

## Утицај симвастатина на регресију каротидне атеросклеротске болести

Драган Васић, Оливер Радмили, Лазар Давидовић, Милица Вранеш

Клиника за васкуларну и ендоваскуларну хирургију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Мерење дебљине интимомедијалног комплекса (енгл. *intima-media thickness* – *IMT*) каротидних артерија јесте савремена, брза и поуздана дијагностичка метода која се широко примењује у процени раширености и напредовања атеросклеротског процеса. Статини се примењују у примарној и секундарној превенцији кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести ради смањења морбидитета и морталитета болесника.

**Циљ рада** Циљ студије био је да се процени ефикасност примене симвастатина на стенозантну болест каротидних артерија код особа с хиперхолестеролемијом.

**Методе рада** Истраживање је трајало од јануара 2008. до јануара 2010. године, а изведено је на Клиници за васкуларну хирургију Клиничког центра Србије. Сви испитаници су лечени симвастином, који се примењивао једанпут дневно.

**Резултати** Лечење симвастином је довело до статистички значајног смањења *IMT* у десној заједничкој каротидној артерији. Није забележено статистички значајно смањење *IMT* у левој заједничкој каротидној артерији, нити у обе унутрашње каротидне артерије.

**Закључак** Утврђено је да дуготрајна примена симвастатина доводи до регресије или успорава напредовање атеросклеротског процеса код симптоматских и асимптоматских болесника са стенозом каротидних артерија нижег степена (са вредностима *IMT* мањим од 2,5 mm).

**Кључне речи:** каротидне артерије; интимомедијални комплекс; симвастатин; ултразвук

### УВОД

Рано откривање атеросклеротског процеса код особа код којих постоји висок ризик од оболевања веома је корисна. Она омогућава благовремену примену медикаментне терапије, што може довести и до смањења дебљине интимомедијалног комплекса (енгл. *intima-media thickness* – *IMT*) [1]. Мерење *IMT* унутар артерија великог пречника (посебно каротидних артерија) применом ултразвука (Б-мод) широко је коришћена, брза и поуздана дијагностичка метода избора у процени раширености и напредовања атеросклеротске болести. Средње вредности *IMT* су у распону од 0,4 mm до 1,0 mm, а средње годишње напредовање од 0,01 mm до 0,3 mm. Повећане вредности *IMT* удружене су с различитим факторима ризика, као што су животно доба, мушки пол, шећерна болест, повећање укупног нивоа холестерола, навика пушења и слично [2].

Примена лекова који снижавају ниво укупног холестерола у крви и појединих фракција (енгл. *lipid-lowering therapy*) показала се ефикасном у великом броју клиничких студија. Статини се с успехом примењују како у примарној, тако и у секундарној превенцији кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести код особа с хиперхолестеролемијом, а циљ ове терапије је смањење морбидитета и морталитета болесника [3]. Симвастатин је дериват ловастатина који делује као компетитивни инхиби-

тор 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А (*HMG-CoA*) редуктазе.

### ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања био је да се процени ефикасност примене симвастатина на смањење *IMT* код особа с хиперхолестеролемијом.

### МЕТОДЕ РАДА

Пилот-студија је трајала од јануара 2008. до јануара 2010. године, а изведена је на Клиници за васкуларну хирургију Клиничког центра Србије. Сви испитаници су лечени симвастином, који је примењиван једанпут дневно.

*IMT* је мерена у лонгитудиналној пројекцији, на даљем (задњем) зиду десне и леве заједничке каротидне артерије (лат. *arteria carotis communis* – *ACC*) и унутрашње каротидне артерије (лат. *arteria carotis interna* – *ACI*). Мерење је најпре изведено у *ACC*, 10 mm проксимално у односу на бифуркацију, а потом у *ACI*, 10 mm дистално од бифуркације (Слика 1). *IMT* је дефинисана као растојање од ивице споја лумена и интима до ивице споја медије и адвентиције. Сва мерења су изведена на ултразвучном апарату (*Siemens ACCUSON Antares*) помоћу линеарне сонде фреквенције 7 MHz, користећи стандардна подешавања резолуције, дубине

### Correspondence to:

Dragan VASIĆ  
Klinika za vaskularnu i  
endovaskularnu hirurgiju  
Klinički centar Srbije  
Dr Koste Todorovića 8  
11000 Beograd  
Srbija  
oliver\_radmili@yahoo.com

и ширине слике, боје и фокуса. Приликом ултразвучног испитивања и мерења *IMT* болесник је био у лежећем положају (положај супинације), са главом окренутом у супротну страну.

Ултразвучни преглед и мерење *IMT* обављени су на почетку испитивања, пре започињања лечења и шест месеци од увођења симвастатина у терапију. Лабораторијске анализе су подразумевале испитивање липидног статуса (ниво укупног холестерола, његових фракција и триглицерида), и то на почетку испитивања и шест месеци од увођења симвастатина у лечење.

Добијени подаци су статистички анализирани применом дескриптивних и аналитичких метода (табеларни приказ,  $\chi^2$ -тест, Студентов *t*-тест).

## РЕЗУЛТАТИ

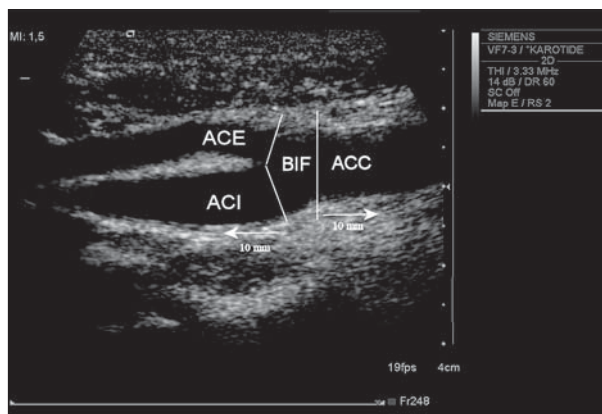
Студијом је обухваћено 275 болесника (165 мушкараца и 110 жена), просечне старости од 60,86 година (распон 37–79 година). Учесталост и расподела фактора ризика у посматраној групи испитаника дате су у табели 1. Код по десет болесника утврђени су пролазни (транзиторни) исхемијски напади (5,7%), односно цереброваскуларни инсулт (5,7%), док код осталих испитаника није било симптома неуролошких обољења. Код свих испитаника установљене су повишене вредности триглицерида, *LDL*-холестерола и укупног холестерола (Табела 2). Просечне вредности *IMT* у *ACC* и *ACI* пре примене симвастатина приказане су у табели 3.

После шестомесечног лечења симвастатином забележено је значајно смањење вредности триглицерида, *LDL*-холестерола и укупног холестерола, док значајних промена у нивоу *HDL*-холестерола није било (Табела 2). Међутим, након примене симвастатина забележено је статистички значајно смањење односа *LDL* и *HDL* холестерола (индекс атеросклерозе – индикатор ризика за развој атеросклерозе код особа с поремећајем метаболизма масти). Однос средњих вредности *LDL* и *HDL* холестерола био је 2,29 према 2,22 ( $p < 0,01$ ; Табела 2).

Лечење симвастатином довело је до статистички значајног смањења *IMT* у десној *ACC* (0,98 *mm*;  $p < 0,01$ ). Није забележено статистички значајно смањење *IMT* у левој *ACC* (средња вредност након примене лека била је 1,25 *mm*), као ни у десној и левој *ACI* (средње вредности након лечења биле су 2,11 *mm* и 1,69 *mm*;  $p > 0,05$ ; Табела 3).

## ДИСКУСИЈА

Показано је да је *IMT* каротидних артерија независни показатељ напредовања атеросклеротског процеса и предиктор цереброваскуларне и кардиоваскуларне болести. Повећање *IMT* каротидних артерија директно је пропорционално повећању ризика од развоја цереброваскуларног инсулта и инфаркта миокарда [4, 5]. Значајно смањење нивоа укупног холестерола, *LDL*-холестерола и триглицерида условљава смањење *IMT*.



**Слика 1.** Ултразвучни приказ дисталног сегмента заједничке каротидне артерије (*ACC*), бифуркације (*BIF*), унутрашње каротидне артерије (*ACI*) и спољашње каротидне артерије (*ACE*) према принципима мерења дефинисаним у студији. *IMT* је мерена 10 *mm* проксимално и 10 *mm* дистално у односу на *BIF* (стрелица усмерена удесно, односно улево). **Figure 1.** Principles of *IMT* measure defined in our study: representation of distal part of common carotid artery (*ACC*), bifurcation (*BIF*), internal carotid artery (*ACI*) and external carotid artery (*ACE*). *IMT* is measured 10 *mm* proximal and 10 *mm* distal to *BIF* (arrows pointing right and left from bifurcation).

**Табела 1.** Расподела фактора ризика (број болесника)  
**Table 1.** Risk factors distribution (number of patients)

Фактор ризика Risk factor	Позитивно Positive	Негативно Negative
Шећерна болест Diabetes mellitus	132 (48%)	143 (52%)
Хиперлипидемија Hyperlipidemia	121 (44%)	154 (56%)
Гојазност Obesity	44 (16%)	231 (84%)
Пушење Smoking	209 (76%)	66 (24%)
Хипертензија Hypertension	110 (40%)	165 (60%)

**Табела 2.** Липидни статус болесника пре започињања терапије и после шестомесечног лечења

**Table 2.** Lipid status in patients before therapy and after six-month therapy

Параметар Parameter	Вредности ( <i>mmol/l</i> ) Values ( <i>mmol/L</i> )	
	Пре лечења Before therapy	После лечења After therapy
Триглицериди Triglycerides	2.27	2.01
<i>HDL</i> -холестерол HDL cholesterol	1.77	1.58
<i>LDL</i> -холестерол LDL cholesterol	4.05	3.51
Укупни холестерол Total cholesterol	6.48	5.71

**Табела 3.** Средње вредности дебљине интимомедијалног комплекса (*IMT*) пре и после лечења

**Table 3.** Intima-media thickening (*IMT*) mean values before and after therapy

<i>IMT</i> ( <i>mm</i> )	Пре лечења Before therapy		После лечења After therapy	
	Десно Right	Лево Left	Десно Right	Лево Left
<i>ACC</i>	1.13	1.41	0.98	1.25
<i>ACI</i>	2.08	1.72	2.11	1.69

*ACC* – заједничка каротидна артерија; *ACI* – унутрашња каротидна артерија  
*ACC* – common carotid artery; *ACI* – internal carotid artery

Примена инхибитора *HMG-CoA* редуктазе има важну улогу у примарној и секундарној превенцији болести коронарних и церебралних артерија [6, 7].

Вигман (*Wiegman*) и сарадници [8] у својој студији доказали су позитиван утицај статина на смањење *IMT* у односу на групу болесника који су добијали плацебо. Шукла (*Shukla*) и сарадници [9] указали су на корист од примене статина чак и код болесника код којих ниво укупног холестерола, *LDL*-холестерола и триглицерида није био повишен. Чињарела (*Cignarella*) и сарадници [10] закључили су да и други ефекти терапије статинима (осим смањења нивоа холестерола) имају велики клинички значај. С тим у вези, Амаренко (*Amarenco*) и сарадници [11] начинили су метаанализу свих рандомизираних, контролисаних студија које су испитивале утицај статина у примарној и секундарној превенцији цереброваскуларних болести (преко 90.000 болесника укључених у 26 студија). Забележено је да је укупни ефекат у превенцији развоја нефаталног цереброваскуларног инсульта код болесника који су лечени статинима 26%, а 9% у превенцији инсульта са смртним исходом, у односу на контролну групу испитаника. С аспекта студија које су пратиле ефекат статина на *IMT*, при чему су болесници примали статине дуже од годину дана, показано је да је смањење нивоа *LDL*-холестерола за 10% доводило до смањења *IMT*, а у просеку за 1% [11].

Студија *METEOR (Measuring Effects on Intima Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin)* [12] изведена је као проспективна и рандомизирана с циљем да се процени дејство рувастатина на *IMT* код болесника са неманифестним, супклиничким обликом атеросклерозе. Резултати студије били су у корелацији с резултатима других истраживања, пре свих студије *ASAP (Atorvastatin and Simvastatin on Atherosclerosis Progression)* [13]. Она је обухватила болеснике који су лечени аторвастатином или симвастатином дуже од две године. У односу на контролну групу испитаника, код ових болесника забележено је значајно смањење *IMT*, али у нешто већој мери у групи болесника лечених симвастатином. Треба напоменути да је у овој студији *IMT* мерена на нивоу каротидних, али и заједничких феморалних артерија. У студију *ACAPS (Asymptomatic Ca-*

*rotid Artery Progression Study)* [14] укључено је скоро 920 испитаника старости 40-80 година са ултразвучно потврђеним раним обликом каротидне атеросклерозе и високим нивоима триглицерида, *LDL*-холестерола и укупног холестерола. Код болесника који су примали ловастатин је, у односу на контролну групу испитаника, забележено статистички значајно смањење нивоа *LDL*-холестерола након шестомесечне терапије, а статистички значајно смањење *IMT* каротидних артерија након дванаестомесечног лечења. Циљ студије *PLAC II (Pravastatin, Lipids, and ATS in the Carotid Arteries)* био је да се код испитаника процени ефекат правастатина на вредности *LDL*-холестерола и каротидну атеросклерозу након три године њиховог лечења. Код ових болесника *IMT* је мерена на нивоу обе *ACC*, бифуркација и *ACI*. После три месеца од увођења лека у терапију, код ових болесника забележено је статистички значајно смањење нивоа *LDL*-холестерола у односу на контролну групу испитаника. Резултати студије су указали на статистички значајно смањење *IMT* на нивоу *ACC*, али не и *ACI*, у односу на контролну групу испитаника [15, 16, 17].

Резултати нашег истраживања су у корелацији с резултатима других аутора. Недостатак наше студије огледа се у релативно кратком периоду клиничког праћења и малом броју испитаника. Ипак, показано је да је шестомесечно лечење симвастатином имало значајан хиполипемички ефекат, који је довео до смањења нивоа триглицерида, *LDL*-холестерола и укупног холестерола. Такође, јасно је да је изоловано смањење нивоа *LDL*-холестерола имало веома значајну улогу у смањењу *IMT*.

## ЗАКЉУЧАК

Лечење симвастатином доводи до регресије или успорава напредовање атеросклеротске болести код асимптоматских и симптоматских болесника са стенозом каротидних артерија блажег степена, где је *IMT* заједничких и унутрашњих каротидних артерија највише 2,5 mm.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Spence D, Bots M. Ultrasound measurement of atherosclerosis. *Stroke*. 2004; 35:87-8.
2. Kanters S, Algra A, van Leeuwen M, Banga J. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements. *Stroke*. 1997; 28:665-71.
3. Crouse JR III. B-mode ultrasound in clinical trials: answers and questions. *Circulation*. 1993; 88:319-21.
4. Amarenco P, Tonkin A. Statins for stroke prevention – disappointment and hope. *Circulation*. 2004; 109:44-9.
5. Bots M, Evans G, Riley W, Grobbee D. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke*. 2003; 34:2985-94.
6. Novo S, Corrado E. Asymptomatic carotid lesion as a marker of future cerebrovascular and cardiovascular events. *Acta Chir Belg*. 2003; 103(3):262-9.
7. Espeland M, O'Leary D, Terry J, Morgan T, Evans G, Mudra H. Carotid intimal-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2005; 6:3.
8. Wiegman A, Hutten B, Groot E, Rodenburg J, Bakker H, Büller H, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292:331-7.
9. Shukla A, Sharma M, Jain A, Goel P. Prevention of atherosclerosis progression using atorvastatin in normolipidemic coronary artery disease patients – a controlled randomized trial. *Indian Heart J*. 2005; 57:675-80.

10. Cignarella A, Bolego C, Paoletti R. Impact of statins on novel risk markers. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003; 17:361-6.
11. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul P. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke.* 2004; 35:2902-9.
12. Crouse J, Grobbee D, O'Leary D, Bots M, Evans G, Palmer M, et al. Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin in subclinical atherosclerosis – the rationale and methodology of the METEOR study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2004; 18(3):231-8.
13. Smilde T, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial. *Lancet.* 2001; 357:577-81.
14. Furberg C, Adams H, Applegate W, Byington R, Espeland M, Hartwell T, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation.* 1994; 90:1676-87.
15. Crouse J, Byington R, Bond M, Espeland M, Craven T, Sprinkle J, et al. Pravastatin, Lipids and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol.* 1995; 75:455-9.
16. Ito Y, Kawasaki M, Yokoyama H, Okubo M, Sano K, Arai M, et al. Different effects of pravastatin and cerivastatin on the media of the carotid arteries as assessed by integrated backscatter ultrasound. *Circ J.* 2004; 68:784-90.
17. Taylor A, Kent S, Flaherty P, Coyle L, Markwood T, Vernalis M. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation.* 2002; 106:2055-60.

## Simvastatin Influence on Carotid Atherosclerotic Disease Regression

Dragan Vasić, Oliver Radmili, Lazar Davidović, Milica Vraneš

Vascular and Endovascular Surgery Clinic, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** The measurement of intima-media thickness (IMT) of carotid arteries has emerged as the method of choice for determining the anatomic extent of atherosclerosis and assessing cardiovascular progression. Statins are used in the primary and secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular disorders so as to reduce morbidity and mortality.

**Objective** To evaluate the effects of treatment with simvastatin in patients with elevated cholesterol levels and increased values of carotid arteries IMT.

**Methods** The study of 275 patients (155 male and 115 female, aged 37-79 years, mean 60.86 years) was performed from January 2008 - January 2010 at the Vascular and Endovascular

Surgery Clinic of the Clinical Centre of Serbia. All patients were treated with simvastatin administered once a day for 6 months.

**Results** Simvastatin treatment resulted in a statistically significant decrease of the IMT thickness of the right common carotid artery. There was no statistically significant reduction in the IMT of the left common carotid artery as well as in the IMT of the right and left internal carotid arteries.

**Conclusion** Long-term simvastatin treatment results in the regression or slowing down atherosclerosis in symptomatic, as well as in asymptomatic patients with a lower grade of carotid stenosis (IMT below 2.5 mm).

**Keywords:** carotid arteries; intima-media thickness; simvastatin; ultrasonography