

И.Г. Кравченко, М.Э. Черненко

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АТОРВАСТАТИНА И СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ХСН ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, хроническая сердечная недостаточность, липиды, эндотелин-1, цГМФ.

Выбор рациональной гиполипидемической терапии является весьма актуальной задачей для многих исследователей, поскольку нарушение липидного спектра крови остается главным фактором риска развития атеросклероза и его сердечно-сосудистых осложнений, которые часто приводят к развитию у больных хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1, 8, 12, 22]. Хотя в последние годы достигнут значительный прогресс в лечении пациентов с ХСН, целесообразность назначения им статинов долгое время остается неоднозначным. Небольшие проспективные наблюдения, а также результаты ретроспективного анализа ряда крупных исследований носят противоречивый характер. Так, в исследовании CARE, правастатин одинаково эффективно снижал развитие коронарных событий у больных с нормальной и низкой фракцией выброса левого желудочка [2, 15, 16, 19]. В исследовании GREACE применение аторвастатина при ишемической болезни сердца (ИБС) привело к снижению риска развития ХСН на 47 % в течение 3 лет. В исследовании CORONA была изучена эффективность розувастатина у пациентов с умеренной и тяжелой ХСН ишемического генеза, результаты свидетельствовали о том, что несмотря на улучшение липидного профиля и снижение частоты госпитализаций по причинам сердечно-сосудистых заболеваний, розувастатин в суточной дозе 10 мг не оказывал влияния на риск первичной конечной точки или смерти от любых причин. Результаты исследования CORONA позволяют сделать важный для теории и практики вывод по поводу безопасности препарата и снять имевшиеся ранее опасения, будто бы статины могут ухудшить течение ХСН [4, 6, 8, 9, 13, 14, 17]. Возможным объяснением положительного эффекта статинов при ХСН могут быть их плеiotропные

свойства: противовоспалительное действие вследствие подавления провоспалительных цитокинов [11]; улучшение функции эндотелия путем увеличения синтеза NO и подавления секреции эндотелина-1 (ЭТ-1), [4, 5, 7]; антиоксидантный эффект [23]; снижение симпатической активации [20]; стабилизация бляшки [21]. Поэтому поиск новых препаратов и схем лечения по-прежнему относится к приоритетным задачам терапии больных с ХСН.

Цель работы — изучить эндотелиальную дисфункцию и особенности липидного спектра крови у пациентов с ХСН в динамике лечения препаратом «Аторис» (аторвастатином). Аторвастатин — селективный конкурентный ингибитор фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы. Этот фермент играет ключевую роль в биосинтезе холестерина в печени, катализируя превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту — предшественник стеролов, включая холестерин. Применение аторвастатина приводит к существенному снижению содержания в крови общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), уровня триглицеридов (ТГ). Содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) при лечении аторвастатином повышается [1, 12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 74 пациента с ХСН II—IV ФК (по классификации NYHA), 42 мужчины и 32 женщины, их средний возраст составил $(57,3 \pm 3,4)$ года. Этиологическим фактором развития синдрома хронической сердечной недостаточности у обследуемых была ИБС. Все пациенты находились на стационарном лечении в клинике ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины» с различными клиническими проявлениями атеросклероза (постинфарктный кардиосклероз — 78 % больных, стабильная стенокардия напряжения не выше II ФК — 22 %) и с исход-

Стаття надійшла до редакції 7 жовтня 2009 р.

ным уровнем ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л. 19 здоровых добровольцев составили группу контроля.

Все больные были распределены на две группы: I — основную и II — контрольную. В обеих группах проводили стандартную терапию с использованием медикаментозных средств, включающих ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, диуретики, сердечные гликозиды, «Верошпирон» в сочетании со статинами. Группы были сравнимы по всем анализируемым показателям. I группу составили 37 пациентов, которым был назначен «Аторис» в начальной дозе 20 мг/сут, при необходимости дозу постепенно повышали с интервалом 2 мес и больше под контролем уровня липидов в плазме крови до 30—40 мг/сут. Во II группу вошли 37 больных, которые принимали референтный препарат «Липримар» (Pfizer Inc.) 20 мг/сут, дозу повышали при вышеуказанных обстоятельствах и при условии хорошей переносимости до 30—40 мг/сут.

Всем пациентам проводили стандартное комплексное клиническое и биохимическое обследование. Комплекс иммунобиохимического исследования крови включал изучение липидного спектра крови: ОХС, ХС ЛПВП, ТГ, ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП. Для оценки функционального статуса эндотелия определяли показатели, отражающие процессы эндотелийзависимой регуляции сосудистого тонуса: вазодилатации — уровень циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), и вазоконстрикции — ЭТ-1.

Содержание ЭТ-1 определяли с помощью наборов реактивов фирмы DRG (США) стандартным способом по прилагаемой инструкции. Уровень цГМФ в плазме оценивали с использованием иммуноферментных наборов АО «Биоиммуноген» (Россия).

Все данные, полученные в результате исследования, обработаны с помощью пакета программного обеспечения SPSS методами вариационной статистики [23] с вычислением средней величины M , среднеквадратичного отклонения S , средней ошибки средней величины m , критерия достоверности t , значения уровня значимости для достоверности различий p .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходный уровень ОХС превышал нормальные величины у всех больных с ХСН II—III ФК (табл. 1) и составлял в I группе — 6,8 ммоль/л, а во II группе — 7,1 ммоль/л. Уровень ХС ЛПНП тоже превышал норму и составлял в среднем 3,3 ммоль/л в I группе и 3,4 ммоль/л во II группе. Средние значения уровня ТГ превышали норму, но не были критически высокими (2,1 и 2,0 ммоль/л соответственно). Часть больных с ХСН IV ФК с исходно низким и нормальным уровнем ОХС в исследование не включали, поскольку назначение им статинов нецелесообразно.

Уже через два месяца лечения в I группе больных целевой уровень параметров липидограммы (ХС ЛПНП — 2,6 ммоль/л) достигнут у 6 (16,2 %) пациентов. Во II группе терапия была эффективной у 14 (37,8 %) больных. Исходя из этого, 31 больному I группы и 23 пациентам II группы дозы препаратов были увеличены до 40 мг/сут.

К третьему месяцу гиполипидемической терапии «Аторисом» в дозе 40 мг/сут был эффективен у 20 из 31 (64,5 %) больного, не удалось достичь целевого уровня у 11 из 31 (35 %) пациентов. Дальнейший анализ показал, что «Аторис» суммарно был эффективен в 70,3 % случаев, а «Липримар» в 91,9 % ($p > 0,05$).

Тот факт, что целевые уровни анализируемых показателей не были достигнуты в нашем случае, объясняется, по-видимому, недостаточным сроком наблюдения и низкой дозой препарата.

Проводимая при ХСН длительная терапия комбинацией лекарственных средств, включающих базисные препараты и гиполипидемические средства из группы статинов, не приводила к ухудшению клинических проявлений заболевания, а способствовала улучшению симптоматики: исчезала или снижалась выраженность одышки, слабость, уменьшались размеры печени и периферические отеки, снижался ФК ХСН на 10,2 и 12,3 % и повышалась толерантность к физической нагрузке (по результатам теста с 6-минутной ходьбой) — у 73 и 78 % соответственно в группах применения

Таблица 1. Изменение показателей липидного спектра у больных с ХСН в динамике лечения ($M \pm m$), ммоль/л

Показатель	Группа	До лечения	Через 2 мес лечения	Через 3 мес лечения
ОХС	I	6,8 ± 0,9	5,4 ± 0,6	4,5 ± 0,6*
	II	7,1 ± 0,9	5,2 ± 0,4*	4,2 ± 0,5*
ХС ЛПНП	I	3,3 ± 0,4	3,0 ± 0,2	2,6 ± 0,1*
	II	3,4 ± 0,6	2,8 ± 0,2	2,2 ± 0,2*
ХС ЛПОНП	I	1,5 ± 0,7	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,1
	II	1,4 ± 0,9	0,9 ± 0,07*	0,7 ± 0,07*
ХС ЛПВП	I	0,72 ± 0,08	0,85 ± 0,09	1,09 ± 0,09*
	II	0,75 ± 0,09	0,97 ± 0,07	1,21 ± 0,08*
ТГ	I	2,1 ± 0,6	1,6 ± 0,05	1,4 ± 0,06*
	II	2,0 ± 0,6	1,4 ± 0,05	1,2 ± 0,08*

Примечание. * Достоверные отличия показателей до и после лечения ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Динаміка рівня ЕТ-1 і цГМФ у больних з ХСН під впливом терапії (М ± m)

Група	ЕТ-1, пг/мл		цГМФ, пмоль/мл	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ХСН ІІ ФК (n = 30)	18,61 ± 3,3	13,71 ± 3,66*	6,26 ± 0,95	7,66 ± 0,39*
ХСН ІІІ ФК (n = 28)	18,56 ± 3,45	12,71 ± 2,76*	6,05 ± 0,84	8,56 ± 0,56*
ХСН ІV ФК (n = 16)	18,12 ± 3,33	12,14 ± 2,03*	6,11 ± 0,92	7,98 ± 0,32*
Контроль (n = 19)	8,32 ± 1,75		8,14 ± 0,79	

Примечание. * Достоверные отличия показателей до и после лечения ($p < 0,05$).

«Аториса» и «Липримара». Переносимость указанной комбинации лекарственных средств была хорошей, отмена препаратов по медицинским показателям не потребовалась.

По мнению многих исследователей, возможным объяснением положительного эффекта статинов при ХСН с нарушениями липидного обмена является не столько их гиполипидемический эффект, сколько плейотропные свойства, одно из которых — улучшение функции эндотелия путем влияния на секрецию вазоактивных полипептидов [4, 5, 7]. В табл. 2 представлены показатели, характеризующие эндотелиальную дисфункцию у больнх з ХСН в зависимости от ФК.

Как видно из данных табл. 2, средние значения концентрации ЕТ-1 исходно повышены у пациентов с ХСН ІІ—ІV ФК в сравнении с показателями здоровых лиц, что свидетельствует об активации вазоконстрикции при развитии ХСН с целью сохранения адекватной перфузии органов. В процессе лечения уровень циркулирующего ЕТ-1 статистически достоверно снизился во всех группах: в среднем на 26,3 % — у больнх з ХСН ІІ ФК, на 31,3 % — ІІІ ФК и на 33,1 % — ІV ФК ($p < 0,05$).

Отмечается тенденция к более выраженному снижению уровня ЕТ-1 у пациентов с ХСН ІІІ и ІV ФК ІІ группы (Δ ЕТ-1 = $(5,84 \pm 2,23)$ пг/мл) по сравнению с І (Δ ЕТ-1 = $(4,91 \pm 3,02)$ пг/мл), однако

статистически достоверной разницы в динамике изменения ЕТ-1 между группами нет ($p = 0,06$). Уровень цГМФ статистически достоверно вырос во всех группах, по сравнению с контролем. У пациентов с ХСН ІІ ФК относительный прирост концентрации составил 24,2 %, ІІІ ФК — 24,6 %, ІV ФК — 30,8 % ($p < 0,05$).

При проведении анализа динамики роста плазменной концентрации цГМФ между исследуемыми группами в зависимости от ФК, очевидно, что в группе пациентов с ХСН ІІІ ФК среднее увеличение концентрации было наибольшим и составило (Δ цГМФ = $(2,5 \pm 0,68)$ пмоль/мл) против (Δ цГМФ = $(1,4 \pm 0,89)$ пмоль/мл) при ХСН ІІІ и ІV ФК ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что при ХСН развивается прогрессирующий дисбаланс между секретируемыми эндотелием регуляторами сосудистого тонуса, выражающийся в снижении концентрации вазодилаторов и повышении концентрации вазоконстрикторов.

ВЫВОДЫ

Таким образом, при ХСН с исходно повышенным уровнем ОХС можно рекомендовать стандартную терапию, включающую ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, диуретики, сердечные гликозиды, «Верошпирон» в сочетании с гиполипидемическими препаратами группы статинов.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова Е.Н. Статины — от эффективности к безопасности: фокус на розувастатин // Серце і судини.— 2008.— № 1.— С. 94—104.
2. Березин А.Е. Потенциальные возможности клинического применения статинов у пациентов с сердечной недостаточностью. Доказательства результативности или подтверждения клинической несостоятельности? Обзор // Укр. мед. часопис.— 2008.— № 1.— С. 15—23.
3. Боровиков В.П., Боровиков И.П. Statistica — статистический анализ и обработка данных в среде Windows // М.: Филинъ, 1997.— С. 1—608.
4. Воронков А.Г., Шкурят И.А. Магистральный периферический кровоток и эндотелийзависимая вазодилатация у больнх з хронической сердечной недостаточностью: связь с показателями гемодинамики и клинико-

функциональным статусом // Кровообіг та гомеостаз.— 2003.— № 1.— С. 93—97.

5. Воронков А.Г., Шкурят И.А. Состояние периферического кровообращения у больнх з хронической сердечной недостаточностью // Серце і судини.— 2003.— № 2.— С. 47—51.

6. Лутай М.І., Лисенко А.Ф. Статины у профілактиці серцево-судинних ускладнень // Therapia.— 2007.— № 4.— С. 39—44.

7. Марцинкевич Г.І., Коваленко І.А. і др. Сопоставление результатов функциональных проб, использующихся в неинвазивной оценке функции эндотелия // Тер. архив.— 2002.— № 4.— С. 16—18.

8. Озова Е.М., Киякбаев Г.К., Кобалава Ж.Д. Статины и хроническая недостаточность: результаты исследования CORONA // Клин. фармакология и терапия.— 2008.— № 3.— С. 25—31.

9. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М., Захарова В.Л. О применении статинов у больных хронической сердечной недостаточностью // Клини. медицина.— 2007.— № 9.— С. 40—44.

10. Преображенский Д.В., Сигоренко Б.А., Патарая С.А. и др. Гиперхолестеринемия у мужчин и женщин различного возраста. Часть II. Проблема эффективности и безопасности статинов // Кардиология.— 2007.— № 11.— С. 75—85.

11. Ребров А.П., Толстой С.Н. Клинико-диагностическое значение активации цитокинов и изменения морфофункциональных параметров сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и возможности коррекции выявленных нарушений симвастатином // Кардиология.— 2007.— № 5.— С. 14—18.

12. Сиренко Ю.М., Гранич В.М., Сигоренко П.И., Кушниц С.М. Эффективность и безопасность аторвастатина у больных с артериальной гипертензией после инсульта // Артер. гипертензия.— 2008.— № 1.— С. 48—50.

13. Тихонова С.А., Хижняк Е.В. Статины: вопросы, требующие решения // Therapia.— 2008.— № 3.— С. 81—84.

14. Целесообразность применения статинов на протяжении всей жизни // Укр. мед. часопис.— 2007.— № 1.— С. 24.

15. Эффективность и безопасность лечения, направленного на снижение уровня холестерина: проспективный метаанализ данных 90056 участников 14 рандомизи-

рованных испытаний статинов // Укр. мед. часопис.— 2007.— № 1.— С. 4—18.

16. Эффективны ли статины в лечении дислипидемии? // Клини. фармакология и терапия.— 2006.— № 3.— С. 14—18.

17. Anker S., Ponikowski P., Varne S. et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure // Lancet.— 1997.— Vol. 349.— P. 1050—1053.

18. Armitage J. Безопасность статинов в клинической практике // Therapia.— 2007.— № 9.— С. 10—20.

19. Endres M. Статины: потенційні показання для застосування при запальних станах // Медицина світу.— 2006.— Т. XXI, № 4.— С. 212—217.

20. Pliquet R., Comich., Zucker I. Statins: the effects in sympathetic nerve activity in heart failure (abstr) // J. Card. Fail.— 2001.— Vol. 7.— P. 16.

21. Rahimtoola S. From coronary artery disease to heart failure: role of the hibernating myocardium // Am. J. Cardiol.— 1995.— Vol. 75.— P. 16E—22E.

22. Sever P., Dahlof B., Poulter N. et al. Потенціальна синергічна дія між ліпідознижуючим лікуванням і зниженням артеріального тиску в дослідженнях ASCOT // J. Eur. Soc. Cardiol.— 2006.— Vol. 27.— P. 2982—2988.

23. Wassmann S., Lufs U., Baumer A. et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species // Hypertension.— 2001.— Vol. 37.— P. 1450—1457.

І.Г. Кравченко, М.Е. Черненко

ГІПОЛІПІДЕМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ АТОРВАСТАТИНУ І СТАН ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ ІЗ ХСН ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ

Вивчено вплив препарату «Аторіс» (KRKA) на дисліпідемію і стан ендотеліальної дисфункції у хворих із ХСН. У дослідження було включено 74 пацієнти з ХСН II—IV ФК (за класифікацією NYHA) з підвищеним рівнем загального холестерину. В основній (I) і контрольній (II) групах хворим проводили стандартну терапію при ХСН. «Аторіс» застосовували в дозі 30—40 мг/добу. У другій групі (37 пацієнтів) використовували препарат «Ліпримар» (Pfizer Inc.) 20—40 мг/добу. Для оцінки функціонального стану ендотелію визначали показники вазодилатації — цГМФ і вазоконстрикції — ET-1. Гіполіпідемічна терапія «Аторісом» була ефективною у 70,3 % хворих, лікування «Ліпримаром» — у 91,9 % ($p > 0,05$). Рівень ET-1 був підвищеним при ХСН II—IV ФК порівняно з показниками здорових осіб. У процесі лікування рівень циркулюючого ET-1 знизився у всіх групах: в середньому на 26,3 % ($p < 0,05$). У пацієнтів з ХСН II ФК відносно зростання концентрації цГМФ становило 24,2 % ($p < 0,05$). Виявлені порушення ліпідного обміну сприяють посиленню дисбалансу між дилататорними і констрикторними субстанціями. Таким чином, при ХСН з підвищеним рівнем загального холестерину можна рекомендувати стандартну терапію, що включає інгібітори АПФ, бета-блокатори, діуретики, серцеві глікозиди, «Верошпірон» у поєднанні з гіполіпідемічними препаратами групи статинів.

I.G. Kravchenko, M.E. Chernenok

HYPOLIPIDEMIC EFFICACY OF ATORVASTATIN AND STATE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH THE CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC GENESIS

The study has been held for the efficacy of Atoris preparation (KRKA) on dyslipidemia and state of endothelial dysfunction in patients with CHF. The investigation involved 74 patients with CHF of II—IV NYHA class with the increased levels of total cholesterol. The patients of the main (I) and control group received standard CHF therapy. Atoris was administered in a dose of 30—40 mg/day. Patients of the second group (37 subjects) received Liprimarom (Pfizer Inc.) in a dose of 20—40 mg/day. The assessment of the endothelial functional state was based on the indices of vasodilatation — cGMP and vasoconstriction — ET-1. Hypolipidemic Atoris therapy appeared to be effective in 70.3 % of patients, and treatment with Liprimarom 91.9 % ($p > 0.05$). ET-1 levels were increased at CHF of II—IV class vs that of healthy subjects. In the process of treatment the circulating ET-1 level decreased in all groups by 26.3 % ($p < 0.05$) at average. In patients with CHF of II FC the relative increase of cGMP concentration was 24.2 % ($p < 0.05$). The revealed lipid exchange disturbances promote the enhancement of imbalance of dilatators/constrictor substances. Thus for patients with CHF with the increased total cholesterol levels it could be recommended to use the standard therapy including ACE inhibitors, beta-blockers, diuretics, cardiac glycosides, Veroshpirone in combination with the hypolipidemic agents of statines group.