

# Преимущества включения в терапию больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией статинов: дополнительные возможности органопротекции

М.Е. Стаценко, М.М. Землянская

Волгоградский Государственный медицинский университет

**М**етаболический синдром (МС) – это комплекс патогенетически взаимосвязанных метаболических и сердечно-сосудистых нарушений, включающий артериальную гипертензию (АГ), инсулинорезистентность (ИР), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), абдоминальное ожирение (АО) и атерогенную дислипидемию [1]. Все компоненты МС являются факторами риска хронической болезни почек (ХБП), которая, в свою очередь, относится к факторам высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Пациентам с МС необходима медикаментозная коррекция компонентов синдрома. Только достижение целевого уровня основных компонентов МС может привести к эффективному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений [3].

Известно, что течение АГ при МС отличается «рефрактерностью» к антигипертензивной терапии и более ранним поражением органов-мишеней. Назначение только одного антигипертензивного препарата таким больным редко позволяет достичь желаемого результата, поэтому сразу после установления повышенного АД можно назначать комбинированную терапию [4].

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты кальция метаболически нейтральны и часто применяются у больных с МС. ИАПФ и дигидропиридиновые антагонисты кальция снижают артериальное давление (АД), действуя как вазодилататоры и натрийуретически. Механизмы гипотензивного эффекта этих препаратов кардинально различаются, что определяет потенцирование их действия при совместном применении [5, 6]. Сочетанное применение ИАПФ и антагонистов кальция позволяет «нейтрализовать» контррегуляторные механизмы, снижающие эффективность каждого из них. Например, ИАПФ подавляют активность ренин-ангиотензиновой и симпатoadrenalовой систем, активация которых снижает эффективность кальциевых антагонистов, а отрицательный баланс натрия, вызываемый последними, усиливает гипотензивный эффект ИАПФ. Кроме того, комбинация ИАПФ с антагонистами кальция уменьшает выраженность таких побочных эффектов

антигипертензивной терапии, как сухой кашель и отеки лодыжек [6].

Известно, что гиперлипидемия ухудшает прогноз любого почечного заболевания, а гиполипидемическая терапия способствует сохранению функции почек [7]. Однако связь между дислипидемией и функциональным состоянием почек у лиц без первичной органной патологии почек привлекла внимание исследователей лишь в последнее время. Эпидемиологическими исследованиями установлено, что гиперхолестеринемия [8], гипертриглицеридемия [9] и низкие значения холестерина липопротеинов высокой плотности [8] являются независимыми предикторами снижения функции почек в общей популяции условно здорового населения.

Дислипидемия, являющаяся одним из компонентов МС, приводит к повреждению эндотелия капилляров клубочков и отложению липидов в мезангиальных клетках, которые связывают и окисляют липопротеины низкой плотности, что стимулирует пролиферацию мезангия и развитие гломерулосклероза. Фильтрующиеся в клубочках липопротеины осаждаются в канальцах, индуцируют тубулоинтерстициальные процессы, склероз интерстиция и развитие хронической почечной недостаточности [10].

Эффективность статинов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений доказана [11, 12]. Большой интерес вызывают новые терапевтические свойства статинов, не связанные с их гиполипидемическим действием. Речь идет о так называемых плеотропных эффектах, не зависящих от основного механизма действия препаратов [13, 14]. Исследования, посвященные применению статинов у больных с МС и АГ, крайне малочисленны, показано, в частности, гиполипидемическое, антигипертензивное и противовоспалительное действие симвастатина [15]. Работ, посвященных изучению органопротекторных свойств Кардиостатина® (ловастатин, ЗАО «МАКИЗ-Фарма», Россия) у больных МС и АГ, нам не встретилось.

Цель настоящего исследования заключалась в изучении возможностей органопротекции при включении Кардиостатина® в терапию больных с МС и АГ.

## Материалы и методы исследования

В открытое проспективное сравнительное исследование включено 43 пациента в возрасте от 45 до 65 лет с МС (критерии International Diabetes Federation, 2005 г.) и АГ I и II степени тяжести по классификации ВНОК 2004 г. (табл. 1). Группу I составили 22 пациента (6 мужчин и 16 женщин; средний возраст  $58,1 \pm 1,3$  года, средняя длительность АГ  $13,7 \pm 2,4$  г.). Во II группу вошел 21 больной (8 мужчин и 13 женщин; средний возраст  $54,6 \pm 1,5$  года, средняя длительность АГ  $12,8 \pm 2,3$  года). Всем больным в течение 16 нед проводили терапию ИАПФ Инхибейсом (цилазаприл, Ф.Хоффманн – Ля Рош Лтд., Швейцария) в дозе 2,5–10 мг 1 раз в день утром и антагонистом кальция Амлоптом (амлодипин, ЗАО «МАКИЗ-Фарма», Россия) в дозе 5–10 мг однократно в сутки. Пациентам II группы в дополнение к антигипертензивной терапии назначали ловастатин (Кардиостатин®, ЗАО «МАКИЗ-Фарма», Россия) в дозе 20–40 мг за ужином. Всем больным были даны рекомендации по немедикаментозным мерам профилактики атеросклероза [16].

Из исследования исключались пациенты с симптоматической АГ, сердечной недостаточностью II–IV функциональных классов по классификации NYHA, стенокардией напряжения выше II функционального класса, острой коронарной и цереброваскулярной патологией давностью менее 6 мес, гемодинамически значимыми нарушениями сердечного ритма, патологией клапанного аппарата, сахарным диабетом, первичными заболеваниями почек и непереносимостью цилазаприла, амлодипина и ловастатина в анамнезе.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика обследованных больных		
Показатель	Группа I (Амлоптом+ Инхибейс)	Группа II (Амлоптом+ Инхибейс+ Кардиостатин®)
Кол-во пациентов	22	21
Мужчины, абс. число (%)	6 (27,3)	8 (38,1)
Женщины, абс. число (%)	16 (72,7)	13 (61,9)
Возраст, лет	$58,1 \pm 1,3$	$54,6 \pm 1,5$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$32,7 \pm 0,9$	$33,4 \pm 0,8$
Избыточная масса тела, абс. число (%)	6 (27,3)	4 (19,1)
Ожирение I ст., абс. число (%)	7 (31,8)	12 (57,1)
Ожирение II ст., абс. число (%)	7 (31,8)	2 (9,5)
Ожирение III ст., абс. число (%)	2 (9,1)	3 (14,3)
Длительность АГ, лет	$13,7 \pm 2,4$	$12,8 \pm 2,3$
SCORE, %	$6,04 \pm 0,9$	$5,5 \pm 1,1$
SCORE > 5, абс. число (%)	13 (59,1)	10 (47,6)
САД офисное, мм рт. ст.	$167,5 \pm 2,4$	$165,1 \pm 2,7$
ДАД офисное, мм рт. ст.	$102,3 \pm 1,9$	$101,4 \pm 1,7$

За 5–7 дней до начала исследования антигипертензивную терапию отменяли; при необходимости больные принимали короткодействующий нифедипин. Исходно и через 16 нед лечения проводили: биохимический анализ крови [креатинин, калий, натрий, мочевая кислота, тест толерантности к глюкозе, общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), индекс атерогенности (ИА), триглицериды]. Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществляли аппаратом АВРМ-04 (Венгрия). Морфофункциональное состояние миокарда левого желудочка (ЛЖ) исследовали с помощью эхокардиографии по общепринятой методике на аппарате «VOLUSON 530-D» (США). Функциональное состояние почек оценивали, определяя экскрецию альбумина с мочой (МАУ), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), функциональный почечный резерв (ФПР), канальцевую реабсорбцию (КР) воды, экскрецию натрия с мочой (СЭNa<sup>+</sup>). Вариабельность сердечного ритма (ВСР) в стандартных условиях регистрировали в утренние часы на фоне синусового ритма с помощью прибора «Варикард-1.0» (Россия). Учитывали следующие показатели: SDNN: стандартное отклонение величин интервалов RR за весь рассматриваемый период, отражающее суммарный эффект регуляции; LF/HF – индекс вагосимпатического взаимодействия; индекс напряжения (ИН) регуляторных систем, характеризующий степень централизации управления сердечным ритмом и кровообращением (активность симпатической регуляции). Степень коронарного риска оценивали по таблице оценки 10-летнего риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Европейских регионах с высоким риском ССЗ с учетом пола, возраста, курения, систолического АД и уровня общего холестерина («SCORE» – Systemic Coronary Risk Evaluation). Риск считали высоким, если при проекции данных пациента на карту SCORE он составлял более 5%. О качестве жизни (КЖ) судили по опроснику MOS SF-36.

Обработку результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Использовали пакет статистических программ Microsoft Excel 2003, реализованных на PC IBM Pentium III. На проведение исследования получено разрешение локального независимого этического комитета.

## Результаты и их обсуждение

При анализе результатов СМАД установлена высокая гипотензивная эффективность обоих режимов терапии (табл. 2). Отмечено достоверное уменьшение среднесуточного, дневного и ночного систо-

Таблица 2

## Влияние терапии на показатели СМАД

Показатель	Группа I, Амлотоп+Инхибейс (n=22)			Группа II, Амлотоп+Инхибейс+Кардиостатин® (n=21)			
	Исходно	16 недель	Δ %	Исходно	16 недель	Δ %	
САД ср, мм рт. ст.	149,2±3,1	125,4±1,9*	-15,9	143,8±2,7	116,7±2,7*#	-18,8	
ДАД ср, мм рт. ст.	83,8±1,6	74,9±1,3*	-10,6	88,9±2,1	70,3±2,1*	-20,9	
САД дн, мм рт. ст.	152,2±3,4	129,1±1,9*	-15,2	146,7±2,7	119,5±2,8*#	-18,5	
ДАД дн, мм рт. ст.	85,9±1,9	78,7±1,4*	-8,4	91,3±2,1	73,3±2,1*#	-19,7	
САД н, мм рт. ст.	136±5,3	116,3±2,5*	-14,5	135,9±3,2	107,8±3,1*#	-20,7	
ДАД н, мм рт. ст.	74,7±2,5	65,6±1,2*	-12,2	86,4±2,1	72,6±1,8*	-15,9	
ЧСС ср, уд/мин	73,4±1,8	76,3±1,4	3,9	75,9±1,7	77,1±1,7	1,5	
ИВ САД, %	81,8±5,4	28,9±5,5*	-64,7	67,4±5,4	14,7±3,7*#	-78,2	
ИВ ДАД, %	53,9±5,4	20,2±4*	-62,5	54,1±5,7	13,6±3,1*	-74,9	
В САД сут, мм рт. ст.	16,2±1,1	16±1,2	-1,2	16,9±0,6	14,2±0,9*	-15,9	
В ДАД сут, мм рт. ст.	11,3±0,8	11,7±0,9	3,5	11,8±0,3	10,4±0,6*	-11,9	
ПАД ср, мм рт. ст.	66,1±2,7	50,4±2*	-23,8	58,7±2,1	46,1±1,5*	-21,5	
ВУП САД, мм рт. ст.	54,1±5	47,6±3,4	-12	53,2±3,9	36,7±3,1*#	-31	
ВУП ДАД, мм рт. ст.	37,8±3,9	40,5±2,6	7	38,4±2,2	28,7±2,1*#	-25,3	
СУП САД, мм рт. ст./ч	26,6±4,2	34,8±1,4	30,8	40,7±10,4	17,1±4,2*	-57,9	
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	13,2±1,7	21,9±4,4	65,9	24,6±5,5	12,7±1,9*	-48,4	
СИ	Dipper, абс. число (%)	7 (32)	11 (50)	18	10 (47,6)	16 (76,2)*	38,6
САД	Non-dipper, абс. число (%)	9 (4)	10 (45,5)	4,5	8 (38)	4 (19)	-19
	Night-peaker, абс. число (%)	4 (18)	0 (0)*	-18	3 (14,4)	0 (0)*	-14,4
	Over-dipper, абс. число (%)	2 (9)	1 (4,5)	-4,5	0 (0)	1 (4,8)	4,8
СИ	Dipper, абс. число (%)	7 (32)	14 (63,6)*	31,3	11 (52,3)	17 (81)*	28,7
ДАД	Non-dipper, абс. число (%)	6 (27,2)	3 (13,7)	-13,5	4 (19,1)	2 (9,5)	-9,6
	Night-peaker, абс. число (%)	3 (13,6)	0 (0)*	-13,6	2 (9,5)	0 (0)*	-9,5
	Over-dipper, абс. число (%)	6 (27,2)	5 (22,7)	-4,5	4 (19,1)	2 (9,5)	-9,6

Примечание. Здесь и в табл. 3–7: \* p<0,05 при сравнении с показателями до лечения;

# p<0,05 при сравнении результатов лечения между группами;

Δ % – изменение показателей по сравнению с исходным уровнем.

лического (САД) и диастолического АД (ДАД) в обеих группах, однако во II группе положительная динамика была более выражена, в отношении среднесуточного, дневного и ночного САД и дневного ДАД различия между группами оказались статистически значимыми. Полученные результаты согласуются с данными других авторов о наличии антигипертензивного эффекта у статинов [13, 14]. Частота сердечных сокращений (ЧСС) значимо не изменялась ни в одной группе. В результате лечения достоверно уменьшилась нагрузка давлением, которая является предиктором раннего развития ИБС [17], более выраженные изменения отмечены при присоединении к антигипертензивной терапии кардиостатина. Индекс времени (ИВ) САД и ДАД в I группе снизился соответственно на 64,7 и 62,5%; во II группе – на 78,2% и 74,9%, различия в отношении ИВ САД между группами достоверны.

Увеличение variability (В) АД отражает вовлечение в процесс жизненно важных органов и ускорение прогрессирования почечной недостаточности [18, 19]. Существует сильная положительная

связь variability АД с массой миокарда ЛЖ, аномальной геометрией ЛЖ, уровнем креатинина сыворотки, тяжестью ретинопатии [20]. Через 16 нед терапии в обеих группах произошло уменьшение В САД и ДАД, однако статистически значимые изменения отмечены лишь во II группе.

Повышение пульсового АД (ПАД), связанное с увеличением жесткости магистральных артерий, является независимым маркером сердечно-сосудистой смертности. Через 4 мес терапии ПАД достоверно снизилось на 23,8% и 21,5% в I и II группе соответственно.

В период с 4 до 10 ч утра происходит подъем АД от минимальных ночных значений до дневного уровня, который совпадает с циркадной активацией симпатoadреналовой системы. Именно в это время регистрируется наибольшее количество инфарктов миокарда и инсультов [17]. Через 16 нед комбинированной терапии Инхибейсом и Амлотопом произошло некоторое уменьшение величины утреннего подъема (ВУП) САД (на 12%), однако ВУП ДАД и скорость утреннего подъема (СУП) САД и ДАД имела тен-

Таблица 3

## Влияние терапии на биохимические показатели крови

Показатель	Группа I, Амлотоп+Инхибейс (n=22)			Группа II, Амлотоп+Инхибейс+Кардиостатин® (n=21)		
	Исходно	16 недель	Δ %	Исходно	16 недель	Δ %
Калий, ммоль/л	4,5±0,2	4,6±0,07	2,2	4,3±0,08	4,2±0,1	-2,3
Натрий, ммоль/л	145,2±1,3	145,1±0,9	-0,07	144,4±0,7	143±1,1	-0,9
Мочевая кислота, мкмоль/л	0,39±0,02	0,38±0,01	-2,6	0,41±0,01	0,37±0,01*	-9,8
Гиперурикемия, абс. число (%)	9 (40,9)	6 (27,3)	-13,6	6 (28,6)	3 (14,3)	-14,3
Глюкоза, ммоль/л	5,9±0,36	5,3±0,2	-10,2	5,6±0,3	5,1±0,2*	-8,9
Холестерин, ммоль/л	5,8±0,2	5,6±0,26	-3,4	5,78±0,13	5,04±0,1*#	-12,8
Триглицериды, ммоль/л	1,76±0,2	1,56±0,13	-11,4	1,78±0,09	1,43±0,1*#	-19,7
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,59±0,39	3,56±0,2	-0,8	3,58±0,09	3,1±0,1*#	-13,4
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,14±0,12	1,17±0,08	2,6	1,13±0,03	1,28±0,05*	13,3
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,79±0,09	0,67±0,06	-15,2	0,81±0,03	0,65±0,05*	-19,7
ИА	3,75±0,5	3,3±0,4	-9,5	3,77±0,2	3,08±0,2*	-18,3

Таблица 4

## Влияние терапии на морфофункциональные параметры сердца

Показатель	Группа I, Амлотоп+Инхибейс (n=22)			Группа II, Амлотоп+Инхибейс+Кардиостатин® (n=21)		
	Исходно	16 недель	Δ %	Исходно	16 недель	Δ %
Е/А	0,83±0,06	1,04±0,07*	25,3	0,9±0,05	1,06±0,04*	17,8
Е/А < 1, абс. число (%)	15 (68,2)	11 (50)	-16,7	15 (71,4)	9 (42,8)*	-28,6
DT, мсек	204,9±12,8	196,6±12,4	-4	208,3±10,1	179±9,6*	-13,9
IVRT, мсек	110,5±8,8	89,5±8,6	-19	108,1±5,9	84,5±3,7*	-21,8
ФВ, %	58,3±1,6	56,8±1,6	-2,5	60,4±1,8	62,8±1,1	3,9
ТЗСЛЖ, мм	10,6±0,2	10,2±0,3	-3,8	10,6±0,3	9,4±0,2*#	-11,3
МЖП, мм	10,3±0,3	9,8±0,3	-4,9	10,4±0,2	9,7±0,3*	-7,7
КСР, мм	33,7±1,4	33,1±1,2	-1,8	33,7±1,6	29,2±1,5*#	-13,4
КДР, мм	49,8±1,6	48±1,8	-3,6	46,4±1,7	44,9±1,3	-3,2
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	115,5±7,6	101,9±7,2	-11,8	118,1±9,1	98,1±4,1*	-16,9
ОТС, %	42,5±1,4	42,3±2,3	-0,5	45,8±1,9	43,4±1,2	-5,2
КГ, абс. число (%)	5 (22,7)	2 (9,1)	-13,6	5 (23,8)	1 (4,8)*	-19
ЭГ, абс. число (%)	7 (31,8)	2 (9,1)*	-22,7	7 (33,3)	2 (9,5)*	-23,8
КР, абс. число (%)	4 (18,2)	7 (31,8)	13,6	4 (19,1)	5 (23,8)	4,7
НГ, абс. число (%)	6 (27,3)	11 (50)	22,%	5 (23,8)	13 (61,9)*	38,1

денцию к увеличению. Во II группе все показатели, характеризующие утреннюю динамику АД, достоверно снизились, что свидетельствует о способности Кардиостатина® уменьшать риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений у больных с МС и АГ.

При анализе типов суточного профиля АД в процессе терапии Инхибейсом, Амлотопом и Кардиостатином® выявлена положительная динамика. Так, для САД отмечено достоверное увеличение количества пациентов с суточной кривой Dipper за счет уменьшения числа больных с кривой типа Non-dipper и исчезновения суточного ритма Night-peaker. В I группе через 4 мес терапии также установлено модулирующее влияние комбинации Инхибейса и Амлотопа на суточный профиль АД. Однако отмеченное для САД увеличение количества пациентов с

суточным ритмом Dipper было недостоверным. По влиянию терапии на суточный индекс (СИ) ДАД значимых различий между группами не выявлено, в обеих группах отмечено увеличение количества пациентов с нормальным ночным снижением АД ( $p < 0,05$ ) за счет уменьшения частоты встречаемости кривой Non-dipper и исчезновения суточного профиля АД с превышением ночного АД над дневным, который является прогностически наиболее неблагоприятным. Нормализация суточного профиля АД оказывает выраженный органопротекторный эффект.

Через 4 мес терапии и соблюдения рекомендаций по немедикаментозным мерам профилактики атеросклероза в обеих группах отмечены положительные метаболические эффекты (табл. 3): снижение гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, уменьшение атерогенности плазмы крови и глике-

Таблица 5

Влияние терапии на функциональное состояние почек						
Показатель	Группа I, Амлотоп+Инхибейс (n=22)			Группа II, Амлотоп+Инхибейс+Кардиостатин® (n=21)		
	Исходно	16 недель	Δ %	Исходно	16 недель	Δ %
Креатинин крови, мкмоль/л	73,8±5	67,4±3,3	-8,7	65,3±3,1	64,3±3,6	-1,5
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	76,1±5,6	96,7±7*	27,1	61,8±7,2	87,2±8,8*	41,1
Больные с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , абс. число (%)	9 (41)	3 (13,6)*	-27,4	16 (76,2)	3 (14,3)*	-61,9
Больные с истощенным ФПР, абс. число (%)	12 (54,5)	6 (27,3)*	-27,2	11 (52,4)	3 (14,3)*	-38,1
МАУ, мг/сут	224,9±30,3	122,6±19,3*	-45,5	227,6±27,9	84,1±13,2*	-63
КР воды, %	96,6±0,8	96,6±0,6	0	95,2±1,2	98,3±0,2*#	3,3
СЭNa <sup>+</sup> , ммоль/сут	242,9±27,7	300,6±34,2	23,6	276,2±42,5	386,5±25,7*#	39,9

Таблица 6

Влияние терапии на показатели ВСР						
Показатель	Группа I, Амлотоп+Инхибейс (n=22)			Группа II, Амлотоп+Инхибейс+Кардиостатин® (n=21)		
	Исходно	16 недель	Δ %	Исходно	16 недель	Δ %
SDNN	36,1±3,2	39,3±6,7	8,7	35,1±2,3	42,7±2,9*	21,7
LF/HF	2,7±0,7	2,5±0,8	-7,4	2,4±0,4	1,9±0,3	-20,8
ИИ	59,7±5,5	37,8±9,7	-36,6	66,9±16,7	28,3±4,2*	-57,7

мии натошак. Однако статистически значимыми изменения произошли лишь у пациентов, принимавших Кардиостатин®; по уровню холестерина крови и ХС ЛПНП различия между группами достигли достоверности. Терапию Инхибейсом и Амлотопом, использовавшуюся у больных I группы, можно трактовать как метаболически нейтральную. У пациентов с МС и АГ 16-недельная терапия Инхибейсом, Амлотопом и Кардиостатином® привела к снижению уровня мочевой кислоты (-9,8%, p<0,05). Концентрация калия в крови достоверно не изменялась ни в одной группе.

Коронарный риск по шкале SCORE достоверно снизился на 57,8 и 72,4% в I и II группе соответственно; различия между группами статистически значимы.

Фракция выброса (ФВ), характеризующая систолическую функцию сердца, через 16 нед терапии достоверно не изменилась ни в одной группе (табл. 4). Лечение Инхибейсом и Амлотопом оказало благоприятное влияние на морфофункциональные параметры сердца. Известно, что гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) является важным и не зависящим от уровня АД фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [21]. Через 16 нед терапии в обеих группах отмечено уменьшение толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), межжелудочковой перегородки (МЖП), конечного систолического (КСР), и конечного диастолического размера ЛЖ (КДР), относительной толщины стенок (ОТС) и индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Однако лишь при включении в терапию кардиостатина отмечены зна-

чимые изменения морфофункциональных параметров миокарда, по величине КСР и ТЗСЛЖ через 16 нед лечения различия между группами приобрели статистическую значимость.

Исходно более половины пациентов каждой группы имели концентрическую (КГ) и эксцентрическую (ЭГ) гипертрофию ЛЖ, которые, как известно, ассоциированы с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. К 4-му мес терапии количество больных с нормальной геометрией ЛЖ (НГ) возросло в I группе до 50% (p>0,05), и до 61,9% во II группе (p<0,05), с концентрическим ремоделированием ЛЖ (КР) – до 31,8% и 23,8% в I и II группе соответственно. Частота встречаемости ЭГ достоверно уменьшилась в обеих группах; во II группе значимо изменилось и число пациентов с КГ.

Патологическая гипертрофия характеризуется ростом не только кардиомиоцитов, но и соединительнотканых элементов, в результате чего повышается жесткость миокарда ЛЖ и нарушается его диастолическая функция. Диагностированная по соотношению максимальной скорости раннего пика Е и систолы предсердия А (Е/А) диастолическая дисфункция ЛЖ достоверно снизилась в обеих группах, однако количество пациентов с Е/А<1 значимо уменьшилось лишь во II группе. В I группе отмечена тенденция к снижению времени изоволюметрического расслабления (IVRT) и времени замедления трансмитрального кровотока (DT), тогда как во II группе динамика этих показателей была статистически значимой. Более выраженные изменения геометрии ЛЖ и его диастолической функ-

Таблица 7

Влияние терапии на качество жизни по данным опросника MOS SF-36

Показатель	Группа I, Амлотоп+Инхибейс (n=22)			Группа II, Амлотоп+Инхибейс+Кардиостатин® (n=21)		
	Исходно	16 недель	Δ %	Исходно	16 недель	Δ %
Физическое здоровье	19,7±1,2	23,2±1*	17,8	19,1±1,1	25,7±0,9*	34,5
Ролевое физическое функционирование	5,6±0,3	5,6±0,6	0	5,2±0,3	7±0,3*#	34,6
Боль	5,5±0,4	8,4±0,5*	52,7	6,8±0,4	8,9±0,6*	30,9
Общее здоровье	11,7±0,8	13,6±0,6*	16,2	13,4±0,9	15,5±0,8	15,7
Жизнелюбие	11,7±0,8	15,2±0,7*	29,9	13,8±0,9	17,3±0,7*#	25,4
Социальное функционирование	6,4±0,4	8,3±0,3*	29,7	7,7±0,4	8,5±0,3	10,4
Ролевое эмоциональное функционирование	4,4±0,3	4,9±0,3	11,3	4,4±0,2	5,4±0,2*	22,7
Психическое здоровье	17,7±1,2	21,6±1*	22	19,4±1,2	24±0,7*	23,7
Изменение состояния здоровья	3,9±0,1	2,3±0,3	41	3,2±0,3	2,2±0,5	-31,2
Общий показатель здоровья	44,5±3,4	59,2±2,9*	33	50,1±3,2	68,9±2,7*#	37,5

ции во II группе позволяют говорить о наличии у кардиостатина кардиопротекторных свойств.

Через 16 нед терапии установлено улучшение функционального состояния почек у больных МС и АГ (табл. 5). В обеих группах количество больных со сниженной СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) достоверно уменьшилось; значимо увеличилась СКФ за счет роста клиренса креатинина у больных с исходно сниженной СКФ, во II группе изменения были более выраженными. Количество больных с истощенным ФПР значимо снизилось до 27,3% в I группе и до 14,3% во II группе. ФПР отражает степень, в которой почка увеличивает СКФ в ответ на стимуляцию. Уменьшение или отсутствие прироста СКФ наблюдается у больных с нарушенной функцией почек и отражает состояние гиперfiltrации в функционирующих нефронах. Более выраженная положительная динамика во II группе свидетельствует о благоприятном влиянии Кардиостатина® на внутриклубочковую гемодинамику, приводящем к снижению интрагломерулярного давления.

В настоящее время МАУ рассматривают как наиболее ранний и достоверный маркер сердечно-сосудистого неблагополучия и проградентного процесса нарушения структуры и последующей гибели нефронов, приводящего к формированию хронической почечной недостаточности [22]. Недавно установлена прогностическая ценность МАУ в отношении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (преимущественно атеросклеротического генеза) в общей популяции [23]. Поэтому выявление и своевременное устранение МАУ должны стать неотъемлемой частью комплексного лечения больных МС с АГ. Через 16 нед терапии отмечено достоверное снижение средних значений МАУ в обеих группах, более выраженное при терапии Кардиостатином® (-45,5 и -63% в I и II группе соответственно).

Обнаружено положительное влияние кардиостатина на функциональное состояние канальцев, о чем свидетельствует статистически достоверное увеличение КР и СЭNa<sup>+</sup> у больных II группы, в отличие от пациентов I группы. Улучшение функции канальцевого аппарата почек имеет большое значение у пациентов с МС, у которых на фоне ИР происходит задержка натрия и воды. Нефропротекторный эффект Кардиостатина®, возможно, является причиной дополнительного антигипертензивного действия препарата.

Почки являются не только объектом воздействия симпатической нервной системы (СНС), но и сенсорным органом, который способен с помощью афферентной импульсации изменять функциональное состояние центральных структур СНС [24]. Улучшение функционального состояния почек при применении кардиостатина сопровождалось снижением активности СНС (табл. 6). Изучение вариабельности ритма сердца является неинвазивным методом оценки нарушений баланса нейрогормональных систем [25]. Через 16 нед терапии во II группе отмечено улучшение автономной регуляции сердечной деятельности за счет уменьшения симпатической и повышения парасимпатической активности: зарегистрировано достоверное увеличение SDNN на 21,7% и значимое снижение ИН на 57,7%, что прогнозирует снижение риска сердечно-сосудистых осложнений [25]. Терапия Амлотопом и Инхибейсом в I группе не привела к достоверным изменениям показателей ВСР.

Через 16 нед терапии в обеих группах отмечено значимое улучшение КЖ больных на 33% и 37,5% в I и II группах соответственно; различия между группами статистически достоверны (табл. 7). Более выраженные изменения во II группе по сравнению с I группой отмечены по шкале ролевого физического функционирования, т. е. оценки респондентом степе-

ни ограничения своей повседневной деятельности, обусловленной проблемами со здоровьем, и по шкале жизнелюбия, т. е. оценки жизненного тонуса ( $p < 0,05$ ). Более выраженная динамика отмечена при включении кардиостатина в терапию больных.

## Заключение

Таким образом, включение Кардиостатина® в терапию больных с МС и АГ оказало положительное влияние на суточный профиль АД: отмечено уменьшение нагрузки давлением, вариабельности АД, нор-

мализация утренней динамики и суточного ритма АД. На фоне применения Кардиостатина® у больных МС и АГ происходит снижение коронарного риска и улучшение качества жизни. Достоверно уменьшается уровень МАУ и значительно улучшается функция клубочков и канальцев почек, нормализуется геометрия ЛЖ и снижается выраженность его гипертрофии, уменьшается частота встречаемости диастолической дисфункции ЛЖ. Использование Кардиостатина® в комплексном лечении больных с МС и АГ оказывает позитивное влияние на вариабельность сердечного ритма, а также липидный и пуриновый обмен.

## Литература

- Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). J. A. M. A. 2001; 285: 2486-2497.
- Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: A new paradigm. Am J Kidney Dis 2000; 35 [Suppl 1]: S117-S131.
- Резолюция III Всероссийской научно-практической конференции "Актуальные вопросы диагностики и лечения метаболического синдрома", Москва, 21-22 ноября 2006 г.
- Мычка В.Б., Мамырбаева К.М., Масенко В.П. и др. Возможности фиксированной формы комбинации периндоприла с индапамидом в первичной профилактике цереброваскулярных осложнений у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 5(1): 31-36.
- Остроумова О.Д., Головина О.В., Ролик Н.Л. и др. Возможности комбинированной антигипертензивной терапии ингибиторами АПФ и дигидроперидиновыми антагонистами кальция. Фарматека (ежегодный сборник избранных научно-медицинских статей). – М.: Издательство «Бионика», 2006: 52-58.
- Чазова И.Е., Бойцов С.А., Остроумова О.Д. Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией. Методическое письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2004. 47 с.
- Fried ZF, Orchard TJ, Kasiske BZ. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. Kidney Int 2001; 59: 260-269.
- Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. J Am Coll Nephrol 2003; 14: 2084-2091.
- Muntner P, Coresh J, Smith JC et al. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. Kidney Int 2000; 58: 293-301.
- Титов В.Н. Атеросклероз как патология жирных кислот. Биологические основы теории атерогенеза. Фонд «Клиника XXI века», М., 2002; 495 с.
- Аронов Д.М. Плеотропные эффекты статинов. Русский медицинский журнал 2001; 13-14(9): 1-6.
- Sever P.S., Dablot B., Poulter N.P. et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT LLA) revisited: interaction of antihypertensive and lipide lowering therapy. Circulation 2005; 112 (17 Suppl.): II-134. Abstract 730.
- Bandinelli S., Pucci L., Bertolotto A. et al. Hypotensive effects of HMG-CoA reductase inhibitors: atorvastatin. J Hypertens 2000; 18(2): 22-3.
- Borghì C., Prandin M.G., Costa F.V. et al. Effect of statin vs. diet in patients with HTN. Use of statin and blood pressure control in treated hypertensive patients with hypercholesterolemia. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35: 549-55.
- Инарокова А.М., Уметов М.А., Хадзегова С.А. и др. Использование симвастатина у больных артериальной гипертензией с компонентами метаболического синдрома. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2004; 3 (6), ч.II: 21-4.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, разработаны группой экспертов секции атеросклероза ВНОК. Москва, 2005; 20 с.
- Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Калинин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М., 1997; 32 с.
- Нефрология. Руководство для врачей. Под ред. И.Е.Тареевой. - М: Медицина; 2000: 448-453.
- Шулутко Б.И., Макаренко С.Б., Шумилкин В.Р. Гломерулонефриты. - СПб: Ренкор; 2001.
- Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А. Гемодинамические и клинические эффекты фармакологической модуляции синтеза оксида азота в сосудистом эндотелии у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал, 2004, 5: 39-46.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум. Сердечная недостаточность 2002; 3 (1): 7-11.
- Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. Терапевтический архив 2004; 6: 39-46.
- Арутюнов Г.П., Чернявская Т.К. Микроальбуминурия как ранний показатель почечной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией и ее значение для врача общей практики. Актуальные вопросы артериальной гипертензии 2003; 8: 2-3.
- Ciriello J, de Oliveira CV. Renal afferents and hypertension. Curr Hypertens Rep 2002; 4 (2): 136-142.
- Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Методические рекомендации по анализу вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. Москва, 2001; 48 с.