

Розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией: влияние на микроциркуляцию и свойства пульсовой волны

Драпкина О. М., Корнеева О. Н.*, Палаткина Л. О., Зятенкова Е. В., Балахонова Н. П., Ивашкин В. Т.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова. Москва, Россия

Цель. Определить показатели контурного анализа пульсовой волны (КАПВ) и микроциркуляции (МЦ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) высокого риска (SCORE>5%), дислипидемией (ДЛП) и их изменения на фоне розувастатина в сравнении с аторвастатином.

Материал и методы. Были включены 82 пациента (средний возраст 53±10 лет) с АГ высокого риска (SCORE>5%), ДЛП, не имеющие строгих показаний к терапии статинами. Пациенты были рандомизированы на 2 сравнимые группы (гр.): I гр. (n=40, 51±10 лет), II гр. (n=42, 52±10 лет). Пациенты I гр., помимо стандартной терапии АГ принимали аторвастатин, II гр. – розувастатин. Исходно и спустя 5 нед. наблюдения, всем пациентам проводилась оценка МЦ с помощью конъюнктивальной биомикроскопии, КАПВ (АнгиоСкан-01). Определялись индекс жесткости (SI), индекс отражения (RI), индекс аугментации (Alx), увеличение амплитуды пульсовой волны (АПВ).

Результаты. При КАПВ SI составило 5,87±2,05 м/с, RI 35,64±19,98%, среднее значение Alx, нормализованного для частоты пульса 75 уд./мин (Alx75) 41,21±14,56%, среднее значение центрального артериального давления (АД, Spa) 144,35±22,31 мм рт.ст. в гр. аторвастатина. SI 5,01±2,56 м/с, RI 37,01±14,65%, Alx75 41,23±14,35%, среднее значение центрального артериального давления (АД, Spa) 148,98±7,89 мм рт.ст. в гр. розувастатина. У всех пациентов, включенных в исследование, отмечались «А» и «В» типы ПВ, что свидетельствует об увеличении жесткости сосудов, значения Alx, а также Alx75 были положительными. На фоне терапии аторвастатином

и розувастатином достоверно снизились Δ SI, м/с -0,87 и -0,89, соответственно, более выраженное в гр. розувастатина. В обеих гр. отмечалось недостоверное снижение Δ RI% -7,89 (в гр. аторвастатина) и -7,21 (в гр. розувастатина), Δ Alx% -1,88 (в гр. аторвастатина) и -1,92 (в гр. розувастатина). АПВ увеличилась в 1,82±0,62 в гр. аторвастатина и 1,95±0,81 раз в гр. розувастатина. До лечения в обеих гр. отмечались патологические изменения сосудов МЦ глазного яблока, изменение артериоловеноулярного коэффициента (АВК) 1:3, стаз крови и агрегация эритроцитов (АГЭ) III степени. На фоне терапии аторвастатином и розувастатином внутрисосудистые изменения – АГЭ, кровоток, подвергались обратному развитию, что можно объяснить улучшением эластичности сосудистой стенки.

Заключение. При КАПВ у пациентов с АГ высокого риска отмечается ряд признаков, свидетельствующих о повышенной жесткости сосудов, а также изменения МЦ русла на глазном дне. Терапия статинами, кроме нормализации уровня липидов, способствует улучшению параметров МЦ и снижению жесткости сосудистой стенки, улучшению эндотелиальной функции, более выраженных в гр. розувастатина.

Ключевые слова: розувастатин, контурный анализ пульсовой волны, функция эндотелия, артериальная гипертензия, аторвастатин.

Поступила 22/11-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 9-15

Rosuvastatin in patients with arterial hypertension and dyslipidemia: effects on microcirculation and pulse wave parameters

Drapkina O. M., Korneeva O. N.*, Palatkina L. O., Zyatenkova E. V., Balakhonova N.P., Ivashkin V. T. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. To investigate the parameters of pulse wave contour analysis (PWCA) and microcirculation (MC) in patients with arterial hypertension (AH), dyslipidemia (DLP), and high cardiovascular risk levels (SCORE >5%); to compare the dynamics of these parameters during the treatment with rosuvastatin or atorvastatin.

Material and methods. The study included 82 patients (mean age 53±10 years) with the high-risk AH (SCORE levels >5%), DLP, and no strict contraindications to statins. All patients were randomised into two comparable groups: Group I (n=40; mean age 51±10 years), receiving atorvastatin and standard AH treatment; and Group II (n=42; mean age 52±10 years), receiving rosuvastatin and standard AH treatment. At baseline and after 5 weeks, all patients underwent the MC assessment (conjunctival biomicroscopy) and PWCA (AngioScan-01). The following parameters were assessed: stiffness index (SI), reflection index (RI), augmentation index (Alx), and increased pulse wave amplitude (PWA).

Results. In the atorvastatin group, mean SI values were 5,87±2,05 m/s, RI values 35,64±19,98%, mean Alx values for heart rate of 75 beats per minute (Alx75) 41,21±14,56%, and mean central blood pressure (BP, Spa) levels 144,35±22,31 mm Hg. In the rosuvastatin group, the respective values were 5,01±2,56 m/s (SI), 37,01±14,56% (RI), 41,23±14,35% (Alx75), and 148,98±7,89 mm Hg (BP, Spa). All participants demonstrated PW Types A and B, as a marker of increased arterial stiffness, and positive Alx and Alx75 values. The treatment with atorvastatin and rosuvastatin was associated with a significant reduction in Δ SI (-0,87 and -0,89 m/s, respectively). Both groups demonstrated a non-significant reduction in Δ RI (-7,89 and -7,21%, respectively) and Δ Alx (-1,88 and -1,92%, respectively). PWA increased by 1,82±0,62 times in the atorvastatin group and by 1,95±0,81 times in the rosuvastatin group. At baseline, both groups demonstrated disturbed conjunctival MC (arterio-venular coefficient 1:3, stasis, and Stage III erythrocyte

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: doctorok@land.ru

[Драпкина О. М. – профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Корнеева О. Н. (*контактное лицо) – старший научный сотрудник, врач-кардиолог, Палаткина Л. О. – аспирант, Зятенкова Е. В. – аспирант, врач-кардиолог, Балахонова Н. П. – врач-кардиолог, Ивашкин В. Т. – директор клиники и заведующий кафедрой].

aggregation). Atorvastatin and rosuvastatin treatment was linked to a regression in the last two parameters, which could be explained by the improved vascular wall elasticity.

Conclusion. In high-risk patients with AH, the PWCA data suggested an increase in arterial stiffness, which was combined with conjunctival MC disturbances. Statin therapy improved not only blood lipid levels, but

also MC, vascular stiffness, and endothelial function parameters, which was more pronounced in the rosuvastatin group.

Key words: rosuvastatin, pulse wave contour analysis, endothelial function, arterial hypertension, atorvastatin.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 9-15

Ингибиторы ГМК КоА редуктазы – статины, можно назвать своеобразной визитной карточкой кардиолога. Современному врачу при выборе липид-снижающей терапии следует ориентироваться не только на достижение целевого уровня липидов, но и на возможность улучшения других показателей, играющих важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Хорошо известны такие эффекты статинов как улучшение эндотелиальной функции, снижение провоспалительных маркеров, уменьшение тромбообразования. Доказано, что на фоне одного из статинов – розувастатина, уменьшается выраженность асептического воспаления в атеросклеротической бляшке (АБ), может происходить укрепление покрышки фиброзной АБ за счет подавления секреции металлопротеиназ, активность которых дестабилизирует АБ и разрушает коллаген фиброзной капсулы [1].

В настоящее время более пристальное внимание обращают на использование ранних маркеров атеросклероза. Активно разрабатываются методы оценки жесткости сосудистой стенки. Обусловлено это тем, что жесткость стенки магистральных артерий – независимый предиктор общей и сердечно-сосудистой смертности, фатальных и нефатальных коронарных событий, фатальных инсультов у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом 2 типа (СД-2), хронической почечной недостаточностью, у пожилых лиц, а также в общей популяции [2]. В связи с этим, изменяющиеся в ходе лечения функция эндотелия и показатели жесткости, тонуса сосудов и микроциркуляции (МЦ) представляются отличными ранними маркерами поражения сердечно-сосудистой системы и позволяют прогнозировать отдаленный эффект терапии.

Данные факты побудили провести клиническое исследование «СТРЕЛА», целью которого служила оценка влияния розувастатина на показатели микроциркуляции и функцию эндотелия сосудов у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска и дислипидемией в сравнении с Аторвастатином.

Материал и методы

В исследование включали пациентов >35 лет с АГ высокого риска (риск по SCORE >5%), дислипидемией (ДЛП): общий холестерин (ОХС) ≥ 5 ммоль/л (190 мг/дл), липопротеины низкой плотности (ЛНП) ≥ 3 ммоль/л (115 мг/дл) и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), не имеющие строгих показаний к терапии статинами. Пациенты со сниженной ФВ ЛЖ,

инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом, нарушениями ритма, эндокринными заболеваниями, патологией печени и почек, СД-2, хроническими obstructивными болезнями легких, системными заболеваниями, больные, имеющие абсолютные показания к назначению статинов исключались из исследования. Всего в исследовании участвовали 82 пациента, из них 40 были рандомизированы в группу (гр.) аторвастатина, 42 – в гр. розувастатина.

Пациенты исходно «на старте» получали 10 мг аторвастатина или 5 мг розувастатина. Через 3 нед. пациентам проводился повторный анализ липидного спектра, при недостижении целевых значений ОХС 4,5 ммоль/л, ХС ЛНП 2,5 ммоль/л дозу аторвастатина увеличивали до 20 мг, розувастатина до 10 мг.

Дополнительно все пациенты получали базовую терапию АГ. Учитывая, что пациенты имели высокий сердечно-сосудистый риск (ССР), им требовалась комбинированная антигипертензивная терапия (АГТ). В зависимости от степени (ст) АГ (уровня повышения АД) пациентам назначали терапию фиксированной комбинацией лизиноприла с амлодипином в 64,6% (n=53) (Л+А 5 мг + 10 мг) при 3 ст АГ, либо лизиноприла с гидрохлортиазидом в 35,4% (n=29) (Л+Г 10 мг + 12,5 мг) при 2 ст АГ. Если в течение 10 сут. не удавалось достигнуть целевых значений АД (<140/90 мм рт.ст.) проводилась коррекция АГТ с назначением Л+Г в дозе 20 мг + 12,5 мг и Л+А в дозе 10 мг + 20 мг, соответственно. По частоте использования антигипертензивных препаратов гр. статинотерапии не различались. В гр. аторвастатина 15 пациентов принимали Л+Г и 27 – Л+А, в гр. розувастатина 14 пациентов получали Л+Г и 26 – Л+А (p=0,4).

Преобладающими жалобами были усталость, слабость, сердцебиение и головная боль, связанная с повышением артериального давления (АД). Средний возраст больных составил 53 ± 10 лет. Мужчины и женщины были в одинаковом количестве, преобладали тучные больные – средний индекс массы тела (ИМТ) составил 31 ± 5 кг/м². Гр. достоверно не различались по возрасту, полу и сердечно-сосудистому риску (p<0,05) (таблица 1).

Период наблюдения составлял 5 нед. Следует отметить, что на фоне проводимого лечения у всех больных были достигнуты целевые уровни АД (<140/90 мм рт.ст.) (табл. 2), липидов крови (ОХС <4,5 ммоль/л, ХС ЛНП <2,5 ммоль/л), что сделало возможным дальнейшее сравнение гр.

В первые сут после поступления и при завершении исследования проводились оценка функции эндотелия и контурный анализ пульсовой волны (КАПВ) с использованием фотоплетизмографического метода (прибор АнгиоСкан-01, ООО «АнгиоСкан»), а также конъюнктивальная биомикроскопия.

КАПВ и оценку функции эндотелия при помощи пробы с реактивной гиперемией (ПРГ) (окклюзионная проба) выполняли в утренние часы, строго натощак, пациенты не курили и не употребляли кофе перед

Таблица 1

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Параметр (средние значения±стандартное отклонение)	Аторвастатин	Розувастатин	p
Возраст, лет	51±10	52±10	0,65
ИМТ, кг/м ²	30±5	32±5	0,08
САД мм рт.ст.	158±15	159±14	0,7
ДАД мм рт.ст.	90±7	92±7	0,2
Уровень ХС ЛНП, ммоль/л	4,34±0,13	4,31±0,13	0,3
ОХС, ммоль/л	6,38±0,08	6,38±0,05	1

Примечание: статистически значимых различий между гр. отмечено не было. САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

Таблица 2

Изменения показателей АД исходно и на фоне АГТ

До терапии	Л+А + Аторвастатин	Л+А + Розувастатин	p*	Л+Г + Аторвастатин	Л+Г + Розувастатин	p*
САД, мм рт.ст.	165,5±16,5	167,3±14,4	0,43	156,7±11,7	154,6±9,7	0,56
ДАД, мм рт.ст.	98,3±10,3	98,6±11,0	0,51	92,8±8,3	91,9±7,8	0,48
После терапии	Л+А + Аторвастатин	Л+А + Розувастатин		Л+Г + Аторвастатин	Л+Г + Розувастатин	
САД, мм рт.ст.	130±5,5	128,2±5,6	0,59	129,1±5,7	128,4±6,3	0,57
ДАД, мм рт.ст.	82,0±3,7	80±4,9	0,9	81,2±4,8	79,8±5,8	0,81
p**	0,004 (для САД) 0,003 (для ДАД)	0,012 (для САД) 0,039 (для ДАД)		0,025 (для САД) 0,003 (для ДАД)	0,03 (для САД) 0,048 (для ДАД)	

Примечание: * – значение p дано для сравнения между гр. розува- и аторвастатина, ** – значение p дано для сравнения между группами до и после антигипертензивного лечения, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

процедурой. Исследование проходило в тихом, затемненном помещении, при температуре 20–22°С. Пациенты находились в положении лежа на спине, кисти их рук с фотоплетизмографическими датчиками были неподвижны. Датчики прибора АнгиоСкан-01 устанавливались на концевых фалангах указательных пальцев рук.

Для КАПВ использовали прибор АнгиоСкан-01. Оценивались следующие основные параметры ПВ:

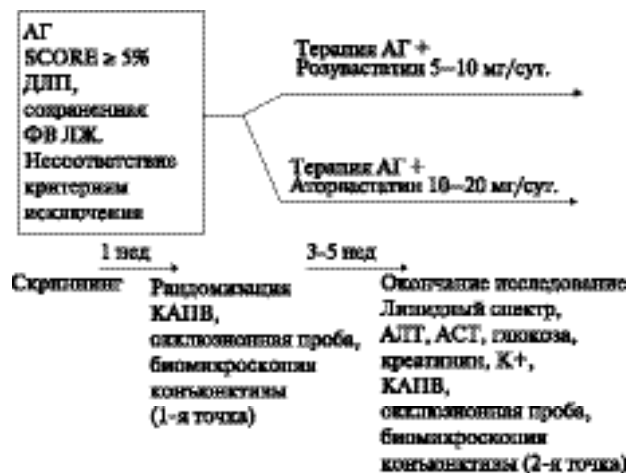
- индекс жесткости (SI, *stiffness index*), отражающий ст жесткости стенки крупных резистивных сосудов. SI = 5-8 м/с свидетельствует о сохраненной эластичности аорты;
- индекс отражения (RI, *reflection index*), характеризующий тонус мелких резистивных сосудов. RI <30% отражает нормальный тонус мелких мышечных артерий;
- индекс аугментации (AIx, *augmentation index*) отражает ту часть пульсового давления, которая соответствует разнице между давлением прямой и отраженной волны. Данный показатель также достоверно отражает ст жесткости сосудов. Нормальным считается отрицательное значение AIx.
- центральное систолическое АД (САД) (SPa, *systolic pressure aortic*), или АД в аорте и крупных брахиоцефальных сосудах.

С целью оценки функции эндотелия проводилась ПРГ, в ходе которой анализировалось увеличение амплитуды ПВ (АПВ) также с помощью фотоплетизмографического метода. Увеличение АПВ применяется для оценки функции эндотелия при ПРГ. В норме АПВ после окклюзии возрастает в >2 раза от исходного, что свидетельствует о сохраненной функции эндотелия.

МЦ исследовали методом конъюнктивальной биомикроскопии [3] с помощью щелевой лампы ШЛ 56 с фотонасадкой с последующим микрофотографированием

на цифровую фотокамеру. Объект исследования – конъюнктивна темпорального отдела глазного яблока. Показатели МЦ оценивались визуально (динамические показатели) и по фотоснимкам. При конъюнктивальной биомикроскопии исследовали следующие показатели:

- сосудистые изменения: сужение артериол, расширение венул, неравномерность венул, наличие микроаневризм, артериоловеноулярный коэффициент (АВК);
- внутрисосудистые изменения: изменение скорости кровотока (нормальная, замедленная, стазы), маятникообразный ток крови, агрегация эритроцитов (АГЭ) – I ст. – АГЭ только в мелких венулах, II ст. – АГЭ в венулах мелкого и среднего калибра и в отдельных артериолах, III ст. – АГЭ постоянно в венулах и артериолах среднего калибра, прерывистый, расслоенный ток крови, IV ст. – АЭГ



Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартат-аминотрансфераза.

Рис. 1 Дизайн исследования.

Таблица 3

Динамика липидного спектра

До терапии	Аторвастатин	Розувастатин	p
ХС ЛНП, ммоль/л	4,34±0,13	4,31±0,13	0,3
ОХС, ммоль/л	6,38±0,08	6,38±0,05	1
После терапии	Аторвастатин	Розувастатин	
ХС ЛНП, ммоль/л	2,18±0,18	1,96±0,13	<0,001
ОХС, ммоль/л	3,85±0,08	3,62±0,13	<0,001

Таблица 4

Результаты КАПВ до начала терапии

Параметр (средние значения ± стандартное отклонение)	Аторвастатин	Розувастатин	p
SI, м/с	5,87 ± 2,05	5,01 ± 2,56	0,1
RI, %	35,64 ± 19,98	37,01 ± 14,65	0,7
AIx75, %	41,21±14,56	41,23±14,35	1
Spa, мм рт.ст.	144,35±22,31	148,98±7,89	0,21
Увеличение АПВ, раз	1,58±0,42	1,68±0,22	0,18

Примечание: AIx75 – индекс аугментации, нормализованный для частоты пульса 75 уд./мин. Значение p дано для сравнения между гр.

в венах и артериолах крупного калибра, стазы; маятникообразный ток крови;
– внесосудистые изменения – периваскулярный отек, диapedез эритроцитов через сосудистую стенку, отложение липидов в межсосудистом пространстве.

Исследования проводили исходно при поступлении пациентов в стационар, а также спустя 5 нед. после начала терапии.

Общая схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

При статистическом анализе использовали программу “STATISTICA 7.0”, были вычислены описательные статистики, критерий χ^2 и корреляции между переменными, построены таблицы сопряженности. Сравнение выборок было реализовано методами непараметрической статистики, дисперсионного анализа, для сравнения независимых переменных использовались критерии Манна-Уитни и Стьюдента с оценкой их значимости p. За уровень достоверности статистических показателей было принято значение $p < 0,05$.

Результаты

На фоне терапии розувастатином и аторвастатином удалось добиться целевых значений липидограммы. Отмечалось более значимое снижение уровней ОХС и ЛНП в гр. розувастатина (таблица 3): уровень ОХС $3,62 \pm 0,13$ ммоль/л, ЛНП $1,96 \pm 0,13$ ммоль/л в сравнении с гр. аторвастатина – ОХС $3,85 \pm 0,08$ ммоль/л, уровень ЛНП $2,18 \pm 0,18$ ммоль/л, соответственно ($p < 0,001$). Изменение липидного спектра внутри гр как аторвастатина, так и розувастатина были статистически значимы ($p < 0,001$).

При КАПВ у всех пациентов регистрировалась форма ПВ типа «В» и «А», что свидетельствует об увеличении жесткости сосудов.

При исследовании основных параметров ПВ до начала терапии были получены представленные

результаты (таблица 4). Различия между гр. не достигли уровня статистической значимости, что сделало возможным их дальнейшее сравнение.

Изменения основных параметров ПВ после курса терапии представлены в таблице 5. В гр. аторвастатина отмечалось достоверное снижение SI на $0,87$ м/с ($p < 0,05$). В гр. розувастатина снижение SI было более выраженным на $0,89$ м/с ($p < 0,05$). В обеих гр. отмечалось недостоверное снижение AIx, индекса RI. При оценке эндотелиальной функции в обеих гр. был выявлен прирост АПВ – в $1,82$ раза для гр. аторвастатина и в $1,95$ раза для гр. розувастатина. Соответственно, более выраженное увеличение прироста АПВ отмечалось в гр. розувастатина.

На фоне комбинированной АГТ снизилось Spa в аорте.

Таким образом, на фоне проводимой терапии отмечалось достоверное уменьшение SI крупных резистивных артерий и недостоверное снижение Spa, RI и AIx. При сравнении результатов, полученных в гр., между собой в гр. розувастатина отмечалось более выраженное снижение SI и увеличение АПВ в сравнении с гр. аторвастатина.

Имели место патологические изменения сосудов МЦ глазного яблока по результатам конъюнктивальной биомикроскопии до начал терапии. Было выявлено изменение АВК. В норме значение АВК составляет не менее 1:2. У пациентов в гр. аторвастатина и розувастатина он составлял 1:3 (таблица 6).

На фоне терапии аторвастатином и розувастатином внутрисосудистые изменения – АГЭ, кровоток, подвергались обратному развитию. Отмечалось ускорение кровотока, уменьшалась ст АГЭ в артериолах, капиллярах, венах, что можно объяснить улучшением эластичности сосудистой стенки (таблица 7). Следует отметить, что пациенты

Таблица 5

Изменения параметров ПВ на фоне терапии (А – аторвастатин, Б – розувастатин)

А)

Параметр (средние значения± стандартное отклонение)	Аторвастатин до начала терапии	Аторвастатин после терапии	p
Δ SI, м/с	5,87±2,05	5,0±2,49	0,004
Δ RI, %	35,64±19,98	27,75±19,78	0,06
Δ AIx, %	41,21±14,56	39,33±14,45	0,076
Δ Spa, мм рт.ст.	144,35±22,31	123,14±21,22	0,065
Увеличение АПВ, раз	1,58±0,42	1,82±0,51	0,032

Б)

Параметр (средние значения± стандартное отклонение)	Розувастатин до начала терапии	Розувастатин после терапии	p
Δ SI, м/с	5,01±2,56	4,12±2,05	0,003
Δ RI, %	37,01±14,65	29,8±14,44	0,054
Δ AIx, %	41,23±14,35	39,31±14,45	0,067
Δ Spa, мм рт.ст.	148,98±7,89	125,44±6,54	0,055
Увеличение АПВ, раз	1,68±0,22	1,95±0,23	0,002

Примечание: значение p дано для сравнения между гр.

Таблица 6

Показатели МЦ по данным конъюнктивальной биомикроскопии до начала терапии

Параметр (средние значения)	Аторвастатин	Розувастатин	p*
АВК	1:3	1:3	>0,05
АГЭ	III ст.	III ст. стаз	>0,05
Изменение скорости кровотока	стаз		>0,05

Примечание: * – различия между гр. недостоверны.

не получали препараты ацетилсалициловой кислоты, поэтому данные позитивные изменения МЦР связаны с эффектами статинов. ХС не откладывается на стенках капилляров, артериол и венул в силу строения этих микрососудов, однако при гиперхолестеринемии (ГХС) имеют место внутрисосудистое воспаление, на фоне которого могут развиваться внутрисосудистые нарушения – АГЭ, замедление кровотока, вплоть до маятникообразного тока крови. Таким образом, можно утверждать, что улучшение реологических свойств крови, уменьшение АГЭ, ускорение скорости кровотока связано с плеiotропными эффектами статинов.

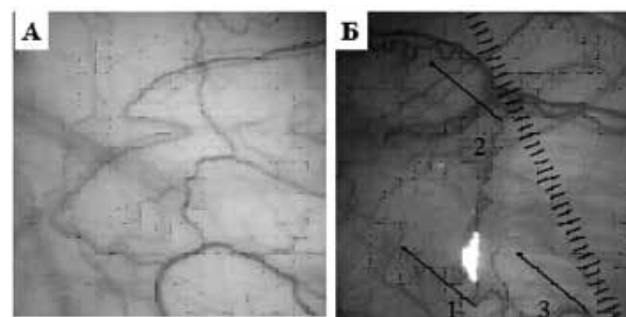
Следует отметить, что корреляционный анализ между влиянием статинов на липидный спектр, СПВ и МКЦ в настоящей работе не проводился.

Обсуждение

На основании результатов, полученных в ходе исследования, можно сделать вывод о том, что у пациентов с АГ и ДЛП имеются изменения сосудов, характеризующиеся повышением жесткости сосудистой стенки, а также патологией МЦР.

Полученные изменения были выявлены при помощи простых для использования в рутинной клинической практике, но в то же время диагностически

точных методов – фотоплетизмографического анализа ПВ и конъюнктивальной биомикроскопии. Преимуществами данных методов является возможность динамической оценки сердечно-сосудистого поражения, в т.ч. на доклинической стадии, и эффективности лечебных мероприятий. Использование количественных показателей при КАПВ позволяет объективизировать клинические эффекты лекарственных средств.



Примечание: А: вариант нормы. Параллельно идущие артериолы и венулы, АВК – 1:2, отсутствие АГЭ в сосудах; Б: сосудистые изменения – артериолы сужены (1), венулы расширены, неравномерны, варикозно извиты (2), внутрисосудистые изменения, такие как АГЭ II ст. (3).

Рис. 2 Биомикроскопия сосудов конъюнктивы глазного яблока.

Показатели МЦ по данным конъюнктивной биомикроскопии на фоне терапии

Параметр (средние значения)	Аторвастатин	Розувастатин
АВК	1:3	1:3
АГЭ	II ст.	I ст.
Изменение скорости кровотока	замедленная	замедленная

В клинических исследованиях представлены доказательства снижения артериальной жесткости под влиянием эффективной АГТ и показан эффект отдельных препаратов: ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов кальция и др. [4]. При этом существуют свидетельства того, что эффект АГП в отношении жесткости артерий не связан напрямую со снижением АД или связан не только с этим. В настоящей работе научный и практический интерес был сосредоточен в отношении влияния терапии статинами на показатели артериальной жесткости и МЦ. Результатом явилось улучшение показателей МЦ и уменьшение жесткости сосудистой стенки в отношении показателей SI, RI, AIx. Более выраженное снижение жесткости сосудов были получены в гр. розувастатина.

Почему при АГ и ДЛП сосуд жесткий, ригидный? Определяющие патофизиологические механизмы обширны и не ограничиваются процессом атеросклероза и утолщением медики сосудов. Запускается процесс ремоделирования сосудов, включающий в себя стадии функциональных и морфологических изменений. Происходит активация образования соединительнотканного матрикса с преобладанием синтеза коллагена, развивается фиброз сосудистой стенки. Именно за счет формирования фиброза в сосудах возрастает их жесткость.

Имеются данные, что статины способны влиять на процессы фиброза. Антифибротическое действие статинов доказано на популяции больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Оказалось, например, что у пациентов после операции аортокоронарного шунтирования снижение частоты и длительности пароксизмов ФП было опосредовано тем, что статины влияли на тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ первого типа (TIMP1). Статины увеличивали TIMP1, соответственно, изменяя соотношение ингибитора к самим матриксным металлопротеиназам [5]. Статины через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, влияя на ангиотензин II, регулируют или вмешиваются в процессы фиброза. Это влияние на трансформирующий фактор роста β I (TGF- β I). Есть данные о том, что статины подавляют TGF- β I. Другие работы свидетельствуют об активации TGF- β I. Соответственно, влиянием на механизмы фиброгенеза и определяется возможное влияние на ФП [6].

Фиброз в миокарде служит важным предиктором диастолической дисфункции. Розувастатин влияет на ремоделирование ЛЖ у мышей с метаболическим синдромом (МС). Было продемонстрировано, что у мышей с МС на фоне розувастатина отмечалось менее выраженная гипертрофия миокарда, более низкий процент фиброза, снижение TGF- β I, проколлагена I типа и лизил-оксидазы по сравнению с гр. мышей с МС без статинов [7].

Фиброз – процесс, протекающий по единым нередко сходным механизмам, независимо от пораженного органа. Поэтому фиброз сердца и сосудов часто сочетаются [8]. Следовательно, статины благоприятно воздействуют на процессы фиброза и в кардиомиоцитах, и в клетках сосудов. Таким образом, можно предполагать, что важную роль в уменьшении жесткости сосудов на фоне статинов играет их влияние на процессы фиброза.

Улучшение показателей МЦ на фоне статинов также лежит за гранью липид-снижающего действия. ХС не откладывается на стенках капилляров, артериол и венул в силу строения этих микрососудов, однако при ГХС имеют место внутрисосудистое воспаление, на фоне которого и могут развиваться внутрисосудистые нарушения – АГЭ, замедление кровотока, вплоть до маятникообразного тока крови. Таким образом, улучшение реологических свойств крови, уменьшение АГЭ, ускорение скорости кровотока связано с плейотропными эффектами статинов.

Заключение

При КАПВ у пациентов с АГ высокого риска и ДЛП определяются специфические изменения, отражающие повышенную жесткость сосудов у таких пациентов. Эти изменения заключаются в увеличении SI крупных проводящих артерий, повышении RI мелких мышечных артерий, росте AIx и систолического Spa. При конъюнктивной биомикроскопии выявлены нарушения МЦ – стаз крови, АГЭ, нарушение АВК. На фоне терапии статинами уменьшается жесткость сосудов, улучшаются параметры МЦ. При выборе терапии следует учитывать наличие у препаратов различных гр. специфических свойств, позволяющих достичь успеха в лечении АГ за пределами непосредственного снижения АД. Это относится к их способности в различной степени влиять на МЦ и жесткость сосудистой стенки. В настоящем клиническом исследовании было показано, что более выражены эти эффекты при применении розувастатина.

Литература

1. Paraskevas KI, Stathopoulos V, Mikhailidis DP. Pleiotropic Effects of Statins: Implications for a Wide Range of Diseases. *Curr Vasc Pharmacol* 2008; 6 (4): 237-9.
2. New features of arterial stiffness assessment as early marker of cardiovascular disease. *Materials of Symposium* (edited by Alexander Martynov). Moscow: Publishing House "Russian Doctor" 2007; 48 p. Russian (Новые возможности оценки артериальной ригидности – раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний. Материалы симпозиума (под редакцией Мартынова А.И.). М.: Издательский дом «Русский врач» 2007; 48 с).
3. Balahonova NP. Microcirculation in young hypertensive patients during follow-up, Abstract of Ph.D., Moscow 1985; 24. Russian (Балахонова Н.П. Автореф дисс канд мед наук. Изменение микроциркуляции у больных гипертонической болезнью молодого возраста в процессе диспансерного наблюдения. Москва 1985).
4. Drapkina OM, Dikur ON, Ashikhmin YaI, et al Endothelial function in high-risk hypertensive patients. *Arterial Hypertension* 2010; 16(2): 157-63. Russian (Драпкина О.М., Дикур О.Н., Ашихмин Я.И. и др. Эндотелиальная функция у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска. *Артериал гиперт* 2010; 16 (2): 157-63).
5. Marin F, Pascual DA, Roldan V, et al. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2006; 97 (1): 55-60.
6. Hadi H, Mahmeed W, Suwaidi J, Ellahham S. Pleiotropic effects of statins in atrial fibrillation patients: the evidence. *Vascul Health Risk Manag* 2009; 5: 533-51.
7. Hermida N, Markl A, Hamelet J, et al. Statins prevent LV remodelling through anti-fibrotic effects associated with AMPK activation rather than direct effects on cardiomyocytes in a mouse model of metabolic syndrome. *Cardiovasc Res* 2012; 93 (Suppl 1)(3): S7.
8. Drapkina OM. RAAS и fibrosis. Hepatocardial association. *Russian Medical J* 2011; 18: 1136-9. Russian (Драпкина О.М. РААС и фиброз. Гепатокардиальные связи. *РМЖ* 2011; 18: 1136-9).