

СПОВІЛЬНЕННЯ ТЕМПІВ ПРОГРЕСУВАННЯ АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗУ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ СТАТИНАМИ ЗА ДАНИМИ ЕХОКАРДІОГРАФІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Ю.А. Іванів, Л.В. Кулик, Н.Д. Оришин, І.Ю. Іванів, Н.В. Лозинська

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
(Львів)*

Щоб оцінити можливість сповільнення дегенеративного кальцинозу аортального клапана (АК), проведено серійні ЕхоКГ-обстеження 38 пацієнтів (середній вік $67 \pm 9,4$ років), з яких 19 осіб (основна група) протягом 28 ± 3 місяців приймали аторвастатин у дозі $26 \pm 12,6$ мг (від 10 до 40 мг). Порівнювали показники важкості АС (площа отвору АК, максимальний і середній градієнти тиску) на початку і в кінці періоду спостереження в основній і контрольній групах.

У контрольній групі площа отвору АК в середньому зменшилася на $0,23 \pm 0,04$ см², а в середньорічному вираженні – на $0,10$ см², тоді як в основній групі площа отвору зменшилася лише на $0,11 \pm 0,03$ см², що в перерахунку на рік становить $0,05$ см², тобто вдвічі менше. Одночасно повільніше наростав піковий систолічний градієнт тиску на АК. Таким чином, застосування аторвастатину можна рекомендувати для сповільнення темпів прогресування стенозу АК, зумовленого його віковими дегенеративними змінами і кальцинозом.

Ключові слова: аортальний стеноз, статини, ехокардіографія.

Стеноз і кальциноз аортального клапана (АК) є однією з основних причин серцево-судинної захворюваності і смертності, незважаючи на успіхи хірургічного лікування [2]. Кальцинуюче ураження АК, яке виникає в осіб старшого віку, нагадує атерому, а його прогресування пов'язане з відомими факторами ризику атеросклерозу, зокрема гіперліпідемією [5]. Роль ліпідів і запалення в розвитку цього ураження впливає із таких гістологічних знахідок на його ранніх стадіях, як нагромадження в стулках клапана ліпопротеїнів, пінистих клітин і Т-лімфоцитів [3].

Дотепер залишається нез'ясованим, чи можна вплинути на перебіг кальцинозу АК за допомогою медикаментозних засобів. У той же час доведено, що лікування коронарного атеросклерозу за допомогою інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим-А редуктази (статинів) сповільнює його прогресування [9]. Враховуючи патогенетичну і морфологічну подібність між дегенеративним кальцинозом АК та стенозуючим атеросклерозом вінцевих артерій серця, можна зробити припущення, що застосування статинів повинно сповільнити темпи прогресування аортального стенозу (АС). Медикаментозна терапія, яка здатна вплинути на перебіг цієї хвороби, має велике потенційне значення, адже може дати можливість уникнути протезування клапана.

Мета дослідження – вивчення впливу аторвастатину на прогресування клапанного АС внаслідок його завапнення неревматичного генезу за даними серійних ехокардіографічних обстежень (ЕхоКГ).

Матеріал і методи. У дослідження включено 38 хворих, у яких під час ЕхоКГ виявлено віковий дегенеративний кальциноз АК з його стенозуванням і площею отвору від 1 см² до $1,8$ см². Завапнення клапана у вигляді зерен або грудочок різної величини переважно зна-

ходили на фіброзному кільці з переходом на стулки, рухомість яких була обмеженою. У середньому площа отвору АК становила $1,22 \text{ см}^2$, піковий градієнт тиску – 49 мм рт. ст. (від 31 до 68 мм рт. ст.), а середній градієнт тиску – 32 мм рт. ст. (від 20 до 42 мм рт. ст.). Не включено у дослідження пацієнтів із супутньою митральною вадою, помірною або важкою аортальною недостатністю, зниженою фракцією викиду ($<50\%$), а також хворих на цукровий діабет. Не включено осіб із масивним кальцинозом і важким АС (середній градієнт тиску понад 50 мм рт. ст.), оскільки серйозне кальцинуюче ураження навряд чи може піддатися дії гіполіпідемічних засобів. Середній вік хворих становив $67 \pm 9,4$ років, з них 22 – чоловіки і 16 – жінки.

Усі пацієнти розділені на дві рівні групи, які не відрізнялися за віком, статевим складом або важкістю клапанного ураження. Пацієнтам першої групи, крім базисного лікування, яке вони отримували до цього, було додатково призначено 10 мг аторвастатину на добу (Аторвакор, компанія «Фармак»). На момент включення в дослідження і протягом періоду нагляду всім пацієнтам цієї групи з інтервалом у 3 – 4 місяці проводили визначення концентрації в крові рівнів загального холестерину (ХС), ХС ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ), ХС ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ) і тригліцеридів (ТГ). Добову дозу аторвастатину підвищували на 10 мг , якщо при повторному обстеженні через 3 місяці концентрація в сироватці крові ХС ЛПНГ не падала нижче $2,6 \text{ ммоль/л}$.

Пацієнтам другої групи аторвастатин не призначали. Усім хворим кожні 6 місяців проводили ЕхоКГ-обстеження з метою оцінки прогресування АС. Крім оцінки розмірів камер серця і функції лівого шлуночка, визначали площу отвору АК (за рівнянням безперервності), а також максимальний і середній градієнти тиску безперервно-хвильовим доплерівським методом.

Нагляд за хворими обох груп тривав від 2 до 3 років. Щоб оцінити темпи прогресування АС, розраховували середньорічні зміни площі отвору АК і градієнтів тиску на ньому за весь період нагляду.

Результати та їх обговорення. Період нагляду за пацієнтами становив у середньому 28 ± 3 місяці. Групи порівняння суттєво не відрізнялися між собою за основними демографічними і лабораторно-інструментальними показниками (табл. 1).

Добова доза аторвастатину, максимально досягнена за період нагляду за пацієнтами основної групи, у середньому становила $26 \pm 12,6 \text{ мг}$ (від 10 до 40 мг). Завдяки застосуванню аторвастатину концентрація загального ХС у сироватці крові, так само, як і ТГ, достовірно і суттєво знизилася: відповідно на 38% і 24% . Важливо, що одночасно відбулися сприятливі зміни у співвідношенні фракцій ХС. Рівень ХС ЛПНГ вдалося в середньому знизити з $3,82 \pm 0,36 \text{ ммоль/л}$ до $2,53 \pm 0,16 \text{ ммоль/л}$ ($p < 0,05$), тобто на 34% , а рівень ХС ЛПВГ підвищити з $1,08 \pm 0,12 \text{ ммоль/л}$ до $1,23 \pm 0,08$, тобто на 14% ($p > 0,05$).

Проведений аналіз динаміки ЕхоКГ-показників засвідчив, що, крім сприятливих змін ліпідного обміну під впливом лікування аторвастатином, вдалося сповільнити темпи прогресування АС (табл. 2). У контрольній групі за період нагляду площа отвору АК в середньому зменшилася на $0,23 \pm 0,04 \text{ см}^2$, а в середньорічному вираженні – на $0,10 \text{ см}^2$, тоді як у групі хворих, які приймали аторвастатин, площа отвору зменшилася лише на $0,11 \pm 0,03 \text{ см}^2$, що в перерахунку на рік становить $0,05 \text{ см}^2$, тобто у 2 рази менше.

Виявилось також, що у групі пацієнтів, які приймали аторвастатин, систолічний градієнт тиску на АК збільшився не на стільки, як у контрольній групі, однак відмінність була статистично достовірною лише для пікового градієнту. Різниця у наростанні середнього трансаортального градієнту тиску не досягла достовірної величини.

Вихідні демографічні та лабораторно-інструментальні дані

	Основна група (Аторвастатин)	Контрольна група
Вік (роки)	66 ± 10,4	68 ± 9,9
Співвідношення чоловіки/жінки	10/9	12/7
Артеріальна гіпертензія	8 (42%)	9 (47%)
Ішемічна хвороба серця	7 (37%)	6 (32%)
Загальний ХС (ммоль/л)	6,23±0,28	6,36±0,31
ХС ЛПНГ (ммоль/л)	3,82±0,36	3,76±0,32
ХС ЛПВГ (ммоль/л)	1,08±0,12	1,02±0,06
ТГ (ммоль/л)	1,83±0,15	1,92±0,10
Вихідна площа отвору АК (см ²)	1,23±0,08	1,21±0,13
Піковий градієнт тиску (мм Нг)	49,2±2,2	48,8±3,8
Середній градієнт тиску (мм Нг)	31,9±1,9	32,1±1,8

Таким чином, проведене нами дослідження дозволяє зробити висновок про те, що застосування протягом тривалого часу ефективної дози аторвастатину дає можливість сповільнити темпи прогресування вікового дегенеративного кальцинозу АК. Проведені раніше дослідження показали, що середня швидкість прогресування АС внаслідок його звуження становить приблизно 0,1 см² на рік, що повністю узгоджується з нашими даними, які стосуються контрольної групи [6]. За нашими спостереженнями, у групі хворих, які приймали аторвастатин у дозі, що ефективно знижувала як рівень загального ХС, так і концентрацію ХС ЛПНГ, ця швидкість знизилася до 0,05 см² на рік. Відомо, що підвищений рівень атерогенної фракції ХС ЛПНГ і ліпопротеїну(а) є незалежними предикторами АС внаслідок вікового дегенеративного звуження [5, 7].

Зміни ехокардіографічних показників важкості аортального стенозу за період нагляду

	Основна група (Аторвастатин)	Контрольна група	p
Площа отвору АК (см ²):			
- початкова	1,23±0,08	1,21±0,13	
- кінцева	1,12±0,06	0,98±0,04	<0,05
Піковий градієнт тиску (мм Нг):			
- початковий	49,2±2,2	48,8±3,8	
- кінцевий	52,1±2,0	59,7±2,6	<0,05
Середній градієнт тиску (мм Нг):			
- початковий	31,9±1,9	32,1±1,8	
- кінцевий	34,8±2,2	37,5±1,9	0,08

Однак невелика кількість пацієнтів у нашому дослідженні не дозволяє провести кореляційний аналіз між ступенем зниження концентрації ХС ЛПНГ і ехокардіографічними показниками прогресування АС. Окремі дослідники на підставі проведеного ними аналізу дійшли висновку, що для прогресування хвороби також має значення вік пацієнтів, метаболічний синдром і куріння [1, 7, 8].

Сповільнення темпів прогресування АС може бути зумовлене не лише гіполіпідемічним ефектом, а й протизапальною дією статинів [10]. Тому варто сподіватися, що статини ефективніше вплинуть на процес дегенеративного кальцинозу стулок АК не тоді, коли вже відбулися значні морфологічні зміни із масивним кальцинуванням, а на ранніх стадіях процесу. Можливо, саме тому, що у наше дослідження увійшли пацієнти з АС легкого і помірного ступеня, без масивного звапнення стулок, нам вдалося показати можливість сповільнення патологічного процесу, на відміну від інших подібних досліджень [4].

Висновки

1. Стеноз АК неревматичного генезу, зумовлений його звапненням, є неухильно прогресуючим патологічним процесом. Темп звуження отвору клапана в контрольній групі хворих, у лікуванні яких не застосовували аторвастатин, у середньому становив $0,10 \text{ см}^2$ на рік.
2. Застосування аторвастатину (Аторвакор) у хворих з аортальним стенозом легкого і помірного ступеня в добовій дозі від 10 до 40 мг (у середньому $26 \pm 12,6$ мг) дало можливість суттєво і статистично достовірно знизити концентрацію в сироватці крові загального ХС на 38%, ТГ – на 24%, а ХС ЛПНГ – на 34%. Рівень ХС ЛПВГ підвищився на 14%, однак цей приріст не досяг статистично достовірного значення.
3. Під впливом лікування аторвастатином досягли достовірного зниження темпів прогресування АС в два рази порівняно з контрольною групою – до $0,05 \text{ см}^2$ на рік. Одночасно повільніше наростав піковий систолічний градієнт тиску на АК.
4. З метою сповільнення темпів прогресування стенозу АК, зумовленого його віковими дегенеративними змінами і кальцинозом, можна рекомендувати застосування статинів.

Література

1. Briand M., Lemieux I., Dumesnil J.G. et al. Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 2229–2236.
2. Faggiano P., Antonini-Canterin F., Erlicher A. et al. Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 91. – P. 99–101.
3. Kaden J.J. Towards medical therapy of calcific aortic stenosis lessons from molecular biology // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1795–1796.
4. Liebe V., Brueckmann M., Borggrefe M., Kaden J.J. Statin therapy of calcific aortic stenosis: hype or hope? // *Eur. Heart J.* – 2006. Vol. 27. – P. 773–778.
5. O'Brien K.D., Reichenbach D.D., Marcovina S.M. et al. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of “degenerative” valvular aortic stenosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1996. – Vol. 16. – P. 523–532.
6. Otto C.M., Pearlman A.S., Gardner C.L. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1989. – Vol. 13. – P. 545–550.
7. Owens D.S., Katz R., Johnson E. et al. Interaction of age with lipoproteins as predictors of aortic valve calcification in the multi-ethnic study of atherosclerosis // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168. – P. 1200–1207.

8. Peter M., Hoffmann A., Parker C. et al. Progression of aortic stenosis: role of age and concomitant coronary artery disease // *Chest*. – 1993. – Vol. 103. – P. 1715–1719.
9. Rosenhek R., Rader F., Loho N. et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 1291–1295.
10. Weber C., Erl W., Weber K.S. et al. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30. – P. 1212–1217.

ЗАМЕДЛЕНИЕ ТЕМПОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ СТАТИНАМИ ПО ДАННЫМ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Ю.А. Иванив Л.В. Кулик, Н.Д. Орищин, И.Ю. Иванив, Н.В. Лозинская

Цель исследования – оценить возможность замедления дегенеративного кальцифицирования аортального клапана (АК) с помощью применения статинов. Проведены серийные эхокардиографические обследования 38 больных, из которых 19 лиц (основная группа) в течение 28 ± 3 месяцев принимали аторвастатин в дозе $26 \pm 12,6$ мг (от 10 до 40 мг). Сравнивали показатели тяжести стеноза (площадь отверстия, максимальный и средний градиенты давления) в начале и в конце периода наблюдения. В контрольной группе площадь отверстия АК уменьшилась на $0,23 \pm 0,04$ см², а в среднем годовом выражении – на $0,10$ см². А в основной группе площадь отверстия уменьшилась на $0,11 \pm 0,03$ см², что в пересчете за год составляет $0,05$ см², то есть в 2 раза меньше. Одновременно медленнее нарастал пиковый систолический градиент давления на АК. Таким образом, применение аторвастатина можно рекомендовать для замедления темпов прогрессирования стеноза АК, обусловленного его возрастными дегенеративными изменениями и кальцинозом.

Ключевые слова: *аортальный стеноз, статины, эхокардиография.*

THE SLOWDOWN OF THE PROGRESSION OF AORTIC STENOSIS UNDER THE INFLUENCE OF STATIN TREATMENT ACCORDING TO THE ECHOCARDIOGRAPHIC OBSERVATIONS.

Y.A. Ivaniv, L.V. Kulyk, N.D. Oryshchyn, I.Y. Ivaniv, N.V. Lozynska

To assess the possibility of slowing the degenerative aortic valve calcification we have performed serial echocardiographic examinations in 38 patients (mean age $67 \pm 9,4$ years). The main group of 19 persons for 28 ± 3 months received atorvastatin in a daily dose ranged from 10 to 40 mg ($26 \pm 12,6$ mg). The indices of aortic stenosis severity have been compared between the main and control group at the beginning and the end of observation period.

In the control group the aortic valve area decreased by an average of $0,23 \pm 0,04$ cm², or by $0,10$ cm² if calculating one-year-term progression. At the same time in the main group the aortic valve area decreased only by $0,11 \pm 0,03$ cm², or by $0,05$ cm² per year. The peak systolic pressure gradient across aortic valve increased slowly in the main group than in control group. Conclusion: Atorvastatin could be recommended for slowing down the progression of aortic valve stenosis caused by senile degenerative calcification.

Key words: *aortic stenosis, statins; echocardiography.*