

УДК 616.124.2-00.61-085

# ВПЛИВ ТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ АТОРВАСТАТИНУ («ТУЛІП») У КОМБІНАЦІЇ З АМЛОДИПІНОМ НА ГІПЕРТРОФІЮ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ПАЦІЄНТІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ X

*О.О. Волошина, О.Г. Купчинська*

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ  
Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска, Київ*

**Ключові слова:** метаболічний синдром X, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, тривале лікування, аторвастатин.

Відомо, що в пацієнтів з метаболічним синдромом X (МСХ) частіше виявляють гіпертрофію міокарда лівого шлуночка (ГМЛШ). ГМЛШ на сьогодні вважають провідною причиною виникнення та прогресування серцевої недостатності серед пацієнтів з надмірною масою тіла. Як засвідчила низка досліджень, виразність ГМЛШ при ожирінні та МСХ неможливо пояснити лише механізмами, що пов'язані з надлишком маси тіла [14]. Цей феномен пов'язують з кількома взаємообумовленими і взаємопідсилювальними аспектами його патогенезу, серед яких найвагоміше значення мають інсулінорезистентність, надмірна маса тіла, підвищена активність ангіотензину та ангіотензинперетворювального ферменту, ендотеліну-1, накопиченням жирових включень у кардіоміоцитах [7, 8, 10]. Зміни маси та геометрії лівого шлуночка, за даними деяких досліджень, у пацієнтів з МСХ виникають значно раніше від клінічних проявів [6].

У дослідженні ARIC частину популяції (1572 пацієнти) обстежували для виявлення за допомогою ехокардіографії ознак ГМЛШ. Встановлено, що ГМЛШ зростала пропорційно збільшенню кількості ознак МСХ, мала певну залежність від об'єму талії, показників інсулінорезистентності. Також було показано, що ступінь ГМЛШ у пацієнтів з МСХ не залежала від добового профілю артеріального тиску [2]. Зважаючи на значний внесок ГМЛШ у частоту інвалідизації та смертності в осіб з МСХ, своєчасне виявлення та ефективне лікування гіпертрофії міокарда ЛШ при цій патології є важливим завданням для сучасної системи охорони здоров'я, що й стало метою даної роботи.

Найширше для лікування і профілактики атеросклерозу в пацієнтів з МСХ використовують інгібітори ацетилкоензимредуктази (стати́ни). У дослі-

дах на тваринних моделях гіпертрофічної кардіоміопатії було виявлено, що аторвастатин у середньотерапевтичних дозах може запобігати розвитку гіпертрофічної кардіоміопатії, а також сприяє її регресії у разі тривалого застосування (протягом 12 міс). Дія аторвастатину на ГМЛШ виявлялася на всіх рівнях: органному, клітинному та молекулярному без негативного впливу на функціональний стан кардіоміоцитів. У кролів, що отримували аторвастатин, через 1 рік вірогідно меншою виявлялася маса міокарда, кількість TUNEL-позитивних клітин (відображають рівень фрагментованої ДНК в апоптичних клітинах), знижувалася активність сигнальних молекул гіпертрофії кардіоміоцитів: активної Ras, фосфорильованої p44/42 MAPK, а також зменшувалася інтенсивність ПОЛ і деструкції ДНК в кардіоміоцитах [13]. У досліджах на тваринних моделях, а також у пацієнтів з гіпертрофією міокарда, що виникла внаслідок перевантаження тиском, також спостерігався позитивний вплив статинів на зворотний розвиток ГМЛШ [11, 12].

Вплив аторвастатину в разі його застосування тривалий період у пацієнтів з МСХ на структуру та функцію гіпертрофованого міокарда ЛШ не вивчався. Для визначення дії аторвастатину (за тривалого застосування) на показники ГМЛШ при МСХ обстежено 86 пацієнтів молодого та середнього віку; середній вік ( $41,03 \pm 4,3$ ) року; жінок — 34 (39,5%). Діагноз МСХ встановлювали згідно з критеріями NCEP АТР III [5]. Пацієнтів методом випадково-послідовного відбору було розподілено на дві групи. До 1-ї групи увійшло 42 пацієнти, яким призначено лише гіпотензивну терапію (амлодипін 5 або 10 мг/добу), 2-гу групу становили 44 пацієнти, котрі, окрім гіпотензивних засобів (амлодипін 5 або 10 мг/добу) приймали аторвастатин

(«Туліп®», компанії Sandoz) у дозі 20 мг/добу. Досліджувані групи були однорідними за віком та статтю, ступенем артеріальної гіпертензії, жоден з пацієнтів до дослідження не вживав гіпотензивних засобів регулярно. Усі гіпотензивні засоби до початку дослідження було відмінено за 7—14 діб. Пацієнтам визначали масу тіла, зріст, об'єм талії (ОТ) та стегон (ОС), індекс маси тіла (ІМТ) та співвідношення (ОТ/ОС), досліджували вміст у сироватці крові рівнів глюкози, загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), креатинфосфокінази (КФК).

Усім хворим та особам контрольної групи проведено ехокардіографічне дослідження на апараті ультразвукової діагностики Aloka 5000 SSD за допомогою конвексного датчика з частотою 3,5 МГц, в В-, М-режимах за загальноприйнятою методикою [1]. Визначали кінцеводіастолічний (КДР), кінцевосистолічний (КСР) розміри лівого шлуночка, кінцеводіастолічний (КДО) та кінцевосистолічний (КСО) об'єми лівого шлуночка, розмір лівого передсердя (ЛП), фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ), а також фракцію поперечного скорочення волокон міокарда лівого шлуночка (FS), швидкість циркулярного скорочення волокон міокарда лівого шлуночка ( $V_{cf}$ ), товщину міжшлуночкової перетинки ( $T_{ма}$ ) та задньої стінки лівого шлуночка ( $T_{за}$ ) у діастолу. Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) визначали за формулою Penn Convention (4), проводили розрахунок індексу ММЛШ (ІММЛШ) як відношення ММЛШ до площі поверхні, вираженої у  $m^2$ . Збільшеною вважалася маса міокарда, яка перевищувала у жінок і чоловіків  $125 \text{ г}/m^2$  [9]. Відносну товщину стінок (ВТС) лівого шлуночка вивчали за формулою  $ВТС = (T_{за} + T_{ма}) / КДР$ . Дані ехокардіографічного дослідження наведено в

таблиці. Ехокардіографічне дослідження проводили до початку лікування, через 6 та 12 міс від початку лікування. За загальноприйнятими методами визначали вміст у сироватці.

Для пацієнтів із МСХ обох груп було характерним значне збільшення маси міокарда лівого шлуночка, товщини його стінок, порівняно з практично здоровими особами контрольної групи. Розміри порожнин ЛШ, правого шлуночка (ПШ), правого передсердя (ПП) вірогідно не відрізнялися у групах хворих та порівняно з особами контрольної групи. При МСХ спостерігалася вірогідне збільшення розмірів лівого передсердя (ЛП) порівняно з особами контрольної групи, яке вважається наслідком значних зусиль, потрібних ЛП для подолання навантаження, пов'язаного зі зменшенням податливості стінок ЛШ [3]. Між групами хворих та у порівнянні їх з контрольними показниками систолічна функція ЛШ не мала вірогідних відмінностей.

На початку дослідження у 8 (19,1%) пацієнтів 1-ї групи і у 7 (15,9%) випадках 2-ї групи визначалася помірна ГМЛШ, у решти хворих обох груп — виражена.

Через 6 міс від початку застосування аторвастатину в дозі 20 мг вірогідно зменшився ІММЛШ до  $148,3 \text{ г}/m^2$ , а також товщина стінок ЛШ. У пацієнтів, яким було призначено комбінацію аторвастатину 20 мг/добу з амлодипіном, ІММЛШ був на 16,4% менше, ніж у групі хворих, що вживали лише амлодипін. У 1-й групі після піврічного лікування  $T_{ма}$  становила  $(1,27 \pm 0,09) \text{ см}$ ,  $T_{за}$  —  $(1,23 \pm 0,07) \text{ см}$ , ВТС —  $0,457 \text{ ум. од.}$  У 2-й групі вірогідно змінилася тільки  $T_{ма}$ , що дорівнювала  $(1,26 \pm 0,08) \text{ см}$ , показники  $T_{за}$  і ВТС мали тенденцію до зменшення.

Через 12 міс від початку лікування в обох групах вірогідно зменшилися величини показників, які

Таблиця. Дані ехокардіографічного обстеження пацієнтів з МСХ та осіб контрольної групи

Показник	Контрольна група (n = 20)	1-ша група (n = 42)	2-га група (n = 44)
ЛП, см	$3,04 \pm 0,23$	$4,2 \pm 0,16^*$	$4,18 \pm 0,14^*$
КДР, см	$4,63 \pm 0,37$	$5,21 \pm 0,26$	$5,15 \pm 0,14$
КДО, мл	$100,4 \pm 15,3$	$124,9 \pm 14,8$	$126,4 \pm 16,3$
КСР, см	$3,12 \pm 0,3$	$3,48 \pm 0,5$	$3,47 \pm 0,44$
КСО, мл	$39 \pm 2,9$	$48 \pm 4,1$	$47 \pm 4,3$
ФВ, %	$64,1 \pm 5,3$	$59,1 \pm 3,12$	$58,9 \pm 3,43$
$T_{ма}$ , см	$0,82 \pm 0,15$	$1,35 \pm 0,08^*$	$1,36 \pm 0,07^*$
$T_{за}$ , см	$0,84 \pm 0,12$	$1,31 \pm 0,07^*$	$1,29 \pm 0,05^*$
ІММЛШ, $г}/m^2$	$97,9 \pm 12,6$	$170,5 \pm 26,4^*$	$171,8 \pm 23,1^*$
ВТС, ум. од.	$0,358 \pm 0,016$	$0,507 \pm 0,011^*$	$0,503 \pm 0,012^*$

Примітка. \* Різниця вірогідна відносно показників контрольної групи ( $P < 0,05—0,001$ ).

характеризують гіпертрофію міокарда ЛШ. У групі хворих, котрим було призначено додатково до амлодипіну аторвастатин («Туліп», компанії Sandoz) у дозі 20 мг/добу, ІММЛШ зменшився на 10 г/м<sup>2</sup> або більше у 32 (94,1%) випадках, у інших хворих змінився несуттєво. Маса міокарда ЛШ змінювалася за рахунок зменшення товщини його стінок. Так, у 2-й групі пацієнтів ІММЛШ за 12 міс лікування знизився на (24,9±3,2) г/м<sup>2</sup>, T<sub>мд</sub> по відношенню до початкових значень, зменшилася на 12,6%, T<sub>за</sub> — на 9,3%, ВТС — 10,9%. У разі застосування стандартної терапії також досягнуто певної позитивної динаміки регресії ГМЛШ. У 11 (31,4%) пацієнтів спостерігалось зменшення ІММЛШ на 10 г/м<sup>2</sup> або більше, у решти — не досягнуто його вірогідних змін. У середньому у хворих групи ІММЛШ знизився на (9,7±1,4) г/м<sup>2</sup>, T<sub>мд</sub> — на 4,7%, а ВТС та T<sub>за</sub> не зазнали вірогідних змін, порівняно з показниками до початку лікування.

В обох групах за час спостереження не було негативних змін скоротливої здатності міокарда, а також з боку розмірів порожнин серця. Усі пацієнти, включені у дослідження, переносили лікування добре. Серед побічних реакцій найчастіше спостерігалася гіперемія обличчя у 2 (4,8%) випадках у 1-й групі та у 2 (4,5%) — у 2-й групі, претібіальні набря-

ки відповідно у 1 (2,4%) і 1 (2,3%) хворих. Два пацієнти, що приймали аторвастатин, відчували незначний біль у м'язах нижніх кінцівок, який не порушував життєвої активності та минав самостійно через 1—2 тиж від початку лікування. Зазначені вище дані свідчать, що серед пацієнтів, яким було призначено поєднання аторвастатину з амлодипіном, не частішали побічні реакції порівняно з хворими, які вживали лише амлодипін. Побічні реакції були легкого ступеня і не стали причиною припинення лікування. У жодного пацієнта з 2-ї групи не визначалося підвищення АЛТ, АСТ, КФК.

#### ВИСНОВКИ

1. Для асимптоматичних пацієнтів із МСХ характерна виражена ГМЛШ.
2. Тривале (протягом 12 міс) застосування аторвастатину в дозі 20 мг/добу в поєднанні з амлодипіном у пацієнтів з МСХ призводить до вірогідно більшої регресії гіпертрофії МЛШ, ніж лікування за допомогою лише амлодипіну.
3. Тривала (протягом 12 міс) монотерапія амлодипіном в дозі 20 мг/добу або терапія амлодипіном у поєднанні з аторвастатином не спричиняє негативних змін функціонального стану лівого шлуночка, а також порожнин серця.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бобров В.О., Стагнюк Л.А., Крижанівський В.О. Ехокардіографія.— К.: Здоров'я, 1997.
2. Burchfiel C.M., Skelton T.N., Andrew M.E. et al. Metabolic syndrome and echocardiographic left ventricular mass in blacks: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Circulation*.— 2005.— Vol. 112.— P. 819—827.
3. Chinali M., Roman M.J., Lee E.T. et al. Impact of Obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2006.— Vol. 47.— P. 2267—2273.
4. Devereux R.B., Reichec N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man // *Circulation*.— 1977.— Vol. 55.— P. 613—618.
5. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (ATP III) // *JAMA*.— 2001.— Vol. 285.— P. 2486—2497.
6. Grandi A.M., Maresca A.M., Giudici E. et al. Metabolic syndrome and morphofunctional characteristics of the left ventricle in clinically hypertensive nondiabetic subjects. // *Am. J. Hypertens.*— 2006.— Vol. 19.— P. 206—207.
7. Kiec-Wilk B., Dembinska-Kiec A., Olszanecka A. et al. The selected pathophysiological aspects of PPARs activation // *J. Physiol. Pharmacol.*— 2005.— Vol. 56.— P. 149—162.
8. McGavock J.M., Victor R.G., Unger R.H., Szczepaniak L.S. Adiposity of the heart, revisited // *Ann. Intern. Med.*— 2006.— Vol. 144.— P. 517—524.
9. Morricone L., Malavazos A.E., Coman C., Caviezel F. Echocardiographic abnormalities in normotensive obese patients: relationship with visceral fat // *Obesity Research*.— 2002.— Vol. 10.— P. 489—498.
10. Mule G., Nardi E., Cottone S. et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage // *J. Intern. Med.*— 2005.— Vol. 257 (6).— P. 503—513.
11. Nakagami H., Jensen K.S., Liao J.K. A novel pleiotropic effect of statins: prevention of cardiac hypertrophy by cholesterol-independent mechanisms // *Ann Med.*— 2003.— Vol. 35.— P. 398—440.
12. Nishikawa H., Miura S., Zhang B. et al. Statins induce the regression of left ventricular mass in patients with angina // *Circ J.*— 2004.— Vol. 68.— P. 121—125.
13. Senthil V., Chen S.N., Tsybouleva N. et al. Prevention of cardiac hypertrophy by atorvastatin in a transgenic rabbit model of human hypertrophic cardiomyopathy // *Circ Res.*— 2005.— Vol. 97.— P. 285—292.
14. Vasan R.S. Cardiac function and obesity // *Heart*.— 2003.— Vol. 89.— P. 1127—1129.

**ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АТОРВАСТАТИНА («ТУЛИП»)  
В КОМБИНАЦИИ С АМЛОДИПИНОМ НА ГИПЕРТРОФИЮ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА  
У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ X**

**О.А. Волошина, Е.Г. Купчинская**

Метаболический синдром X (МСХ) сопровождается значительным повышением частоты развития сердечной недостаточности, главной причиной которой является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ). У 86 пациентов с МСХ (средний возраст  $41,03 \pm 4,3$  года) изучено влияние монотерапии амлодипином в сравнении с комбинацией амлодипина с аторвастатином в дозе 20 мг/сут («Тулип») в течение 12 мес на основные показатели ГМЛЖ и функциональное состояние левого желудочка. Было показано, что комбинация амлодипина с аторвастатином приводит к более существенной регрессии ГМЛЖ, не нарушая его систолической функции. При сочетании амлодипина с аторвастатином не наблюдалось повышение частоты побочных реакций.

**EFFECTS OF LONG-TERM TREATMENT WITH ATORVASTATIN (TULIP)  
IN COMBINATION WITH AMLODIPIN ON LEFT VENTRICLE HYPERTROPHY  
IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME X**

**O.O. Voloshyna, O.G. Kupchynskaya**

The metabolic syndrome X (MSX) is accompanied with considerably increased rate of heart failure development mainly due to the left ventricle hypertrophy (LVH). Effects of amlodipine alone vs its combination with atorvastatin (Tulip) 20 mg/day during 12 months on LVH indexes and left ventricle function was studied in 86 patients with MSX (mean age  $41,03 \pm 4,3$  years). It was shown that combination of amlodipine with atorvastatin leads to more significant regression of the LVH without affection of its systolic function. Treatment with combination of amlodipin with atorvastatin did not lead to increasing of adverse effects.