



клинические исследования,
актуальные для врачей поликлиник

Коррекция сосудистой жесткости и улучшение функции эндотелия при гиполипидемической терапии

С.В.Недогода, В.В.Цома, Т.А.Чаляби, У.А.Брель
Волгоградский медицинский университет

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из ведущих причин смерти в большинстве развитых стран. Важную роль в патогенезе многих заболеваний сердечно-сосудистой системы играет повышение жесткости и снижение эластичности крупных артерий. Исторически крупные артерии считались пассивными участниками транспорта и перераспределения крови. Недавние исследования показали, что крупные артерии являются самостоятельным функционирующим органом, обеспечивающим не только перераспределение крови, но и обладающим эндокринными и паракринными функциями, а также смягчающим пульсовую волну. Последний аспект обеспечивает поглощение энергии во время систолического компонента пульсового потока и уменьшение работы сердечной мышцы.

Субисследование CAF₂ (Conduit Artery Functional Evaluation), выполненное в ходе одного из наиболее крупных исследований у пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), убедительно показало, что улучшение эластичности крупных сосудов ассоциируется с лучшим прогнозом для жизни пациентов.

Поэтому особый интерес представляет возможность коррекции сосудистой жесткости и улучшения функции эндотелия при гиполипидемической терапии. В связи с этим проведено исследование, целью которого стало изучение влияния монотерапии аторвастатином в дозе 10 мг/сут на жесткость сосудов и функциональное состояние эндотелия у пациентов с дислипидемией IIa/IIb типа и высоким и очень вы-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, получавших аторвастатин

Показатель	Значение
Пол (мужчины/женщины)	7/13
Возраст, лет	62,6 ± 6,7
Индекс массы тела	29,8 ± 6,3
Артериальная гипертензия I степени	2
Артериальная гипертензия II степени	18
Давность артериальной гипертензии, лет	12,2 ± 5,7
Отягощенная наследственность, число пациентов	9
ТИА** в анамнезе, число пациентов	2
ОНМК*** в анамнезе	2
Наличие ГЛЖ*, число пациентов	11
Ишемическая болезнь сердца	9
Курение, число пациентов	6

* ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.
** ТИА – транзиторная ишемическая атака.
*** ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения.

Таблица 2. Динамика показателей липидного профиля при терапии аторвастатином (Липтонорм).

Показатель	Исходно	4 нед	12 нед
ОХ, моль/л	6,2 ± 1,1	4,3 ± 0,5	4,2 ± 0,5
ЛПНП, моль/л	4,5 ± 0,95	2,7 ± 0,5	2,4 ± 0,5
ТГ, моль/л	1,4 ± 0,4	1,2 ± 0,5	1,19 ± 0,3
ЛПВП, моль/л	1,23 ± 0,3	1,23 ± 0,3	1,23 ± 0,2

Таблица 3. Изменение скорости пульсовой волны при терапии аторвастатином (Липтонорм)

Показатель	Исходно	4 нед	12 нед
СПВ КФ, м/с	13,95 ± 3,1	12,3 ± 2	10,14 ± 1,9
СПВ КР, м/с	9,62 ± 1,1	8,6 ± 1,3	9,68 ± 1,5

СПВ КФ – СПВ на каротидно-фemorальном участке
СПВ КР – СПВ на каротидно-радиальном участке

соким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с дислипидемией IIa/IIb типа и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, которым

был назначен аторвастатин в дозе 10 мг в сутки (препарат Липтонорм). Длительность терапии составила 12 нед. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл 1.

Для диагностики дислипидемии использовались критерии, реко-



мендованные Национальными российскими рекомендациями по лечению атеросклероза: общий холестерин (ОХ) > 5 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) > 3 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) < 1 ммоль/л, триглицериды (ТГ) > 1,7 ммоль/л. Степень, стадию артериальной гипертензии и риск развития сердечно-сосудистых осложнений определяли в соответствии с Рекомендациями ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Пациенты находились на стабильной гипотензивной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в течение всего периода наблюдения. В исследование не включали больных с вторичной дислипидемией, наследственной гиперхолестеринемией, симптоматической артериальной гипертензией.

У всех пациентов исходно, через 4 и 12 нед лечения определяли липидный спектр крови, скорость пульсовой волны и эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии во время пробы с реактивной гиперемией.

Для контроля безопасности терапии также оценивались такие биохимические параметры как, уровень АЛАТ, АсАТ, креатининфосфокиназа и креатинин. Критерием для отмены терапии было повышение трансаминаз в 3 раза выше нормы, повышение КФК в 5 раз выше нормы на фоне терапии.

Эластичность артерий оценивалась по изменению скорости распространения пульсовой волны СПВ (аппарат COLSON).

Критерием эндотелиальной дисфункции было расширение плечевой артерии менее 7% или ее сужение. В норме плечевая артерия расширяется на 0,2–0,5 мм. По оценкам экспертов, средняя ошибка метода составила 0,04 мм, а максимальная, ошибка не превышала 0,1 мм. Показано, что прирост диаметра плечевой артерии на 4–8% существенно превышает фоновую вариабельность показателя. В клинических исследованиях на больших когортах больных увеличение диаметра артерии на 2% в результате лечения является достаточным, чтобы судить об улучшении эндотелиальной функции (ЭФ).

Потокзависимая вазодилатация рассчитывали, исходя из диаметра сосуда, по формуле: [диаметр при реактивной гиперемии – диаметр исходный] / диаметр исходный × 100%.

Таблица 4. Динамика структурно-функциональных показателей плечевой артерии при терапии atorvastatinом (Липтонормом).

Показатель	Исходно	Через 12 нед
Исходный диаметр ПА (проба с РГ), мм	3,6 ± 0,38	3,7 ± 0,4
Потокзависимая дилатация, %	5,9 ± 3,3	8,9 ± 3,5
Начальная скорость кровотока, м/с	0,85 ± 0,5	0,95 ± 0,2
Прирост линейной скорости кровотока, %	92,9 ± 25	103,3 ± 36

ПА – плечевая артерия

Результаты

Через 1 мес от начала лечения atorvastatinом уровень ОХ достоверно снизился на 30% ($p < 0,05$), липопротеины низкой плотности – на 40,5% ($p < 0,05$), триглицеридов – на 11,2% ($p < 0,05$). Трехмесячная те-

рапия сопровождалась еще большим снижением уровня ОХ на 32,9% ($p < 0,05$), липопротеины низкой плотности – на 45,3% ($p < 0,05$) и триглицеридов на 15,1% от исходного уровня ($p < 0,05$). Изменений ЛПВП в ходе терапии выявлено не

Липтонорм® Аторвастатин

ПЕРВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ АТОРВАСТАТИН

- ✓ Быстрое и эффективное достижение целевых уровней липидного спектра
- ✓ Хорошая переносимость
- ✓ Удобная упаковка, с эффективным контролем режима дозирования
- ✓ Биоэквивалентен оригинальному аторвастатину
- ✓ Доступная стоимость



**ЗАГЛЯНИ В БУДУЩЕ
БЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА**



Режим дозирования лекарственного препарата

ЛИПТОНОРМ® (аторвастатин)

Рекомендуемая начальная доза – 10 мг 1 раз в сутки. Далее дозу подбирают индивидуально в зависимости от содержания холестерина ЛПНП. Изменять дозу следует с интервалом не менее 4 нед. Максимальная суточная доза – 80 мг в 1 прием.

При первичной (гетерозиготной наследственной и полигенной) гиперхолестеринемии (тип IIa) и смешанной гиперлипидемии (тип IIb) лечение начинают с рекомендуемой начальной дозы, которую повышают через 4 нед терапии в зависимости от клинической эффективности.

Максимальная суточная доза составляет 80 мг.

При гомозиготной наследственной гиперхолестеринемии диапазон доз такой же, как и при других типах гиперлипидемии. Начальную дозу устанавливают индивидуально в зависимости от выраженности заболевания. В большинстве случаев оптимальный эффект наблюдается при применении Липтонорма в суточной дозе 80 мг 1 раз в сутки.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственных средств у взрослых. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

было, что можно объяснить их исходным уровнем близким к нормальному (табл. 2).

Согласно Европейским и Российским рекомендациям целевой уровень ЛПНП менее 3,0 ммоль/л у пациентов с дислипидемией IIA или IIB типа и наличием 2 факторов риска через 4 недели лечения достигли у 75% пациентов. При продолжении терапии (еще через 8 нед) целевой уровень ЛПНП менее 2,5 ммоль/л был достигнут у всех пациентов очень высокого риска с ИБС/эквивалентами ИБС и у 90% пациентов с высоким риском ИБС.

Наряду с позитивными изменениями липидного спектра после 12-недельной терапии систолическое АД дополнительно снизилось с $143,6 \pm 2,8$ мм рт.ст. до $140,7 \pm 3$ мм рт.ст. При этом достоверных изменений диастолического АД выявлено не было.

При оценке изменений сосудистой жесткости артерий эластического и мышечного типа было отмечено достоверное улучшение эластичности сосудов как крупного, так и мелкого калибра. Так через 4 нед терапии КФ СПВ уменьшилась на 11,8% ($p < 0,05$), а КР СПВ – на 10,6% ($p < 0,05$). После 3 мес гиполипидемической терапии наблюдалось дальнейшее снижение КФ СПВ – на 27,3% ($p < 0,05$), но при этом отсутствовала значимая динамика со стороны КР СПВ (табл. 3).

Результаты оценки функции эндотелия у пациентов с дислипидемией IIA и IIB выявили признаки эндотелиальной дисфункции. Было установлено, что у них диаметр плечевой артерии меньше на 9,6% по сравнению с диаметром плечевой артерии у лиц контрольной группы без нарушений липидного обмена

($p < 0,05$). При проведении пробы с РГ у пациентов, нарушением липидного обмена плечевая артерия расширялась в среднем на $0,21 \pm 0,1$ мм, что соответствует показателю потокзависимой вазодилатации – $5,9 \pm 3,3\%$. Эти показатели в группе в контрольной группе составляли соответственно на $0,31 \pm 0,1$ мм и $9,5 \pm 4,5\%$. Корреляционный анализ выявил отрицательную связь между показателем КФ СПВ и показателем эндотелийзависимой вазодилатации ($r = -0,62$; $p < 0,05$), т. е. повышение сосудистой жесткости сосудов эластического типа наиболее выражено в тех случаях, когда больше снижена эндотелийзависимая.

Гиполипидемическая терапия аторвастатином сопровождалась улучшением показателей, характеризующих эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии при РГ (табл. 4).

При проведении пробы с РГ через 12-нед лечения вазодилатация плечевой артерии составила в среднем $0,33 \pm 0,1$ мм. Таким образом, показатель dD увеличился на 53,3% ($p < 0,05$) по сравнению с исходным значением. При этом отсутствовали достоверные изменения прироста линейной скорости кровотока. Потокзависимая вазодилатация плечевой артерии в результате курсовой гиполипидемической терапии аторвастатином достоверно увеличилась 3,9% ($p < 0,05$). В клинических исследованиях на больших когортах больших увеличение диаметра артерии на 2% в результате лечения является достаточным, чтобы судить об улучшении ЭФ. Достоверных корреляций между увеличением эндотелийзависимой вазодилатации и изменениями липидного профиля выявлено не было.

Анализ изменений показателей, характеризующих безопасность применения аторвастатина, не выявил негативных тенденций ни у одного из пациентов.

Обсуждение результатов

На протяжении последних лет СПВ стала рассматриваться как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Данные об изменении СПВ при нарушениях липидного обмена и атеросклерозе противоречивы. Имеются сообщения о повышении СПВ на крупных артериях (утолщение сосудистой стенки) при отсутствии ее изменений на периферии. Обобщая данные этих исследований, был сделан вывод о том, что «в некоторых случаях СПВ увеличивается, а в других уменьшается. Эти противоречивые данные могут быть обусловлены многочисленными факторами». Однако необходимо помнить о том, что более чем в 10 крупных исследованиях подтверждена прямая зависимость между повышением артериальной жесткости и частотой ИБС. Выявлено увеличение аортальной СПВ у пациентов с ИБС во всех возрастных группах старше 40 лет, где средние значения СПВ у пациентов с ИБС отличались от такового значения у пациентов без ИБС на 1,68 м/с. Кроме того, Blacher и соавт. выявили прямую корреляционную связь между СПВ на каротидно-фemorальном сегменте и уровнем гомоцистеина в плазме. Причем эта связь сохранялась и после поправок на уровень систолического АД и возраст пациентов. Таким образом, нормализация СПВ является важной клинической задачей при лечении гиперлипидемии.

Полученные данные свидетельствуют о том, что аторвастатин позволяет в короткие сроки не только достичь целевого уровня липидов у большинства пациентов, но при этом существенно улучшает эластичность сосудов. При этом положительная динамика отмечена как со стороны каротидно-фemorальной, так и каротидно-радиальной СПВ. Это значит, что препарат эффективно улучшает эластичность артерий как крупного, так и среднего калибра.

Интересен тот факт, что, по данным корреляционного анализа, решающим фактором в улучшении эластичности артерий было не изменение уровня липидов, а улучшение показателей, характеризующих функцию эндотелия.

Полученные данные согласуются с



результатами исследования J.Tomas и соавт., которые выявили увеличение эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии во время пробы с РГ у пациентов с дислипидемией без клинических проявлений атеросклероза на фоне 3-месячного лечения аторвастатином в дозе 20 мг/сут.

Выводы

1. Аторвастатин в дозе 10 мг в сутки у пациентов с гиперлипидемией IIa/IIb через 3 мес лечения нормализует показатели липидного обмена у 9 из 10 пациентов
2. Трехмесячная терапия аторвастатином достоверно улучшает эла-

стичность сосудов крупного и среднего калибра

3. Улучшение эластичности сосудов при терапии аторвастатином связано со способностью препарата уменьшать дисфункцию эндотелия.

Поражение головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии: возможности препарата Актовегин

О.Д.Остроумова, В.И.Шмырев
МГМСУ, УНЦ МЦ Управления делами Президента РФ, Москва

Артериальная гипертензия (АГ) – является наиболее распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы: в России ею страдают около 40% взрослого населения, а в старших возрастных группах ее частота достигает 80%. Известно, что АГ – основной фактор риска развития таких грозных осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт, гипертоническая энцефалопатия, сердечная и почечная недостаточность. Адекватное лечение АГ, с обязательным достижением целевых цифр артериального давления (АД), позволяет значительно уменьшить риск этих грозных осложнений. Однако, процент пациентов с эффективно леченной АГ в нашей стране не превышает 10%, а среди лиц старше 60 лет составляет десятки доли процента (!). Не удивительно поэтому, что частота осложнений АГ в нашей стране, в том числе со стороны головного мозга, остается очень высокой.

Поражение головного мозга при атеросклерозе и АГ проявляется не только ишемическими и геморрагическими инсультами, а включает также целый комплекс нарушений – в том числе поражение магистральных артерий (извитость сонных и позвоночных артерий, стеноз сонных артерий, утолщение комплекса интима-медия, дисфункция эндотелия, нарушения цереброваскулярной реактивности), гипертоническую лейкоэнцефалопатию и др. Несомненно, одним из самых часто встречающихся нарушений является поражение белого ве-

щества головного мозга – лейкоэнцефалопатия, или, как ее еще называют дисциркуляторная энцефалопатия, цереброваскулярная недостаточность.

Крайней степенью этих нарушений является деменция – диффузное нарушение психических функций в результате органического поражения мозга, проявляющееся первичными нарушениями мышления и памяти и вторичными эмоциональными и поведенческими расстройствами. О деменции принято говорить в тех случаях, когда нарушения памяти и других когнитивных (высших психических функций – памяти, мышления, внимания и др.) функций выражены настолько, что фактически приводят к инвалидизации больного – препятствуют осуществлению профессиональной деятельности, дезадаптации в быту. Согласно популяционным исследованиям деменция встречается у 5–20% лиц старше 60 лет.

Различают несколько видов деменции, при этом самые распространенные – это болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция («подкорковая» деменция, субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия). По определению МКБ-10, сосудистая деменция – результат инфарктов головного мозга вследствие заболевания церебральных сосудов, включая цереброваскулярную болезнь при атеросклерозе и АГ. В порядке значимости заболевания, приводящие к развитию сосудистой деменции, можно располо-

жить следующим образом: АГ (главный фактор), сахарный диабет, атеросклероз, курение, наследственность.

В мире по распространенности сосудистая деменция занимает второе место среди всех видов деменции (10 до 39% всех случаев деменции) после болезни Альцгеймера. Однако в России именно сосудистая деменция является самым частым видом деменции. Это связано как с большой частотой инсультов, так и прежде всего с огромной частотой и крайне низкой эффективностью лечения АГ и атеросклероза – основных заболеваний, приводящих к ее развитию. Кроме того, к развитию и прогрессированию сосудистой деменции у пожилых больных АГ приводит избыточное (как по степени, так и по темпам) снижение артериального давления (АД), в том числе ятрогенное, т. е. на фоне антигипертензивных препаратов.

Развитию сосудистой деменции способствуют преимущественно ишемические поражения головного мозга, как очагового, так и диффузного характера, а клинически это может характеризоваться прогрессирующим ухудшением когнитивных функций (память, мышление, внимание, ориентировка и т.п.) и социальных навыков. Эти изменения выявляют с помощью различных нейропсихологических проб. «Подкорковая» (сосудистая) деменция характеризуется прежде всего увеличением времени, которое затрачивает больной на выполнение