

Васюк Ю. А., Шупенина Е. Ю., Намазова Г. А., Завьялова А. И.
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

МОЖЕТ ЛИ ЛИПОФИЛЬНЫЙ СТАТИН ПОВЫСИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ?

<i>Цель</i>	Оценка влияния плеiotропных (противовоспалительного и антифибротического) эффектов липофильного статина (аторвастатина) в лечении сердечной недостаточности (СН) с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ).
<i>Материал и методы</i>	В обсервационное исследование были включены 80 пациентов с СНсФВ ЛЖ, из них 40 пациентов получали аторвастатин в дозе 20–80 мг/сут в дополнение к стандартной терапии, 40 пациентов, отказавшихся от приема статинов или имевших проявления непереносимости препарата, получали только стандартную терапию. Период наблюдения составил 12 мес, за время которого было проведено 5 визитов. На визитах оценивалось общее состояние пациентов, выполнялись электрокардиография, эхокардиография в покое и на фоне дозированной физической нагрузки (ФН), анализировались антропометрические показатели, данные офисного измерения артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), параметры систолической и диастолической функции ЛЖ.
<i>Результаты</i>	Среди включенных в исследование пациентов преобладали женщины в возрасте 60–70 лет с выраженным ожирением (n=46; 57,5% с ожирением II–III степени), тяжелой артериальной гипертензией (АГ) (n=65; 81,2% с АГ III степени), дислипидемией, сахарным диабетом 2-го типа, хронической болезнью почек. Назначение аторвастатина в дополнение к стандартной терапии сопровождалось регрессом симптомов СН и повышением толерантности к ФН, более выраженными после 6 мес наблюдения. При этом в течение 12-месячного наблюдения была выявлена достоверная разнонаправленная динамика глобальной продольной деформации ЛЖ: в основной группе она увеличивалась, что свидетельствовало об улучшении систолической функции ЛЖ, а в контрольной – уменьшалась, отражая ранние, доклинические проявления прогрессирования СН. Диастолический стресс-тест в сочетании с кардиопульмональным нагрузочным тестированием был проведен 64 пациентам с СНсФВ при включении в исследование, а также через 6 и 12 мес наблюдения. При достижении нагрузки 50 Вт в группе аторвастатина через 12 мес было выявлено достоверное увеличение скоростных показателей тканевой доплерографии, в частности e' септ. и e' лат., что привело к существенному снижению отношения E/e' , тогда как в контрольной группе динамики этих показателей не отмечалось. Подобные изменения выявлены и при более высоких уровнях ФН.
<i>Заключение</i>	Длительное применение липофильного статина (аторвастатина) в дополнение к стандартной терапии сопровождалось регрессом клинических проявлений СНсФВ, способствовало сохранению систолической функции, некоторому улучшению диастолической функции ЛЖ как в покое, так и при дозированной ФН.
<i>Ключевые слова</i>	Сердечная недостаточность; сохраненная фракция выброса левого желудочка; липофильный статин; диастолический стресс-тест; глобальная продольная деформация левого желудочка
<i>Для цитирования</i>	Vasyuk Yu.A., Shupenina E.Yu., Namazova G.A., Zavialova A.I. Can a lipophilic statin improve the treatment of heart failure with preserved ejection fraction in patients with hypertension and obesity? <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(10):47–54. [Russian: Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Намазова Г.А., Завьялова А.И. Может ли липофильный статин повысить эффективность лечения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением? <i>Кардиология</i> . 2023;63(10):47–54].
<i>Автор для переписки</i>	Шупенина Елена Юрьевна. E-mail: eshupenina@mail.ru

Введение

В настоящее время сердечная недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) является доминирующей формой СН и пред-

ставляет собой актуальную проблему здравоохранения во всем мире, поскольку число больных в данной популяции с каждым годом увеличивается, эффективное лечение отсутствует, а смертность за последние десятилетия

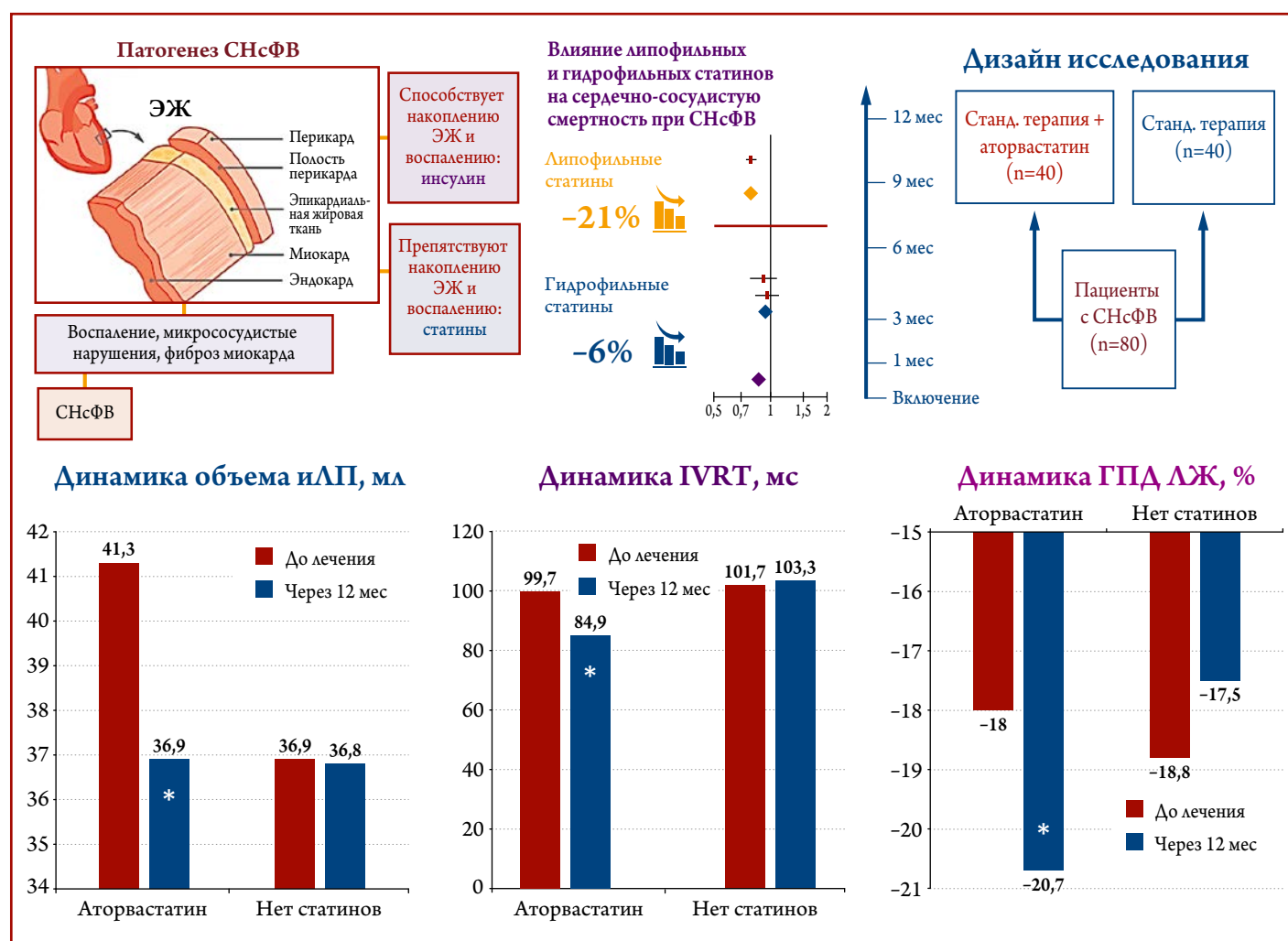
не меняется. Во многом это связано с обширным перечнем заболеваний, как кардиальных, так и внекардиальных, участвующих в развитии указанной формы СН. Многие больные с СНсФВ имеют избыточную массу тела или ожирение, что позволяет выделить ассоциированный с ожирением фенотип этого заболевания [1]. Избыток жировой ткани с ее дополнительной сосудистой сетью усугубляет гемодинамическую нагрузку на ЛЖ, вызывая компенсаторное увеличение сердечного выброса, быстрое истощение физиологического резерва, утолщение стенок и расширение полостей сердца [2]. Висцеральная жировая ткань в связи с наличием активного рецепторного аппарата служит основным источником синтеза нейrogормонов и провоспалительных цитокинов, которые способствуют формированию местного и системного провоспалительного статуса, развитию фиброза миокарда, неблагоприятных вариантов ремоделирования сердца, формированию диастолической дисфункции (ДД) и СНсФВ [3, 4].

В настоящее время ведется активный поиск новых подходов к лечению больных с СНсФВ, поскольку нет убедительных

данных, свидетельствующих о снижении заболеваемости и смертности при использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) для лечения фенотипа этого заболевания. В ряде исследований показано, что длительное применение ингибиторов АПФ или БРА (кандесартан) приводило лишь к регрессу симптоматики и снижению функционального класса СН по классификации NYHA [5–8]. В исследовании EMPEROR-Preserved показано, что назначение эмпаглитозина пациентам с СНсФВ сопровождалось снижением сердечно-сосудистой смертности на 21% и числа госпитализаций по поводу СН на 29%. Назначение больным этой категории сакубитрила/валсартана приводило к сопоставимому снижению числа госпитализаций по поводу СН, однако снижение сердечно-сосудистой смертности не превышало 13% [9].

В то же время наличие системного воспаления как одного из основных механизмов развития СН при ожирении

Центральная иллюстрация



ЭЖ – эпикардиальный жир; иЛП – индексированный объем левого предсердия; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; IVRT – интервал времени изоволюмической релаксации; ГПД ЛЖ – глобальная продольная деформация левого желудочка.

нии оправдывает использование у больных с СНсФВ статинов, улучшающих окислительный баланс в эндотелиальных клетках, восстанавливающих биодоступность оксида азота и обладающих антифибротическими и противовоспалительными свойствами (рис. 1) [10].

Цель

Оценка влияния плеiotропных (противовоспалительного и антифибротического) эффектов липофильного статина (аторвастатина) в лечении больных с СНсФВ ЛЖ.

Материал и методы

В обсервационное исследование были включены 80 пациентов с СНсФВ ЛЖ в возрасте от 50 до 80 лет, подписавших информированное согласие и распределенных в две сопоставимые группы по 40 пациентов в каждой. Критерии включения: наличие артериальной гипертензии (АГ) (офисное артериальное давление – АД $\geq 140/80$ мм рт. ст.), в сочетании с ожирением (индекс массы тела – ИМТ >30 кг/м²) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной ФВ ЛЖ. Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании; наличие у пациента в анамнезе ишемической болезни сердца (ИБС), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), фибрилляции предсердий, тяжелой почечной и печеночной недостаточности, любого соматического заболевания в стадии декомпенсации, злокачественных новообразований, алкогольной или наркотической зависимости, психических заболеваний.

Все пациенты в процессе 12-месячного наблюдения выполнили 5 визитов: при включении, через 3, 6, 9 и 12 мес наблюдения. На каждом визите анализировали жалобы пациентов, клинические проявления СН с использованием Шкалы оценки клинического состояния (ШОКС), проводили антропометрические измерения, оценивали офисное АД, результаты 6-минутного теста с ходьбой (6-МТХ). На трех этапах (при включении, через 6 и 12 мес наблюдения) проводили запись электрокардиограммы в 12 отведениях, трансторакальную двухмерную эхокардиографию (ЭхоКГ) с анализом основных параметров систолической и диастолической функции ЛЖ, его глобальной продольной деформации (ГПД) в покое и при дозированной физической нагрузке (ФН) в сочетании с кардиопульмональным нагрузочным тестированием (КПНТ). Биохимические показатели анализировали при включении в исследование, через 6 и 12 мес наблюдения, при включении определяли уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) с использованием анализатора Triage MeterPro.

На визите включения всем пациентам была назначена стандартная терапия СН в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями [11]. Включен-

ные в исследование пациенты получали ингибиторы АПФ или БРА, бета-адреноблокаторы, диуретики в рекомендованных дозах, при необходимости проводилась титрация дозы препаратов.

Пациентам основной группы помимо перечисленной терапии был назначен аторвастатин в дозе 20–80 мг/сут. Пациенты контрольной группы, отказавшиеся от приема статинов или имевшие проявления непереносимости, получали только стандартную терапию. Протокол исследования был одобрен межвузовским этическим комитетом в 2018 г.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 12.0 Statsoft. Данные представлены в виде средних величин и стандартных отклонений, а также абсолютного числа и процентного соотношения. Для непараметрических данных использовали медиану с указанием 25-го и 75-го перцентилей. Для статистической обработки в зависимости от распределения переменной применяли критерии Стьюдента, Манна–Уитни, Вилкоксона. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони. Различия сравниваемых величин считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика включенных в исследование больных представлена в табл. 1. Среди них преобладали женщины, средний возраст пациентов составил 66,3 года. У всех пациентов выявлены ожирение и АГ, что соответствовало критериям включения в исследование. У 78 (97,5%) пациентов определялись нарушения жирового и углеводного обмена, признаки хронической болезни почек – у 16 (20%), что проявлялось дислипидемией, гипергликемией, снижением скорости клубочковой фильтрации.

В соответствии с критериями включения у всех пациентов были диагностированы такие признаки АД, как увеличение объема левого предсердия (ЛП) и соотношения Е/е'. При этом фракция выброса (ФВ) ЛЖ оставалась сохраненной (50% и более). Все включенные пациенты принимали ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, такие как ингибиторы АПФ или БРА, большинству больных также были назначены диуретики и бета-адреноблокаторы. Пациенты основной группы принимали аторвастатин в средней дозе 36,7 мг/сут. Сформированные группы были сопоставимы по всем проанализированным показателям.

Динамику жалоб и клинических проявлений СНсФВ оценивали на каждом визите с использованием анкеты ШОКС, толерантность к ФН определяли с помощью 6-МТХ (табл. 2). На фоне длительной медикаментозной терапии у всех включенных пациентов отмечалось уменьшение таких клинических проявлений СНсФВ, как одышка при ФН, общая слабость, сердцебиение. Наиболее

Таблица 1. Общая характеристика включенных в исследование больных

Показатель	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=40)	p
Пол женский, n (%)	35 (87,5)	36 (90)	0,78
Возраст, годы (M±SD)	67,1±4,7	65,4±6,9	0,81
ИМТ, кг/м ² (M±m)	35,3±5,7	36,9±5,2	0,73
Офисное САД, мм рт. ст. (M±SD)	136,1±18,6	142,3±16,9	0,62
Офисное ДАД, мм рт. ст. (M±SD)	82,3±10,4	88,0±10,9	0,68
ЧСС, уд/мин (M±SD)	69,8±12,4	71,9±11,1	0,75
Общий холестерин, ммоль/л (M±m)	5,8±1,0	5,4±0,99	0,53
ХС ЛНП, ммоль/л (M±SD)	3,9±1,2	3,5±0,9	0,57
Глюкоза, ммоль/л (M±SD)	7,1±2,2	6,2±1,5	0,32
Креатинин, мкмоль/л (M±SD)	89,4±14,4	90,2±16,8	0,76
BNP, пг/мл (M±SD)	59,3±6,9	62,8±6,1	0,64
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (M±SD)	58,2±4,7	58,5±5,2	0,89
иММЛЖ, г/м ² (M±SD)			
• Мужчины	120,6±20,6	114,3±17,2	0,39
• Женщины	95,9±17,2	90,4±13,5	0,46
иЛП, мл/м ² (M±SD)	41,3±6,3	36,9±5,3	0,24
Е/е'ср. (M±SD)	13,2±2,5	12,2±3,1	0,67
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	65,9±3,1	66,3±2,8	0,78
Ингибитор АПФ, n (%)	23 (57,5)	19 (47,5)	0,56
БРА, n (%)	17 (42,5)	21 (52,5)	0,45
Диуретики, n (%)	33 (82,5)	34 (85)	0,75
Бета-адреноблокаторы, n (%)	34 (85)	32 (80)	0,69

ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; BNP – мозговой натрийуретический пептид; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; иММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка; иЛП – индексированный объем левого предсердия; Е/е'ср. – отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

выраженный регресс симптомов отмечался в основной группе через 6 мес наблюдения. Через 12 мес в группе аторвастатина достоверно меньшее число пациентов предъявляли жалобы на одышку, сердцебиение и общую слабость, чем в контрольной группе. Кроме того, у всех пациентов через 6 мес наблюдения выявлено статистически значимое снижение суммарной оценки по ШОКС.

Регресс клинических проявлений СН на фоне оптимальной терапии сопровождался увеличением пройденного расстояния при 6-МТХ. Следует отметить, что первые 6 мес наблюдения увеличение пройденного рас-

стояния было сопоставимо в обеих группах, но к концу наблюдения в контрольной группе отмечалось некоторое уменьшение этого показателя, тогда как на фоне приема аторвастатина пройденное расстояние осталось прежним.

По данным трансторакальной ЭхоКГ в покое (табл. 3), у всех пациентов при включении в исследование выявлено увеличение индексированного объема левого предсердия (иЛП), что являлось одним из диагностических критериев ДД ЛЖ. В группе больных, получавших аторвастатин, через 6 и 12 мес наблюдения отмечалось достоверное уменьшение данного показателя, тогда как в кон-

Таблица 2. Динамика клинического состояния больных с СНсФВ на фоне стандартной и дополнительной терапии аторвастатином

Показатель	Основная группа (n=40)			Контрольная группа (n=40)		
	включение	6 мес	12 мес	включение	6 мес	12 мес
Одышка при физической нагрузке, n (%)	40 (100)	30 (75)	15 (36)*	40 (100)	33 (83)	33 (83)*
Общая слабость, n (%)	29 (73)	17 (43)	12 (43)*	34 (81)	23 (58)	19 (48)*
Сердцебиение, n (%)	30 (75)	9 (23)*	3 (8)*	29 (73)	14 (35)*	8 (20)*
Оценка по ШОКС, баллы (M±m)	4,4±1,6	2,5±1,4*	2,7±1,3*	3,9±1,7	2,5±1,4*	2,5±0,9*
6-МТХ, м Ме [25%; 75%]	350,0 [250,0; 400,0]	400,0 [300,0; 450,0]*	400,0 [200,0; 450,0]*	350,0 [250,0; 350,0]	400,0 [312,5; 450,0]*	300,0 [200,0; 400,0]*

* – p<0,05 при сравнении с визитом включения; * – p<0,05 при сравнении с основной группой на аналогичном этапе наблюдения.

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; 6-МТХ – 6-минутный тест с ходьбой.

Таблица 3. Динамика показателей эхокардиографии в покое у больных с СНсФВ на фоне стандартной и дополнительной терапии аторвастатином

Показатель	Основная группа (n=40)			Контрольная группа (n=40)		
	включение	6 мес	12 мес	включение	6 мес	12 мес
иЛП, мл/м ² (M±m)	41,3±6,3	37,8±6,9*	36,9±6,1*	36,9±5,3	32,1±4,9*	36,8±6,9
ФВ ЛЖ, % (M±m)	65,9±3,1	65,3±3,1	65,5±2,9	66,3±2,8	66,3±3,3	65,0±2,2
ГПД ЛЖ, % (M±m)	-18,0±3,4	-19,2±2,5	-20,7±2,9*	-18,8±2,4	-18,5±3,4	-17,5±3,7**
Е/А (M±m)	0,89±0,2	0,92±0,2	0,96±0,2*	0,85±0,2	0,81±0,2	0,85±0,2
е' септ., см/с (M±m)	5,2±1,2	6,4±1,3*	6,9±1,2*	5,2±1,0	5,7±1,2	5,9±1,5
е' лат., см/с (M±m)	7,1±1,5	8,2±1,4*	8,8±1,1*	7,6±1,1	8,5±1,7	8,4±1,4*
Е/е' сред. (M±m)	13,2±2,5	10,9±2,4*	10,8±1,7*	12,2±3,1	10,7±3,5*	10,6±3,2*
IVRT, мс (M±m)	99,7±19,1	95,3±15,0*	84,9±17,4*	101,7±17,6	99,9±20,1	103,3±25,9#

* – p<0,05 при сравнении с визитом включения; # – p<0,05 при сравнении с основной группой на аналогичном этапе наблюдения.

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; иЛП – индексированный объем левого предсердия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ГПД ЛЖ – глобальная продольная деформация левого желудочка; Е/А – отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока; е' септ. – скорость движения септальной части фиброзного кольца митрального клапана; е' лат. – скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана; Е/е' – отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана; IVRT – время изоволюмического расслабления.

Таблица 4. Динамика показателей стресс-эхокардиографии у больных с СНсФВ на фоне стандартной и дополнительной терапии аторвастатином

Показатель	Основная группа (n=33)			Контрольная группа (n=31)		
	включение	6 мес	12 мес	включение	6 мес	12 мес
Е/А	0,89±0,2	0,92±0,2	0,96±0,2*	0,85±0,2	0,81±0,2	0,85±0,2
е' септ. 50 Вт, см/с	7,8±1,4	8,4±1,4	8,9±1,5*	8,4±2,1	8,5±1,4	8,6±1,2
е' лат. 50 Вт, см/с	10,6±2,2	11,3±2,3	12,3±2,6*	10,9±2,3	10,6±1,3	11,2±2,7#
Е/е' 50 Вт сред.	11,6±2,9	10,3±2,1	9,6±3,2*	10,6±3,2	10,4±1,3	10,8±1,7#
е' септ. АП, см/с	9,7±1,6	9,7±1,8	9,8±1,7	9,6±1,5	9,4±1,0	9,4±1,1
е' лат. АП, см/с	12,6±2,2	11,9±2,3	12,3±2,8	11,6±2,0	11,4±0,8	11,5±1,6
е' септ. Мах, см/с	8,0±1,0	12,0±1,4	12,7±1,3*	10,5±2,1	7,5±0,7	7,3±1,4**
е' лат. Мах, см/с	10,3±2,3	14,5±0,7	14,9±1,2*	13,0±4,2	9,8±1,8	9,3±2,2**
е' септ. вст., см/с	6,5±1,2	7,6±1,4	7,9±1,4*	6,9±1,6	6,7±1,0	6,8±1,3
е' лат. вст., см/с	9,2±1,9	10,0±2,4	10,7±2,1	9,3±1,7	9,1±2,0	9,4±1,6
Е/е' сред. вст.	12,4±3,4	11,3±3,0	10,8±3,2*	11,7±3,3	11,7±2,3	11,4±2,6

* – p<0,05 при сравнении с визитом включения; # – p<0,05 при сравнении с основной группой на аналогичном этапе исследования.

Е/А – отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока; е' септ. – скорость движения септальной части фиброзного кольца митрального клапана; Вт – ватт; е' лат. – скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана; Е/е' – отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана; АП – анаэробный порог.

трольной группе аналогичная динамика была выявлена только в первые 6 мес терапии.

При этом в процессе 12-месячного наблюдения выявлена достоверная разнонаправленная динамика ГПД ЛЖ: в основной группе она увеличивалась, что свидетельствовало об улучшении систолической функции ЛЖ, а в контрольной – уменьшалась, отражая ранние, доклинические проявления прогрессирования СН, несмотря на прием максимально переносимых доз стандартного многокомпонентного лечения. Анализ динамики диастолической функции ЛЖ на фоне длительной терапии СН показал, что при включении в исследование достоверных различий показателей, отражающих жесткость миокарда ЛЖ в процессе его диастолы, не обнаружено. При этом дополнительное применение аторвастатина сопровождалось

более выраженной положительной динамикой основных и дополнительных критериев ДД, чем использование только стандартной терапии СН. Так, в основной группе выявлено достоверное увеличение отношения Е/А, тогда как в контрольной группе этот показатель не изменился. По данным тканевой доплерографии (ТДГ), в основной группе достоверно увеличилась скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (МК), существенно снизилось отношение Е/е', что свидетельствовало об улучшении релаксации ЛЖ. В контрольной группе также выявлена положительная динамика некоторых показателей ТДГ, в частности увеличение е'септ. и снижение Е/е' среднего. Выявленное в основной группе достоверное уменьшение времени изоволюмического расслабления (IVRT) – раннего признака наруше-

ния релаксации ЛЖ, вероятно, обусловлено некоторым восстановлением диастолической функции за счет антифибротического действия аторвастатина.

Диастолический стресс-тест в сочетании с КНПТ был проведен 64 пациентам с СНсФВ при включении в исследование, а также через 6 и 12 мес наблюдения (табл. 4). Основными причинами отказа от проведения нагрузочной пробы были заболевания опорно-двигательного аппарата, наличие болевого синдрома в икроножных мышцах, выраженная слабость при педалировании без нагрузки. Оценка диастолической функции проводилась на уровне 50 Вт, при достижении анаэробного порога (АП), субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также в период восстановления. При достижении нагрузки 50 Вт в основной группе через 12 мес лечения СНсФВ было выявлено достоверное увеличение скоростных показателей ТДГ, в частности e' септ. и e' лат., что привело к существенному снижению отношения E/e' . В контрольной группе динамики данных показателей не отмечалось. В обеих группах увеличение ФН до АП сопровождалось небольшим компенсаторным увеличением скорости движения септального и латерального участков фиброзного кольца МК, при этом применение длительной стандартной терапии СН в сочетании с аторвастатином способствовало более выраженному, чем применение только стандартной терапии, приросту e' септ. и e' лат. на данном этапе нагрузки. Подобная тенденция приобрела достоверный характер при анализе динамики e' септ. и e' лат. на субмаксимальной ЧСС. Использование аторвастатина в дополнение к стандартной терапии СН сопровождалось приростом скоростных показателей уже через 6 мес наблюдения, а в контрольной группе при достижении АП скоростные показатели снижались. Некоторое улучшение диастолической функции ЛЖ в период восстановления выявлено при анализе скоростных показателей ТДГ. Так, в основной группе через 12 мес наблюдения отмечалось достоверное увеличение e' септ. и снижение E/e' . В контрольной группе значимой динамики перечисленных показателей не отмечалось.

Обсуждение

Проведенные исследования, оценивающие эффективность статинов у больных с СНсФВ, на данный момент малочисленны и противоречивы. В работе К. Nochioka и соавт. [12] проанализированы данные 3124 пациентов с СНсФВ, включенных в регистр SHART-2. Средний возраст пациентов составил 69 лет, период наблюдения – 3,4 года. Трехлетняя смертность пациентов, принимавших статины (розувастатин, аторвастатин, правастатин, питавастатин и др.), была достоверно ниже, чем у пациентов, не принимавших указан-

ные препараты (8,7% против 14,5%; относительный риск – ОР 0,74; 95% доверительный интервал – ДИ 0,58–0,94; $p < 0,001$). Наиболее выраженное положительное влияние статины оказывали на риск внезапной сердечной смерти, что, по мнению авторов, может быть связано с улучшением функции эндотелия коронарных сосудов, стабилизацией атеросклеротических бляшек, восстановлением функции проводящей системы желудочков, и как следствие, снижением частоты развития острого коронарного синдрома, угрожающих жизни желудочковых аритмий.

Применение статинов сопровождалось увеличением выживаемости 3 427 больных с СНсФВ, включенных в регистр Швеции [13]. По данным анализа, годовая выживаемость пациентов, получавших статины, составила 85,1% против 80,9% у пациентов, не получавших эти препараты (ОР 0,80, 95% ДИ 0,72–0,89; $p < 0,001$). Однако в рандомизированном клиническом исследовании GISSI-HF у пациентов с СНсФВ розувастатин в дозе 10 мг/сут не показал статистически значимого преимущества в отношении смертности по сравнению с плацебо [14]. В нашем исследовании пациентам с СНсФВ и ожирением назначался липофильный аторвастатин, обладающий более выраженными противовоспалительными свойствами, оказывающий защитное действие на эндотелий сосудов. В связи с этим при длительном наблюдении нами выявлены положительное влияние аторвастатина на диастолическую функцию и некоторое улучшение систолической функции ЛЖ, что привело к регрессу симптомов заболевания и повышению толерантности к ФН. Аналогичные результаты получены в проспективном рандомизированном исследовании [15], в котором больным ($n=167$) к антигипертензивной терапии добавляли аторвастатин в дозе 10 мг/сут. Через 12 мес лечения у больных отмечалась положительная динамика в виде улучшения клинического состояния, увеличивалось расстояние, пройденное при проведении 6-МТХ. У пациентов, получавших аторвастатин, существенно снижался уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, отмечалась тенденция к улучшению диастолической функции ЛЖ.

Заключение

Длительное применение липофильного статина (аторвастатина) в дополнение к стандартной терапии приводит к регрессу клинических проявлений сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, повышению физической активности пациентов. Анализ глобальной продольной деформации левого желудочка показал, что дополнительное использование аторвастатина способствует сохранению

Леркамен®

Лерканидипин



Лерканидипин —
эффективное снижение АД
и хорошая переносимость^{1,2}



Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата «Леркамен»® (международное непатентованное наименование: лерканидипин, дозы 10 мг и 20 мг)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Показания к применению. Артериальная гипертензия II степени у взрослых пациентов.

Способ применения и дозы. Внутрь по 10 мг (1 таблетка препарата Леркамен® 10 или 1/2 таблетки препарата Леркамен® 20) 1 раз в сутки не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата пациентом, доза может быть увеличена до 20 мг (2 таблетки препарата Леркамен® 10 или 1 таблетка препарата Леркамен® 20). Терапевтическая доза подбирается постепенно, так как максимальное антигипертензивное действие развивается приблизительно через 2 недели после начала приема препарата. Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, то есть практически не содержит натрия.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или любому компоненту препарата; застойная сердечная недостаточность без лечения; нестабильная стенокардия; обструкция выносящего тракта левого желудочка; острый инфаркт миокарда и в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин) включая пациентов, находящихся на диализе; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены); одновременное применение с мощными ингибиторами CYP3A4 (кетоназол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, тролееандомидин); с циклоспорином; одновременное применение с грейпфрутом или грейпфрутовым соком.

С осторожностью. Синдром слабости синусового узла (без электрокардиостимулятора); дисфункция левого желудочка сердца; ишемическая болезнь сердца; нарушения функции печени средней степени тяжести; нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести; перитонеальный диализ; одновременное применение с индукторами/субстратами изофермента CYP3A4, мидозоламом, метопрололом, дигоксином; хроническая сердечная недостаточность (до начала применения препарата необходимо достичь компенсации хронической сердечной недостаточности); пожилой возраст.

Побочное действие. Наиболее частыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях и при обобщении данных постмаркетингового опыта применения являются следующие: периферические отеки, головная боль, приливы, тахикардия и сердцебиение.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Леркамен® 10 ЛСР-007057/09-250822 от 25.08.2022 г. и Леркамен® 20 ЛСР-006976/08-230822 от 23.08.2022 г.

1. Barrios V, et al. ELYPSE STUDY. Blood Pressure, 2002; 11:95-100.

Антигипертензивная эффективность и переносимость лерканидипина в повседневной клинической практике: исследование ELYPSE. В исследовании ELYPSE оценивали эффективность и переносимость лерканидипина у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) I или II степени. Это было открытое, наблюдательное, многоцентровое исследование в реальной клинической практике. Главная цель исследования была оценить антигипертензивную эффективность и переносимость препарата. Вторичная цель состояла в оценке compliance пациента. Лерканидипин 10 мг в сутки назначали пациентам (n=9059), которым было показано применение дигидропиридиновых антагонистов кальция. Длительность наблюдения 3 месяца. Средний возраст пациентов 63 года. Результаты: исходное АД 160±10/96±7 мм рт.ст., ЧСС 77±9 уд/в мин. Через 3 месяца наблюдения АД составило 141±11/83±7 мм рт.ст. и ЧСС 75±8 уд/в мин (p<0.001). Общая частота нежелательных явлений (НЯ) составила 6,5%, среди которых наиболее часто наблюдались головная боль (2,9%), отек ног (1,2%), приливы (1,1%) и сердцебиение (0,6%). Отмена терапии из-за НЯ составила менее 1%. В этом исследовании лерканидипин продемонстрировал хорошую эффективность и переносимость в повседневной клинической практике.

2. Leonetti G, et al. COHORT Study. Am J Hypertens. 2002 Nov;15(11):932-40.

Переносимость длительного лечения лерканидипином по сравнению с амлодипином и лацидипином у пожилых пациентов с артериальной гипертензией. В исследовании COHORT изучали профиль переносимости лерканидипина по сравнению с двумя другими антагонистами кальция (амлодипином и лацидипином) у пожилых пациентов с артериальной гипертензией. Это многоцентровое, двойное слепое, в параллельных группах исследование, с участием 828 пожилых пациентов, ≥60 лет, рандомизированных в группы лерканидипина 10 мг/день (n=420), амлодипина 5 мг/день (n=200) или лацидипина 2 мг/день (n=208). При неудовлетворительном контроле АД дозу препарата удваивали, далее к терапии добавляли эналаприл или атенолол (при необходимости - диуретики). Пациентов наблюдали в среднем 12 месяцев. Первичной конечной точкой исследования была оценка частоты развития периферического отека в трех группах лечения. Также безопасность препаратов оценивалась на основании частоты развития других нежелательных явлений, симптомов, изменения самочувствия пациента, частоте сердечных сокращений, лабораторных тестах и ЭКГ. Результаты: У пациентов, получавших амлодипин, значительно чаще наблюдались отеки ног (19%; p<0.001) и чаще встречались случаи раннего отказа от терапии из-за отека (8,5%); по сравнению с лерканидипином (9% и 2,1%) и лацидипином (4% и 1,4%). Также симптомы, связанные с отеком (отек и тяжесть в нижних конечностях), значительно чаще (P<0,01) возникали при применении амлодипина (50% и 45% соответственно), чем при применении лерканидипина (35% и 33%) и лацидипина (34% и 31%). Большинство случаев отеков ног возникало в течение первых 6 месяцев, при этом разница между видами лечения была очевидна с момента начала лечения. Другие побочные эффекты, связанные с приемом препарата, не различались между видами лечения. Артериальное давление было одинаково эффективно снижено в трех группах. В группе лерканидипина в течение 6 месяцев АД, измеренное стоя, достоверно снизилось с 169±11/98±7 до 140±15/84±9 мм рт.ст. (P<0.01). Случаев ортостатической гипотензии во время исследования не зарегистрировано. Два липофильных дигидропиридиновых антагониста кальция, лерканидипин и лацидипин, обладают антигипертензивным действием, сравнимым с таковым амлодипина, но имеют лучший профиль переносимости.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. RU-LER-01-2022-v02-print. Дата последнего утверждения/пересмотра 10.2022

По лицензии Recordati

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская наб. д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>

систолической функции левого желудочка, тогда как на фоне стандартной терапии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка к концу 12-месячного периода наблюдения она снижается. Назначение стандартной терапии сердечной недостаточности в сочетании с аторвастатином способствует улучшению диастолической функции левого желудочка как в покое, так и при дозированной физической нагрузке, повышению компенсаторных механизмов ле-

вого желудочка на пике нагрузки, что проявлялось достоверным увеличением скоростных показателей тканевой доплерографии.

Финансирования нет.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 10.05.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
2. Chumakova G.A., Kuznetsova T.Yu., Druzhilov M.A., Veselovskaya N.G. Obesity induced hypertension: The main pathophysiological mechanisms. *Arterial Hypertension*. 2021;27(3):260–8. [Russian: Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Индуцированная ожирением артериальная гипертензия. Основные патофизиологические механизмы развития. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(3):260–8]. DOI: 10.18705/1607-419X-2021-27-3-260-268
3. Gritsenko O.V., Chumakova G.A., Gruzdeva O.V., Shevlyakov I.V. The relationship of epicardial obesity and levels of cardiac fibrosis markers. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(4):13–9. [Russian: Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Груздева О.В., Шевляков И.В. Взаимосвязь эпикардального ожирения и уровней маркеров фиброза миокарда. *Российский Кардиологический Журнал*. 2019;24(4):13–9]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-13-19
4. Ovchinnikov AG, Arefieva TI, Potekhina AV, Filatova AYU, Ageev FT, Boytsov SA. The Molecular and Cellular Mechanisms Associated with a Microvascular Inflammation in the Pathogenesis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Acta Naturae*. 2020;12(2):40–51. DOI: 10.32607/actanaturae.10990
5. Kjeldsen SE, Von Lueder TG, Smiseth OA, Wachtell K, Mistry N, Westheim AS et al. Medical Therapies for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Hypertension*. 2020;75(1):23–32. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14057
6. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(8):1230–9. DOI: 10.1002/ehf.1149
7. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1383–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731
8. McMurray JJV, Krum H, Abraham WT, Dickstein K, Køber LV, Desai AS et al. Aliskiren, Enalapril, or Aliskiren and Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(16):1521–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1514859
9. Packer M, Zannad F, Anker SD. Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: A Side-by-Side Examination of the PARAGON-HF and EMPEROR-Preserved Trials. *Circulation*. 2021;144(15):1193–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056657
10. Ovchinnikov A.G., Potekhina A.V., Ozhereljeva M.V., Ageev F.T. Left ventricular dysfunction in hypertensive heart: Current view of the pathogenesis and treatment. *Kardiologiya*. 2017;57(S2):367–82. [Russian: Овчинников А.Г., Потехина А.В., Ожерельева М.В., Агеев Ф.Т. Дисфункция левого желудочка при гипертоническом сердце: современный взгляд на патогенез и лечение. *Кардиология*. 2017;57(S2):367–82]. DOI: 10.18087/cardio.2393
11. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–158. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
12. Nishioka K, Sakata Y, Miyata S, Miura M, Takada T, Tadaki S et al. Prognostic impact of statin use in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. 2015;79(3):574–82. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0865
13. Alehagen U, Benson L, Edner M, Dahlström U, Lund LH. Association between use of statins and mortality in patients with heart failure and ejection fraction of ≥ 50 . *Circulation. Heart Failure*. 2015;8(5):862–70. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002143
14. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioni R, Barlera S, Grazia Franzosi M, Latini R et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2008;372(9645):1231–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61240-4
15. Kanorsky S.G., Sereda A.F. Treatment of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in patients with hypertension disease: potential therapeutic role of statines. *Medical Council*. 2017;20:26–31. [Russian: Канорский С.Г., Середа А.Ф. Лечение хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью: потенциальная роль статинов. *Медицинский совет*. 2017;20:26–31]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-20-26-31