

УДК 616.12-008.331.1-085:616.126-31

КОВАЛЬ С.М., РЕЗНІК Л.А., ЮШКО К.О.

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

ВПЛИВ СУЧАСНОЇ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТА АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ НА РЕМОДЕЛЮВАННЯ СОННИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Резюме. В огляді наведені результати аналізу літературних джерел щодо можливостей терапевтичної корекції ремоделювання сонних артерій у хворих на артеріальну гіпертензію. Викладені дані як клінічних, так і проспективних багатоцентрових рандомізованих досліджень про вплив гіполіпідемічної та антигіпертензивної терапії на товщину комплексу інтима-медіа та розвиток атеросклерозу каротидних судин. Показано, що найбільші антиремоделюючі властивості мають статини останнього покоління, антагоністи кальцію пролонгованої дії, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту та блокатори рецепторів ангіотензину II типу.

Ключові слова: статини, антигіпертензивна терапія, комплекс інтима-медіа, атеросклероз сонних артерій.

Ремоделювання судинної стінки є компенсаторно-пристосувальною реакцією у відповідь на тривале підвищення артеріального тиску (АТ). При розвитку та прогресуванні артеріальної гіпертензії (АГ) структурно-функціональні зміни відбуваються в усіх типах судин — від мікроциркуляторного русла до великих судин, зокрема аорти. На сучасному етапі дослідження проблеми розвитку та прогресування АГ найбільша увага приділяється вивченню особливостей ремоделювання саме магістральних судин, зокрема сонних артерій.

У клінічній та науковій практиці найчастіше використовуються неінвазивні засоби оцінки стану судинного ремоделювання, до яких належить, перш за все, ультразвукове дослідження (УЗД) загальних сонних артерій (ЗСА). Таке дослідження дає можливість виявлення в ЗСА ознак як гіпертрофії судинної стінки, коли визначається товщина комплексу інтима-медіа (ТІМ), так і атеросклеротичного ураження судин (визначається наявність і величина атеросклеротичних бляшок).

Безсимптомне та гемодинамічно незначуще збільшення ТІМ ЗСА асоціюється зі зростанням ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ [1]. За результатами дослідження ELSA встановлено, що наявність і судинної гіпертрофії (значення ТІМ ЗСА), і атеросклеротичного ураження сонних артерій (значення ТІМ у біфуркації), негативно впливає на прогноз у хворих на АГ незалежно від рівня АТ [2]. При аналізі результатів 8 досліджень (загальна кількість пацієнтів — 37 197 осіб)

W. Matthias та співавт. (2007) показали, що різниця в ТІМ у 0,1 мм супроводжується збільшенням ризику розвитку інфаркту міокарда з 10 до 15 %, ризику розвитку інсульту — з 13 до 18 % [3].

Збільшення ТІМ спостерігається не лише при АГ та атеросклерозі, але й при цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу. Так, до метааналізу G. Brohall та співавт. (2005) увійшли результати 23 досліджень із загальною кількістю хворих 24 111 (з них 4019 пацієнтів мали ЦД 2-го типу, 1110 — порушення толерантності до глюкози). У 20 із 21 дослідження у хворих на ЦД 2-го типу ТІМ ЗСА була більшою, ніж у осіб без порушень вуглеводного обміну (розрахункова середня різниця в ТІМ становила 0,13 мм). У 3 із 9 досліджень пацієнти з порушеною толерантністю до глюкози мали значно більшу ТІМ сонної артерії порівняно з особами без порушень вуглеводного обміну (розрахункова середня різниця в ТІМ становила 0,04 мм). При цьому відносний ризик розвитку інфаркту міокарда та інсульту в групі хворих на ЦД 2-го типу збільшувався майже на 40 % [4]. За даними C.S. Seon та співавт. (2011), у хворих із уперше встановленим ЦД 2-го типу без ознак серцево-судинних захворювань показник ТІМ сонних артерій корелював із розрахунковим 10-річним ризиком розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) за Фремінгемською шкалою ($p < 0,001$) та інсульту ($p < 0,001$) [5].

© Коваль С.М., Резнік Л.А., Юшко К.О., 2013

© «Артеріальна гіпертензія», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

Сьогодні доведено, що ефективна патогенетична терапія може не тільки гальмувати подальше збільшення ТІМ, але й викликати зменшення цього показника. Результати більшості з проведених УЗД свідчать про можливість досягнення регресу судинного ремоделювання під впливом гіполіпідемічної терапії. Більше того, за даними метааналізу М.А. Espeland та співавт. (2005) (7 клінічних досліджень), динаміку ТІМ ЗСА можна розглядати як сурогатну кінцеву точку ризику розвитку серцево-судинних подій у клінічних випробуваннях статинів [6], а ознаки прогресування каротидного атеросклерозу в умовах адекватної гіполіпідемічної терапії відповідають подвоєнню кардіоваскулярного ризику [7].

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні ACAPS було показано, що призначення ловастатину у добовій дозі 20–40 мг як чоловікам, так і жінкам із безсимптомним атеросклерозом сонних артерій (встановленим за даними УЗД) та помірно збільшеним рівнем холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) протягом 12 місяців лікування призводило до вірогідного зменшення ТІМ ЗСА, що супроводжувалось зменшенням частоти основних кардіоваскулярних подій та смертності [8].

Численна доказова база з позитивного впливу на ремоделювання каротидних артерій належить правастатину. У дослідженні KAPS 447 чоловіків віком від 44 до 65 років протягом 3 років отримували або правастатин у добовій дозі 40 мг, або плацебо. Прогресування ураження ТІМ у групі правастатину було на 45 % меншим (0,017 мм/рік), ніж у групі плацебо (0,031 мм/рік) ($p = 0,005$) [9]. У чоловіків і жінок із безсимптомною гіперхолестеринемією правастатин зупиняв прогресування каротидного атеросклерозу за даними показника ТІМ сонних артерій (дослідження CAIUS) [10]. За результатами дослідження PLAC II, прийом правастатину сприяв зменшенню ТІМ у чоловіків та жінок із атеросклерозом ЗСА на 35 % [11], а за результатами 2-річного подвійного сліпого плацебо-контрольованого проспективного дослідження REGRESS — ефективно зменшував показник ТІМ сонних артерій у чоловіків із ІХС та вмістом загального холестерину у крові від 4 до 8 ммоль/л [12].

Y. Sawayama та співавт. (2002) провели порівняльний аналіз гіполіпідемічних та антиатеросклеротичних властивостей правастатину та іншого гіполіпідемічного засобу — пробуколу (дослідження FAST). У дослідженні взяли участь 246 безсимптомних пацієнтів із гіперхолестеринемією (середній вік — 66 років), які були розподілені на три групи: 82 особи протягом двох років отримували пробукол у дозі 500 мг/добу, 83 особи — правастатин у дозі 10 мг/добу, 81 пацієнт увійшов до контрольної групи (тільки дієта). Первинною кінцевою точкою була зміна ТІМ ЗСА, вторинною — частота основних серцево-судинних подій. Наприкінці дослідження встановлено, що найбільш ефективно рівень ХС ЛПНЩ знижувався під впливом правастатину (36 %), під впливом про-

буколу цей показник знизився на 29 %, а в контрольній групі — на 12 % ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$ і $p < 0,05$ відповідно). І правастатин, і пробукол викликали значне зниження ТІМ ЗСА (–13,9 і –13,9 %, $p < 0,01$ і $p < 0,01$ відповідно). При цьому потовщення ТІМ ЗСА становило 23,2 % ($p < 0,05$) у контрольній групі. У дослідженні встановлено, що пробукол знижує швидкість збільшення ТІМ незалежно від зниження ХС ЛПНЩ. Крім того, частота серцево-судинних подій була значно меншою в групі пробуколу (2,4 %), ніж у контрольній групі (13,6 %) ($p = 0,0136$) [13].

У дослідженні ASAP (325 хворих із сімейною гіперхолестеринемією) показано, що лише інтенсивна гіполіпідемічна терапія з агресивним зниженням рівня ХС ЛПНЩ супроводжується регресом ТІМ ЗСА. Прийом аторвастатину у дозі 80 мг протягом 2 років сприяв зменшенню ТІМ у цієї категорії хворих на 0,031 мм ($p = 0,0017$), у той самий час при прийомі симвастатину у дозі 40 мг на добу цей показник збільшився на 0,036 мм ($p = 0,0005$). При цьому в групі аторвастатину спостерігалось більш суттєве зниження рівня ХС ЛПНЩ у крові порівняно з групою симвастатину, а рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) збільшився в обох групах. Обидва препарати однаково добре переносилися хворими [14].

Уперше порівняння ефективності двох гіполіпідемічних засобів у комбінації зі статином (ніацин уповільненого вивільнення та езетиміб) було проведене у дослідженні ARBITER. У пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком при ХС ЛПНЩ $< 2,6$ ммоль/л і ХС ЛПВЩ $< 1,3$ – $1,4$ ммоль/л комбінована ліпідознижуюча терапія «статин + ніацин» уповільненого вивільнення була більш ефективною порівняно з комбінацією «статин + езетиміб». Додавання ніацину до статину призводило до регресу ТІМ сонних артерій — середньої ТІМ на $-0,0102 \pm 0,0026$ мм ($p < 0,001$), а максимальної ТІМ — на $-0,0124 \pm 0,0036$ мм ($p = 0,001$) та зменшення частоти серцево-судинних ускладнень. Навпаки, при призначенні статину в комбінації з езетимібом був виявлений несподіваний зв'язок між зниженням рівня ХС ЛПНЩ та прогресуванням атеросклерозу за даними дослідження ТІМ [15].

На особливу увагу заслуговує проблема уповільнення темпів прогресування каротидного атеросклерозу у хворих на ЦД 2-го типу. У рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому клінічному дослідженні за участю хворих на ЦД 2-го типу не було досягнуто зменшення ТІМ ЗСА. Як гіполіпідемічний засіб використовували церивастатин у добовій дозі 0,4 мг, а з серпня 2001 року, коли церивастатин був відкликаний з ринку, — симвастатин у добовій дозі 20 мг. Первинною кінцевою точкою була зміна середньої загальної ТІМ ЗСА, вимірювана у В-режимі ультразвуку. Загальна ТІМ сонних артерій у вихідному стані становила 0,780 мм у групі плацебо і 0,763 мм у групі статину та істотно не змінилася піс-

ля 2 років лікування. При цьому ХС ЛПНЩ знизився на 25 % у групі статину і збільшився на 8 % у групі плацебо ($p < 0,001$). Серцево-судинні події відбулися у 12 пацієнтів у групі плацебо і у 2 пацієнтів у групі статину ($p = 0,006$) [16].

Серед статинів особливе місце займає препарат останнього покоління — розувастатин. Дослідження JUPITER показало ефективність розувастатину у первинній профілактиці серцево-судинних і цереброваскулярних подій в осіб із низьким ризиком розвитку [17]. В інших дослідженнях була показана здатність розувастатину викликати регрес атеросклерозу в коронарних судинах [18–20]. Тому має певний інтерес вплив розувастатину на ремоделювання сонних артерій у хворих на артеріальну гіпертензію.

У подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні METEOR оцінювали вплив терапії розувастатином у дозі 40 мг/добу впродовж 24 місяців на ТІМ ЗСА в осіб із низьким ризиком ІХС, 10-річним ризиком за Фремінгемською шкалою менше 10 %, помірним підвищенням рівня ХС ЛПНЩ та субклінічним каротидним атеросклерозом за даними УЗД у В-режимі (ТІМ $\geq 1,2$ мм і $< 3,5$ мм). У дослідження було включено 984 пацієнти. В результаті лікування розувастатином зміна максимальної ТІМ у 12 сегментах становила $-0,0014$ мм/рік проти $+0,0131$ мм/рік у групі плацебо, а в сегменті ЗСА — $-0,0038$ мм/рік проти $+0,0084$ мм/рік у групі плацебо. Результати дослідження METEOR показали, що активне призначення розувастатину на стадії формування атеросклеротичної бляшки може сприяти зниженню кількості пацієнтів високого ризику серцево-судинних захворювань у майбутньому [21].

Великий практичний інтерес являють результати дослідження ORION, в якому вперше показана можливість якісної зміни атероми в сонних артеріях на тлі лікування розувастатином у різних дозах. Це було 24-місячне рандомізоване подвійне сліпе дослідження прогресування каротидного атеросклерозу у пацієнтів із гіперхолестеринемією, звуженням однієї з сонних артерій на 16–79 % або наявністю бляшки з багатим на ліпіди некротичним ядром за даними магнітно-резонансної терапії (МРТ), які отримували 5 або 40 мг розувастатину. За результатами МРТ-дослідження, терапія розувастатином призвела до значимого скорочення кількості багатих на ліпіди бляшок («небезпечних» щодо розвитку ішемічного інсульту) на 41,4 %, у той час як загальна кількість атером залишилася незмінною. На тлі терапії розувастатином протягом 2 років відзначено істотне збільшення кількості фіброзної тканини, що покриває бляшки, на $1,8 \pm 0,7$ % [22].

У нещодавно закінченому дослідженні JART оцінювали вплив терапії розувастатином або правастатином на уповільнення прогресування ураження ТІМ серед пацієнтів японської популяції. До дослідження було включено 314 пацієнтів із гіперхолестеринемією та максимальною ТІМ $\geq 1,1$ мм.

Первинною кінцевою точкою була процентна зміна середньої ТІМ. Дослідження було зупинено достроково, оскільки терапія розувастатином виявилася набагато ефективнішою за терапію правастатином. Так, середній процент зміни середньої ТІМ через 12 місяців був 1,91 % у групі розувастатину та 5,8 % (12,0) у групі правастатину [23].

Але не лише гіполіпідемічна терапія викликає регрес судинного ремоделювання. Досягнення цільових рівнів АТ є однією з основних умов зворотного розвитку структурних змін серцево-судинної системи [24]. Експериментальні дані демонструють можливість зворотної динаміки структурних змін судин під впливом антигіпертензивного лікування [25]. Так, у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні BCAPS порівнювались ефекти малих доз метопрололу CR/XL (25 мг один раз на день) і флувастатину (40 мг один раз на день) на прогресування ТІМ сонних артерій протягом 36 місяців лікування у 793 пацієнтів. Основним критерієм ефективності лікування була динаміка середньої ТІМ ЗСА. Через 36 місяців лікування встановлено суттєве зменшення ТІМ ЗСА в групі метопрололу ($-0,023$ мм/рік, $p = 0,014$) та в групі флувастатину ($-0,009$ мм/рік, $p = 0,002$). Частота серцево-судинних подій було нижчою в групі метопрололу — у 5 пацієнтів, які отримували метопролол, проти 13 пацієнтів, які отримували флувастатин ($p = 0,055$). При цьому в жінок із групи флувастатину відмічено зростання частоти тимчасового підвищення ферментів печінки [26].

За результати метааналізу J.C. Wang та співавт. (2006), який об'єднав 22 дослідження (9138 пацієнтів з АГ), найбільш значиме зниження ТІМ ЗСА спостерігається при використанні антагоністів кальцію порівнянно з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та діуретиками [25].

У дослідженнях PREVENT, ELSA та INSIGT також доведені найбільші антиремоделюючі властивості антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду порівняно з іншими класами антигіпертензивних засобів. У дослідженні PREVENT амлодипін вірогідно відрізнявся від плацебо за впливом на показник ТІМ ЗСА та вірогідно знижував частоту розвитку нестабільної стенокардії, хронічної серцевої недостатності (ХСН) та випадків, що потребували будь-яких операцій з ревазуляризації у досліджених хворих. Так, у групі пацієнтів, які протягом 36 місяців лікування отримували амлодипін, ТІМ зменшилась на 0,0126 мм, а в групі плацебо збільшилась на 0,033 мм ($p = 0,007$) [27]. У дослідженні ELSA порівнювались ефекти атенололу і лацидипіну у хворих на АГ без додаткових факторів ризику серцево-судинних ускладнень і наявності ендартеректомії (4-річне спостереження за 3700 хворими з САТ < 215 мм рт.ст. і ДАТ 95–115 мм рт.ст.). Ультразвуковий контроль середньої оболонки стінки сонної артерії продемонстрував вірогідне уповільнення прогресування атеросклерозу сонних артерій у групі хворих, які

отримували лацидипін, порівняно з хворими, яким призначався атенолол. Крім того, частота інсультів була на 37 % нижчою на фоні прийому лацидипіну, ніж серед хворих, які приймали атенолол [28]. У дослідженні INSIGHT ніфедипін GITS більш суттєво уповільнював розвиток каротидного атеросклерозу порівняно з діуретичним препаратом ко-амілозидом [29]. У дослідженні у хворих, які отримували ніфедипін, також відзначено більш повільне збільшення кальцифікації коронарних артерій порівняно з хворими, які одержували діуретик [30].

Антиремоделюючі та антиатерогенні властивості антагоністів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи — інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II типу (БРА II) були доведені у достатній кількості клінічних випробувань.

У дослідженні SECURE (рандомізоване подвійне сліпе субдослідження у межах HOPE) 732 пацієнти віком ≥ 55 років із захворюваннями судин або ЦД 2-го типу і мінімум ще одним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань без серцевої недостатності отримували у середньому протягом 4,5 року або раміприл у добовій дозі 2,5 чи 10 мг та вітамін Е у дозі 400 МО на добу, або плацебо. Швидкість збільшення максимальної ТІМ ЗСА була вірогідно нижчою у групі раміприлу ($0,0137$ мм/рік — при добовій дозі 10 мг та $0,0180$ мм/рік — при добовій дозі 2,5 мг порівняно з такою у групі плацебо ($0,0217$ мм/рік) ($p = 0,028$). Ця різниця залишалась статистично значимою і при внесенні поправки на зміни АТ, а також після поправки на багатофакторність. При цьому прийом вітаміну Е не впливав на прогресування атеросклерозу [31].

Декілька клінічних випробувань свідчать на користь інгібіторів АПФ на відміну від діуретиків та бета-адреноблокаторів, а також додавання статину до антигіпертензивної терапії. Так, у дослідженні RHYLLIS порівнювався вплив інгібітору АПФ фозиноприлу (20 мг на добу) і діуретика гідрохлортиазиду (25 мг на добу) та їх комбінацій з правастатином (40 мг на добу) у 508 хворих на АГ із гіперхолестеринемією та безсимптомним атеросклерозом сонних артерій на показник ТІМ сонних артерій у місці біфуркації. У групі гідрохлортиазиду спостерігалось подальше прогресування атеросклеротичних змін на відміну від групи фозиноприлу. Комбінація гідрохлортиазиду з правастатином дозволяла уникнути збільшення показника ТІМ [37].

Представники класу інгібіторів АПФ неоднорідні за своєю хімічною структурою. Тканинна активність та органопротекторні характеристики того або іншого лікарського засобу з класу інгібіторів АПФ залежать від ступеня його ліпофільності, яка визначається особливостями побудови тієї частини молекули, що безпосередньо зв'язується з АПФ. У проспективному рандомізованому клінічному дослідженні з участю 48 пацієнтів із уперше встановленою м'якою АГ без додаткових факторів ризику розвитку атеросклерозу (гіперліпідемії, паління, обтяженої

спадковості, ЦД) був оцінений вплив двох інгібіторів АПФ — зофеноприлу та еналаприлу — на атеросклероз сонних артерій. Пацієнти отримували еналаприл (20 мг/добу, $n = 24$) або зофеноприл (30 мг/добу, $n = 24$). Тривалість спостереження становила 5 років. Зменшення ТІМ після 5 років лікування спостерігалось лише у групі зофеноприлу ($p < 0,05$). Виражені антиатерогенні властивості зофеноприлу пов'язують з його підвищеною тканинною активністю, що обумовлена наявністю додаткової SH-групи [33].

Порівнянні ефекти інгібіторів АПФ та БРА II були продемонстровані у роботі науковців з Японії, у якій 50 пацієнтів із АГ були розподілені на 3 групи: хворі, які отримували лозартан у добовій дозі 50 мг/добу ($n = 22$); хворі, яким призначались інгібітори АПФ — еналаприл у добовій дозі 5 мг або імідаприл у такій же добовій дозі ($n = 14$) та контрольна група ($n = 14$). Вимірювання ТІМ ЗСА проводилось до та після 12-місячного лікування. ТІМ значно зменшилась у групі лозартану ($0,87 \pm 0,14$ мм до $0,79 \pm 0,16$ мм, $p < 0,05$) та у групі інгібіторів АПФ ($0,81 \pm 0,14$ мм до $0,74 \pm 0,11$ мм, $p < 0,05$). Швидкість регресу ТІМ ЗСА була схожа між двома препаратами: $-0,098 \pm 0,142$ мм/рік — у групі лозартану та $-0,076 \pm 0,118$ мм/рік — у групі інгібітору АПФ. У контрольній групі ТІМ ЗСА суттєво не змінилась (від $0,90 \pm 0,20$ мм до $0,95 \pm 0,26$ мм) [34].

Дослідження МІТЕС демонструє схожу антиатерогенну ефективність БРА II кандесартану та дигідропіридинового антагоністу кальцію амлодипіну. Так, кандесартан у добовій дозі 8 мг, як і амлодипін у добовій дозі 5 мг, однаковою мірою зменшували темп прогресування атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих із м'якою та помірною АГ та ЦД 2-го типу. Не спостерігалось жодних суттєвих відмінностей у динаміці показника ТІМ ЗСА в обох групах спостереження, а регрес ТІМ відмічено у 52,2 % пацієнтів у групі кандесартану та у 51,3 % у групі амлодипіну ($p = 0,908$) [35]. Н. Оно та співавт. (2008) показали, що призначення кандесартану хворим на АГ супроводжується регресом показника ТІМ сонних артерій, збільшенням продукції NO та зменшенням окислювального стресу у хворих із АГ [32].

За даними А. Ichihara та співавт. (2006), БРА II валсартан також не відрізнявся за впливом на ТІМ ЗСА від амлодипіну [36].

Подвійне сліпе рандомізоване багатоцентрове дослідження LAARS було спрямоване на порівняння ефектів БРА II лозартану і бета-блокатора атенололу на ТІМ ЗСА у хворих із м'якою та помірною АГ. Через 24 місяці лікування і в групі лозартану ($n = 142$, у дозі 50 мг один раз на день), і в групі атенололу ($n = 138$, у дозі 50 мг один раз на день) було досягнуто зрівняне зменшення ТІМ ЗСА порівняно з вихідними значеннями: $-0,038 \pm 0,004$ мм/рік ($p < 0,001$) — для лозартану та $-0,037 \pm 0,004$ мм/рік ($p < 0,001$) — для атенололу. Автори припускають, що у хворих із АГ на ранніх стадіях судинної гіпертрофії для досягнення регресу судинного ремоделювання важлива не стіль-

ки блокада рецепторів до ангіотензину II, скільки зниження АТ [38]. У дослідженні SILVHIA призначення БРА II ірбесартану 52 хворим на АГ з ознаками гіпертрофії лівого шлуночка викликало вірогідне зменшення показника ТІМ ЗСА, а використання бета-блокатора атенололу у 56 хворих супроводжувалось суттєвим збільшенням цього показника [39]. У той самий час в іншому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні БРА II кандесартан та бета-блокатор атенолол показали схожу ефективність у досягненні регресу ТІМ ЗСА у хворих на АГ наприкінці 52-тижневого лікування [40].

Значний позитивний вплив на стан патологічного ремоделювання судинної стінки і, більше того, на розміри самої атеросклеротичної бляшки був виявлений у серії досліджень з використанням БРА II олмесартану. Так, здатність БРА II олмесартану впливати на прогресування атеросклерозу була продемонстрована у дослідженні OLIVUS, за результатами якого лікування пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження олмесартаном викликало зменшення загального та процентного об'ємів атеросклеротичних бляшок коронарних судин [41]. Одночасно у подвійному сліпому дослідженні MORE БРА II олмесартан і бета-блокатор атенолол через 2 роки лікування викликали схожі суттєві позитивні зміни у показнику ТІМ ЗСА у хворих на АГ із високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, потовщеною ТІМ та атеросклеротичними бляшками в сонних артеріях, але статистично більш виражена регресія об'єму атеросклеротичної бляшки спостерігалась лише при прийомі олмесартану. До того ж у групі олмесартану порівняно з групою атенололу було відмічено більш виражене зниження об'єму бляшки в більших за розміром атероматозах [42].

Висновки

Таким чином, сучасна стратегія лікування хворих на АГ повинна бути спрямована на досягнення регресу ремоделювання ЗСА. Серед антигіпертензивних засобів найбільша антиремоделююча активність встановлена для антагоністів кальцію, БРА II та інгібіторів АПФ. При цьому такий представник групи антигіпертензивних препаратів БРА II, як олмесартан, не лише уповільнює прогресування ураження ТІМ, але й викликає регрес об'єму атеросклеротичних бляшок каротидних судин.

Результати проаналізованих досліджень свідчать, що обов'язковим компонентом лікування хворих на АГ з ознаками атеросклеротичного ураження сонних артерій повинні бути статини, серед яких найбільш ефективно уповільнюють ремоделювання сонних артерій аторвастатин та розувастатин. Останній, у свою чергу, залишається єдиним гіполіпідемічним препаратом із достатньою доказовою базою, який здатний викликати зворотний розвиток атеросклерозу.

Список літератури

1. Bots M.L., Baldassarre D., Simon A., Eric de Groot, O'Leary D.H., Riley W., Kastelein J.J., Grobbee D.E. Carotid

intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? // *European Heart Journal*. — 2007. — Vol. 28. — P. 398-406. doi: 10.1093/eurheartj/ehl482.

2. Zanchetti A., Hennig M., Hollweck R., Baurecht H., Bond G., Tang R., Cuspidi C., Parati G., Facchetti R., Mancia G. Baseline values but not treatment induced changes in carotid intima media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensives. Findings in the ELSA // *Circulation*. — 2009. — Vol. 120(12). — P. 1084-1090. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773119.

3. Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L., Rosvall M., Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis // *CIRCULATION*. — 2007. — Vol. 115. — P. 459-467. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875.

4. Brohall G., Odén A., Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review // *Diabet Med*. — 2006. — Vol. 23(6). — P. 609-616. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01725.x.

5. Seon C.S., Min K.W., Lee S.Y., Nho K.W., Park S.H., Koo B.K., Han K.A. Cardiovascular Risk Assessment with Vascular Function, Carotid Atherosclerosis and the UKPDS Risk Engine in Korean Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes // *Diabetes Metab.J.* — 2011. — Vol. 35(6). — P. 619-627. doi: 10.4093/dmj.2011.35.6.619.

6. Espeland M.A., O'Leary D.H., Terry J.G., Morgan T., Evans G., Mudra H. Carotid intimal-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors // *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine*. — 2005. — Vol. 6(1). — P. 3. doi: 10.1186/1468-6708-6-3.

7. Spence J.D. Measurement of Intima-media thickness vs. carotid plaque: uses in patient care, genetic research and evaluation of new therapies // *International Journal of Stroke*. — 2006. — Vol. 1(4). — P. 216-221. doi: 10.1111/j.1747-4949.2006.00068.x.

8. Furberg C.D., Adams H.P., Applegate W.B. et al. for the ACAPS Research Group. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events // *Circulation*. — 1994. — Vol. 90. — P. 1679-1687. doi: 10.1161/01.CIR.90.4.1679.

9. Salonen R., Nyyssonen K., Porkkala E. et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A populationbased primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries // *Circulation*. — 1995. — Vol. 92. — P. 1758-1764. doi: 10.1161/01.CIR.92.7.1758.

10. Mercuri M., Bond M.G., Sirtori C.R. et al. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study // *Am. J. Med*. — 1996. — Vol. 101(6). — P. 627-634. doi: 10.1016/S0002-9343(96)00333-6.

11. Crouse J.R., Byington R.P., Bond M.G. et al. Pravastatin, lipids and atherosclerosis in carotid arteries (PLACII) // *Am. J. Cardiol*. — 1995. — Vol. 75. — P. 455-459.

12. De Groot E., Jukema J.W., Montauban van Swijndregt A.D., Zwinderman A.H., Akerstaff R.G., van der Steen A.F., Bom N., Lie K.I., Bruschke A.V. B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls

and its correlations with coronary arteriographic findings: a report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS) // *Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — Vol. 31(7). — P. 1561-1567. doi: 10.1016/S0735-1097(98)00170-3.

13. Sawayama Y., Shimizu C., Maeda N., Tatsukawa M., Kinukawa N., Koyanagi S., Kashiwagi S., Hayashi J. Effects of probucol and pravastatin on common carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hypercholesterolemia. *Fukuoka Atherosclerosis Trial (FAST)* // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 39(4). — P. 610-616. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01783-1.

14. Smilde T.J., Wissen S., Wollersheim H. et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial // *Lancet.* — 2001. Vol. 357. — P. 577-581. doi:10.1016/S0140-6736(00)04053-8.

15. Villines T.C., Stanek E.J., Devine P.J., Turco M., Miller M., Weissman N.J., Griffen L., Taylor A.J. The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55(24). — P. 2721-2726. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.017.

16. Beishuizen E.D., van de Ree M.A., Jukema J.W., Tamsma J.T., van der Vijver J.C., Meinders A.E., Putter H., Huisman M.V. Two-year statin therapy does not alter the progression of intima-media thickness in patients with type 2 diabetes without manifest cardiovascular disease // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27(12). — P. 2887-2892. doi: 10.2337/diacare.27.12.2887.

17. Ridker P.M., Macfadyen J.G., Nordestgaard B.G., Koenig W., Kastelein J.J., Genest J., Glynn R.J. Rosuvastatin for primary prevention among individuals with elevated high-sensitivity c-reactive protein and 5 % to 10 % and 10 % to 20 % 10-year risk. Implications of the Justification for Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial for «intermediate risk» // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* — 2010. — Vol. 3(5). — P. 447-452. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.938118.

18. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial // *JAMA.* — 2006. — Vol. 295. — P. 1556-1565. doi:10.1001/jama.295.13.jpc60002.

19. Hong Y.J., Jeong M.H., Hachinohe D. et al. Comparison of Effects of Rosuvastatin and Atorvastatin on Plaque Regression in Korean Patients With Untreated Intermediate Coronary Stenosis // *Circ. J.* — 2011. — Vol. 75. — P. 398-406. doi: 10.1253/circj.CJ-10-0658.

20. Soeda T., Uemura S., Okayama S. et al. Intensive Lipid-Lowering Therapy With Rosuvastatin Stabilizes Lipid-Rich Coronary Plaques (Evaluation Using Dual-Source Computed Tomography) // *Circ. J.* — 2011. — Vol. 75. — P. 2621-2627. doi:10.1253/circj.CJ-11-0139.

21. Crouse J.R., Raichlen J.S., Riley W.A., Evans G.W., Palmer M.K., O'Leary D.H., Grobbee D.E., Bots M.L. for the METEOR Study Group. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals with Subclinical Atherosclerosis: the METEOR Trial // *JAMA.* — 2007. Vol. 297(12). — P. 1344-1353. doi:10.1001/jama.297.12.1344.

22. Underhill H.R., Yuan C., Zhao X.Q. et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial // *Am. Heart J.* — 2008. — Vol. 155(3). — P. 584.e1-8. doi: 10.1016/j.ahj.2007.11.018.

23. Nohara R., Daida H., Hata M., Kaku K., Kawamori R., Kishimoto J., Kurabayashi M., Masuda I., Sakuma I., Yamazaki T., Yokoi H., Yoshida M. Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) Investigators. Effect of intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in Japanese patients: Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) study // *Circ. J.* — 2012. — Vol. 76(1). — P. 221-229. doi:10.1253/circj.CJ-11-0887

24. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366. — P. 895-906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.

25. Wang J.G., Staessen J.A., Li Y. et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Stroke.* — 2006. — Vol. 37. — P. 1933-1940. doi:10.1161/01.STR.0000227223.90239.13

26. Hedblad B., Wikstrand J., Janzon L., Wedel H., Berglund G. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS) // *Circulation.* — 2001 — Vol. 103(13). — P. 1721-1726. doi: 10.1161/01.CIR.103.13.1721.

27. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 1503-1510. doi: 10.1161/01.CIR.102.13.1503.

28. Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M. et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 2422-2427. doi: 10.1161/01.CIR.0000039288.86470.DD

29. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. Principal results from the international nifedipine GITS study: Intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT) // *Eur. Heart J. Suppl.* — 2001. — Suppl. B. — B20-B26. doi: 10.1016/S1520-765X(01)90053-7

30. Simon A., Gariepy J., Moyse D. et al. Differential effect of nifedipine and co-amlozide on the progression of early carotid wall changes // *Circulation.* — 2001. — 103. — 2949-2954. doi: 10.1161/01.CIR.103.24.2949.

31. Lonn E., Yusuf S., Dzavik V., Doris C., Yi Q., Smith S., Moore-Cox A., Bosch J., Riley W., Teo K. SECURE Investigators. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE) // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103(7). — P. 919-925. doi: 10.1161/01.CIR.103.7.919.

32. Ono H., Minatoguchi S., Watanabe K., Yamada Y., Mizukusa T., Kawasaki H., Takahashi H., Uno T., Tsukamoto T., Hiei K., Fujiwara H. Candesartan decreases carotid intima-media

thickness by enhancing nitric oxide and decreasing oxidative stress in patients with hypertension // *Hypertens. Res.* — 2008. — Vol. 31(2). — P. 271-279. doi: 10.1291/hypres.31.271.

33. Napoli C., Bruzzese G., Ignarro L.J., Crimi E., de Nigris F., Williams-Ignarro S., Libardi S., Sommesse L., Fiorito C., Mancini F.P., Cacciatore F., Liguori A. Long-term treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension // *Am. Heart J.* — 2008. — Vol. 156(6) — P. 1154.e1-8. doi: 10.1016/j.ahj.2008.09.006.

34. Sonoda M., Aoyagi T., Takenaka K. et al. A One-Year Study of the Antiatherosclerotic Effect of the Angiotensin-II Receptor Blocker Losartan in Hypertensive Patients (A Comparison With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) // *Int. Heart J.* — 2008. — Vol. 49, № 1. — P. 95-103. doi:10.1536/ihj.49.95

35. Baguet J., Asmar R., Valensi P. et al. Effects of candesartan cilexetil on carotid remodeling in hypertensive diabetic patients: the MITEC study // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2009. — Vol. 5(1). — P. 175-183. doi:10.2147/VHRM.S3409.

36. Ichihara A., Kaneshiro Y., Takemitsu T., Sakoda M. Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients // *J. Hum. Hypertens.* — 2006. — Vol. 20(10). — P. 787-794. doi:10.1038/sj.jhh.1002067.

37. Zanchetti A., Crepaldi G., Bond M.G., Gallus G., Veglia F., Mancia G., Ventura A., Baggio G., Sampieri L., Rubba P., Sperti G., Magni A. PHYLLIS Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS—a randomized double-blind trial // *Stroke.* — 2004. — Vol. 35(12). — P. 2807-2812. doi: 10.1161/01.STR.0000147041.00840.59.

38. Ludwig M., Stapff M., Ribeiro A., Fritschka E., Tholl U., Smith R.D., Stumpe K.O. Comparison of the effects of losartan and atenolol on common carotid artery intima-media thickness in patients with hypertension: results of a 2-year, double-blind, randomized, controlled study // *Clin. Ther.* — 2002. — Vol. 24(7). — P. 1175-1193.

39. Mörtzell D., Malmqvist K., Held C., Kahan T. Irbesartan reduces common carotid artery intima-media thickness in hypertensive patients when compared with atenolol: the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) study // *J. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 261(5). — P. 472-479. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01775.x

40. Ariff B., Zambanini A., Vamadeva S., Barratt D., Xu Y., Sever P., Stanton A., Hughes A., Thom S. Candesartan- and atenolol-based treatments induce different patterns of carotid artery and left ventricular remodeling in hypertension // *Stroke.* — 2006. — Vol. 37(9). — P. 2381-2384. doi: 10.1161/01.STR.0000236839.69658.c5

41. Hirohata A., Yamamoto K., Miyoshi T. et al. Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the OLIVUS (impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55(10) — P. 976-982. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.062.

42. Stumpe K.O., Agabiti-Rosei E., Zielinski T., Schremmer D., Scholze J., Laeis P., Schwandt P., Ludwig M. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* — 2007. — Vol. 1(2). — P. 197-106. doi: 10.1177/1753944707085982.

Отримано 07.09.13 □

Коваль С.М., Резник Л.А., Юшко К.О.

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой
НАМН Украины», г. Харьков

ВЛИЯНИЕ СОВРЕМЕННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ И АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Резюме. В обзоре представлены результаты анализа литературных источников о возможностях терапевтической коррекции ремоделирования сонных артерий у больных артериальной гипертензией. Изложены данные как клинических, так и проспективных многоцентровых рандомизированных исследований о влиянии гиполипидемической и антигипертензивной терапии на толщину комплекса интима-медиа и развитие атеросклероза каротидных сосудов. Показано, что наибольшими антиремоделирующими свойствами обладают статины последнего поколения, антагонисты кальция пролонгированного действия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II типа.

Ключевые слова: статины, антигипертензивная терапия, комплекс интима-медиа, атеросклероз сонных артерий.

Koval S.M., Reznik L.A., Yushko K.O.

State Institution «Institute of Therapy named after
L.T. Malaya of National Academy of Medical
Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

THE IMPACT OF MODERN LIPID-LOWERING AND ANTIHYPERTENSIVE THERAPY ON THE REMODELING OF THE CAROTID ARTERIES IN PATIENTS WITH HYPERTENSION

Summary. The review presents the results of the analysis of literary sources on the possibilities of therapeutic correction of the carotid artery remodeling in hypertensive patients. Data are presented both from clinical studies and prospective multicenter randomized trials on the effect of lipid-lowering and antihypertensive therapy on carotid intima-media thickness and the development of atherosclerosis of carotid arteries. It is shown that the latest generation of statins, calcium antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor type II have the greatest antiremodeling properties.

Key words: statins, antihypertensive therapy, intima-media complex, atherosclerosis of the carotid arteries.