

Антиатерогенная и плейотропная активность разных доз аторвастатина у больных, перенесших ишемический мозговой инсульт

Бубнова М. Г.¹, Семенова Е. Г.², Аронов Д. М.¹, Батышева Т. Т.³

¹ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России; ²ГБУЗ “Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины” филиал № 6 Департамента здравоохранения г. Москвы; ³ГБОУ ВПО “Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить воздействие аторвастатина в разных дозах на показатели липидного спектра крови, гемостаза, функциональной активности эндотелия, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и суточный профиль артериального давления (АД) у больных, перенесших ишемический мозговой инсульт (ИМИ)

Материал и методы. В исследование были включены 34 больных (средний возраст 58,0±6,6 лет) после перенесенного ИМИ с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в сыворотке крови >2,5 ммоль/л и артериальной гипертензией (АГ) с уровнем АД <160/100 мм рт.ст. После рандомизации больные I группы (гр.) принимали 10 мг/сут аторвастатина, II гр. – 40 мг/сут аторвастатина в течение 12 нед. Оценивали влияние аторвастатина на липидные параметры, показатели гемостаза, концентрацию конечных метаболитов оксида азота (NO), эндотелина-1 (ЭТ-1), ангиотензина (АТ) II и серотинина крови, а также на динамику АД.

Результаты. Под влиянием аторвастатина (10 мг и 40 мг) через 12 нед. отмечено достоверное снижение уровня общего ХС на 26,6% (p<0,001) и 33% (p<0,001), соответственно, ХС ЛНП на 32% (p<0,001) и 44% (p<0,001), триглицеридов (ТГ) на 14% (p<0,001) и 24% (p<0,001). Не было отмечено изменения исходно повышенной концентрации фибриногена при приеме двух доз аторвастатина, но снижалась величина спонтанной агрегации тромбоцитов (АТр) при дозе 10 мг на 22,6% (p<0,05) и индуцированной 0,5 мкМ

и 2 мкМ аденозиндифосфатом (АДФ) при 10 мг – на 16,7% (p<0,05) и на 67,2% (p<0,01), соответственно, и при 40 мг – на 30,1% (p<0,05) и 31,6% (p<0,01). Концентрация конечных метаболитов NO повышалась и при 10 мг аторвастатина через 12 нед. на 15% (p<0,05), и при 40 мг через 6 нед. на 7,7% (p<0,05); через 12 нед. до 15,1% (p<0,01). В общей гр. больных (I гр. + II гр., n=34) на терапии аторвастатином произошло снижение концентрации ЭТ-1 на 4,8% (p<0,05) в крови. У больных, принимавших 40 мг аторвастатина, достоверно снижались уровни АТ II на 7,1% (p<0,05, n=17) и серотонина на 28,6% (p<0,05, n=11). Такие изменения сочетались с уменьшением вариабельности АД, индекса времени АД и индекса площади АД.

Заключение. У больных, перенесших ИМИ и имеющих гиперлипидемию в сочетании с АГ, подтвержден дозозависимый гиполлипидемический эффект в отношении ХС ЛНП и ТГ и показана дозозависимость плейотропной активности аторвастатина.

Ключевые слова: аторвастатин, ишемический мозговой инсульт, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, плейотропные эффекты.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 41-50

Поступила 29/07–2013

Принята к публикации 09/08–2013

Antiatherogenic and pleiotropic activity of various doses of atorvastatin in patients with ischemic stroke

Bubnova M. G.¹, Semenova E. G.², Aronov D. M.¹, Batsysheva T. T.³

1State Research Centre for Preventive Medicine; 2Moscow Research Centre of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, Branch No. 6, Moscow City Healthcare Department; 3A.I. Evdokimov Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Aim. To study the effects of various atorvastatin doses on blood lipids, hemostatic parameters, endothelial function, renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) system, and circadian profile of blood pressure (BP) in patients with ischemic stroke (IS).

Material and methods. The study included 34 IS patients (mean age 58,0±6,6 years) with serum levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-CH) >2,5 mmol/l, arterial hypertension (AH), and BP levels <160/100 mm Hg. All participants were randomised into Groups I and II, which received atorvastatin in daily doses of 10 and 40 mg, respectively, for 12 weeks. The atorvastatin effects on lipid profile, hemostatic parameters, nitric oxide (NO) end products, endothelin-1 (ET-1), angiotensin (AT) II, blood serotonin, and BP dynamics were assessed.

Results. After 12 weeks, the patients receiving 10 and 40 mg/d of atorvastatin demonstrated a significant reduction in total CH (by 26,6% (p<0,001) and 33% (p<0,001), respectively), LDL-CH (by 32% (p<0,001) and 44% (p<0,001), respectively), and triglycerides (TG) (by 14% (p<0,001) and 24% (p<0,001), respectively). In both groups, there was no marked dynamics in the initially elevated levels of fibrinogen. In Group I, spontaneous platelet aggregation (PA) reduced by 22,6% (p<0,05). Moreover, in Group I, ADP-induced PA decreased by 16,7% (p<0,05) and 67,2% (p<0,01) for 0,5 and 2 μM of ADP, respectively. In Group II, the respective figures were 30,1% (p<0,05) and 31,6% (p<0,01). The concentration of NO end products increased in both Group I (+15% (p<0,05) after 12 weeks) and Group II (+7,7% (p<0,05) after 6 weeks; +15,5% (p<0,01) after

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

e-mail: mbubnova@gnicpm.ru

[Бубнова М. Г.¹ – д. м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза, Семенова Е. Г.² – врач филиала № 6, Аронов Д. М.¹ – д. м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель лаборатории кардиологической реабилитации, Батышева Т. Т.³ – д. м.н., профессор кафедры нервных болезней].

12 weeks). In all participants (Groups I and II; n=34), atorvastatin therapy was associated with a reduction in ET-1 levels by 4,8% ($p<0,05$). In Group II, there was a significant reduction in the levels of AT II (-7,1%; $p<0,05$; n=17) and serotonin (-28,6%; $p<0,05$; n=11). These changes were accompanied by reduced BP variability, time BP index, and area BP index.

В Российской Федерации (ФР) проблема предупреждения мозгового инсульта (МИ) стоит остро, поскольку страна занимает одно из первых мест по смертности от этого заболевания. Перенесенный МИ в значительной степени ухудшает состояние больного и часто приводит к инвалидизации. После перенесенного МИ к труду возвращается лишь 20% больных, из которых одна треть – люди трудоспособного возраста [1].

Профилактика МИ – приоритетная задача современной медицины. Известно, что вероятность развития повторного МИ увеличивается в >10 раз, поэтому вторичная профилактика этого заболевания не теряет своей актуальности [1]. Повторный МИ клинически протекает более тяжело, с высокой частотой осложнений как в остром, так и постинсультном периодах, что значительно повышает вероятность утраты трудоспособности [3]. В группе (гр.) больных, перенесших МИ, существенно возрастает риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. Это также требует активного профилактического вмешательства.

Ишемический МИ (ИМИ), в основе которого лежат процессы атеросклеротического поражения сосудов головного мозга (ГМ), доминирует, и его соотношение с геморрагическим МИ составляет 4:1 [3]. В настоящее время подчеркивается важность контроля уровня общего холестерина (ОХС) и его атерогенной фракции ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в крови у пациентов с сосудистой патологией с целью предупреждения развития, в первую очередь, именно ИМИ. Приоритетным подходом к проблеме профилактики как первичного, так и повторного МИ, служит активное назначение гиполипидемической терапии (ГЛТ) [4]. Показано, что снижение уровня ОХС и ХС ЛНП под воздействием статинов, признанных препаратами первого выбора, позитивно соотносится с уменьшением развития ИМИ и благоприятным влиянием на течение каротидного атеросклероза – одной из причин развития МИ [5–7]. Проведенные исследования дали основание рассматривать уровень ХС ЛНП в качестве сурrogатного маркера риска повторного ИМИ.

“Противоинсультная” активность аторвастатина была продемонстрирована в целом ряде исследований по первичной и вторичной профилактике коронарной болезни сердца (КБС) [8–11]. Возможность аторвастатина в дозе 80 мг/сут. предотвращать развитие всех случаев (фатального и нефатального) повторного МИ на 16% ($p=0,03$) и повторного фатального МИ на 43%

Conclusion. In IS patients with hyperlipidemia and AH, atorvastatin demonstrated a dose-dependent lipid-lowering effect on LDL-CH and TG, as well as a dose-dependent pleiotropic activity.

Key words: atorvastatin, ischemic stroke, hyperlipidemia, arterial hypertension, pleiotropic effects.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 41-50

($p=0,03$) убедительно показана в многоцентровом, рандомизированном исследовании SPARCL (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) [12]. Кроме того, целесообразность приема статина больными после перенесенного ИМИ определялась и возможностью предупреждения развития коронарных событий.

Открытым остаются вопросы о механизмах, лежащих в основе нейропротективного действия статинов, их сопряженности с дозой, со сроками первого проявления атерогенных и плейотропных эффектов статинов.

Целью настоящего исследования было изучение влияния аторвастатина в разных дозах на липиды и липопротеиды (ЛП) крови, показатели функциональной активности эндотелия, гемостаза и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также на биохимические параметры, характеризующие профиль безопасности статина у больных, перенесших ИМИ.

Материал и методы

В клиническое исследование включали лиц обоего пола (n=34) в возрасте 41–70 лет (средний возраст $58,0\pm 6,6$), перенесшие ИМИ (подтвержденный неврологом), имевшие гиперлипидемию (ГЛП) с уровнем ХС ЛНП в сыворотке крови $>2,5$ ммоль/л, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. До включения в исследование в пределах 4-х нед. и в течение всего периода наблюдения пациентам рекомендовали соблюдение ХС-снижающей диеты (Stop II, American Heart Association, АНА I) [13].

Критериями невключения пациента в исследование являлись: уровень ОХС в сыворотке крови >10 ммоль/л и триглицеридов (ТГ) $>4,5$ ммоль/л, стабильное повышение уровня артериального давления (АД) $>160/100$ мм рт.ст., сахарный диабет (СД) любого типа, вторичная ГЛП, заболевания печени в активной стадии или повышение активности печеночных ферментов >2 -х раз верхнего предела лабораторной нормы, острые состояния: инфекция, обострение хронических заболеваний в период <1 мес. до начала исследования; тяжелая травма, хирургические вмешательства в период <2 мес. от начала исследования, наличие почечной недостаточности – уровень креатинина (Кр) >300 мкмоль/л или 3,5 мг/дл, женщины не в состоянии менопаузы, гиперчувствительность к статинам в анамнезе, одновременное применение других препаратов (фибратов, ниацина, нефазодона, фенитоина, циклоспорина, эритромицина, кларитромицина, азитромицина, квинупристина, кетоконазола или итраконазола).

После обследования больные методом конвертов рандомизировались в две гр.: I гр. (n=17) – больные, принимавшие аторвастатин (Липтонорм, ФАРМСТАНДАРТ, Россия) в дозе 10 мг/сут. (средний возраст – $58,5\pm 6,7$ лет) и II гр.

(n=17) – больные, принимавшие аторвастатин (Липтонорм) в дозе 40 мг/сут. (средний возраст – 57,5±6,7 лет). Доза аторвастатина в течение всего периода наблюдения (12 нед.) не изменялась.

Пациенты посещали клинику 4 раза: 0 визит (–4 нед.) – давались рекомендации по диете; I визит (до лечения) – 0 нед. – рандомизация и начало терапии; II визит (через 6 нед. лечения) – контроль терапии и обследование пациента; III визит (через 12 нед. лечения) – окончание исследования.

Характеристика больных в исследовании.

Исходно (до включения в исследование) больные обеих гр. достоверно не различались по возрасту, антропометрическим показателям, факторам риска (ФР), сопутствующей патологии, времени от момента развития сосудистого инцидента (таблица 1). Следует отметить, что все больные I и II гр. имели артериальную гипертензию (АГ). Средние уровни артериального давления (АД) находились в пределах <140/90 мм рт.ст., и длительность АГ составила в среднем <7 лет.

На момент начала исследования у большинства включенных больных (64,7%) имела место комбинированная ГЛП IIб типа и у 50% низкий уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Часть больных до развития ИМИ уже переносили транзиторную ишемическую атаку (ТИА). У 2/3 больных, включенных в исследования, отмечена отягощенная наследственность (ОН) по развитию ССЗ. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) была диагностирована у 4 больных I гр. и у 5 больных II гр.

В течение 2 нед., предшествующих включению больных в исследование, они находились на стабильной терапии и последующие 12 нед. (таблица 2).

Методы общеклинического обследования больных включали стандартный опрос: анамнез, сопутствующие заболевания, факторы риска (ФР), проводимое лечение; физикальное обследование с определением уровней систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), антропометрических параметров – роста, веса, индекса массы тела (ИМТ), рассчитываемого по формуле: ИМТ= кг/м², где кг – МТ человека (в кг), м – рост человека (в м).

Биохимические методы обследования: согласно протоколу исследование биохимических параметров производилось исходно, через 6 и 12 нед. от начала исследования, а через 6 нед. также определялись уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК) и фибриногена (ФГ). Концентрация ОХС и ТГ (ммоль/л) определялась на автоматическом биохимическом анализаторе “Olympus AU640” фирмы “Olympus Diagnostics” (Япония). Уровень ХС ЛВП (ммоль/л) оценивали на том же автоанализаторе после осаждения липопротеидов (ЛП), содержащих аполипопротеин (апо) В, фосфовольфраматом натрия с хлоридом магния. Уровень ХС ЛНП (в ммоль/л) вычисляли по формуле Friedwald WT, et al., 1972.

Концентрация АЛТ (МЕ), АСТ (МЕ), КФК (МЕ), мочевой кислоты (МК) (мкмоль/л), глюкозы (ммоль/л) и Кр (мкмоль/л) в сыворотке крови определялась общепринятыми методами на автоматическом биохимическом анализаторе “Olympus AU640” фирмы “Olympus Diagnostics” (Япония) с помощью диагностических наборов фирмы “Olympus Diagnostics” (Япония). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ, мл/мин/1,73м²) рассчитывалась по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), сокращенная форму-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных с ИМИ в анамнезе, включенных в исследование

Показатели, М±SD	I гр., n=17	II гр., n=17	p
Возраст, лет	58,5±6,7	57,5±6,7	нд
Вес, кг	78,1±11,3	77,5±11,7	нд
ИМТ, кг/м ²	29,7±3,9	29,0±4,5	нд
Ожирение (ИМТ >30), (n, %)	7 (41,2)	6 (35,3)	нд
ЧСС, уд/мин	70,7±6,0	71,6±6,5	нд
САД, мм рт.ст.	136,4±11,2	135,6±9,8	нд
ДАД, мм рт.ст.	80,1±9,8	78,9±8,9	нд
ГЛП IIа типа, (n, %)	6 (35,3)	6 (35,3)	нд
ГЛП IIб типа, (n, %)	11 (64,7)	11 (64,7)	нд
Низкий уровень ХС ЛВП (n, %)	11 (64,7)	6 (35,3)	нд
ОН по ССЗ, (n, %)	11 (64,7)	12 (70,6)	нд
Курение, (n, %)	4 (24)	3 (18)	нд
Продолжительность АГ, лет	6,5±1,9	6,5±2,2	нд
ТИА в анамнезе, (n, %)	3 (17,6)	2 (11,8)	нд
ИБС в анамнезе, (n, %)	4 (23,4)	5 (29,4)	нд
ИМ в анамнезе, (n, %)	0	1 (5,9)	нд
Месяцы от ИМИ до включения в исследование	7,0±3,4	7,2±3,3	нд

Примечание: М±SD – средний показатель и стандартное отклонение; p – достоверность (по критерию Стьюдента); нд – недостоверно.

Таблица 2

Стандартная терапия больных с ИМИ в анамнезе, включенных в исследование

Препараты (n,%)	I гр., n=17	II гр., n=17	p
Диуретики	12 (70,6)	9 (52,9)	нд
Ингибиторы АПФ	11 (64,7)	12 (70,6)	нд
Бета-адреноблокаторы	5 (29,4)	5 (29,4)	нд
Антагонисты кальция	3 (17,6)	3 (17,6)	нд
Аспирин	17 (100,0)	17 (100,0)	нд

Примечание: АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; p – достоверность (по критерию Стьюдента); нд – недостоверно.

ла. Уровень ФГ (г/л) определяли методом Clauss на автоматическом коагулометрическом анализаторе “ACL 9000” фирмы “Instrumentation Laboratory” (США) [14]. Агрегация тромбоцитов (АТр) регистрировалась графически с помощью автоматического двухканального лазерного анализатора АТр “230-LA” (НПФ “Биола”) турбидиметрическим методом Борна. Изучали спонтанную и аденозиндифосфат (АДФ) -индуцированную АТр при трех разведениях АДФ: 0,5 мкМ и 2 мкМ.

Продукты метаболизма оксида азота (NO, мкмоль/л) определяли по измерению концентрации в сыворотке крови стабильного продукта NO нитрит-иона (NO₂) с реактивом Грисса (Griess reagent) по методу Голикова П. П. и др. [15, 16]. В течение 3 сут. до забора крови для определения NO больным рекомендовали придерживаться низконитратной диеты – отказаться от потребления продуктов питания, являющихся основными источниками нитратов. Количественное определение эндотелина 1 (ЭТ-1, фмоль/мл, норма 0–10 фмоль/л), ангиотензина (АТ) II (пг/мл, референсные значения 10–60 пг/мл) и серотонина крови (мкмоль/л, норма 0,22–2,05 мкмоль/л) в сыворотке крови проводилось имму-

Динамика липидов и ЛП сыворотки крови на терапии разными дозами (10 мг и 40 мг) аторвастатина в течение 12 нед.

Параметры М±SD	I гр. – аторвастатин 10 мг (n=17)			II гр. – аторвастатин 40 мг (n=17)		
	Исходно (визит 1)	12 нед. (визит 3)	p	Исходно (визит 1)	12 нед. (визит 3)	p
ОХС, ммоль/л	6,68±1,05	4,90±0,94	<0,001	6,93±0,90	4,61±1,35	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,86±0,65	1,55±0,48	<0,01	2,15±0,84	1,57±0,46	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	4,72±0,92	3,05±0,98	<0,001	4,74±1,01	2,64±1,31	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,12±0,19	1,14±0,24	нд	1,21±0,19	1,26±0,19	нд
ХС ЛНП/ХС ЛВП, усл.ед.	4,21±0,56	2,68±0,61	<0,001	3,92±0,06	2,09±0,75	<0,001

ноферментным методом с помощью диагностических наборов для количественного определения показателей в биологических жидкостях.

Инструментальные методы обследования: для суточного мониторинга АД (СМАД) использовали прибор “CardioTens” фирмы “Meditech” (Венгрия) с анализом полученных результатов посредством компьютерной программы “Medibase”. В “дневное” (д) время (6ч–22ч) измерения АД и ЧСС происходили с частотой 1 раз в 15 мин, в “ночной” (н) период (22ч–6ч) – с частотой 1 раз в 30 мин. Методом СМАД оценивали основные показатели: средние значения САД, ДАД и ЧСС (суточные (24), д, н). Вариабельность АД (SD) рассчитывали, как стандартное отклонение от среднего значения и рассматривали как повышенную, если она превышала нормальные показатели, хотя бы за один период времени. “Нагрузку давлением” оценивали по индексу времени (ИВ,%) гипертонии и рассчитывали как процент измерений, в течение которого АД >135/85 мм рт.ст. и АДн 120/70 мм рт.ст. за соответствующий временной период. Индекс площади (ИП,%) рассчитывали как площадь фигуры, ограниченной сверху кривой АД, снизу – линией порогового уровня АД, т. е. ИП зависел как от степени, так и от длительности превышения критического уровня АД за исследуемый период сут. Скорость утреннего подъема (СУП) АД для САД и ДАД вычислялась как разница между максимальным и минимальным значениями АД в утренние часы, соотношенная к интервалу времени между этими значениями за период времени с 4:00 до 10:00 или до снятия монитора.

Для оценки и регистрации нежелательных явлений (НЯ) пациентам были выданы “дневники наблюдений”.

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц “Microsoft Excel” и пакета прикладных программ “Statistica for Windows” v. 7.0, StatSoft Inc. (США). Все полученные количественные данные обработаны методом вариационной статистики. Для каждого количественного параметра были определены: среднее значение (М), среднеквадратическое отклонение (SD), ошибка среднего (m), медиана (Me), 95% доверительный интервал (ДИ), для качественных данных – частоты (%). Для сравнения числовых данных использовали метод дисперсионного анализа ANOVA (для нескольких гр.), t-критерий Стьюдента для 2-х независимых выборок. Парное сравнение осуществляли с помощью критерия Манна-Уитни для несвязанных совокупностей. Различия между числовыми параметрами, изменяющимися в динамике, производили с помощью t-критерия Стьюдента или парного критерия Вилкоксона. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод χ^2 с поправкой Йетса на непре-

рывность. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99%-й уровень значимости). Связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) или Спирмена (R) и последующим установлением его значимости по критерию t.

Результаты исследования

Влияние разных доз аторвастатина на основные показатели липидного спектра крови

Исходно включенные в исследования больные с ИМИ в анамнезе и ГЛП двух гр. не различались по концентрации липидов и ЛП в сыворотке крови. Прием больными аторвастатина в дозе 10 мг (I гр.) в течение 12 нед. сопровождался достоверным снижением содержания в сыворотке крови ОХС на 26,6% ($p < 0,001$), ТГ на 14% ($p < 0,01$), ХС ЛНП на 32% ($p < 0,001$) и величины соотношения ХС ЛНП/ХС ЛВП на 36% ($p < 0,001$) (таблица 3). Уровень ХС ЛВП в сыворотке крови на фоне терапии не изменялся.

Переход от начальной дозы аторвастатина – 10 мг к средней дозе – 40 мг сопровождался дальнейшим снижением концентрации атерогенных липидов и ЛП сыворотки крови: ОХС на 33% ($p < 0,001$), ТГ – на 24% ($p < 0,001$), ХС ЛНП на 44% ($p < 0,001$) и величины соотношения ХС ЛНП/ХС ЛВП на 48% ($p < 0,001$). Концентрация антиатерогенного ХС ЛВП оставалась на прежнем уровне в течение 12 нед. лечения.

Объединение больных двух гр. в общую гр. (больные на дозе 10 мг с больными на дозе 40 мг, $n=34$) показало достоверное снижение уровней липидных показателей, усиливающих атерогенный потенциал крови: ОХС на 30% ($p < 0,001$), ТГ на 21% ($p < 0,001$) и ХС ЛНП на 40% ($p < 0,001$) при стабильной концентрации ХС ЛВП в сыворотке крови. Следует отметить, что у больных с повышенными уровнями ТГ $> 1,7$ ммоль/л их снижение на терапии аторвастатином в общей гр. ($n=34$) было более выраженным – на 27% с $2,44 \pm 0,56$ ммоль/л до $1,79 \pm 0,35$ ммоль/л ($p < 0,001$), чем у больных с нормальными значениями этого показателя – исходно $1,22 \pm 0,28$ ммоль/л и через 12 нед. $1,14 \pm 0,32$ ммоль/л ($p > 0,05$).

Через 12 нед. лечения аторвастатином в дозах 10 мг и 40 мг удалось достичь целевых значений у сле-

дующего количество больных: ХС ЛНП <1,8 ммоль/л у 35% и 53% больных (p<0,05), ТГ <1,7 ммоль/л у 53% и 65% больных (p>0,05) и ХС ЛВП >1 ммоль/л для мужчин и >1,2 ммоль/л для женщин у 59% и 65% (p>0,05), соответственно.

Влияние разных доз аторвастатина на показатели гемостаза

Больные, перенесшие ИМИ и с ГЛП и АГ, перед включением в исследование имели высокий уровень ФГ в крови: в I гр. — 4,54±1,14 г/л и во II гр. — 4,92±1,05 г/л. На фоне 6- и 12-недельной терапии достичь достоверного снижения концентрации ФГ под воздействием двух доз аторвастатина не удалось. Хотя количество больных с высоким (≥4 г/л) уровнем ФГ в процессе терапии аторвастатином в общей гр. больных (n=34) сократилось на 23,1%: если до начала исследования количество больных с гиперфибриногенемией составило 76,5%, то через 12 нед. — 58,8%.

У 11 больных, получавших 10 мг аторвастатина, и у 11 больных, получавших 40 мг аторвастатина, была проанализирована АТр, оцениваемая по величине максимальной АТр без индукторов (спонтанная агрегация) и при наличии в качестве индуктора АДФ в конечной концентрации 0,5 мкМ и 2 мкМ (рисунок 1).

Следует отметить, что исходно показатели АТр (спонтанной и 2 мкМ АДФ-индуцированной) у больных, вошедших во II гр., имели достоверно более низкие значения. Спонтанная АТр снизилась только на фоне приема 10 мг аторвастатина на 22,6% (p<0,05), а АДФ-индуцированная АТр уменьшилась в обеих гр.: при индукторе 0,5 мкМ АДФ на 16,7% (p<0,05) на 10 мг аторвастатина и на 30,1% (p<0,05) на 40 мг аторвастатина; при индукторе 2 мкМ АДФ на 67,2% (p<0,01) и на 31,6% (p<0,01), соответственно.

Влияние разных доз аторвастатина на параметры, характеризующие функциональную активность эндотелия

До начала исследования больные двух гр. были сопоставимы по уровням конечных метаболитов NO в сыворотке крови: I гр. — 16,93±2,25 мкмоль/л и II гр. — 16,68±2,16 мкмоль/л (p>0,05). Через 6 нед. приема аторвастатина в дозе 10 мг концентрация конечных метаболитов NO в сыворотке крови не изменилась, но к 12 нед. увеличилась на 15% (p<0,05) (таблица 4). Под влиянием лечения аторвастатином в дозе 40 мг повышение содержания конечных метаболитов NO произошло к 6 нед. на 7,7% (p<0,05) и к 12 нед. усилилось практически в 2 раза до 15,1% (p<0,01).

В общей гр. больных достоверное повышение концентрации конечных метаболитов NO в сыворотке крови наблюдалось как через 6 нед. на 8,9% (p<0,05), так и через 12 нед. на 14,8% (p<0,01) терапии аторвастатином.

Изменения концентрации ЭТ-1 были обнаружены только в общей гр. (I гр. + II гр.) больных, получавших аторвастатин через 12 нед.: этот показатель снижался на 4,8% (p<0,05) (таблица 4).

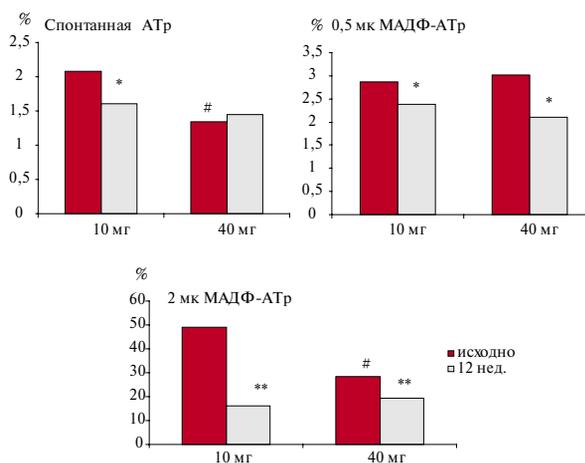


Рис. 1 Динамика АТр на терапии разными дозами (10 мг и 40 мг) аторвастатина в течение 12 нед.

Примечание: *p<0,05, **p<0,01 – сравнение внутри гр. между значениями “исходно” и “через 12 нед.”; # p<0,05 – сравнение между гр. значений “исходно”.

Влияние разных доз аторвастатина на показатели РААС и уровень серотонина крови

В настоящей работе изучалось влияние начальной (10 мг) и средней дозы (40 мг) аторвастатина на один из основных компонентов РААС – концентрацию АТ II крови. Исходно больные двух гр. не различались по уровню АТ II в крови. Через 12 нед. снижение концентрации АТ II в крови выявлялось только на фоне приема средней дозы аторвастатина на 7,1% (p<0,05).

У больных, перенесших ИМИ и имеющих ГЛП и АГ, исходно средние уровни серотонина в сыворотке крови оказались повышенными >2,05 мкмоль/л – у больных I гр. (n=11) – 2,06±,78 мкмоль/л и у боль-

Таблица 4

Динамика показателей функциональной активности эндотелия на терапии разными дозами (10 мг и 40 мг) аторвастатина в течение 12 нед.

Точки исследования (визиты)	Параметры М±SD	
	Конечные метаболиты NO, мкмоль/л	ЭТ-1, фмоль/мл
I гр. – аторвастатин 10 мг (n=17)		
Исходно (визит 1)	16,93±2,25	0,51±0,24
6 нед. (визит 2)	18,24±2,91	-
12 нед. (визит 3)	19,05±2,73*	0,46±0,17
II гр. – аторвастатин 40 мг (n=17)		
Исходно (визит 1)	16,68±2,16	0,49±0,24
6 нед. (визит 2)	17,96±2,01*	-
12 нед. (визит 3)	18,99±3,10**	0,44±0,18
Общая (I гр. + II гр., n=34)		
Исходно (визит 1)	16,81±2,18	0,50±0,24
6 нед. (визит 2)	18,10±2,47*	-
12 нед. (визит 3)	19,02±2,87**	0,45±0,17*

Примечание: *p<0,05, **p<0,01 – сравнение с предыдущим значением.

Таблица 5

Динамика показателей АД при СМАД на терапии разными дозами аторвастатина в течение 12 нед.

Параметры М±SD	I гр. – аторвастатин 10 мг (n=17)		II гр. – аторвастатин 40 мг (n=17)		Общая гр. – I гр. + II гр. (n=34)	
	Исходно (визит 1)	12 нед. (визит 3)	Исходно (визит 1)	12 нед. (визит 3)	Исходно (визит 1)	12 нед. (визит 3)
Суточные						
САД _{max} , мм рт.ст.	157,8±6,4	159,0±8,2	157,5±10,1	156,1±10,4	157,7±8,3	157,6±9,4
САД _{ср.} , мм рт.ст.	128,0±8,6	126,9±8,3	99,3±11,1	126,4±8,8	127,7±7,6	126,6±8,4
ДАД _{max} , мм рт.ст.	99,3±11,1	101,7±9,8	74,6±7,4	101,4±10,0	98,3±10,5	101,5±9,8
ДАД _{ср.} , мм рт.ст.	75,3±7,8	75,4±5,5	97,4±10,1	73,9±6,2	75,0±7,5	74,6±5,8
Дневные						
САД _{max} , мм рт.ст.	157,5±6,8	158,5±8,5	157,5±10,1	156,1±10,4	157,5±8,5	157,3±9,4
САД _{ср.} , мм рт.ст.	131,8±8,7	131,4±7,3	130,1±6,9	130,3±9,8	131,0±7,8	130,8±8,5
ДАД _{max} , мм рт.ст.	99,3±11,1	101,8±9,7	97,4±10,1	101,4±10,0	98,3±10,5	101,6±9,7
ДАД _{ср.} , мм рт.ст.	78,4±9,0	79,2±5,6	77,4±8,1	77,7±7,5	77,9±8,4	78,5±6,6
ВСАД, мм рт.ст.	13,1±2,5	12,6±2,6	12,8±2,2	12,2±2,7	13,0±2,3	12,4±2,6
ВДАД, мм рт.ст.	9,4±2,1	9,1±1,8	9,5±1,9	9,5±1,7	9,4±2,0	9,3±1,7
ИВСАД, %	29,4±21,8	25,9±16,1	22,8±17,2	26,5±25,0	26,1±19,6	26,2±20,7
ИВДАД, %	17,3±21,9	13,4±14,0	14,4±16,7	14,1±17,9	15,8±19,2	13,8±15,8
ИВАД _{ср.} , %	21,1±23,2	15,2±13,6	14,9±16,4	16,9±18,1	18,0±20,0	16,1±15,8
ИПСАД, %	67,9±66,7	60,3±51,1	54,3±59,8	64,0±76,5	61,1±62,8	62,1±64,1
ИПДАД, %	29,8±43,7	19,8±23,2	20,5±29,9	24,3±42,8	25,2±37,2	22,0±34,0
ИПАД _{ср.} , %	32,5±47,6	22,8±23,1	23,4±31,8	24,6±36,9	28,0±40,1	23,7±30,3
Ночные						
САД _{max} , мм рт.ст.	140,9±15,0	132,9±16,6	137,9±10,8	137,0±11,8	139,4±13,0	134,9±14,3
САД _{ср.} , мм рт.ст.	119,6±10,2	116,6±12,3	120,3±6,8	118,2±10,2	120,0±8,6	117,4±11,2
ДАД _{max} , мм рт.ст.	83,2±9,4	79,6±8,2	80,9±10,5	79,2±9,5	82,1±9,9	79,4±8,7
ДАД _{ср.} , мм рт.ст.	67,9±7,1	67,8±6,4	68,1±6,9	65,2±5,6	68,0±6,9	66,5±6,0
ВСАД, мм рт.ст.	11,8±3,9	9,9±2,7*	10,7±3,1	11,5±3,2	11,3±3,5	10,7±3,0
ВДАД, мм рт.ст.	8,6±3,0	7,9±2,5	7,5±3,1	8,1±2,6	8,1±3,1	8,0±2,5
ИВСАД, %	43,9±33,5	39,7±37,0	47,2±21,3	39,9±28,4	45,5±27,7	39,8±32,5
ИВДАД, %	13,2±13,3	11,8±14,9	11,4±15,8	5,4±9,1	12,3±14,4	8,6±12,6
ИВАД _{ср.} , %	23,5±19,7	18,4±19,1	20,4±18,5	11,4±12,5*	22,0±18,9	14,9±16,3*
ИПСАД, %	143,9±125,7	114,1±126,6	117,5±89,1	124,2±148,2	130,7±108,1	119,1±135,8
ИПДАД, %	18,9±24,6	12,5±22,4	18,5±35,3	9,5±22,6	18,7±30,0	11,0±22,2*
ИПАД _{ср.} , %	42,9±45,5	29,4±39,3	30,2±38,8	19,2±29,8	36,6±42,2	24,3±34,7

Примечание: *p<0,05 к значению до лечения.

ных II гр. (n=11) – 3,53±1,24 мкмоль/л. Достоверное снижение на 28,6% (p<0,05) концентрации серотонина сыворотки крови наблюдалось только при приеме аторвастатина в дозе 40 мг и только к 12 нед. лечения (рисунок 2).

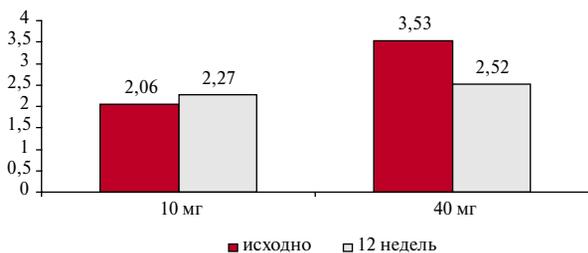


Рис. 2 Динамика концентрации серотонина (мкмоль/л) крови на терапии разными дозами (10 мг и 40 мг) аторвастатина в течение 12 нед.

Примечание: *p<0,05 – сравнение внутри гр. между значениями “исходно” и “через 12 нед.”.

Влияние разных доз аторвастатина на уровни АД

В работе анализировали динамику уровней “офисного” АД (офАД) и суточного АД (АД₂₄) по данным СМАД. В течение 12 нед. наблюдения у больных, перенесших ИМИ и имевших АГ, средние уровни офАД на фоне терапии аторвастатином в обеих гр. оставались стабильными: в I гр. исходно 136,4±11,2/80,1±9,8 мм рт.ст. и через 12 нед. – 135,4±10,3/78,1±7,7 мм рт.ст. (p>0,05) и во II гр. – 135,6±9,8/78,9±8,9 мм рт.ст. и 133,4±10,5/78,6±7,3 мм рт.ст., соответственно (p>0,05).

Под влиянием терапии аторвастатином в дозах 10 мг и 40 мг у больных АГ и ИМИ в анамнезе изменений изучаемых показателей СМАД за сут. и в период бодрствования (д) не наблюдалось (таблица 5). В то же время по данным СМАД за ночь отмечалось достоверное снижение ВСАД при приеме 10 мг аторвастатина на 16,1% (p<0,05) и ИВАД_{ср.} на 40 мг препарата на 55,3% (p<0,05). Достоверное уменьшение ИВАД_{ср.}

Таблица 6

Динамика биохимических параметров сыворотки крови на терапии разными дозами (10 мг и 40 мг) аторвастатина в течение 12 нед.

Параметры М±SD	Дозы	Исходно (визит 1)	6 нед. (визит 2)	12 нед. (визит 3)	P ₁₋₂	P ₂₋₃
АЛТ, МЕ	10 мг	24,20±10,21	24,31±9,38	24,90±10,87	нд	нд
	40 мг	21,58±6,19	24,42±6,34	24,36±8,40	нд	нд
АСТ, МЕ	10 мг	22,32±8,30	23,11±7,54	22,85±7,10	нд	нд
	40 мг	23,88±6,39	24,89±6,01	24,93±5,60	нд	нд
КФК, МЕ	10 мг	94,07±39,16	95,30±43,71	93,30±37,23	нд	нд
	40 мг	104,59±46,55	108,44±49,17	113,81±45,48	нд	нд
Кр мкмоль/л	10 мг	86,56±8,67	85,85±6,61	84,37±6,82	нд	нд
	40 мг	88,65±9,53	86,74±7,78	86,82±9,68	нд	нд
СКФ, мл/мин/1,73м ²	10 мг	65,95±6,07	66,52±7,11	67,86±6,89	нд	нд
	40 мг	65,75±16,20	66,79±13,29	67,23±15,57	нд	нд
МК, мкмоль/л	10 мг	305,16±105,48	289,85±83,50	286,94±72,98	нд	нд
	40 мг	339,84±107,36	323,23±71,70	319,70±72,06	нд	нд
Глюкоза, ммоль/л	10 мг	5,59±0,56	5,62±0,45	5,62±0,43	нд	нд
	40 мг	5,55±0,40	5,58±0,38	5,60±0,44	нд	нд

Примечание: p₁₋₂ – сравнение между визитом 1 и визитом 2; p₂₋₃ – сравнение между визитом 2 и визитом 3; нд – недостаточно.

на 32,3% (p<0,05) и ИПДАД на 41,2% (p<0,05) по данным СМАД в период сна (н) было зафиксировано на фоне приема аторвастатина и в общей гр. больных.

В анализируемых гр. больных, получавших аторвастатин как в дозе 10 мг, так и в дозе 40 мг, не было отмечено изменения СУП АД. Но в общей гр. больных была обнаружена прямая корреляционная зависимость между СУП АД и содержанием в крови ЭТ-1. Оказалось, что в течение 12-недельной терапии аторвастатином достоверное снижение СУП САД на 27,2% (p<0,05) и СУП ДАД на 27,9% (p<0,05) имело место быть только у больных с исходно низким уровнем ЭТ-1 в крови <0,33 фмоль/мл.

Влияние разных доз аторвастатина на ЧСС, ИМТ и параметры безопасности

За период 12-недельного наблюдения за больными обеих гр. стабильными оставались такие показатели как ЧСС – в I гр. исходно 70,7±6,0 уд./мин и через 12 нед. – 74,0±5,3 уд./мин (p>0,05); во II гр. – 71,6±6,5 уд./мин и 69,5±7,3 уд./мин (p>0,05), соответственно, и ИМТ в I гр. – 29,68±3,94 кг/м² и 29,71±4,26 кг/м² (p>0,05); во II гр. – 29,04±4,53 кг/м² и 28,83±4,36 кг/м² (p>0,05), соответственно.

В исследовании использовалось мониторирование ряда показателей, характеризующих безопасный профиль терапии статинами (таблица 6). Больные переносили лечение начальной и средней дозами аторвастатина хорошо, не было зафиксировано развития НЯ и отказа от приема препарата. В процессе лечения разными дозами аторвастатина не изменялась активность АЛТ, АСТ и КФК, а также содержание глюкозы, МК и Кр крови и расчетной СКФ.

В общей гр. больных (n=34) к 12 нед. терапии аторвастатином было обнаружено снижение на 5,9% (p=0,05) концентрации МК в сыворотке крови с исходной 322,50±106,26 мкмоль/л до 303,32±73,34

мкмоль/л через 12 нед. При выделении подгруппы больных с исходно повышенным уровнем МК – у мужчин 420 мкмоль/л и у женщин 350 мкмоль/л, снижение содержания этого параметра через 12 нед. терапии аторвастатином было более заметным – на 16,2%, с 457,8±121,4 мкмоль/л до 383,8±94,7 мкмоль/л (p<0,01).

Обсуждение

В последние годы получены убедительные данные о клинической значимости статинов в предупреждении развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при заболеваниях, связанных с атеросклеротическим поражением артерий различных бассейнов. Аторвастатин – один из современных и мощных синтетических ингибиторов ключевого фермента биосинтеза ХС – 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) -редуктазы, доказавший свою высокую гиполипидемическую и профилактическую эффективность в большом количестве клинических исследований.

В настоящем исследовании изучалась эффективность разных доз аторвастатина у больных, перенесших ИМИ, с ГЛП и АГ. Была подтверждена ранее обозначенная позиция в отношении усиления гипохолестеринемической и гипотриглицеридемической активности аторвастатина при увеличении его доз [15,16]. Обращал на себя внимание факт стабильности среднего уровня антиатерогенного ХС ЛВП в крови в процессе терапии начальной и средней дозами аторвастатина в течение 12 нед. В предыдущем исследовании у больных ИБС на фоне приема 10–20 мг (средняя доза 16,4 г) аторвастатина (Липтонорма) в течение 12 нед. было зафиксировано достоверное повышение уровня ХС ЛВП на 9,7% [17]. Установлено, что аторвастатин может увеличивать ХС-акцепторную способ-

ность ЛВП за счет стимулирования процесса – селективного удаления эфиров ХС из частиц ЛВП через SR-B1-рецепторы без заметного повышения ХС ЛВП [18]. Такой механизм свидетельствует об активации физиологического многоступенчатого процесса выведения избытка ХС из тканей, в т. ч. из артериальной стенки, при лечении аторвастатином.

После исследования SPARCL, убедительно доказавшего необходимость назначения аторвастатина, прежде всего в высокой дозе (80 мг), больным с ИМИ в анамнезе для предотвращения развития повторных сосудистых событий, активно обсуждается вопрос нейропротективных и плейотропных свойств статинов [12]. Результаты, полученные в настоящем исследовании, позволили определить некоторые плейотропные эффекты аторвастатина, способные вносить свой вклад в нейро- и вазопротекцию при его приеме, а также обозначить зависимость этих свойств от дозы статина и выяснить временные сроки их проявления.

Влияние статинов и, в частности, аторвастатина, на концентрацию ФГ крови носит противоречивый характер. Известно, что повышенный уровень ФГ >4 г/л у больных ИМИ рассматривается как предиктор повторных тромботических осложнений [19]. В настоящем исследовании не было получено влияния на повышенную концентрацию ФГ крови у больных, перенесших ИМИ, как на начальной дозе 10 мг аторвастатина, так и на дозе, увеличенной до 40 мг.

В то же время в исследовании была отмечена позитивная способность аторвастатина уменьшать спонтанную и АДФ-индуцированную АТр, что совпадает с данными литературы и имеет важное значение для больных, перенесших ИМИ [20]. Следует подчеркнуть, что свою заметную антиагрегационную способность аторвастатин проявляет в любой дозе. Гипотезу о прямом влиянии аторвастатина на процессы тромбогенеза, подтверждают и результаты экспериментального исследования, выполненного на кроликах, которым в течение 10 нед. к пище добавляли аторвастатин [21]. У кроликов было выявлено значимое уменьшение площади тромбоцитарных отложений (тромбоцитарного тромба) по сравнению с контрольной группой. Антиагрегационное действие аторвастатина может реализовываться через снижение содержания ХС в мембранах Тр и повышение в Тр активности фермента NO-синтетазы, а также благодаря антиокислительному действию статина [22].

В опосредовании нейропротективных эффектов статинов большое внимание уделяется нормализации синтеза эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), итогом которого служит увеличение образования NO клетками эндотелия [23]. Представленное исследование подтвердило возможность аторвастатина повышать биодоступность NO, в т. ч. у больных, перенесших ИМИ. Известно, что аторвастатин увеличивает активность eNOS, активируя серин/треониновую киназу Akt кле-

ток эндотелия, подавляя клеточную экспрессию кальвеолина-1 и тормозя образование гуанозинтрифосфата (ГТФ), участвующего в посттрансляционной модификации ГТФ-связывающего белка Rho, блокирующего трансляцию матричной рибонуклеиновой кислоты (РНК) eNOS [24, 25]. Были установлены важные факты. Во-первых, повышение конечных метаболитов NO на терапии аторвастатином, свидетельствующее об улучшении функции эндотелия, связано с дозой препарата: чем выше доза, тем выраженнее эффект – практически в 2 раза. Во-вторых, увеличение дозы аторвастатина влечет за собой улучшение функциональной активности эндотелия по содержанию конечных метаболитов NO в более ранние временные сроки: на 40 мг уже к 6 нед., тогда как на 10 мг – достоверно только к 12 нед.

Есть подтверждения того, что статины противостоят вазоконстрикции путем снижения экспрессии пре-проэндотелина mRNA в эндотелии сосудов и высвобождения из него ЭТ 1 – мощного вазоконстриктора [26, 27]. Достоверное снижение уровня ЭТ-1 у больных ИМИ в среднем на 4,8% ($p < 0,05$) было отмечено в общей гр. больных и наблюдалось к 12 нед. терапии. Снижение ЭТ-1 в крови под воздействием аторвастатина рассматривается как положительный эффект, поскольку доказана ведущая роль ЭТ-1 в развитии церебрального вазоспазма, церебральной ишемии и диффузного повреждения мозга [28, 29].

Таким образом, назначение аторвастатина выравнивало баланс между вазодилататорами и вазоконстрикторами, вырабатываемыми клетками эндотелия, что существенно для больных, перенесших ИМИ.

В последние годы появились публикации, свидетельствующие о взаимосвязи гиперхолестеринемии (ГХС) с повышенной экспрессией АТ-рецепторов I типа (АТ_I), приводящей к повышению АТ II и росту АД у человека [30]. Показано, что ГХС также стимулирует синтез ангиотензиногена и АТ II. В условиях вазоконстрикции и/или атеросклеротического поражения сосудов различные негативные биологические эффекты АТ II существенно усиливаются [31]. В эксперименте на клетках показано, что статины могут подавлять экспрессию АТ_I в изолированных гладкомышечных клетках (ГМК) артерий и снижать их чувствительность к АТ II [32]. В представленной работе у больных ИМИ в анамнезе и ГЛП, сочетающейся с АГ, на фоне 40 мг аторвастатина было обнаружено снижение концентрации АТ II в крови. Это еще раз подчеркивает сопряженность нарушений в системе транспорта ХС с уровнем АТ II в крови и указывает на то, что при более заметном снижении содержания ХС ЛНП в крови можно ожидать уменьшение степени гиперангиотензинемии. Это подтверждают и результаты работы [33].

Интересным оказался факт позитивного влияния (в виде снижения) аторвастатина на повышенную концентрацию серотонина в крови у больных, пере-

несших ИМИ. Таковой эффект проявился на фоне применения 40 мг аторвастатина. Известно, что нейромедиатор серотонин участвует в регуляции сосудистого тонуса, оказывая вазоконстрикторные эффекты посредством активации рецепторов, расположенных на мембране ГМК [34]. В большей степени чувствительны к вазоконстрикторным эффектам серотонина церебральные и коронарные сосуды, поэтому дисфункция системы серотонина может сопровождаться нарушением регуляции сосудистого тонуса. Кроме того, серотонин вызывает АТр и полимеризацию молекул фибрина, способствует повышению напряжения кислорода в крови и его потребления тканями. Снижение концентрации серотонина на фоне 12-недельной терапии аторвастатином может вносить свой вклад как в снижение АТр, так и в повышение функциональной активности эндотелия, прежде всего за счет нивелирования вазоконстрикции, что очень важно для больных, перенесших ИМИ.

Выявленные позитивные вазопротективные воздействия аторвастатина могут служить определенным фундаментом для некоторого снижения уровня АД, которое наблюдалось в проведенном исследовании. Ряд экспериментальных и клинических работ показали существование причинной связи между снижением секреции NO и возникновением АГ [35]. Известно, и о роли АТ II и ЭТ-1 в развитии АГ и поддержании повышенных уровней АД. Достоверные изменения в показателях СМАД на 10 мг и 40 мг аторвастатина произошли в ночное время и проявлялись в умеренном снижении ИВ и нормализации ВАД. Известно, что недостаточное или чрезмерное ночное снижение АД – фактор риска (ФР) развития ИМИ [36]. С высоким риском ССО связывают и повышенную ВАД.

Вероятность развития ИМИ у больных особенно высокая в утренние часы (с 4 до 10 утра). У больных, перенесших ИМИ, исходная СУП АД (как САД, так и ДАД) превышала принятую за норму 10 мм рт.ст./час и была четко связана с концентрацией ЭТ-1 в крови. Прием аторвастатина (общая гр. больных) приостановил рост СУП САД и СУП ДАД именно у больных с исходно низкой концентрацией ЭТ-1 < 0,33 фмоль/мл. Возможно, для получения подобного эффекта у боль-

ных с исходно высокой концентрацией ЭТ-1 в крови аторвастатин следует принимать более длительно и в максимальной дозе.

Аторвастатин, назначаемый в начальной и средней дозах, переносился больными хорошо. Выявленный в исследовании факт снижения уровня МК на терапии аторвастатином на 5,9% с нарастанием эффекта снижения до 16,2% при гиперурикемии, был обнаружен и другими исследователями [37, 38]. В работе японских авторов, оценивающих воздействие различных статинов в эквивалентных дозах на уровень МК в плазме крови, наибольший гипоурикемический эффект – снижение МК на 6,5%, был зафиксирован при лечении аторвастатином.

Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования позволили получить дополнительные данные о плейотропных возможностях аторвастатина, применяемого в разных дозах у больных, перенесших ИМИ и имеющих сочетанную патологию (ГЛП и АГ). В работе были выявлены новые факты благоприятного влияния аторвастатина на ряд показателей, вовлеченных в развитие атеротромботических осложнений и поддержание повышенных уровней АД. Показано, что терапия аторвастатином (Липтонормом) ведет к достоверному снижению в крови концентраций активных вазоконстрикторов ЭТ-1, АТ II, серотонина, и к повышению биодоступности NO, увеличивая содержание конечных метаболитов NO, на фоне умеренного антигипертензивного эффекта и нормализации ВАД (особенно ночью).

Определено, что некоторые выявленные плейотропные эффекты могут проявляться уже при приеме начальной (10 мг) дозы аторвастатина и на ранних сроках его приема. Выраженность благоприятных нелипидных эффектов аторвастатина, обуславливающих его нейропротективный механизм, усиливается при увеличении дозы препарата. Это дает основание к назначению аторвастатина в большей терапевтической дозе, особенно больным, перенесшим ИМИ, и к более широкому применению аторвастатина в реальной клинической практике.

Литература

1. Suslina ZA, Tanashyan MM, Ionova VG. Isemic stroke: blood, arterial wall, antithrombotic therapy. M.: Medical book 2005. Russian (Суслина З. А. Танашян М. М., Ионова В. Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, анти тромботическая терапия. М.: Медицинская книга 2005).
2. Touz E, Varenne O, Chatellier G, et al. Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Stroke 2005; 36: 2748–55.
3. Kamchatov PR, Chugunov AV, Volovets SA, Kuzin VM. Secondary prevention of ischemic stroke. Essential question of cardiovascular disease 2010; 4: 45–9. Russian (Камчатнов П. Р., Чуగుнов А. В., Воловец С. А., Кузин В. М. Вторичная профилактика ишемического инсульта. Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов 2010; 4: 45–9).
4. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011; 42: 227–76.
5. Amarenco P. Lipid lowering and recurrent stroke: another stroke paradox? Eur Heart J 2005; 26: 1818–9.
6. Amarenco P, Labreuche J, Lavall e P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. Stroke 2004; 35: 2902–9.
7. Rincon F, Sacco RL. Secondary stroke prevention. Journal of Cardiovascular Nursing 2008; 23 (1): 34–41.
8. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average

- or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 2003; 363: 1149-58.
9. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364 (9435): 685-96.
 10. Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) substudy. *Circulation* 2002; 106 (13): 1690-5.
 11. Waters DD, La Rosa JC, Barter P, et al. Effect of high-dose atorvastatin on cerebrovascular events in patients with stable coronary disease in the TNT (treating to New Targets) study. *JACC* 2006; 48 (9): 1793-9.
 12. Amarenco P, Bogousslavsky S, Callahan A, et al. High-dose Atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *New Engl J Med* 2006; 355: 549-59.
 13. American Heart Association. AHA dietary guidelines: revision 2000. *Circulation* 2000; 102: 2284-99.
 14. Clauss A. Rapid physiological coagulation method in determination of fibrinogen. *Acta Haematol* 1957; 4: 237-46.
 15. Jones P, Kafonek S, Laurora I, et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The Curves study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582-7.
 16. Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH, et al. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 678-82.
 17. Oganov RG, Aronov DM, Bubnova MG. The statin use is a paradigm of prevention and treatment of cardiovascular disease (accent on atorvastatin). *Cardiovascular therapy and prevention* 2006; 6: 95-107. Russian (Оганов Р. Г., Аронов Д. М., Бубнова М. Г. Применение статинов – парадигма профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний (фокус на аторвастатин). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 6: 95-107).
 18. Metelskaya BA. Mechanism of atorvastatin action: point of view of biologist (part I). *Atmosfera* 2006; 3: 2-8. Russian (Метельская В. А. Особенности и механизмы действия аторвастатина: взгляд биолога (часть I). Атмосфера 2006; 3: 2-8).
 19. Kochetov AG, Karnova OV, Arkqinkin AA, et al. Prognostic value of fibrinogen concentration in ischemic stroke patients free of thrombolytic therapy. *J of Neurology and Psychiatry* 2010; 12: 46-51. Russian (Кочетков А. Г., Карпова О. В., Архипкин А. А. и др. Прогностическое значение концентрации фибриногена у больных с ишемическим инсультом без проведения тромболитической терапии. Ж неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2010; 12: 46-51).
 20. Laufs U, Gertz K, Huang P, et al. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000; 31: 2442-9.
 21. Alfon J, Palazon PC, Royo T, Badimon L. Effects of statins in thrombosis and aortic lesion development in a dyslipemic rabbit model. *Thromb Haemost* 1999; 81: 822-7.
 22. Tannous M, Cheung R, Vignini A, et al. Atorvastatin increase eNOS levels in human platelets of hyperlipidemic subjects. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1390-4.
 23. Bashkova VG, Raevskaya KS. Nitric oxide in brain injury due to neurotoxic glutamate action. *Biochemistry* 1998; 63 (7): 1020-8. Russian (Башкатова В. Г., Раевский К. С. Оксид азота в механизмах поврежде-
 - ния мозга, обусловленных нейротоксическим действием глутамата. Биохимия 1998; 63 (7): 1020-8).
 24. Feron O, Dessy C, Desager JP, et al. Hydroxy-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase action through a decrease in caveolin abundance. *Circulation* 2001; 103: 113-8.
 25. Laufs U, Fata VL, Liao JK. Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated down-regulation of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1997; 272: 31725-9.
 26. Dedov II, Alexandrov AA. Statin and microvessels ischemia of brain. *Consilium Medicum* 2004; 6 (9): 620-4. Russian (Дедов И. И., Александров А. А. Статины и "микрососудистая ишемия" миокарда. Consilium Medicum 2004; 6 (9): 620-4).
 27. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998; 101: 2711-9.
 28. Gomazkov OA. Endothelin in cardiology: molecular, physiological and pathological aspects. *Cardiology* 2001; 2: 50-8. Russian (Гомазков О. А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты. Кардиология 2001; 2: 50-8).
 29. Touzani G, Galbraith S, Siegl P, McCulloch J. Endothelin-B receptors in cerebral resistance arterioles and their functional significance after focal cerebral ischemia in cats. *J Cerebr Blood Flow Metab* 1997; 17: 1157-65.
 30. Nickenig G, Baumer AT, Temur Y, et al. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 1999; 100: 2131-4.
 31. Wassmann S, Nickenig G, Bhm M. HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin downregulates AT1 receptor gene expression and cell proliferation in vascular smooth muscle cells. *Kidney Blood Press Res* 1999; 21: 392-3.
 32. Daugherty A, Rateri DL, Lu H, et al. Hypercholesterolemia stimulates angiotensin peptide synthesis and contributes to atherosclerosis through the AT_{1A} receptor. *Circulation* 2004; 110: 3849-57.
 33. Nicole AJ, van der Linde, Sijbrands EJJ, et al. Effect of low-density lipoprotein cholesterol on angiotensin II sensitivity: a randomized trial with fluvastatin. *Hypertension* 2006; 47: 1125-30.
 34. Goreltceva SU, Soboleva GN, Pushovskaya TG, et al. Possible role of metabolic disturbances of serotonin in the development of cardiac syndrome X. *Practicing physician* 2002; 4: 30-2. Russian (Горельцева С. Ю., Соболева Г. Н., Пухальская Т. Г. и др. Возможная роль нарушений метаболизма серотонина в развитии кардиального синдрома X. Практикующий врач 2002; 4: 30-2).
 35. Gardiner SM, Compton AM, Bennett T, et al. Control of regional blood flow by endothelium-derived nitric oxide. *Hypertension* 1990; 15: 486-92.
 36. Mashin VV, Belova LA, Grushic DV, Albert MA. Characteristics of circadian profile of blood pressure in different subtypes of ischemic stroke. *Cardiovascular therapy and prevention* 2005; 4 (6). Part II: 27-31. Russian (Машин В. В., Белова Л. А., Гришук Д. В., Альберт М. А. Характеристика суточного профиля артериального давления при различных подтипах ишемического инсульта. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4 (6). ч.II: 27-31).
 37. Nedogoda SV, Chumak EV, Ledyeva AA, et al. Possible correction of hyperuricemia with metabolic syndrome atorvastatin is appropriate. *Cardiosomatica* 2012; 3: 93-7. Russian (Недогода С. В., Чумачок Е. В., Ледяева А. А. и др. Возможности коррекции гиперурикемии аторвастатином при метаболическом синдроме. Кардиосоматика 2012; 3: 93-7).
 38. Ogata N, Fujimori S, Oka Y, et al. Effects of three strong statins (atorvastatin, pitavastatin, and rosuvastatin) on serum uric acid levels in dyslipidemic patients. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2010; 29 (4-6): 321-4.