

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АТОРВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Зайцева Н. С.<sup>1</sup>, Багмет А. Д.<sup>1</sup>, Недоруба Е. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минсоцразвития России, Ростов-на-Дону, Россия (344022, Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29), e-mail: bagmet@front.ru

---

Метаболический синдром – сочетание различных метаболических нарушений и/или заболеваний, являющихся факторами риска раннего развития атеросклероза и его сердечно-сосудистых осложнений. В статье проведен анализ применения аторвастатина и проявление его эффектов в хронологической последовательности. Первый этап терапевтического каскада статинов можно назвать триумфом плейотропии. Сроки проявления эффектов – от 1 дня до 4 месяцев и более. На втором этапе терапевтического действия статинов происходят значимые морфофункциональные изменения в коронарных и других артериях. Сроки проявления этих эффектов  $\geq 2$  года. Третий этап терапевтического каскада статинов, когда в результате продолжительного лечения достигаются главные цели вторичной профилактики: кумуляция эффектов предыдущих уровней терапевтического каскада; достоверное снижение кардиальной и общей смертности; уменьшение обострений болезни и потребности в оперативных вмешательствах. Для проявления этих эффектов требуется от 4 лет и более. Показано, что широкое внедрение терапии аторвастатином при артериальной гипертензии в сочетании с метаболическим синдромом позволит существенно снизить риск развития кардиоваскулярных событий и улучшить прогноз пациентов.

---

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, аторвастатин.

## EFFICACY OF ATORVASTATIN IN PATIENS WITH ARTERIAL HYPERTENZION AND METABOLIK SYNDROME

Zaitseva N. S.<sup>1</sup>, Bagmet A. D.<sup>1</sup>, Nedoruba E. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia (344022, Rostov-on-Don Nakhichevansky Street, 29), e-mail: bagmet@front.ru

---

Metabolic syndrome is a combination of different metabolic disorders and / or diseases that are risk factors for early progress of atherosclerosis and its cardiovascular complications. The article analyzes the use of atorvastatin and the manifestation of its effects in chronological order. The first step of therapeutic statin stage can be called the pleiotropy triumph. The terms of effect appearance are between 1 day and 4 mounths or more. On the second step of the therapeutic effect of statins meaningful morphofunctional changes take place in the coronary and other arteries. The terms of this effects appearance are  $\geq 2$  years. The third step of therapeutic statin stage when as a result of long treatment the main goals of secondary prophylaxis were achieved is the cumulation of previous steps of therapeutic stage effects; reliable decrease of cardiac and general death rate; reduction of acute condition of disease and operative interventions demand. For appearance of these effects 4 years and more are required. It is shown that the widespread introduction of atorvastatin therapy in hypertension and metabolic syndrome will significantly reduce the risk of cardiovascular events and improve prognosis.

---

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, atorvastatin.

Метаболический синдром (МС) – это сочетание различных метаболических нарушений и/или заболеваний, являющихся факторами риска раннего развития атеросклероза и его сердечно-сосудистых осложнений. Клиническая значимость нарушений и заболеваний, объединенных рамками МС, заключается в том, что их сочетание в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование атеросклеротических сосудистых заболеваний, которые по оценкам экспертов ВОЗ занимают первое место среди

причин смертности населения индустриально развитых стран [4, 7]. Распространенность метаболического синдрома в общей популяции довольно высока и колеблется от 14 до 24 %, лидируют в этом отношении Соединенные Штаты [9].

Метаболический синдром, вероятно, главным образом из-за инсулинорезистентности, вызывает более выраженные изменения в стенке артерии и, соответственно, большее снижение податливости, чем эссенциальная гипертензия. G. Reaven (2003) рассматривал МС как открытую систему, при которой к основным метаболическим изменениям (инсулинорезистентность, ожирение), выраженным у разных больных в разной степени, могут присоединяться другие нарушения и/или усугубляться выраженность уже имеющихся у больного изменений. Было установлено, что сочетание хотя бы трех симптомов МС с большой вероятностью ассоциируется с инсулинорезистентностью [11]. Одним из вариантов МС является сочетание артериальной гипертензии (АГ) с дислипидемией и абдоминальным ожирением при отсутствии манифестации нарушений углеводного обмена.

Гиперхолестеринемия не просто часто встречается у больных АГ (только у 14,3 % больных АГ уровень холестерина липоротейдов низкой плотности (ХС ЛПНП) меньше 2,5 ммоль/л) – сочетание этих двух факторов риска в большей степени повышает частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, чем это можно было бы ожидать от вклада каждого из них [6]. Более того, аддитивный эффект гиперхолестеринемии и повышенного систолического и диастолического артериального давления на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность был показан во многих эпидемиологических исследованиях [8, 15].

Важность активного назначения статинов, класса наиболее изученных липидомодифицирующих препаратов, при часто сопутствующих АГ высокой гиперлипидемии, сахарном диабете, мозговых инсультах, различных форм ишемической болезни сердца, неоспоримо доказана в таких крупных исследованиях, как Heart, Protection Study, PROSPER, SPARCL, CARDS и др. [5, 3]. Однако существует большой разрыв между официальными рекомендациями по лечению больных ИБС и реальным положением вещей в повседневной практике. Основные выводы, которые можно сделать по результатам наблюдательных программ о назначении статинов и достижении целевых уровней липидов, следующие:

- за последние 5 лет в большинстве стран Западной Европы лечение статинами существенно не увеличилось и составляет в среднем 60 %;

- при сравнении результатов двух исследований: EUROASHIRE II (2001) В REALITY (2005), достижение целевого уровня ХС ЛПН у пациентов высокого риска существенно не улучшилось – 49 % и 40 % соответственно;

- в большинстве стран Западной Европы доминирует монотерапия статинами в начальных дозах, <20 % пациентов получают лечение средними/высокими дозами статинов или комбинированную терапию.

Статины являются ингибиторами фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМК-КоА-редуктазы), который определяет скорость синтеза ХС в клетке. Одновременно активность этого фермента (и соответственно его торможение) влияет на образование ряда биологически активных веществ, промежуточных в цепи синтеза холестерина из ацетилкоэнзима А. К ним, в частности, относятся изопrenoиды фарнезилпирофосфат и геранилпирофосфат. Взаимодействие этих веществ с мелкими, связывающими гуанинтрифосфат G-протеинами *Ras* и *Rho* (изопренилирование *Ras* и *Rho*), способствует активированию этих протеинов. Мелкие G-протеины обеспечивают передачу внутриклеточных сигналов и участвуют в процессах, определяющих форму, подвижность, пролиферацию клеток. Предполагается, что многие свои эффекты, часто называемые плейотропными (влияние на воспаление, пролиферацию, функцию эндотелия и др.), статины оказывают именно благодаря действию на изопrenoиды, а не на образование холестерина.

Одно из крупных достижений в кардиологии за последние 10 лет – повсеместное внедрение в клиническую практику гиполипидемических препаратов, статинов, с целью вторичной и первичной профилактики ИБС. Известно, что эти препараты снижают риск сердечно-сосудистой и общей смертности. Вместе с тем, появляются сообщения, свидетельствующие о том, что статины обладают не только гиполипидемическим эффектом, но и другими положительными свойствами. Статины оказывают кардио-, ангиопротективный эффект не только при атеросклерозе и ишемической болезни сердца, но при целом ряде патологических состояний сердечно-сосудистой системы неатеросклеротической природы. Они обладают антигипертензивным эффектом, способны вызывать регресс гипертрофии левого желудочка, предупреждают злокачественные аритмии у больных с имплантированным дефибриллятором, предотвращают кальциноз аортального кольца, есть сведения, что они влияют на ангиогенез, пока на уровне стимуляции капилляров.

В хронологической последовательности проявления эффектов статинов существует определенная этапность.

Первый этап терапевтического каскада статинов можно назвать триумфом плейотропии. Сроки проявления эффектов – от 1 дня до 4 месяцев и более. В эти сроки действие статинов связано с улучшением функции эндотелия: восстановлением вазодилатирующего потенциала артерий; подавлением воспаления в атероматозной бляшке; усилением антитромбогенного потенциала (локального и системного); стабилизацией

нестабильной атеромы. Все перечисленное достоверно уменьшает сумму суррогатных клинических конечных точек – смерть, нефатальный инфаркт миокарда, частота срочных госпитализаций и др.; клинически улучшает течение коронарной болезни сердца, увеличивая перфузию миокарда, уменьшая его ишемию и др.

На втором этапе терапевтического действия статинов происходят значимые морфофункциональные изменения в коронарных и других артериях. Сроки проявления этих эффектов  $\geq 2$  года. За это время благодаря антиатерогенному влиянию статинов происходит предотвращение прогрессирования старых бляшек и появления новых, частичное уменьшение (регресс) объема старых бляшек. Это достоверно снижает клиническую частоту «суррогатных» конечных точек, уменьшает потребность в госпитализации, в операциях аортокоронарного шунтирования и инвазивных вмешательствах на коронарных артериях.

Наиболее важен третий этап терапевтического каскада статинов, когда в результате продолжительного лечения статинами достигаются главные цели вторичной профилактики: кумуляция эффектов предыдущих уровней терапевтического каскада; достоверное снижение кардиальной и общей смертности; уменьшение обострений болезни и потребности в оперативных вмешательствах; особо благоприятные эффекты в группах высокого риска – у пожилых и с сопутствующими заболеваниями: сахарный диабет, мозговой атеросклероз, недостаточность кровообращения, периферический атеросклероз. Для проявления этих эффектов требуется от 4 лет и более [2].

Учитывая способность аторвастатина улучшать эндотелиальную функцию, можно ожидать от него гипотензивный эффект. Если аторвастатин действительно снижает артериальное давление, то появляется заманчивая перспектива одновременной коррекции нарушений липидного обмена и повышенного АД у больных мягкой артериальной гипертензией. Обсуждая механизм снижения АД под влиянием статинов, различные авторы отмечают, что большая исходная выраженность дисфункции эндотелия (которая отмечалась и в нашем исследовании в том числе) сопровождается более выраженным снижением АД; это указывает на то, что механизм снижения АД под влиянием статинов связан с известным эффектом улучшения функции эндотелия при лечении статинами [10, 14].

Комбинированное применение лизиноприла со статином, по данным Агеева Ф. Т. с соавт. (2009), имеет преимущество по сравнению с терапией одним лишь ингибитором АПФ. Это проявляется более выраженной динамикой практически всех исследуемых показателей, включая, естественно, уровень липидов, С-реактивного белка, функциональное состояние эндотелия, а также окислительную устойчивость плазмы [1]. И, хотя эти параметры являются лишь «суррогатами» прогноза, их положительные изменения находятся в полном соответствии с данными известного исследования ASCOT, в котором у аналогичных

больных присоединение аторвастатина к гипотензивной терапии (антагонистом кальция ± ингибитор АПФ) за 3,3 года наблюдения приводило к 53 % снижению риска развития «твердой» первичной точки (инфаркта миокарда или смерти от ИБС) по сравнению с той же гипотензивной терапией, но без аторвастатина [12].

Важность противовоспалительного влияния статинов, маркером которого является снижение С-реактивного белка (СРБ), недавно была подтверждена в крупнейшем исследовании JUPITER, в котором применение розувастатина у больных с исходно высоким уровнем СРБ приводило к снижению на 44 % риска развития главных сердечно-сосудистых осложнений [14].

Подводя итог описания разносторонних эффектов аторвастатина, а также говоря о высокой эффективности его при вторичной профилактике у лиц с АГ без признаков ишемической болезни сердца, следует подчеркнуть, что АГ и атеросклероз – заболевания тесно связанные патогенетически, имеющие много общих нейрогуморальных особенностей, прежде всего, опосредованных функциональным состоянием эндотелия. Если атеросклероз характеризуется дисфункцией эндотелия артерий среднего и крупного калибра, то АГ – это дисфункция мелких резистивных артериальных сосудов (артериол), причем в механизмах дисфункции эндотелия при обеих нозологиях имеет место угнетение выработки сосудорасширяющих субстанций (оксид азота, простаглицлин) и увеличение образования вазоконстрикторов, в частности, эндотелина-1, а также увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-альфа). Параллельно происходят нарушения в микроциркуляторном русле, характеризующиеся увеличением агрегационной способности тромбоцитов, приводящего к развитию острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта – основных причин кардиальной цереброваскулярной смертности.

К настоящему времени установлено, что эндотелиальная дисфункция при АГ и атеросклерозе развивается достаточно рано – еще на этапе действия факторов риска и находится в самом начале сердечно-сосудистого континуума, когда нарушения ауторегуляции могут носить функциональный характер. По мнению Г. Бергмана, «...анатомический субстрат до некоторой степени является морфологическим эпикризом многолетнего расстройства функции». В связи с этим, нормализация состояния эндотелия и его контроля над структурой интима-медиа сосудов является важнейшей задачей лечения больных артериальной гипертензией. Именно использование аторвастатина благодаря его мощным плейотропным и гиполипидемическим эффектам позволило добиться впечатляющих результатов при вторичной профилактике у больных АГ в исследовании ASCOT. Известно, что аторвастатин обладает выраженными противовоспалительными свойствами, улучшает функциональное состояние эндотелия с увеличением эндотелий-

зависимой вазодилатации, оказывает антиангинальный эффект, снижает тромбогенный потенциал крови и улучшает микроциркуляцию. Все эти эффекты наступают достаточно рано – через 2–4 недели и не зависят от основного гиполипидемического действия препарата. Кроме того, широкое применение аторвастатина в клинической практике раскрыло его антигипертензивный потенциал – он способен повышать эффективность антигипертензивных препаратов в результате нормализации функционального состояния эндотелия резистивного сосудистого русла. Дозировки аторвастатина, используемые у пациентов с АГ без или с дислипидемией, могут колебаться от 10 до 40 мг в сутки, при этом более высокие дозы (40 мг) следует предпочесть у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, имеющих сопутствующий сахарный диабет (а также метаболический синдром в его различных проявлениях), дислипидемию, ишемическую болезнь сердца. Широкое внедрение терапии аторвастатином при АГ в сочетании с метаболическим синдромом позволит существенно снизить риск развития кардиоваскулярных событий и улучшить прогноз пациентов.

#### Список литературы

1. Агеев Ф. Т., Плисюк А. Г., Кулев Б. Д и др., Эффективность и безопасность комбинированной терапии лизиноприлом и симвастатином – результаты исследования «ЭЛАСТИКА» // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 1 (75). – С.42–48.
2. Аронов Д. М. Каскад терапевтических эффектов статинов. // Кардиология. – 2004. – № 10. – С. 85–92.
3. Булдакова Н. Г. Роль статинов в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 21. – С. 1449–1452.
4. Дедов И. И. Эндокринология. – М: ГЭОТАР; МЕД. – 2008. – 432 с.
5. Карпов Ю. А. Симвастатин как важнейшее средство сердечно-сосудистой профилактики // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т.16, № 21. – С. 1435–1438.
6. Лопатин Ю. М. Синергизм антигипертензивной и гиполипидемической терапии у больных артериальной гипертонией: уроки исследования ASCOT // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т.16, №21. – С. 1402–1407.
7. Нестеров Ю. И. Метаболический синдром: распространенность среди амбулаторных больных артериальной гипертонией, эффективность лечения // Клиническая медицина. – 2008. – № 2. – С. 67–70.
8. Чазова И. Е. Лечение дислипидемии у пациентов с артериальной гипертонией (по результатам программы РОСА – розувастатин у пациентов с артериальной гипертонией) // Терапевтический архив. – 2007. – № 4. – С. 53–57.

9. Bakris G. Differences in Glucose Tolerance Between Fixed-Dose Antihypertensive Drug Combination in People With Metabolic Syndrome // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – P.2592–2597.
10. Brookes L. Meta-Analysis: The Effects of Blood Pressure // *JAMA* 2002. – Vol. 288. – P. 2998–3007.
11. Reaven G.M. Insulin resistanse/compensatory hiperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 2399–2403.
12. Ridker P. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 359. – P. 2201 – 2207.
13. Sever P. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2982–2988.
14. Strazzullo P. Blood pressure reduction with statins: a metaanalysis of randomized controlled trials // *J Hypertens*. – 2006. – Vol. 24, N 4. – P. 151.
15. Wassink Annemarie M. J. Metabolic syndrome and the risk of new vascular events and all-cause mortality in patients with coronary artery disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm // *European Heart Journal*. – 2008. – Vol. 29, N 2. – P. 213–223.

Рецензенты:

Кастанаян А. А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №2, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, г. Ростов-на-Дону.

Терентьев В. П., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №1, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, г. Ростов-на-Дону.