

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Е.М. Хурс*, А.В. Поддубная, М.Г. Евсина, Е.М. Футерман, О.Г. Смоленская

Уральская государственная медицинская академия. 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Новые возможности терапии статинами при артериальной гипертензии

Е.М. Хурс*, А.В. Поддубная, М.Г. Евсина, Е.М. Футерман, О.Г. Смоленская
Уральская государственная медицинская академия. 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

В настоящее время хорошо изучено воздействие статинов на конечные точки сердечно-сосудистых заболеваний. Актуальным представляется исследование влияния статинов на процессы структурно-функциональной перестройки сердца у больных артериальной гипертензией (АГ).

Цель. Изучить влияние статинов на ремоделирование сердца у больных АГ.

Материал и методы. Обследовали 120 пациентов с АГ 1 степени (мужчин 56, женщин 64), возраст 52,4±10,23 лет. Пациенты были рандомизированы на 4 группы лечения: А1 (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) + диета), А2 (ингибитор АПФ + флувастатин), Б1 (антагонист рецепторов к ангиотензину II (АРА II) + диета), Б2 (АРА II + флувастатин). Перед началом и через 6 мес лечения проводили трансторакальную ЭХОКГ со стандартными измерениями и расчетом маркеров ремоделирования левого желудочка (ЛЖ).

Результаты. Выявлены наиболее прогностически значимые маркеры ремоделирования, на основании которых выделены 3 типа раннего ремоделирования ЛЖ: 1 тип – компенсированный, 2 тип – адаптивный, 3 тип – дезадаптивный. После терапии в группе А1 статистически значимо уменьшилось количество лиц со 2 типом (на 2%, $p=0,02$) и 3 типом (на 4%, $p=0,04$) ремоделирования ЛЖ, однако в меньшей степени, чем в группе А2, где уменьшение доли лиц со 2 типом составило 14% ($p=0,04$), с 3 типом – 4% ($p=0,04$). Увеличилось количество лиц с первым (компенсированным) типом ремоделирования ЛЖ (в группе А2 на 18% ($p<0,001$), а в группе А1 на 6%, $p=0,03$). В группах Б1 и Б2 после лечения снизилось количество лиц с 3 типом ($p<0,001$) и 2 типом ($p=0,04$) ремоделирования ЛЖ, возросла доля лиц с 1 типом ремоделирования ЛЖ ($p<0,001$). В группе Б2 значимо увеличилась доля лиц с 1 типом ремоделирования ЛЖ ($p=0,03$) и снизилось количество пациентов с 3 типом ремоделирования ЛЖ ($p=0,01$) по сравнению с группой А2.

Заключение. Применение у больных АГ статинов оказало кардиопротективный эффект, не зависящий от базовой антигипертензивной терапии и уровня общего холестерина. Комбинация статинов с АРА II у данной категории пациентов позволила достичь большего кардиопротективного эффекта, чем их комбинация с ингибиторами АПФ.

Ключевые слова: статины, артериальная гипертензия, антагонисты рецепторов к ангиотензину II, ремоделирование сердца.

РФК 2010;6(6):789–795

New possibilities of statin therapy in arterial hypertension

Е.М. Khurs*, А.В. Poddubnaya, М.Г. Evsina, Е.М. Futerman, О.Г. Smolenskaya
Ural State Medical Academy. Repina ul. 3, Ekaterinburg, 620028 Russia

Background. Effects of statins on cardiovascular end points are well-known. To study the impact of statins on structural and functional heart remodeling in patients with arterial hypertension (HT) seems to be topical.

Aim. To study the effect of statins on cardiac remodeling in patients with HT.

Materials and methods. 120 patients with HT of 1 degree were included into the study: 56 men, 64 women, aged 52.4±10.23. Patients were randomized into 4 treatment groups: Group A1 (angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors + diet), group A2 (ACE inhibitor + fluvastatin), group B1 (angiotensin II receptor antagonist (ARA II) + diet), group B2 (ARA II + fluvastatin). Transthoracic echocardiography with calculation of standard left ventricle (LV) remodeling indices was performed.

Results. The most important prognostic markers of LV remodeling were revealed. They were a basis for definition of 3 types of early LV remodeling: type 1 – compensated, type 2 – adaptive, 3 type – maladaptive. After 6 months of treatment a number of patients in group A1 with type 2 and type 3 of LV remodeling reduced less (2%, $p=0,02$ and 4%, $p=0,04$, respectively) than this in group A2 (14%, $p=0,04$) and 4%, $p=0,04$, respectively). A number of patients with type 1 (compensated) of LV remodeling increased by 18% ($p<0,001$) in group A2, and by 6%, ($p=0,03$) in group A1. After the treatment a number of patients with type 3 and type 2 of LV remodeling decreased ($p<0,001$ and $p=0,04$, respectively) in groups B1 and B2 while a number of patients with type 1 of LV remodeling increased ($p<0,001$).

A number of patients with type 1 of LV remodeling increased and this with type 3 of LV remodeling decreased in group B2 more prominently in comparison with group A2 ($p=0,03$; $p=0,01$, respectively).

Conclusion. Statins in patients with HT have cardioprotective effect that does not depend on basic antihypertensive therapy and total cholesterol level. In these patients combination of statins with ARA II has better cardioprotective effect than this with ACE inhibitors.

Key words: statins, arterial hypertension, angiotensin II receptor antagonists, heart remodeling.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):789–795

*Автор, ответственный за переписку: lmk@olympus.ru

Введение

В настоящее время целесообразность назначения статинов, особенно в качестве средств вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф, очевидна [1, 2]. Эффективность липидснижающей терапии с целью первичной и вторичной профилактики доказана в большом количестве многоцентровых исследований у больных с ИБС и нескольких исследованиях у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [3–6]. Эффективность статинов оценивали на различных этапах сердечно-сосудистого континуума, а результаты этих исследований расширяют возможности применения статинов в клинической практике [7]. Однако по-прежнему

дискутабелен вопрос о назначении статинов пациентам с изолированной умеренной АГ низкого, среднего или высокого риска.

В основном все рандомизированные клинические исследования (РКИ) посвящены изучению влияния статинов на первичные конечные точки и уровень липидов крови [8, 9]. Однако неизученным остается вопрос о возможности влияния статинов на ремоделирование ЛЖ. Органопротекция и влияние на прогноз заболевания являются наиболее важными критериями выбора лечения в современной кардиологии [10]. В связи с этим целесообразна оценка возможностей влияния современных гипополипидемических препаратов на характер ремоделирования сердца при АГ [11, 12], то есть возможности их кардиопротективного действия.

Целесообразным представляется исследовать влияние статинов в составе антигипертензивной терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на ремоделирование сердца у пациентов с АГ.

Цель исследования – изучить влияние дополнительного применения статинов на ремоделирование сердца (РС) у больных АГ.

Сведения об авторах:

Хурс Елена Михайловна – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии УГМА

Поддубная Анна Владимировна – к.м.н., ассистент той же кафедры

Евсина Мария Геннадьевна – ординатор той же кафедры

Футерман Елена Михайловна – к.м.н., ассистент той же кафедры

Смоленская Ольга Георгиевна – д.м.н., заведующая той же кафедрой

Материал и методы

В исследование включены 120 пациентов (56 мужчин и 64 женщины; средний возраст $52,4 \pm 10,2$ лет) с эссенциальной АГ 1 степени с длительностью гипертонического анамнеза 1-2 года. До включения в исследование больные в течение минимум 3-х месяцев не получали систематической антигипертензивной или гиполипидемической терапии по различным причинам (впервые диагностированные заболевания, позднее обращение, самостоятельные перерывы в лечении).

Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия.

Методы исследования

Обследование пациентов проводилось исходно при включении в исследование и через 6 месяцев терапии.

Диагноз артериальной гипертонии (АГ) устанавливался согласно рекомендациям ВНОК [13]. Для верификации АГ всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием монитора CardioTens-01 (Венгрия) по стандартным методикам [14].

Общеклиническое обследование включало оценку антропометрических показателей, в т.ч. индекс массы тела (ИМТ), биохимический анализ крови с определением уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, триглицеридов (ТГ), печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ), креатинина ферментативным методом на биохимическом анализаторе Immunochemistry Systems (Beckman Coulter, США).

Специальные методы обследования. Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Aloka SSD 4000 (Aloka, Япония) по стандартной методике [15]. Исследование левого желудочка (ЛЖ) включало стандартные измерения размеров и объемов, толщины стенок, фракции выброса (ФВ) по методу Teichholz и Simpson. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определяли по формуле Penn Convention [16]. Полученные объемные показатели и ММЛЖ индексировали по отношению к площади поверхности тела (ППТ). Рассчитывался индекс ММЛЖ (ИММЛЖ, г/м²) по формуле G. De Simone et al. [17]; относительная толщина стенки (ОТС) ЛЖ рассчитывалась по формуле:

$ОТС = (ТЗСд + МЖПд) / КДР$; где ТЗСд — толщина задней стенки в диастолу, МЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, КДР — конечно-диастолический размер.

За признак гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) взят стандартный критерий — ИММЛЖ > 115 г/м² для мужчин и >95 г/м² для женщин. Рассчитывали маркеры ремоделирования ЛЖ в систолу и диастолу:

- индекс сферичности ЛЖ в систолу и диастолу: $ИСс = КСР / Нс$ и $ИСд = КДР / Нд$, где Нс, д — высота ЛЖ

в систолу и диастолу, КСР и КДР — конечный систолический и диастолический размер, соответственно;

- интегральный систолический индекс ремоделирования [18]: $ИСИР = ФВ / ИСд$;
- миокардиальный стресс систолический [18]: $МСс = [0,98 * (0,334 * КСР * САД) / ТЗСс * (1 + (ТЗСс / КСР))]$ и миокардиальный стресс диастолический: $МСд = [0,98 * 0,334 * ДАД * КДР / ТЗСд * (1 + (ТЗСд / КДР))]$, дин/см²;
- интегральный диастолический индекс ремоделирования [19]: $ИДИР = ДеСТ / ИСд$;
- ФВ/МСс, ФВ/МСд, МСс/КСОИ, МСд/КДОИ [20];
- конечно-диастолическое давление по формуле T. Stork [21]: $КДД = 1,06 + 15,15 * (VA * ETA) / (VE * ETE)$, мм рт.ст.;
- конечно-диастолическое напряжение стенки: $КДНС = КДД * КДР / 4 * ТЗСд$, дин/см².

Для выявления параметров, независимо и наиболее сильно связанных с классическими показателями систолической (ФВ, УО, ФУ) и диастолической (Е/А, время изоволюмического расслабления (IVRT), ДеСТ) функции проводился пошаговый многофакторный регрессионный анализ. В модели включались в качестве независимых переменных пол, показатели липидного спектра, глюкозы плазмы крови, ИМТ, ММЛЖ/ППТ, ИСИР, КДД, МСс, МСд, КДНС. В качестве зависимых переменных учитывались показатели систолической (ФВ, УО, ФУ) и диастолической функции (Е/А, IVRT, ДеСТ, Ve, Va, ETe, ETa).

После исходного обследования пациенты были рандомизированы методом конвертов на группы лечения:

- группа А — лечение АГ проводилось ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ);
- группа Б — лечение АГ проводилось антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА II).

Затем пациенты каждой из групп были повторно рандомизированы методом конвертов для назначения статинов либо диетотерапии в подгруппы:

- А1 — лечение иАПФ и диетотерапия;
- А2 — лечение иАПФ, статинами и диетотерапия;
- Б1 — лечение АРА II и диетотерапия;
- Б2 — лечение АРА II, статинами и диетотерапия.

В качестве иАПФ был выбран периндоприл (Престариум, Сервье), рамиприл (Тритаце, Авентис) в дозе 5-10 мг/сут в обоих случаях. В качестве АРА II назначался валсартан (Диован, Новартис) в дозе 80-160 мг/сут. В случаях назначения статинов использовался флувастатин (Лескол форте, Новартис) в дозе 80 мг в сутки.

Антигипертензивные препараты назначались с титрованием доз (каждые 2 недели) для достижения целевых значений АД (<135/85 мм рт.ст.) по дневнику самоизмерений АД. Критерием эффективности по данным СМАД считалось снижение среднесуточного диа-

столического АД на 5 мм рт.ст. и более от исходного уровня, а в качестве средних величин целевого АД принимали уровень 135/85 мм рт.ст. — для дневных и 120/70 мм рт.ст. — для ночных часов [14]. Больные, достигшие целевого уровня АД, продолжали прием препаратов в той же дозе, в ином случае разрешалось дополнительное назначение диуретика (гидрохлортиазид в дозе 6,25-25 мг).

Проводилась серия открытых проспективных рандомизированных двойных сравнительных исследований (рис. 1). Результаты оценивались через 6 мес непрерывного лечения в каждом случае.

Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Нормальность распределения данных проверялась критерием Шапиро-Уилкса. Непрерывные величины были представлены в виде медианы и 25 и 75 перцентилей (Me, 25-75%), для статистической их обработки были использованы непараметрические критерии. Достоверность корреляции определялась с помощью рангового коэффициента (r) Спирмена. Определение статистической значимости различий непрерывных величин проводилось с использованием непараметрического теста U-критерия Манна-Уитни. Достоверность различий между тремя группами рассчитывалась по тесту Крускал-Уоллиса с поправкой Бонферрони. При сравнении дискретных переменных (качественных признаков) использовался критерий χ^2 Пирсона с коррекцией по Йетсу. Для определения интенсивности линейной взаимосвязи каждой конкретной независимой и зависимой переменных применялся метод пошаговой множественной линейной регрессии. Достоверность уравнений регрессии оценивалась по значимости критерия Фишера (F). Достоверный уровень определялся при $p < 0,05$.

Результаты

Среднесуточное АД у включенных в исследование пациентов составило $137,46 \pm 9,29/88,34 \pm 4,9$ мм рт.ст., уровень общего холестерина (ОХ) $5,6 \pm 0,04$ ммоль/л.

После двух этапов рандомизации пациенты сфор-

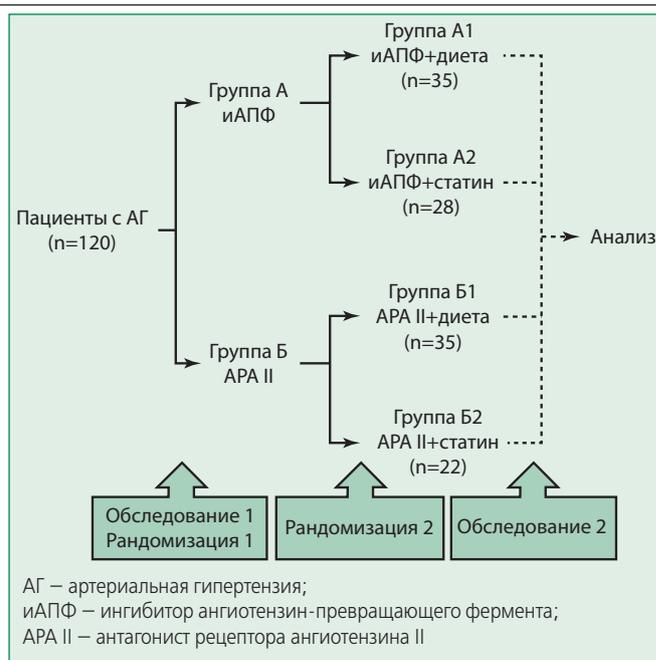


Рисунок 1. Дизайн исследования

мированных подгрупп оказались сравнимы по возрасту, уровню АД, исходным морфофункциональным характеристикам сердца (табл. 1).

Средняя доза рамиприла у пациентов группы А1 составила $7,5 \pm 2,61$ мг, доза периндоприла — $8,69 \pm 0,06$ мг в сутки; в группе А2 средняя доза рамиприла была $6,85 \pm 0,03$ мг в сутки, периндоприла — $7,37 \pm 2,57$ мг. В группе Б1 средняя доза валсартана была $120,49 \pm 52,76$ мг, в группе Б2 — $106,37 \pm 53,7$ мг. В группах А2 и Б2 доза флувастатина составила 80 мг в сутки.

Антигипертензивный и гиполипидемический эффекты в исследуемых группах оказались сравнимы (табл. 2).

В результате построения модели множественного пошагового регрессионного анализа было получено, что ФВ у пациентов с АГ наиболее сильно взаимосвязана со снижением ИСИР ($R^2=0,61$; $\beta=0,37$; $p=0,03$), а Е/А — с увеличением КДД ($R^2=0,54$; $\beta=0,42$; $p=0,01$). Чувствительность и специфичность для КДД составили 92% и 73%, соответственно, для ИСИР — 93% и 72%. Получены точки разделения КДД и ИСИР, на основании

Таблица 1. Исходные клинико-демографические показатели у пациентов с АГ в исследуемых группах

Показатель	А1 (n=35)	А2 (n=28)	Б1 (n=35)	Б2 (n=22)
Возраст, лет	50±9,08	53,34±7,12	47,29±11,26	51,08±7,03
Мужчины/женщины, n	18/17	13/15	19/16	12/10
САД, мм рт.ст.	137,69±8,67	139,52±7,22	136,81±8,94	132,07±9,13
ДАД, мм рт.ст.	91,5±8,88	90,01±9,12	94,6±6,23	92,14±8,62
ЧСС, мин ⁻¹	68,27±9,98	74,12±11,72	70,09±12,06	69,65±10,19

САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений. По всем показателям р Крускал-Уоллис, $\chi^2 > 0,05$

Таблица 2. Динамика уровня АД и показателей липидного обмена у пациентов исследуемых групп

Параметр	Группа А1		Группа А2		Группа Б1		Группа Б2	
	Исходно	Через 6 мес						
САД, мм рт.ст.	137,69±8,67	124,77±9,21*	139,52±7,22	116,52±10,2*	136,81±8,94	101,5±11,21*	132,07±9,13	113,16±10,7*
ДАД, мм рт.ст.	91,5±8,88	78,21±9,96*	90,01±9,12	69,87±9,64*	94,6±6,23	78,21±9,96*	92,14±8,62	70,07±9,51*
ОХС, ммоль/л	5,2±0,09	4,4±0,04*	5,03±0,11	4,21±0,01*	5,6±0,04	4,05±0,02	5,54±0,08	4,85±0,01*
ЛПНП, ммоль/л	2,56±0,1	2,04±0,06*	2,4±0,11	1,7±0,02*	2,77±0,05	2,24±0,16	2,61±0,01	1,06±0,02*
ЛПВП, ммоль/л	1,11±0,37	1,21±0,04*	1,21±0,55	1,31±0,42*	1,22±0,15	1,27±0,04	1,09±0,55	1,67±0,42*
ТГ, моль/л	1,98±0,01	1,76±0,02	2,01±0,02	1,23±0,01	1,9±0,01	1,34±0,01	1,99±0,02	1,43±0,01

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением; при сравнении по всем аналогичным показателям других групп $p > 0,05$

Таблица 3. Варианты функционального ремоделирования левого желудочка сердца*

Показатель	1 тип	2 тип	3 тип
ИСИР, ед.	Нормальный (≥ 100)	Нормальный (> 100)	Снижен (< 100)
КДД, мм рт.ст.	Нормальный (≤ 8)	Повышен (> 8)	Повышен (> 8)

* При условии сохранной ФВ и отсутствии ДДЛЖ и ГЛЖ. ИСИР – интегральный систолический индекс ремоделирования; КДД – конечно-диастолическое давление; ФВ – фракция выброса; ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

комбинации вариантов их значений получена модель раннего ремоделирования ЛЖ вне дисфункции сердца и его гипертрофии. Выделены 3 типа ремоделирования ЛЖ: 1 тип – компенсированный; 2 тип – адаптивное ремоделирование; 3 тип – дезадаптивное ре-

моделирование (табл.3). Данная классификация использована для оценки динамики структурно-функционального состояния ЛЖ сердца на фоне лечения.

После комбинированной терапии в группе А2 отмечено статистически значимое снижение IVRT (с $87,92 \pm 19,41$ мс до $73,67 \pm 9,64$ мс; $p = 0,02$), а также миокардиального стресса в систолу и диастолу (табл. 4). Это привело к снижению стресс-объемных показателей (МСс/КСОИ, МСд/КДОИ) и повышению ФВ/МС в систолу и диастолу. Данные изменения свидетельствуют о положительном влиянии проводимой терапии на маркеры дезадаптивного ремоделирования ЛЖ.

При сравнении групп А1 и А2 после лечения было выявлено, что в последней значимо больше снижались МСс ($p = 0,04$) и МСд ($p = 0,02$). Это сопровождалось также достоверно более выраженным снижением показателя стресс-объем (МСс/КСОИ, $p = 0,02$;

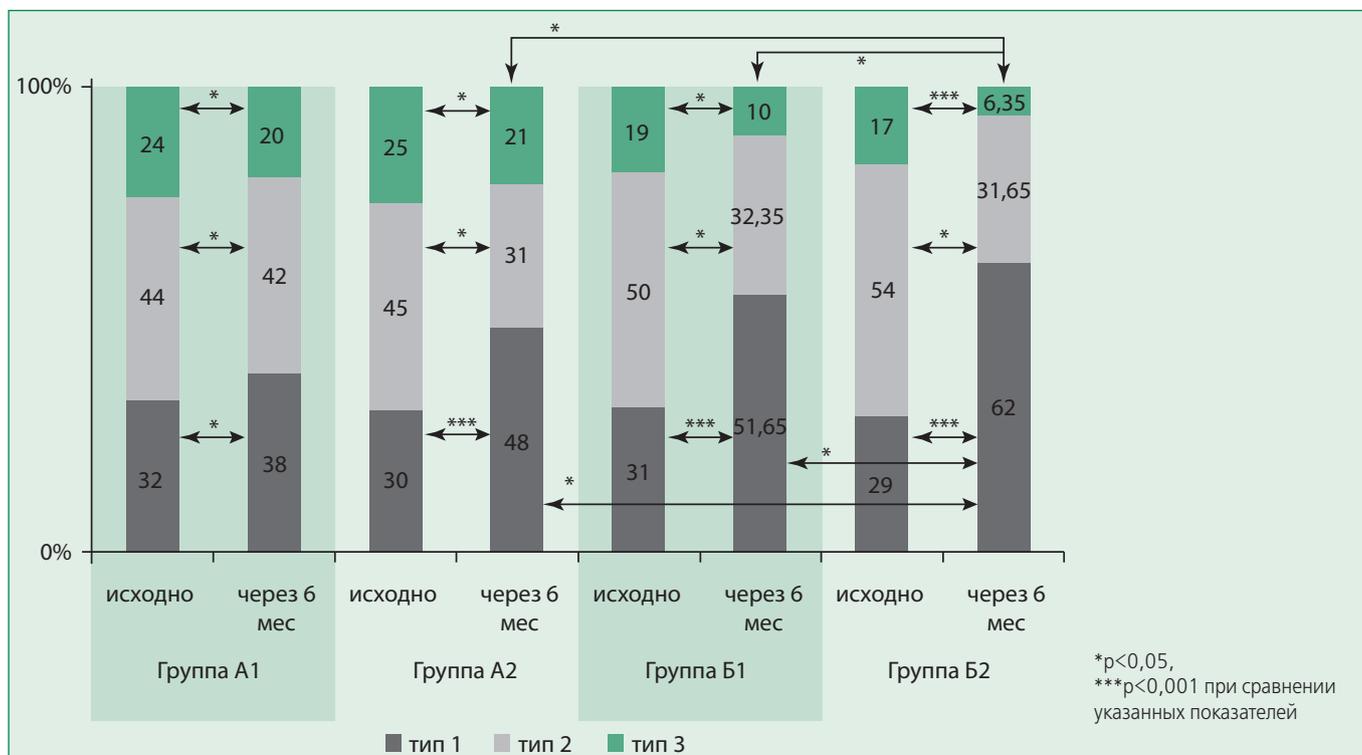


Рисунок 2. Распределение типов ремоделирования сердца у пациентов с артериальной гипертензией исследуемых групп

Таблица 4. Сравнение параметров ремоделирования левого желудочка у пациентов исследуемых групп на фоне проводимого лечения

Параметр	Группа А1		Группа А2		Группа Б1		Группа Б2	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	102,46 (90,24; 114,02)	100,14 (90,52; 113,69)	112,54 (89,56; 121,59)	104,16 (100,55; 112,84)	106,49 (93,29; 126,11)	91,7 (79; 118,69)*	98,44 (77,29; 108,64)	90,63 (76,91; 94,9)*††
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	47,23 (42,12; 53,59)	46,13 (39,85; 51,61)	50,85 (43,75; 63,01)	50 (44,95; 52,08)	48,3 (41,34; 57,51)	43,39 (37,06; 51,64)*	45,09 (34,85; 51,61)	35,95 (34,45; 44,64)*††
МСс, дин/см ²	154,29 (136,66; 182,09)	117,71 (112,19; 131,53)***	147,64 (130,73; 179,32)	101,06 (92,06; 109,35)***†	150,8 (132,83; 168,64)	117,43 (106,24; 129,31)***	159,17 (159,15; 188,8)	94 (86,65; 106,64)*†
МСд, дин/см ²	196,21 (173,79; 226,67)	147,77 (137,65; 153,65)***	184,87 (160,22; 205,41)	139,93 (119,14; 146,2)***†	185,53 (167,17; 210,94)	133,74 (125,23; 167,44)***	195,16 (182,64; 202,28)	126,77 (149,82; 204,76)*
КДД, мм рт.ст.	11,24 (7,75; 12,81)	10,79 (8,77; 11,86)	12,86 (11,13; 15,47)	9,85 (9,6; 16,24)	11,64 (7,96; 14,79)	10,5 (6,54; 14,09)	11,21 (7,69; 11,72)	9,43 (7,35; 12,33)
ИСИР, ед.	102,92 (95,2; 113,56)	109,05 (95,08; 120,64)	112,7 (97,54; 120,53)	119,84 (103,08; 126,8)	108,33 (99,69; 117,68)	115,18 (99,65; 128,72)	104,28 (100,09; 107,88)	109,72 (88,17; 121,95)
ИДИР, ед.	304 (259,93; 368,67)	340,49 (230,79; 406,56)	319,2 (265,41; 340,3)	311,19 (271,05; 315,31)	311,47 (276,9; 369,64)	338,77 (287,69; 384,47)	299,29 (295,24; 371,3)	274,43 (251,36; 284,33)*†
КДОИ, мл/м ²	58,91 (52,97; 64,44)	53,67 (48,61; 60,2)	54,95 (51,32; 68,7)	58,83 (56,85; 62,91)	59,52 (53,15; 66,24)	54,64 (50,97; 61,9)	57,5 (51,68; 70,46)	65,08 (60,33; 76,3)
МСс/КСОИ, ед.	8,08 (7,43; 9,76)	6,81 (6,06; 8,04)***	9,67 (7,95; 10,31)	5,63 (4,97; 6,62)*†	8,2 (6,93; 9,3)	6,8 (5,24; 8,74)*	8,69 (8,1; 9,01)	5,06 (4,34; 5,63)***†
МСд/КДОИ, ед.	3,42 (2,93; 3,78)	2,6 (2,39; 2,89)***	3,3 (2,94; 3,54)	2,16 (2,08; 2,28)***†	3,22 (2,84; 3,65)	2,71 (2,39; 3,05)*	3,52 (2,4; 4,27)	2,85 (2,03; 3,22)***
ФВ/МСс, ед.	0,42 (0,36; 0,51)	0,57 (0,52; 0,62)***	0,45 (0,38; 0,57)	0,69 (0,63; 0,81)*†	0,45 (0,38; 0,54)	0,58 (0,5; 0,66)***	0,39 (0,37; 0,41)	0,73 (0,64; 0,82)*†
ФВ/МСд, ед.	0,35 (0,3; 0,39)	0,5 (0,43; 0,53)***	0,38 (0,37; 0,41)	0,58 (0,48; 0,69)***†	0,36 (0,33; 0,4)	0,45 (0,4; 0,5)***	0,33 (0,32; 0,36)	0,41 (0,37; 0,45)*

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ при сравнении с исходным значением; † $p < 0,05$ при сравнении с аналогичным показателем противоположной группы (А2-А1; Б2-Б1);

‡ $p < 0,05$ при сравнении с аналогичным показателем группы А2. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление;

ОХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; ИСс и ИСд – индекс сферичности в систолу и диастолу, соответственно; МСс и МСд – миокардиальный стресс в систолу и диастолу, соответственно; КДД – конечно-диастолическое давление;

КДНС – конечно-диастолическое напряжение стенки левого желудочка; ИСИР и ИДИР – интегральный систолический и диастолический индексы ремоделирования;

ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка; КСОИ и КДОИ – конечно-систолический и конечно-диастолический объемы, индексированные к площади поверхности тела; ФВ – фракция выброса

МСд/КДОИ, $p < 0,001$) и повышением ФВ/МС (в систолу, $p = 0,03$ и диастолу, $p = 0,04$) (табл. 4). Данный эффект реализуется посредством дополнительных эффектов статинов, которые включают в себя улучшение эндотелиальной функции, связанное с индукцией синтазы оксида азота, снижением оксидативного стресса и торможением ингибитора активатора плазмино-

гена, не зависящее от снижения ЛПНП [22].

После терапии в группе А2 статистически значительно уменьшилось количество лиц со 2 и 3 типом ремоделирования ЛЖ по сравнению с пациентами группы А1 (рис. 2). Увеличение пациентов с 1 (компенсированным) типом РС в группе А2 было более выражено, чем в группе А1 (рис. 2). Полученные результаты свидетель-

ствуют о благоприятном влиянии комбинированной терапии иАПФ и статином на маркеры дезадаптивного ремоделирования (ИСИР, КДД).

После 6 месяцев лечения в группе Б2 значимо снизилась ММЛЖ/ППТ, ММЛЖ/рост^{2,7} и ОТС. Изменения геометрии ЛЖ также сопровождались значимым снижением МС в систолу и диастолу, снижением ИДИР и улучшением структурно-функциональных параметров ЛЖ (уменьшением стресс-объемных показателей и увеличением показателей ФВ/МС) (табл. 4).

При сравнении групп Б1 и Б2 после лечения было выявлено, что в последней более значимо уменьшались ММЛЖ/ППТ, ММЛЖ/рост^{2,7}, ОТС, МСс, что сопровождалось снижением МСс/КСОИ и увеличением ФВ/МСс в той же группе (табл. 4). В отличие от группы Б1 в группе Б2 выявлялось снижение ИДИР ($p=0,02$).

В группе Б2 после лечения снизилось количество лиц с 3 ($p<0,001$) и 2 ($p=0,04$) типами ремоделирования ЛЖ и возросла доля лиц с 1 типом ремоделирования ЛЖ ($p<0,001$) (рис. 2). В группе Б2 после лечения произошло более значимое по сравнению с группой Б1 увеличение доли лиц с 1 типом ($p=0,03$) и снижение количества пациентов с 3 типом ремоделирования ЛЖ ($p=0,01$).

В обоих случаях комбинированного лечения блокаторами РААС (иАПФ и АРА II) и статинами показано независимое влияние гиполипидемических средств на ремоделирование сердца и синергизм эффектов с блокаторами РААС (в виде снижения миокардиального стресса, показателей стресс-объем, массы миокарда ЛЖ и увеличения показателей ФВ/МС) (табл. 4).

Таким образом, показано, что при лечении больных АГ статины имеют кардиопротективный эффект, не зависящий от изученной базовой терапии.

Для поиска наиболее эффективной комбинации блокаторов РААС со статином проводилось сравнение эффектов указанных комбинаций после лечения в группах А2 и Б2. Обнаружено, что при неосложненной АГ комбинация АРА II со статином вызывала большее снижение ММЛЖ, индексированной как к ППТ (на 3% в группе А2 и на 9% в группе Б2; $p<0,001$), так и к росту^{2,7} (на 2,5% в группе А2 и на 6% в группе Б2; $p=0,01$) (табл. 4). Таким образом, комбинация АРА II и статинов у больных с изолированной АГ имеет более значимые возможности профилактики гипертрофии ЛЖ.

После лечения выявлен статистически значимо больший прирост доли лиц с 1 типом РС ($p=0,01$) и снижение пациентов с 3 типом РС ($p=0,03$) в группе Б2 по сравнению с группой А2. Это может свидетельствовать о более эффективной кардиопротекции при лечении АРА II и статином, нежели иАПФ и статином.

Обсуждение результатов

В клинической практике нет однозначных подходов к назначению статинов при лечении больных АГ без дис-

липидемии. Значительно чаще назначается антигипертензивная терапия, нежели сочетанное лечение со статинами для больных АГ [23]. Например, по данным Schwartz J.S. et al. [24], у пациентов, одновременно страдающих АГ и дислипидемией, в 36% случаев вообще не назначается ни антигипертензивная, ни гиполипидемическая терапия, а лечение только АГ и только дислипидемии осуществляется в 32% и 9% случаев, соответственно. При этом лишь у 23% больных осуществлялось воздействие на два ФР одновременно. Более того, даже если больным АГ и дислипидемией одновременно будет назначена антигипертензивная и гиполипидемическая терапия, в дальнейшем возникает проблема приверженности длительному лечению этими препаратами. Так, по данным Law M. et al. [5], из 8406 больных, находящихся на двух режимах лечения, через 6 месяцев только 36% больных остаются на антигипертензивной и гиполипидемической терапии ЛЖ, что и послужило поводом для исследования в данном направлении.

Нельзя не отметить тот факт, что изучение синергизма антигипертензивной и гиполипидемической терапии уже становилось предметом ряда клинических исследований (основное внимание в этих работах уделялось контролю АД) [25]. Например, по данным R.H. Chapman et al. [26], трехмесячная терапия правастатином и симвастатином больных АГ и гиперхолестеринемией, находящихся на диете и принимающих антигипертензивные средства, обеспечивает достоверно большее снижение САД и ДАД ($-11,3\pm 3/-10,6\pm 2\%$) по сравнению с пациентами, не получающими статины ($-6,6\pm 2/-6,1\pm 2\%$, $p<0,05$). Примечательно, что статины усиливали антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ и антагонистов кальция, но не бета-адреноблокаторов (в основном атенолола) и диуретиков [26].

Для того чтобы выяснить, имеются ли дополнительные эффекты при комбинированной терапии АРА II и статином при АГ, мы исследовали влияние комбинированной терапии на параметры ремоделирования ЛЖ.

Во многих экспериментальных работах было показано, что статины могут способствовать регрессу гипертрофии миокарда и его фиброза путем воздействия на механизмы, участвующие в возникновении и прогрессировании ремоделирования сердечной мышцы, например воздействием на сигнальные молекулы, осуществляющие контроль за функцией сократительных белков [9] и принимающие участие в процессе ремоделирования сердца посредством влияния на коллаген I типа, а также на тяжелоцепочечные ферменты фатального миозина [27], или снижением эффекта накопления внутриклеточного Ca^{2+} , связанного с аноксией [28].

В нашем исследовании эффект лечения статинами оказался выражен во влиянии на маркеры ремоделирования: снижение ИДИР, IVRT, уменьшения индексов

массы миокарда ЛЖ, миокардиального стресса в систолу и диастолу, оптимизации соотношения ФВ/МС.

Полученные данные о синергизме эффектов антигипертензивной и гиполипидемической терапии в очередной раз подтверждают возможность использования данной комбинации для достижения основной цели лечения больных АГ, а именно – максимального снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Комбинация АРА II со статинами у больных с АГ пациентов позволяет достичь большего кардиопротективного эффекта, что согласуется с данными иных исследований [26].

Заключение

Таким образом, подключение к блокаторам РААС гиполипидемической терапии статином (Лескол-форте, Новартис) у больных с АГ вне зависимости от наличия

дислипидемии может оказывать значимое влияние на факторы дезадаптивного ремоделирования ЛЖ, улучшая структурно-функциональное состояние ЛЖ. Это позволяет предположить о наличии кардиопротективно-го эффекта у статинов и может расширить перечень показаний к их применению.

Полученные данные о синергизме эффектов антигипертензивной и гиполипидемической терапии подтверждают возможность использования данной комбинации для достижения основной цели лечения больных АГ, а именно – максимального снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Применение комбинации АРА II со статинами у больных АГ в нашем исследовании позволила достичь большего кардиопротективного эффекта, чем комбинация иАПФ со статинами.

Литература

- Aronov D.M. Profilaktika i lechenie ateroskleroza. M.: Triada-X; 2000. Russian (Аронов Д.М. Профилактика и лечение атеросклероза. М.: Триада-Х; 2000).
- Dupuis J., Tardif J.C., Cernacek P., Thérioux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: the RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* 1999;99(25):3227-33.
- Buchwald H., Varco R.L., Matts J.P. et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia: report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med* 1990;323(14):946-55.
- Halcox J.P., Deanfield J.E. Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotropy // J.P. Halcox, J.E. Deanfield. *Circulation* 2004;109(21 Suppl 1):II42-8.
- Law M., Wald N.J. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment. *Lancet* 2006;367(9509):469-70.
- Gao L., Wang W., Li Y.L. et al. Simvastatin therapy normalizes sympathetic neural control in experimental heart failure: roles of angiotensin II type 1 receptors and NAD(P)H oxidase. *Circulation* 2005;112(12):1763-70.
- Kannel W.B. Left ventricular hypertrophy by Electrocardiogram: prevalence, incidence and mortality in the Framingham Heart Study // W.B. Kannel, I. Gordon, D. Offett // *Ann Intern Med.* – 1969. – Vol. 71. – P. 89-112.
- Crisby M. Modulation of the inflammatory process by statins. *Timely Top Med Cardiovasc Dis* 2005;9:E3.
- Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I. et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321(7274):1440-4.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Lancet* 1994;344(8934):1383-9.
- Brunner H.R. Experimental and clinical evidence that angiotensin II is an independent risk factor for cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;87(8A):3C-9C.
- Teplova N.V. Clinical efficacy of angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2004; 12(9): 523-527. Russian (Теплова Н.В. Клиническая эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении артериальной гипертензии. *Русский медицинский журнал* 2004; 12(9): 523-527).
- National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7(6) suppl 2:1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7(6) Приложение 2:1-32).
- Rogoz A.N. Ambulatory blood pressure monitoring. *Serdtshe* 2002;1(5):240-242. Russian (Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления. *Сердце* 2002;1(5):240-242).
- Cheitlin M.D., Alpert J.S., Armstrong W.F. et al. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1997;95(6):1686-744.
- Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55(4):613-8.
- de Simone G., Daniels S.R., Devereux R.B. et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(5):1251-60.
- Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Orlova Ya.A. Magnetic resonance imaging in the evaluation of left ventricular remodeling in patients with heart failure. *Kardiologiya* 1996;4:15-23. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью. *Кардиология* 1996;4:15-23).
- Vasyuk Yu.A. Capabilities and limitations of echocardiography in the assessment of left ventricular remodeling in CHF. *Serdechnaya nedostatochnost'* 2003;4(2):107-110. Russian (Васюк Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН. *Сердечная недостаточность* 2003;4(2):107-110).
- Kuznetsov G.E. Evaluation of left ventricular function with position changes to its geometry in patients with heart failure against a background of coronary heart disease. *Serdechnaya nedostatochnost'* 2002;3(6):292-294. Russian (Кузнецов Г.Э. Оценка функции левого желудочка с позиции изменений его геометрии у больных сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. *Сердечная недостаточность* 2002;3(6):292-294).
- Störk T.V., Müller R.M., Piske G.J. et al. Noninvasive measurement of left ventricular filling pressures by means of transmitral pulsed Doppler ultrasound. *Am J Cardiol* 1989;64(10):655-60.
- Sorrentino S., Landmesser U. Nonlipid-lowering Effects of Statins. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2005;7(6):459-66.
- Ashida T. Treatment of hypertension with dyslipidemia. *Nippon Rinsho* 2001;59(5):978-82.
- Schwartz J.S., McLaughlin T., Griffis D. et al. Adherence to chronic therapy among patients treated for hypertension, dyslipidemia, or both. Abstracts of 52th Annual Scientific Session of American College of cardiology. Chicago: ACC; 2003. P. 1.
- Pitt B. Potential role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of atherosclerosis. *Eur Heart J* 1995;16 Suppl K:49-54.
- Chapman R.H., Benner J.S., Pettrilla A.A. et al. Adherence with concomitant antihypertensive and lipid-lowering therapy. Abstracts of 9th Annual International Meeting of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; 2004. P.2.
- Bauersachs J., Galuppo P., Fracarrolo D. et al. Improvement of left ventricular remodeling and function by hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibition with cerivastatin in rats with heart failure after myocardial infarction. *Circulation* 2001;104(9):982-5.
- Bastiaanse E.M., Atsma D.E., Kuijpers M.M. et al. Simvastatin-sodium delays cell death of anoxic cardiomyocytes by inhibition of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger. *FEBS Lett* 1994;343(2):151-4.

Поступила 29.11.2010
Принята в печать 03.12.2010