно, снижение сердечно-сосудистого риска, тем не менее, сохраняется остаточный (резидуальный) риск, который у отдельно взятого пациента определяется в том числе наличием и комбинацией известных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и т.д.) [2, 18].

Ввиду недостаточной освещенности в литературе данных о динамике ТИМ ОСА при вторичной профилактике розувастатином у пациентов с ИБС различного пола, а также имеющих различное количество факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка стартовых показателей, а также динамики ТИМ общих сонных артерий у пациентов, страдающих ИБС: стабильной стенокардией напряжения II–III функциональных классов (ФК), получающих гиполипидемическую терапию розувастатином с учетом достижения ими целевых уровней ХС ЛНП и ОХС, в зависимости от половой принадлежности и числа факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Для достижения поставленной цели исследования необходимо было решить следующие задачи: оценить стартовые показатели ТИМ ОСА у пациентов с ИБС разного пола; оценить динамику ТИМ ОСА на терапии розувастатином в указанных группах; определить наличие статистически значимых различий в изменении ТИМ между группами; оценить стартовые показатели ТИМ ОСА в группе пациентов, имеющих 1–2 фактора сердечно-сосудистого риска и в группе больных, имеющих более двух факторов риска, затем проанализировать динамику ТИМ в вышеописанных группах и определить статистическую значимость изменений данного показателя.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В настоящее исследование включено 72 пациента, страдающие ИБС: стабильной стенокардией напряжения II–III ФК. Средний возраст участников исследования составил $61,6 \pm 5,9$ лет, гендерный состав – 29% женщин ($n=21$) и 71% мужчин ($n=51$). Всем участникам исследования назначался современный ингибитор синтеза холестерина розувастатин в начальной дозе 5 мг в сутки с последующим контролем уровней ОХС и ХС ЛНП в сыворотке крови через 4 недели. Оценивалось достижение пациентами целевых уровней вышеупомянутых показателей для пациентов очень высокого риска нежелательных сердечно-сосудистых событий (ОХС < 4,0 ммоль/л, ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л), согласно национальным рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (V пересмотр) [4]. При достижении целевых уровней па-

циент продолжал принимать препарат в той же дозе до окончания периода наблюдения в 12 месяцев. При отсутствии достижения доза повышалась последовательно до 10–20–30–40 мг/сутки, последняя является максимальной разрешенной для применения дозой. После каждого повышения дозы контроль лабораторных показателей липидов производился через 4 недели. Определение ТИМ ОСА проводилось на момент включения в исследование и через 12 месяцев терапии розувастатином. До включения в исследование испытуемые принимали статины нерегулярно, в большинстве своём, не достигая целевых уровней показателей липид-транспортной системы, около 15% лиц к моменту включения не принимали статины в связи с низкой приверженностью к терапии.

Критериями включения в исследование послужили: возраст 50–70 лет, подтвержденный диагноз ИБС: стабильная стенокардия напряжения II–III ФК; дислипидемия (уровни ОХС > 4,0 ммоль/л, ХС ЛНП > 1,8 ммоль/л); отсутствие противопоказаний к терапии статинами. Диагноз подтверждался клинически (с учетом классификации стабильной стенокардии напряжения Канадской ассоциации кардиологов), электрокардиографически, а также с помощью нагрузочных проб или суточного ЭКГ-мониторирования.

Критерии исключения: стабильная стенокардия напряжения IV ФК, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, индивидуальная непереносимость розувастатина, наличие гипо- и гипертиреоза, повышенная активность ферментов аспартатаминотрансферазы (АсТ) и аланинаминотрансферазы (АлТ) более трех верхних границ нормы, миопатия, декомпенсированный сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность III стадии по классификации Василенко-Стражеско.

Уровни липидов (ОХС и ХС ЛНП) определялись в единицах измерения ммоль/л в сыворотке крови; проводилась оценка уровней АсТ и АлТ с целью исключения из исследования пациентов с повышением концентраций указанных ферментов более, чем в 3 раза по отношению к верхней границе нормы, а также при подозрении на гепатотоксичность препарата. При подозрении на миотоксичность определялся уровень креатинфосфокиназы (креатинкиназы, КК, КФК). Для определения биохимических показателей использовался анализатор HumaStar 600 (Human GmbH, Германия).

Дуплексное ультразвуковое исследование сонных артерий выполнялось в В-режиме линейным датчиком ультравысокого разрешения с использованием ультразвуковой системы MyLab™40 (« Esaote», Голландия). ТИМ измерялась в автоматическом режиме с обеих сторон в продольном сечении в дистальной трети общей сонной артерии на расстоянии 1–1,5 см проксимальнее бифуркации по задней стенке. ТИМ задней стенки измерялась как расстояние между просветом сосуда и адвентицией. Для обеих сонных

артерий ТИМ правая и ТИМ левая рассчитывались при трех последовательных измерениях передним доступом и трех измерениях латеральным доступом, и представляло собой максимальное значение из средних значений, полученных в трёх точках на участке в 1 см. Определялась ТИМ максимальная – наибольшее значение ТИМ из всех, полученных ручным методом передним и латеральным доступами с обеих сторон [19, 20].

В рамках настоящего исследования анализировались группы пациентов, разделенных по полу: мужчины (51 человек) и женщины (21 человек), а также по количеству факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: группа пациентов с 1-2 факторами риска (30 человек) и с тремя и более (42 человека). В качестве факторов риска в настоящем исследовании учитывались: артериальная гипертензия, наличие семейного анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний, курение, ожирение, сопутствующий сахарный диабет 2 типа.

Для статистической обработки данных применялись: пакет прикладных программ Statistica 10.0, StatSoft Inc. и Microsoft Excel 2010, Microsoft Corporation. Проверка на нормальность распределения проводилась путем визуального анализа гистограммы распределения и с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Лилиефорса. Распределение признаков: ТИМ и уровней липидов имело характер, отличный от нормального. Данные представлены в виде медианы и нижнего, верхнего квартилей (Me[Q1;Q3]). Достоверность изменения показателей липидного обмена и ТИМ в одной и той же выборке оценивалась согласно критерию Вилкоксона для парных сравнений, для выявления различий при сравне-

нии двух несвязанных выборок использовался U-тест Манна-Уитни. Все результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

В соответствии с Хельсинкской декларацией, было получено добровольное информированное согласие пациентов на участие в исследовании и разрешение Регионального этического комитета при ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Достижение целевых уровней липидов имело следующие характеристики: 12,5% больных (n=9) потребовалась минимальная доза 5 мг розувастатина в сутки, 36,1% потребовалось 10 мг (n=26), 20 мг потребовалось также 36,1% пациентов (n=26), при использовании дозы 30 мг 5,55% пациентов (n=4) достигли целевых показателей, и максимальная доза 40 мг/сутки оказалась необходимой 5,55% больных (n=4). 2,8% пациентов (n=2) не достигли целевых уровней, несмотря на использование максимальной дозы 40 мг, и 1,4% пациентов (n=1) предъявили жалобы на мышечные боли и дискомфорт (которые, однако, не сопровождались повышением КФК выше нормальных значений), что не позволило увеличить дозу и требовало её снижения до дозы, на которой вышеописанные жалобы не беспокоили, но и достижения целевых уровней не произошло.

Оценивались стартовые показатели максимальной ТИМ ОСА в зависимости от половой принадлежности пациентов. Значимость различий между группами определялась по U-критерию Манна-Уитни в связи с отличным от нормального распределением признака, при этом различия между группами по показателю ТИМ не обнаружено (табл. 1).

Таблица 1 – Сравнительная характеристика пациентов различного пола по начальным показателям (I точка) максимальной ТИМ ОСА (Me[Q1;Q3])

Показатель	Мужчины (n=51)	Женщины (n=21)	p*
ТИМ ОСА макс. I, см	0,08[0,06;0,10]	0,07[0,06;0,09]	0,33

Примечание: ТИМ – толщина комплекса интима-медиа, ОСА – общая сонная артерия, макс. – максимальная, * – значимость различия между группами по критерию Манна-Уитни

Динамика показателя максимальной ТИМ ОСА оценивалась за 1 год терапии розувастатином с уче-

том достижения всеми пациентами целевых уровней ОХС < 4,0 ммоль/л и ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л (табл. 2).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика достигнутых уровней ОХС, ХС ЛНП и максимальной ТИМ ОСА к 12 месяцам терапии (II точка) в группах мужчин и женщин (Me[Q1;Q3])

Показатель	Мужчины (n=51)	Женщины (n=21)	p*
ОХС II, ммоль/л	3,26[3,14;3,73]	3,40[3,20;3,54]	0,91
ХС ЛНП II, ммоль/л	1,67[1,50;1,79]	1,74[1,60;1,76]	0,87
ТИМ ОСА макс. II, см	0,07[0,06;0,09]	0,06[0,05;0,06]	0,03

Примечание: ОХС – общий холестерин плазмы крови, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ТИМ – толщина комплекса интима-медиа, ОСА – общая сонная артерия, макс. – максимальная, * – значимость различия между группами по критерию Манна-Уитни

Исходя из представленных показателей, при отсутствии различий между группами мужчин и женщин по достигнутым уровням липидов (ОХС и ХС ЛНП), женщины в сравнении с мужчинами имели достоверно более низкие значения максимальной ТИМ ОСА после

12 месяцев гиполипидемической терапии розувастатином. Целесообразно было определить степень регресса ТИМ в группах и её статистическую значимость (табл. 3). Достоверность изменения ТИМ ОСА оценивалась согласно критерию Вилкоксона для парных сравнений.

Таблица 3 – Динамика максимальной ТИМ ОСА за 12 месяцев (II точка) терапии розувастатином в группах мужчин и женщин (Me[Q1;Q3])

Пол	макс. ТИМ ОСА I, см	макс. ТИМ ОСА II, см	Δ ТИМ ОСА, см	p*
Мужчины (n=51)	0,08[0,06;0,10]	0,07[0,06;0,09]	-0,01[-0,02;0]	0,006
Женщины (n=21)	0,07[0,06;0,09]	0,06[0,05;0,06]	-0,01[-0,03;0]	0,002

Примечание: ТИМ – толщина комплекса интима-медиа, ОСА – общая сонная артерия, макс. – максимальная, * – значимость изменения показателя согласно критерию Вилкоксона для парных сравнений

Исходя из представленных в таблице 3 данных, толщина комплекса интима-медиа уменьшалась за 12 месяцев терапии как у мужчин, так и у женщин с высоким уровнем статистической значимости (p<0,01).

Вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не менее важна, чем первичная, и базируется как на рациональном применении статинов, так и на снижении или исключении влияния факторов сердечно-сосудистого риска. В настоящем исследовании среди пациентов анализировались

следующие факторы: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, ожирение, курение, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний. Курение, как фактор риска (ФР), учитывалось у курящих на момент исследования, а также имевших длительный анамнез курения (более 10 лет) и прекративших курить менее, чем за 1 год до включения в исследование. Структура ФР у пациентов в рамках настоящего исследования представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Частота встречаемости факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди обследованных пациентов

Фактор риска	Частота встречаемости, % (n)
Артериальная гипертензия	97% (70)
Семейный анамнез	78% (56)
Курение	60% (43)
Ожирение	26% (19)
Сахарный диабет	17% (12)

Для изучения влияния ФР на структуру сосудистой стенки (с помощью измерения ТИМ ОСА) пациенты при обработке данных были разделены на 2 группы: 1-я группа больных, имеющих 1-2 ФР ССЗ (41,7% испытуемых, n=30), и вторая группа с 3 и более ФР (58,3% испытуемых, n=42). 1 ФР имели 8,3%

больных (n=6), 2 ФР – 33,3% (n=24), 3 ФР – 37,5% (n=27), 4 ФР – 15,3% (n=11) и 5 факторов риска ССЗ были характерны для 5,6% (n=4) испытуемых. Стартовые показатели максимальной ТИМ ОСА в группах пациентов в зависимости от числа ФР ССЗ представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнительная характеристика стартовой максимальной ТИМ ОСА в группах пациентов с различным числом факторов риска (Me[Q1;Q3])

Показатель	1-2 ФР (n=30)	3 и более ФР (n=42)	p*
ТИМ ОСА макс. I, см	0,075[0,06;0,10]	0,08[0,06;0,10]	0,86

Примечание: ТИМ – толщина комплекса интима-медиа, ОСА – общая сонная артерия, макс. – максимальная, * – значимость различия между группами по критерию Манна-Уитни

В группах пациентов с различным числом факторов риска стартовая ТИМ не различалась.

Целесообразно было определить изменение ТИМ в группах по ФР и статистическую значимость дан-

ной динамики (табл. 6). Достоверность изменения ТИМ ОСА оценивалась согласно критерию Вилкоксона для парных сравнений.

Таблица 6 – Динамика максимальной ТИМ ОСА за 12 месяцев терапии розувастатином в группах с 1–2 и 3 и более факторами риска (Me[Q1;Q3])

Кол-во ФР	макс. ТИМ ОСА I, см	макс. ТИМ ОСА II, см	Δ ТИМ ОСА, см	p*
1-2 ФР (n=30)	0,075[0,06;0,10]	0,06[0,05;0,065]	-0,01[-0,03;-0,01]	0,0001
3 и более ФР (n=42)	0,08[0,06;0,10]	0,07[0,06;0,09]	-0,005[-0,02;0,01]	0,07

Примечание: ФР – фактор риска, ТИМ – толщина комплекса интима-медиа, ОСА – общая сонная артерия, макс. – максимальная, * – значимость изменения показателя согласно критерию Вилкоксона для парных сравнений

Таким образом, максимальная ТИМ ОСА достоверно регрессировала только у пациентов с ИБС, имевших от 1 до 2-х факторов сердечно-сосудистого риска, а в группе с 3-мя и более ФР статистически

значимо не изменилась; при этом достигнутые уровни липидов плазмы крови в обеих группах значимо не различались (табл. 7).

Таблица 7 – Сравнительная характеристика достигнутых уровней ОХС, ХС ЛНП к 12 месяцам терапии (II точка) в группах пациентов с 1-2 и более 2 факторов риска (Me[Q1;Q3])

Показатель	Группа в зависимости от числа ФР		p*
	1-2 ФР (n=30)	3 и более ФР (n=42)	
ОХС II, ммоль/л	3,52[3,24;3,70]	3,26[3,03;3,61]	0,06
ХС ЛНП II, ммоль/л	1,72[1,61;1,79]	1,67[1,50;1,75]	0,35

Примечание: ФР – фактор риска, ОХС – общий холестерин плазмы крови, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, * – значимость различия между группами по указанному признаку согласно критерию Манна-Уитни

ОБСУЖДЕНИЕ. Различия в степени и характере атеросклеротического поражения артерий несомненно носят гендерный характер. Независимо от терапии для мужчин характерна большая выраженность атеросклеротического процесса при ИБС (большой объем поражения коронарных сосудов) [21] и большая толщина комплекса интима-медиа у лиц, не страдающих ишемической болезнью сердца [5]. Различные патогенетические механизмы атеросклеротического процесса характерны для лиц разного пола, в том числе исходя из данных о различной структуре атеросклеротических бляшек (АСБ). Для женщин более характерно наличие эрозий, меньшее количество кристаллов холестерина, менее выраженная кальцификация атеросклеротических бляшек, меньший объем некротического ядра и фиброзной ткани [16, 21]. Несмотря на более высокий сердечно-сосудистый риск у женщин, в исследованиях с изучением структуры бляшек с помощью виртуально-гистологического внутрисосудистого УЗИ, спектроскопии в ближней инфракрасной области и оптической когерентной томографии, в которых получены вышеописанные особенности структуры АСБ, женщины имели менее протяженное поражение коронарного русла и меньший общий объем АСБ по сравнению с мужчинами. Данные особенности имели место как у пациентов со стабильной стенокардией, так и с острым коронарным синдромом [16, 21]. Эстрадиол у женщин повышает экспрессию рецепторов к ЛНП и снижает активность гидроксиметилглутарил-коэнзим-А-редуктазы [17]. Регресс атеросклеротического процесса при применении гиполипидемической терапии розувастатином также имеет свои гендерные особенности. В литературе имеются данные по регрессу АСБ, который более выражен у женщин [15], и гиполипидемическому эффекту, также более значительному у женщин [1]. О различиях в регрессе ТИМ в зависимости от пола в результатах исследования розувастатина METEOR не сообщается [12].

В настоящем исследовании мужчины и женщины значимо не различались по стартовой ТИМ ОСА. Превалирование более высокой ТИМ у мужчин по данным литературы имело место преимущественно в выборках пациентов без ИБС или с факторами риска

её развития [5], или изучалась смешанная группа пациентов (как страдающие, так и не страдающие ИБС) [7]. Лучший эффект лечения был получен в группе женщин в настоящем исследовании в плане регресса ТИМ к 12 месяцам терапии розувастатином, при этом литературные данные говорят о лучшем эффекте розувастатина у женщин в плане регресса АСБ. Стоит учитывать, что данные показатели объединены общей патогенетической направленностью, и у пациентов с ИБС ТИМ выше, чем у лиц без данного заболевания, повышенные уровни ТИМ значимо ассоциируются с наличием ИБС [7]. Достигнутые показатели ОХС и ХС ЛНП значимо не различались в гендерных группах, что обусловлено одинаковыми целевыми уровнями липидов независимо от половой принадлежности, и позволяет проследить регресс ТИМ у мужчин и женщин при одинаковых уровнях липидов, достигнутых при использовании розувастатина.

Переходя к оценке влияния пола и факторов сердечно-сосудистого риска на ТИМ, по данным Tabatabaei-Malazy и соавт., для женщин установлена ассоциация ($p=0,002$, метод логистической регрессии) между ожирением, гипертензией и гиперлипидемией (в рамках метаболического синдрома) и толщиной комплекса интима-медиа, но у мужчин ТИМ не зависела от вышеперечисленных факторов ($p=0,364$) [22]. Данные упомянутого исследования иллюстрируют влияние пола и факторов риска ССЗ у пациентов, не страдающих ИБС, но имеющих риск её развития, что, однако, не снижает актуальность исключения факторов риска у лиц, уже страдающих ИБС, в целях вторичной профилактики. При этом значение имеет как число факторов риска, так и их патогенетическое взаимодействие, например, взаимодействие механизмов формирования сахарного диабета, ожирения и дислипидемии в рамках метаболического синдрома. Установление зависимости между эффектом розувастатина на стенку сосудов и числом факторов риска у пациентов с ИБС послужило одной из задач настоящего исследования. При этом пациенты, имевшие 3 и более факторов риска, не продемонстрировали значимого уменьшения ТИМ, что вероятно подтверждает концепцию, согласно ко-

торой суммарный риск повышается при увеличении количества ФР. Таким образом, при меньшем числе факторов риска ССЗ ТИМ достоверно уменьшилась по результатам настоящего исследования.

Одним из модифицируемых факторов риска является курение, при этом лица, страдающие ИБС, более восприимчивы к рекомендациям по отказу от курения, особенно в случае прогрессирования данного заболевания [23], в сравнении с прекращением курения при первичной профилактике ИБС. В рамках сбора анамнеза у пациентов, включенных в настоящее исследование, подавляющее большинство из них отказалось от курения менее, чем за год до включения, несмотря на анамнез курения, достигавшего 50 лет. Значимым фактором, склоняющим в пользу прекращения данной вредной привычки, послужило развитие инфаркта миокарда в анамнезе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исходя из полученных результатов, целесообразно сделать следующие выводы:

1. ТИМ ОСА пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК, принявших участие в настоящем исследовании, за 12 месяцев терапии розувастатином не увеличивалась независимо от количества факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в условиях достижения целевых уровней ОХС и ХС ЛНП.

2. Пациенты, имевшие не более двух факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, продемонстрировали достоверное снижение ТИМ ОСА за 12 месяцев терапии, а пациенты с тремя и более факторами риска – только отсутствие её увеличения.

3. В настоящем исследовании мужчины и жен-

щины не различались по стартовым уровням ТИМ ОСА и достигнутым на гиполипидемической терапии уровням ОХС и ХС ЛНП, однако после 12 месяцев терапии розувастатином при достоверном регрессе ТИМ у обоих полов, ТИМ была ниже у женщин.

4. В структуре факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов доминировала артериальная гипертензия (была характерна для 97% пациентов), семейный анамнез сердечно-сосудистой патологии (78%) и курение (60%).

5. Наибольшее число пациентов, принявших участие в настоящем исследовании, достигло целевых уровней ОХС и ХС ЛНП при применении розувастатина в дозах 10 и 20 мг в сутки.

Список использованных сокращений

- АлТ – аланинаминотрансфераза
- АСБ – атеросклеротическая бляшка
- АсТ – аспартатаминотрансфераза
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- КК (КФК) – креатинкиназа (креатинфосфокиназа)
- ОСА – общая сонная артерия
- ОХС – общий холестерин плазмы крови
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ТИМ – толщина комплекса интима-медиа
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФР – фактор риска
- ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
- Ме – медиана
- Q1 – нижний квартиль
- Q3 – верхний квартиль

INTRODUCTION. Despite the proven effectiveness of statins for the treatment of coronary artery disease (CAD), where the main goal is secondary prevention of cardiovascular events, there are differences in the drug response, depending on the characteristics of a certain patient [1].

As targets for statins' action, such parameters as the level of total cholesterol (TC) in plasma and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), the volume of atherosclerotic plaque, carotid intima-media thickness (CIMT), assessed by ultrasound examination, are used, and the most important parameter is life expectancy, which serves as a primary endpoint in clinical trials with statins [2].

The leading risk factors for CAD are: arterial hypertension, diabetes, dyslipidemia, obesity, low physical activity, smoking, male sex, the presence of diseases caused by atherosclerosis in close relatives, increased CIMT, and coronary artery calcium score [2, 3]. For patients suffering from CAD, these factors burden its course and increase the rate of cardiovascular events and, therefore, the impact on modifiable risk factors is an important element of secondary prevention of CAD. The effect of hydroxymethylglutaryl-coenzyme-A-reductase (HMGCoA reductase) inhibitors on blood plasma lipids and CIMT can be quantified. In accordance with the Russian nation-

al guidelines [4], the target level of TC for patients with CAD, who have *a priori* a very high risk of cardiovascular events (more than 10%) in the next 10 years of life, is less than 4.0 mmol/L, for LDL-C it is less than 1.8 mmol/L.

A personalized approach to the treatment of CAD obliges to take into account gender differences during the course of the disease, as well as their impact on the therapy. By itself, the parameter CIMT has gender differences. It is higher in men, in comparison with women, among individuals with the risk of CAD development, moreover, in men this parameter is associated mainly with age, and in women also with age, pulse pressure and waist circumference [5]. The presence of CAD is associated with higher levels of CIMT, as compared with persons who do not suffer from this disease [6, 7].

Modern cholesterol synthesis inhibitor rosuvastatin is more effective than statins of previous generations (simvastatin, atorvastatin) by the potency of hypolipidemic effect [8], it rarely causes severe side effects, such as myopathy (1 patient in CORONA trial with creatine kinase (CK) level increase higher than 10 upper limits of norm, but without symptoms of muscle damage versus 3 individuals in placebo group, and one of them had a CK level increase in combination with muscle symptoms) [9, 10, 11]. According to the METEOR study, the treatment

with rosuvastatin at the dose of 40 mg daily during 2 years in persons with dyslipidemia and increased CIMT (from 1.2 to 3.5 mm), led to significant decrease of this parameter in comparison with the placebo group, in which CIMT increased [12]. In patients with CAD, rosuvastatin at the same dose and during the same period of observation led to decrease in the severity of coronary artery stenoses due to the regression of atherosclerotic plaques (according to intravascular ultrasound and quantitative coronary angiography in the ASTEROID study, intravascular ultrasound in the SATURN study) [13, 14]. In the assessment of the results of the last-mentioned study, the attention was paid to gender differences, here-with women demonstrated a better regression of the volume of atherosclerotic plaques, and this parameter was accompanied by a more pronounced decrease in LDL-C in women and was associated with the female sex regardless of other factors [15]. Moreover, the structure of atherosclerotic plaques differs in men and women, and that confirms different pathogenetic mechanisms of atherosclerosis [16]. Lipid metabolism in women in comparison with men is influenced by the hormonal component in the form of increased expression of LDL-receptors and decreased activity of HMGCoA reductase by the influence of oestradiol [17].

In statin therapy for secondary prevention of CAD, despite a decrease in the baseline level of TC and LDL-C and, consequently, a decrease in cardiovascular risk, however, a residual risk remains, which in a certain patient is determined, among others, by the presence and combination of known risk factors for cardiovascular diseases (smoking, diabetes mellitus, hypertension, etc.) [2, 18].

Due to the lack of information in the literature on the dynamics of CIMT during secondary prevention with rosuvastatin in CAD patients of different gender, as well as having different number of cardiovascular risk factors, **THE AIM OF THE STUDY** was the comparative assessment of baseline parameters, as well as the change of CIMT in patients with CAD: Stable angina of functional classes II-III receiving hypolipidemic therapy with rosuvastatin, taking into account attaining of target levels of LDL-C and TC, depending on gender and the number of cardiovascular risk factors. To achieve the aim of the study it was necessary to solve the following tasks: to assess the baseline CIMT in patients with CAD of different gender, to assess the dynamics of CIMT during the therapy with rosuvastatin in these groups, to determine the presence of statistically significant differences in the change of CIMT between the groups; to assess the baseline CIMT in patients with 1–2 cardiovascular risk factors and in patients with more than two risk factors, then to analyze the dynamics of CIMT in the above-described groups, and to determine the statistical significance of changes in this parameter.

MATERIALS AND METHODS. 72 patients, suffering from CAD: Stable angina of functional classes II-III were included into the present study. The mean age of the study participants was 61.6 ± 5.9 years, 29% of individuals were women ($n=21$) and 71% were men ($n=51$). All the participants of the study were prescribed

a modern inhibitor of cholesterol synthesis rosuvastatin at the initial dose of 5 mg daily, followed by the control of TC and LDL-C levels in blood serum after 4 weeks. The attaining of the target levels of the above-mentioned lipid parameters for the patients with a very high risk of cardiovascular events (TC < 4.0 mmol/l, LDL-C < 1.8 mmol/l) was evaluated, according to the Russian national recommendations for the diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis (revision V)[4]. Upon attaining the target levels, the patient continued to take the drug at the same dose until the end of the observation period of 12 months. Otherwise, the dose was increased gradually up to 10–20–30–40 mg/daily; the latter was the maximum permitted dose. The control of lipid parameters was carried out in 4 weeks after each dose increase. Assessment of CIMT was carried out at the time of inclusion into the study and after 12 months of rosuvastatin therapy. Before the inclusion into the study, individuals took statins irregularly, mostly not attaining the target levels of lipids, about 15% of patients at the time of inclusion did not take statins due to low adherence to therapy.

The inclusion criteria were: the age of 50–70 years, the verified diagnosis of CAD: Stable angina of functional classes II–III, dyslipidemia (levels of TC > 4.0 mmol/L, LDL-C > 1.8 mmol/L), the absence of contraindications to statin therapy. The diagnosis was confirmed clinically (taking into account Canadian Cardiovascular Society Angina grading scale), using electrocardiography (ECG), as well as by stress tests or daily ECG monitoring. The exclusion criteria were: Stable angina, Class IV, unstable angina, acute myocardial infarction, Acute Cerebrovascular Event, individual intolerance to rosuvastatin, the presence of hypo- or hyperthyroidism, increased activity of aspartate aminotransferase (AsT) and alanine aminotransferase (ALT) enzymes more than three upper limits of norm, myopathy, decompensated diabetes mellitus, chronic heart failure, Stage III according to the classification of Vasilenko-Strazhesko.

The levels of lipids (TC and LDL-C) were determined in mmol/L in blood serum; the levels of AsT and ALT were evaluated in order to exclude the patients with an increase in the concentrations of these enzymes more than 3 times higher than the upper limit of norm, as well as in cases of suspected hepatotoxicity of the drug. In cases of suspected myotoxicity, the level of creatine kinase (creatine phosphokinase, CK) was determined. We used the clinical chemistry analyzer HumaStar 600 (Human GmbH, Germany) to determine the above-described parameters.

Duplex ultrasound (US) examination of carotid arteries was performed in B-mode by a linear sensor of ultra-high resolution using the ultrasonic system My-Lab™40 (“Esaote”, Holland). CIMT was measured automatically on both sides in the longitudinal section in the distal third of the common carotid artery (CCA) at the distance of 1–1.5 cm proximal from bifurcation along the posterior wall. The CIMT of the posterior wall was measured as the distance between the lumen of the vessel

and adventitia. For both carotid arteries, CIMT right and CIMT left were calculated from three consecutive measurements by anterior access and three measurements by lateral access, and represented the maximum value from the mean values obtained at three points on the site of 1 cm. The maximum CIMT – the highest value of all CIMT values obtained manually by anterior and lateral access from both sides was determined [19, 20].

The present study analyzed groups of patients differentiated by gender: men (51 patients) and women (21 patients), as well as by the number of cardiovascular risk factors: a group of patients with 1–2 risk factors (30 individuals) and with three or more RF (42 individuals). The following risk factors were taken into account in this study: arterial hypertension, a family history of cardiovascular disease, smoking, obesity, concomitant diabetes mellitus (Type 2).

Statistical data processing was performed using the software package Statistica 10.0 (StatSoft Inc.) and Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation). The normality of distribution was tested by visual analysis of histogram and using the Kolmogorov-Smirnov and Lilliefors tests for normality. The distribution of CIMT and lipid level data was different from the normal. The data are shown as a median and lower and upper quartiles (Me[Q1;Q3]). For the comparison of the independent samples Mann-Whitney U-test was used, to define the significance of changes of parameters in dependent samples, Wilcoxon matched pairs test was used. All the

results were considered significant when $p < 0.05$. In accordance with the Helsinki Declaration, the patients' informed consent to participate in the study and the permission of the Regional ethical Committee at Federal State Budgetary Educational Organization of Higher Education "Kursk State Medical University" of Ministry of Health of Russian Federation was obtained.

RESULTS. The attaining of target lipid levels had the following characteristics: 12.5% of patients (n=9) required the minimum dose of 5 mg of rosuvastatin per day, 36.1% (n=26) required 10 mg, 20 mg dose was sufficient for 36.1% of patients (n=26); using the dose of 30 mg 5.55% of patients (n=4) achieved the target levels, and the maximum dose of 40 mg daily was sufficient for 5.55% of patients (n=4). 2.8% of patients (n=2) did not attain target levels of TC and LDL-C despite the use of maximum dose of 40 mg; and 1.4% of patients (n=1) complained of muscle pain and discomfort (that, however, was not accompanied by elevation of CK above the normal level), which did not allow to increase the dose and demanded its reduction to the dose, on which the above complaints did not bother, but the achievement of the target levels has not occurred.

The baseline maximum CIMT was estimated, depending on the gender of the patients. The significance of differences between groups was determined by Mann-Whitney U test, due to abnormal distribution of the trait; herewith, there was no difference between the groups in baseline CIMT (Tab. 1).

Table 1 – Comparative characteristic of patients of different gender according to baseline (point I) maximum common carotid artery intima-media thickness (Me[Q1;Q3])

Parameter	Men (n=51)	Women (n=21)	p*
CIMT I max, cm	0.08[0.06;0.10]	0.07[0.06;0.09]	0.33

Notes: CIMT – carotid intima-media thickness, max – maximum, * – significance of difference between the groups according to Mann-Whitney U test

Dynamics of maximum CIMT was evaluated after 1 year of therapy with rosuvastatin, taking into account the

patients' attaining of target levels of TC < 4.0 mmol/L and LDL-C < 1.8 mmol/L (Tab. 2).

Table 2 – Comparative characteristic of attained TC, LDL-C levels, and maximum CIMT after 12 month-treatment (point II) in groups of men and women (Me[Q1;Q3])

Parameter	Men (n=51)	Women (n=21)	p*
TC II, mmol/L	3.26[3.14;3.73]	3.40[3.20;3.54]	0.91
LDL-C II, mmol/L	1.67[1.50;1.79]	1.74[1.60;1.76]	0.87
CIMT II max, cm	0.07[0.06;0.09]	0.06[0.05;0.06]	0.03

Notes: TC – total cholesterol, LDL-C - low density lipoprotein-cholesterol, CIMT – carotid intima-media thickness, max - maximum, * – significance of differences between the groups according to Mann-Whitney U test

On the basis of the presented results, in the absence of differences between the groups of men and women according to the achieved levels of lipids (TC and LDL-C), women in comparison with men had significantly lower values of maximum CIMT after 12 months of hypo-

lipidemic therapy with rosuvastatin. It was reasonable to determine the degree of CIMT regression in groups and its statistical significance (Tab. 3). The significance of changes in CIMT was assessed by Wilcoxon matched pairs test.

Table 3 – Change in maximum CIMT after 12-month-treatment with rosuvastatin (point II) in groups of men and women (Me[Q1;Q3])

Gender	CIMT I max, cm	CIMT II max, cm	Δ CIMT max, cm	p*
Men (n=51)	0.08[0.06;0.10]	0.07[0.06;0.09]	-0.01[-0.02;0]	0.006
Women (n=21)	0.07[0.06;0.09]	0.06[0.05;0.06]	-0.01[-0.03;0]	0.002

Notes: CIMT – carotid intima-media thickness, max-maximum, * – significance of change according to Wilcoxon matched pairs test

Based on the data presented in table 3, intima-media thickness of common carotid artery decreased in 12 months of therapy in both men and women, with a high level of statistical significance ($p < 0,01$).

Secondary prevention of cardiovascular disease (CVD) is not less important than the primary one, and is based both on rational use of statins and on the reduction or elimination of the influence of cardiovascular risk factors.

In the present study, the following factors were analyzed among the patients: arterial hypertension, Type 2 diabetes, obesity, smoking, a family history of CVD. Smoking as a RF was taken into account in smokers at the time of the study, as well as those who had a long history of smoking (more than 10 years) and stopped smoking less than 1 year before inclusion into the study. The prevalence of RF in patients in the present study is shown in Table 4.

Table 4 – Prevalence of cardiovascular risk factors among study participants

Risk factor	Prevalence, % (n)
Hypertension	97% (70)
Family history of cardiovascular disease	78% (56)
Smoking	60% (43)
Obesity	26% (19)
Diabetes, Type 2	17% (12)

To study the effect of RF on the structure of the vascular wall (using CIMT measurement), the patients were divided into 2 groups: the 1st group included patients with 1-2 RF of CVD (41.7% of subjects, n=30), and patients with 3 or more RF (58.3% of subjects, n=42) formed the second group. 8.3% of patients (n=6)

had 1 RF, 33.3% (n=24) had 2 RF, 37.5% had 3 RF (n=27), 15.3% (n=11) had 4 RF, and 5 CVD risk factors were characteristic of 5.6% of individuals (n=4). The baseline parameters of maximum CIMT in groups of patients according to the number of RF are presented in Table 5.

Table 5 – Comparative characteristic of baseline (point I) maximum common carotid artery intima-media thickness in groups of patients with different number of cardiovascular risk factors (Me[Q1;Q3])

Parameter	Patients with 1–2 RF (n=30)	Patients with 3 and more RF (n=42)	p*
CIMT I max, cm	0.075[0.06;0.10]	0.08[0.06;0.10]	0.86

Notes: CIMT – carotid intima-media thickness, max-maximum, RF – risk factor, * – significance of difference between the groups according to Mann-Whitney U test

In the groups of patients with different number of risk factors the baseline CIMT did not differ.

It was expedient to determine the change in CIMT in groups, divided according to the number of RF, and

the statistical significance of this dynamics (Tab. 6). The significance of CIMT change was evaluated according to Wilcoxon matched pairs test.

Table 6 – Dynamics of the maximum CIMT after 12-week treatment with rosuvastatin in groups of patients with 1-2 and with 3 and more risk factors (Me[Q1;Q3])

Number of RF	CIMT I max, cm	CIMT II max, cm	Δ CIMT, cm	p*
1-2 RF (n=30)	0.075[0.06;0.10]	0.06[0.05;0.065]	-0.01[-0.03;-0.01]	0.0001
3 and more RF (n=42)	0.08[0.06;0.10]	0.07[0.06;0.09]	-0.005[-0.02;0.01]	0.07

Notes: CIMT – carotid intima-media thickness, max - maximum, RF – risk factor, * – significance of change according to Wilcoxon matched pairs test

Thus, maximum CIMT significantly regressed only in the group of CAD patients with 1 or 2 cardiovascular risk factors, but in the group of patients with 3 or more

RF it did not change significantly; at the same time, the attained levels of plasma lipids did not differ significantly in both groups (Tab. 7).

Table 7 – Comparative characteristic of attained TC and LDL-C levels after 12-month treatment (point II) in groups of patients with 1-2 and with 3 and more risk factors (Me[Q1;Q3])

Parameter	Groups according to the number of RF		p*
	1-2 RF (n=30)	3 and more RF (n=42)	
TC II, mmol/L	3.52[3.24;3.70]	3.26[3.03;3.61]	0.06
LDL-C II, mmol/L	1.72[1.61;1.79]	1.67[1.50;1.75]	0.35

*Notes: TC – total cholesterol, LDL-C – low density lipoprotein-cholesterol, RF – risk factor, * – significance of differences between the groups according to Mann-Whitney U test*

DISCUSSION. Differences in the degree and specificity of atherosclerotic lesions in the arteries undoubtedly depend on gender. Regardless of the therapy, men are characterized by a higher degree of atherosclerotic process in coronary arteries among individuals with CAD (greater volume of coronary artery lesions) [21] and higher carotid intima-media thickness in individuals who do not suffer from coronary artery disease [5].

Different pathogenetic mechanisms of atherosclerotic process are characteristic of the persons of different gender; in particular, this is illustrated by different structure of atherosclerotic plaques (ASP). ASP in women are more likely to exhibit plaque erosion, they are less likely to harbor cholesterol crystals and calcification, and have lower volumes of necrotic core and fibrous tissue [16, 21]. Despite a worse cardiovascular risk profile in women, in studies with investigation of the structure of plaques using virtual histology intravascular ultrasound (VH-IVUS), near-infrared spectroscopy (NIRS) and frequency-domain optical coherence tomography, in which the above-described features of the structure of ASP were found, women had a less extended angiographic coronary disease and a lower total plaque volume, compared to men. These features took place both in patients with stable angina and with acute coronary syndrome [16, 21]. Oestradiol in women increases the expression of LDL-receptors and reduces the activity of HMGCoA reductase [17]. Regression of the atherosclerotic process using lipid-lowering therapy with rosuvastatin also has its own gender features. In literature there are data on ASP regression, which is more pronounced in women [15], and hypolipidemic effect, also higher expressed in women [1]. Differences in the regression of CIMT depending on the gender, are not reported in the results of the rosuvastatin study METEOR [12].

In the present study, men and women did not differ significantly in the baseline CIMT. Prevalence of higher CIMT in men according to literature took place mainly in samples of patients without CAD or with risk factors of its development [5], or the mixed groups of patients (both – suffering and not suffering from CAD) were studied [7]. In the present study, a better effect of treatment was obtained in a group of women in terms of CIMT regression to 12 months of therapy with rosuvastatin, while in the literature data, a better effect of rosuvastatin in women was obtained in terms of regression of ASP. It should be borne in mind that these parameters are involved in the same pathogenetic process, and in CAD patients CIMT is higher, than in persons without this disease; increased levels of CIMT are significantly associated with the pres-

ence of CAD [7]. The attained levels of TC and LDL-C did not differ significantly in gender groups, due to the same target lipid levels regardless of gender. That allows us to trace the regression of CIMT in men and women at the same lipid levels attained by the use of rosuvastatin.

Passing to assessment of the impact of gender and cardiovascular risk factors on CIMT, according to Tabatabaei-Malazy et al., an association was established for women ($p = 0.002$, logistic regression analysis) between obesity, hypertension and hyperlipidemia (in conditions of metabolic syndrome) and carotid intima-media thickness, but in men CIMT was independent of the above factors ($p=0,364$) [22]. The data of the above study illustrates the impact of gender and cardiovascular risk factors in patients who are not suffering from CAD, but have the risk of its development; however, it does not reduce the relevance of the exclusion of risk factors in persons already suffering from CAD, for the purposes of secondary prevention. Hereby, both the number of risk factors and their pathogenetic interaction are important, for example, the interaction of mechanisms of the formation of diabetes, obesity and dyslipidemia in case of metabolic syndrome. Establishing the relationship between the effect of rosuvastatin on the vascular wall and the number of risk factors in patients with CAD was one of the objectives of the present study. Thus, the patients who had 3 or more risk factors did not show a significant CIMT regression, it probably confirms the concept of the increase of total risk with an increase in the number of RF. Patients, characterized by low number of risk factors (one or two), demonstrated significant CIMT regression, according to the results of the present study.

One of the modifiable risk factors is smoking, and persons suffering from CAD are more susceptible to advice of quitting smoking, especially in the case of progression of the disease [23], in comparison with smoking individuals during primary CAD prevention. From the anamnesis of patients, included in this study, it is known that the vast majority of them quit smoking less than a year before inclusion, despite the anamnesis of smoking, which sometimes reached 50 years. A significant factor, pushing to stop this bad habit, was the development of myocardial infarction in anamnesis.

CONCLUSION. On the basis of the results obtained, it is reasonable to draw the following conclusions:

1. CIMT of patients with CAD: Stable angina of functional Classes II–III, who participated in the present study, after 12 months of therapy with rosuvastatin did not increase, regardless of the number of cardiovascular

risk factors, under condition of attaining the target levels of TC and LDL-C.

2. Patients who had no more than two cardiovascular risk factors showed a significant regression of CIMT after 12 months of therapy, and patients with three or more risk factors showed only the absence of its increase.

3. In the present study, men and women did not differ in baseline levels of CIMT and in the attained levels of TC and LDL-C using hypolipidemic therapy; after 12 months of therapy with rosuvastatin, significant regression of CIMT took place in both gender groups but CIMT in women was lower.

4. Such cardiovascular risk factors, as hypertension (97% of patients), a family history of cardiovascular disease (78%) and smoking (60%) were prevailing among the patients.

5. The majority of patients, included into the study, attained the target levels of total cholesterol and LDL-cholesterol with the use of rosuvastatin in doses of 10 and 20 mg per day.

List of abbreviations

AIT – alanine aminotransferase
 ASP – atherosclerotic plaque
 AsT – aspartate aminotransferase
 CAD – coronary artery disease
 CCA – common carotid artery
 CIMT – carotid intima-media thickness
 CK – creatine kinase
 CVD – cardiovascular disease
 ECG – electrocardiography
 HMGCoA – hydroxymethylglutaryl-coenzyme-A
 IMT – intima-media thickness
 LDL-C – low density lipoprotein-cholesterol
 Me – median
 Q1 – first quartile (lower quartile)
 Q3 – third quartile (upper quartile)
 RF – risk factor
 TC – total cholesterol
 US – ultrasound

Библиографический список

- Karlson B.W., Palmer M.K., Nicholls S.J., Barter P.J., Lundman P. Effects of age, gender and statin dose on lipid levels: Results from the VOYAGER meta-analysis database. *Atherosclerosis*. 2017. Vol. 265. P. 54–59. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.014
- Арутюнов А.Г., Арутюнов Г.П. Коррекция статинами сердечно-сосудистого риска. Проблемы и нерешенные вопросы на современном этапе // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2015. Т. 14. №4. С. 193–212. DOI: 10.18087/rhj.2015.4.2093
- Greenland P., Alpert J.S., Beller G.A., Benjamin E.J., Budoff M.J., Fayad Z.A., Foster E., Hlatky M.A., Hodgson J., Kushner F.G., Lauer M.S., Shaw L.J., Smith S.C., Taylor A.J., Weintraub W.S., Wenger N.K. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2010. No. 56 (25). P. e50–103. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.001
- Российское кардиологическое общество. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр // *Российский кардиологический журнал*. 2012. Т. 4. №96. Прил. 1.
- Łoboz-Rudnicka M., Jaroch J., Bociąga Z., Rzyczkowska B., Uchmanowicz I., Polański J., Dudek K., Szuba A., Łoboz-Grudzień K. Impact of cardiovascular risk factors on carotid intima-media thickness: sex differences. *Clin Interv Aging*. 2016. No. 11. P. 721–31. DOI: 10.2147/CIA.S103521
- Li X., Liu M., Sun R., Zeng Y., Chen S., Zhang P. Atherosclerotic coronary artery disease: The accuracy of measures to diagnose preclinical atherosclerosis. *Exp. Ther. Med*. 2016. No. 12 (5). P. 2899–2902. DOI: 10.3892/etm.2016.3710
- Baroncini L.A.V., de Castro Sylvestre L., Filho R.P. Carotid intima-media thickness
- and carotid plaque represent different adaptive responses to traditional cardiovascular risk factors. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2015. No. 9. P. 48–51. DOI: 10.1016/j.ijcha.2015.08.003
- Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A., Bays H.E., McKenney J.M., Miller E. Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR* Trial). *Am. J. Cardiol*. 2003. No. 92 (2). P. 152–160.
- Драпкина О.М., Чернова Е.М. Миопатия как побочный эффект терапии статинами: механизмы развития и перспективы лечения // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015. №11 (1). С. 96–101.
- Kjekshus J., Dunselman P., Blideskog M., Eskilson C., Hjalmarson A., McMurray J.V., Waagstein F., Wedel H., Wessman P., Wikstrand J.; CORONA Study Group. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail*. 2005. No. 7(6). P. 1059–1069.
- Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V., Böhm M., Cleland J.G., Cornel J.H., Dunselman P., Fonseca C., Goudev A., Grande P., Gullestad L., Hjalmarson A., Hradec J., Jánosi A., Kamenský G., Komajda M., Korewicki J., Kuusi T., Mach F., Mareev V., McMurray J.J., Ranjith N., Schaufelberger M., Vanhaecke J., van Veldhuisen D.J., Waagstein F., Wedel H., Wikstrand J.; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007. No. 357. P. 2248–2261. DOI: 10.1056/NEJMoa0706201

13. Crouse J.R. 3rd, Raichlen J.S., Riley W.A., Evans G.W., Palmer M.K., O'Leary D.H., Grobbee D.E., Bots M.L.; METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA*. 2007. No. 297 (12). P. 1344–1353. DOI: 10.1001/jama.297.12.1344
14. Ballantyne C.M., Raichlen J.S., Cain V.A., Nicholls S.J., Nissen S.E., Erbel R., Tardif J.-C., Brener S.J.; ASTEROID Investigators. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. *Circulation*. 2008. No. 117. P. 2458–2466. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773747
15. Puri R., Libby P., Nissen S.E., Wolski K., Ballantyne C.M., Barter P.J., Chapman M.J., Erbel R., Raichlen J.S., Uno K., Kataoka Y., Tuzcu E.M., Nicholls S.J. Long-term effects of maximally intensive statin therapy on changes in coronary atheroma composition: insights from SATURN. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014. No. 15(4). P. 380–388. DOI: 10.1093/ehjci/jet251
16. Puri R., Nissen S.E., Shao M., Ballantyne C.M., Barter P.J., Chapman M.J., Erbel R., Libby P., Raichlen J.S., Uno K., Kataoka Y., Nicholls S.J. Sex-related differences of coronary atherosclerosis regression following maximally intensive statin therapy: insights from SATURN. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014. No. 7(10). P. 1013–22. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.04.019
17. Kataoka Y., Puri R., Hammadah M., Duggal B., Uno K., Kapadia S.R., Tuzcu E.M., Nissen S.E., King P., Nicholls S.J. Sex Differences in Nonculprit Coronary Plaque Microstructures on Frequency-Domain Optical Coherence Tomography in Acute Coronary Syndromes and Stable Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016. No. 9(8). P. e004506. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.004506
18. Persson L., Henriksson P., Westerlund E., Hovatta O., Angelin B., Rudling M. Endogenous estrogens lower plasma PCSK9 and LDL cholesterol but not Lp (a) or bile acid synthesis in women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2012. No. 32 (3). P. 810–814.
19. Reckless J. Addressing residual cardiovascular risk: what does the future hold? *Br J Cardiol*. 2012. No. 19 (1). P. 1–16.
20. Балахонова Т.В., Трипотень М.И., Погорелова О.А. Ультразвуковые методы оценки толщины комплекса интима-медиа артериальной стенки // *SonoAce-Ultrasound*. 2010. № 21. С. 57–63.
21. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний / под ред. В.П. Куликова. М.: ООО Фирма «Стром», 2007. 512 с.: ил.
22. Ten Haaf M.E., Rijndertse M., Cheng J.M., de Boer S.P., Garcia-Garcia H.M., van Geuns R.M., Regar E., Lenzen M.J., Appelman Y., Boersma E. Sex differences in plaque characteristics by intravascular imaging in patients with coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2017. No. 13(3). P. 320–328. DOI: 10.4244/EIJ-D-16-00361
23. Tabatabaei-Malazy O., Fakhzadeh H., Sharifi F., Mirarefin M., Badamchizadeh Z., Larijani B. Gender differences in association between metabolic syndrome and carotid intima media thickness. *J Diabetes Metab Disord*. 2012. No. 11 (1). P. 13. DOI: 10.1186/2251-6581-11-13
24. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Факторы риска ИБС: когда и как проводить коррекцию? Повышение роли статинов // *Русский Медицинский Журнал*. 2003. № 19. С. 1041–1045.

References

1. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Barter PJ, Lundman P. Effects of age, gender and statin dose on lipid levels: Results from the VOYAGER meta-analysis database. *Atherosclerosis*. 2017;265:54-9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.014
2. Arutyunov AG, Arutyunov GP. Korrektsiia statinami serdechno-sosudistogo riska. Problemy i nereshennye voprosy na sovremennoy etape [Correction of cardiovascular risk with statins. Challenges and unsolved issues at the current stage]. *Russian Heart Journal*. 2015;14(4):193–212. DOI: 10.18087/rhj.2015.4.2093. Russian.
3. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Dec 14;56(25):e50-103. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.001
4. Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii. V peresmotr. [Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. Revision V]. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;96(4) (Suppl. 1). Russian.
5. Łoboz-Rudnicka M, Jaroch J, Bociąga Z, Rzyczkowska B, Uchmanowicz I, Polański J, Dudek K, Szuba A, Łoboz-Grudzień K. Impact of cardiovascular risk factors on carotid intima-media thickness: sex differences. *Clin Interv Aging*. 2016;11:721-31. DOI: 10.2147/CIA.S103521
6. Li X, Liu M, Sun R, Zeng Y, Chen S, Zhang P. Atherosclerotic coronary artery disease: The accuracy of measures to diagnose preclinical atherosclerosis. *Exp Ther Med*. 2016;12(5):2899-902. DOI: 10.3892/etm.2016.3710
7. Baroncini LAV, de Castro Sylvestre L, Filho RP. Carotid intima-media thickness

8. and carotid plaque represent different adaptive responses to traditional cardiovascular risk factors. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2015 Aug 8;9:48-51. doi: 10.1016/j.ijcha.2015.08.003
9. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E. Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92(2):152-60.
10. Drapkina OM, Chernova EM. Miopatiia kak pobochnyi effekt terapii statinami: mekhanizmy razvitiia i perspektivy lecheniia [Myopathy as a side effect of statin therapy: mechanisms of development and prospects for treatment]. *Ration Pharmacother Cardiol* 2015;11(1):96-101. Russian.
11. Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, Eskilson C, Hjalmarson A, McMurray JV, Waagstein F, Wedel H, Wessman P, Wikstrand J; CORONA Study Group. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(6):1059-69.
12. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Jánosi A, Kamenský G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357:2248-61. DOI: 10.1056/NEJMoa0706201
13. Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, Grobbee DE, Bots ML; METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA.* 2007;297(12):1344-53. DOI: 10.1001/jama.297.12.1344
14. Ballantyne CM, Raichlen JS, Cain VA, Nicholls SJ, Nissen SE; Erbel R, Tardif JC, Brener SJ, ASTEROID Investigators. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. *Circulation.* 2008;117(19):2458-66. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773747
15. Puri R, Libby P, Nissen SE, Wolski K, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel R, Raichlen JS, Uno K, Kataoka Y, Tuzcu EM, Nicholls SJ. Long-term effects of maximally intensive statin therapy on changes in coronary atheroma composition: insights from SATURN. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014 Apr;15(4):380-8. DOI: 10.1093/ehjci/jet251
16. Puri R, Nissen SE, Shao M, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel R, Libby P, Raichlen JS, Uno K, Kataoka Y, Nicholls SJ. Sex-related differences of coronary atherosclerosis regression following maximally intensive statin therapy: insights from SATURN. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014 Oct;7(10):1013-22. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.04.019
17. Kataoka Y, Puri R, Hammadah M, Duggal B, Uno K, Kapadia SR, Tuzcu EM, Nissen SE, King P, Nicholls SJ. Sex Differences in Nonculprit Coronary Plaque Microstructures on Frequency-Domain Optical Coherence Tomography in Acute Coronary Syndromes and Stable Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016 Aug;9(8). pii: e004506. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.004506
18. Persson L, Henriksson P, Westerlund E, Hovatta O, Angelin B, Rudling M. Endogenous estrogens lower plasma PCSK9 and LDL cholesterol but not Lp (a) or bile acid synthesis in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(3):810-4.
19. Reckless J. Addressing residual cardiovascular risk: what does the future hold? *Br J Cardiol.* 2012;19 (Suppl 1):1-16.
20. Balakhonova TV, Tripoten MI, Pogorelova OA. Ul'trazvukovye metody otsenki tolshchiny kompleksa intima-media arterial'noi stenki [Ultrasound methods of assessment of intima-media thickness of arterial wall]. *SonoAce-Ultrasound.* 2010;21:57-63. Russian.
21. Ul'trazvukovaia diagnostika sosudistykh zabolovaniy [Ultrasound diagnostics of vascular diseases]. Kulikov VP, editor. Moscow: OOO Firma "Strom"; 2007. 512 p. Russian.
22. Ten Haaf ME, Rijndertse M, Cheng JM, de Boer SP, Garcia-Garcia HM, van Geuns RM, Regar E, Lenzen MJ, Appelman Y, Boersma E. Sex differences in plaque characteristics by intravascular imaging in patients with coronary artery disease. *EuroIntervention.* 2017 Jun 20;13(3):320-8. DOI: 10.4244/EIJ-D-16-00361
23. Tabatabaei-Malazy O, Fakhrzadeh H, Sharifi F, Mirarefin M, Badamchizadeh Z, Larijani B. Gender differences in association between metabolic syndrome and carotid intima media thickness. *J Diabetes Metab Disord.* 2012;11(1):13. DOI: 10.1186/2251-6581-11-13
24. Karpov IuA, Sorokin EV. Faktory riska IBS: kogda i kak provodit' korrektsiiu? Povyshenie roli statinov [CAD risk factors: when and where to provide correction? Enhancing the role of statins]. *Russian Medical Journal.* 2003;19:1041-5. Russian.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Кононов Станислав Игоревич – ассистент кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Область научных интересов: кардиология, персонализированная медицина. ORCID iD 0000-0002-7622-7354. E-mail: ck325@yandex.ru

Маль Галина Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Область научных интересов: кардиология, фармакология, клиническая фармакология, гиполлипидемическая терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца. Researcher ID (Web of Science) B-3601-2013, Author ID (Scopus) 6506311464. E-mail: mgalina.2013@mail.ru

Kononov Stanislav Igorevich – assistant lecturer of Pharmacology Department, Kursk State Medical University. Research interests: cardiology, personalized medicine, omics. ORCID iD 0000-0002-7622-7354. E-mail: ck325@yandex.ru

Mal Galina Sergeevna – MD-(Medicine), Professor, Head of Pharmacology Department, Kursk State Medical University. Research interests: cardiology, pharmacology, clinical pharmacology, hypolipidemic therapy in patients with coronary artery disease. Researcher ID (Web of Science) B-3601-2013, Author ID (Scopus) 6506311464. E-mail: mgalina.2013@mail.ru

Поступила в редакцию: 28.02.2018
Отправлена на доработку: 28.03.2018
Принята к печати: 09.04.2018

Received: 28.02.2018
Sent back for revision: 28.03.2018
Accepted for publication: 09.04.2018