

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ:

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ СТАТИНОВ

В проспективном рандомизированном исследовании участвовали 167 больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II/III функционального класса и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на фоне гипертонической болезни III стадии. В дополнение к антигипертензивной терапии периндоприлом и верапамилом SR (n = 85) или амлодипином (n = 82) назначался аторвастатин, который регулярно принимали 50,6 и 48,8% пациентов соответственно. Через 12 мес. при каждом варианте лечения происходило улучшение клинического состояния и качества жизни больных, увеличивалось расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой. У пациентов, получавших аторвастатин, существенно снижался уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, отмечалась тенденция к улучшению показателей диастолической функции ЛЖ. Добавление аторвастатина к лечению ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ целесообразно в связи с потенциальной возможностью улучшения прогноза больных.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, аторвастатин, верапамил, амлодипин, левый желудочек, диастолическая функция.

S.G. KANORSKY, MD, Prof., A.F. SEREDA

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Krasnodar

TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION IN PATIENTS WITH HYPERTENSION DISEASE: POTENTIAL THERAPEUTIC ROLE OF STATINES

The prospective randomized trial included 167 patients with functional class II-III of chronic heart failure (CHF) and a preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) affected by hypertensive disease of stage III. In addition to antihypertensive therapy with perindopril and verapamil SR (n = 85) or amlodipine (n = 82), atorvastatin was prescribed, which was regularly taken by 50.6% and 48.8% of patients, respectively. After 12 months, patients in each treatment arm showed improvement in the clinical condition and quality of life, an increase in 6MWD (6-minute walk distance). The patients receiving atorvastatin demonstrated a significant reduction in the N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP or BNPT) level, and a tendency to improve a diastolic LV function. Adding atorvastatin to the therapy of CHF with preserved LVEF may reasonably improve the prognosis of patients.

Keywords: heart failure, preserved ejection fraction, atorvastatin, verapamil, amlodipine, left ventricle, diastolic function.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) является наиболее распространенным осложнением артериальной гипертензии [1]. Поскольку способы фармакотерапии, улучшавшие прогноз больных с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, не влияли на исходы у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ [2], в последнем случае главным образом рекомендуется целенаправленно лечить основную патологию [3, 4]. Антагонисты кальция не только являются эффективными средствами лечения артериальной гипертензии, но и способны повышать толерантность больных с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ к физической нагрузке [5, 6]. Влияние антагонистов кальция на прогноз пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ, согласно

данным крупного регистра OPTIMIZE-HF, оценивается как нейтральное [7].

Статины снижали смертность больных с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ по данным метаанализа 4 проспективных наблюдательных исследований (n = 5 536) (относительный риск – ОР 0,69 при 95%-ном доверительном интервале – ДИ от 0,493 до 0,965; p = 0,030) [8]. Однако крупных рандомизированных контролируемых исследований статинов у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ не проводилось, поэтому статины остаются препаратами с потенциалом улучшения исходов у таких больных.

Цель исследования – сравнение эффективности лечения ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ у пациентов с гипертонической болезнью различными антагонистами кальция с добавлением и без добавления аторвастатина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 167 больных в возрасте от 48 до 70 лет с ХСН II/III функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца и сохраненной ФВ ЛЖ на фоне гипертонической болезни III стадии.

Критерии включения в исследование: артериальная гипертензия в анамнезе; одышка, утомляемость, сердцебиение при физической нагрузке; ФВ ЛЖ 50% и более [4]; синусовый ритм; 1-й тип диастолической дисфункции ЛЖ (с замедленной релаксацией); подписанное информированное согласие.

Наличие у пациентов диастолической дисфункции ЛЖ констатировали в соответствии с алгоритмом из консенсуса Европейского общества кардиологов [9] и с учетом рекомендаций Европейской ассоциации эхокардиографии и Американского общества эхокардиографии [10].

В исследование не включали больных с гемодинамически значимым поражением клапанов сердца; кардиомиопатиями; перенесенными острыми коронарными синдромами и/или инсультом; синдромом слабости синусового узла; фибрилляцией предсердий; атриовентрикулярной блокадой II/III степени; вторичными артериальными гипертензиями; ожирением (индекс массы тела более 30 кг/м²); заболеваниями органов дыхания с дыхательной недостаточностью; анемией (уровень гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин); нарушениями функции печени и/или почек; сахарным диабетом, требовавшим инсулинотерапии; непереносимостью применявшихся в исследовании препаратов.

Получено одобрение локального Комитета по этике на проведение исследования.

Лечение артериальной гипертензии проводили, переводя больных на прием периндоприла, титруя дозу от 2,5 до 10 мг 1 раз в сутки с добавлением к нему после рандомизации верапамила в дозе 120–240 мг 1 раз в сутки (n = 85) или амлодипина в дозе 2,5–10 мг (n = 82) до достижения и поддержания офисного артериального давления ниже 140 и 90 мм рт. ст. Учитывая высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, все пациенты получали рекомендацию принимать аторвастатин (Липримар, Pfizer) в дозе 10 мг 1 раз в сутки.

Комплексное обследование больных проводилось исходно и через 12 мес. подобранной терапии и, кроме общеклинического исследования, включало стандартную электрокардиографию в 12 отведениях; 6-минутный тест ходьбы; оценку клинического состояния при ХСН (шкала ШОКС в модификации В.Ю. Мареева); оценку качества жизни с использованием Миннесотского опросника (MLHFQ); определение концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови (на анализаторе COBAS H 232, Roche Diagnostics GmbH, Германия), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП); эхокардиографию.

Эхокардиографию в M- и В-режиме, импульсно-волновую, в т. ч. тканевую, доплерографию выполняли по стандартным рекомендациям [10, 11] с использованием ультразвуковой системы Aloka Alpha 7 (Япония) и векторного датчика с частотой 2,5 МГц. Размер и объем левого желу-

дочка определяли по методу Simpson. Рассчитывали объем левого предсердия, ФВ ЛЖ в автоматическом режиме с помощью интегрированного программного обеспечения, массу миокарда ЛЖ – по формуле R.V. Devereux.

Для оценки диастолической функции ЛЖ использовали максимальные скорости раннего диастолического наполнения (Е) и наполнения в систолу предсердий (А), их соотношение (Е/А), время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения (DT). Показатели Е, А и DT оценивались из апикального доступа в проекции четырехкамерного сечения с помощью импульсно-волновой доплерографии, размещая контрольный объем между концами створок митрального клапана. Максимальную скорость диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (e') определяли при помощи импульсно-волновой тканевой доплерографии из апикального доступа, устанавливая контрольный объем на митральное кольцо в области межжелудочковой перегородки и боковой стенки ЛЖ. Величину e' получали путем усреднения скоростей из области межжелудочковой перегородки и боковой стенки ЛЖ. Значения отношения Е/е' усредняли из 3 последовательных сердечных циклов.

В статистическую обработку включали результаты обследования пациентов, постоянно принимавших назначенные антигипертензивные препараты (допускалось как применение, так и неприменение аторвастатина), используя пакет прикладных программ STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., США). Образовавшиеся группы проверялись на нормальность распределения с помощью одностороннего теста Колмогорова – Смирнова. Все данные представлены в виде средней арифметической (М), стандартного отклонения средней арифметической (SD). Достоверность различий показателей по количественным признакам определяли по критерию t Стьюдента, по качественным – с использованием критерия χ^2 , признавая их статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние антигипертензивной терапии, включавшей верапамил или амлодипин, на клинический статус и параметры эхокардиографии у пациентов с гипертонической болезнью и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ проанализировано нами ранее [5]. В группе лечения верапамилом аторвастатин постоянно принимали 43 (50,6%) из 85, в группе амлодипина – 40 (48,8%) из 82 пациентов. Это позволяло провести сравнение результатов лечения в подгруппах, получавших и не получавших статин.

В *таблицах 1 и 2* представлены характеристики пациентов, рандомизированных для терапии верапамилом или амлодипином в сочетании с аторвастатином или без него. Обследованные образовавшихся подгрупп оказались сопоставимыми по ряду показателей.

Прием аторвастатина, кроме закономерного снижения уровня ЛПНП, сопровождался тенденцией к улучшению показателей диастолической функции ЛЖ без существенного изменения других оценивавшихся показателей (*табл. 3–6*). В подгруппах больных, получавших аторвастатин в сочетании с верапамилом или амлодипином, не отмечалось

Таблица 1. Исходные демографические и клинические показатели больных, рандомизированных в группу верапамила и получавших или не получавших аторвастатин ($M \pm SD$)

Показатель	Верапамил + аторвастатин (n = 43)	Верапамил без аторвастатина (n = 42)	p
Возраст, годы	62,9 ± 7,0	61,9 ± 7,4	0,915
Мужчины, n (%)	20 (46,5)	23 (54,8)	0,804
Индекс массы тела, кг/м ²	27,6 ± 4,3	26,4 ± 4,1	0,937
Курение в настоящее время, n (%)	6 (14,0)	4 (9,5)	0,819
ХСН: II ФК III ФК	40 (93,0) 3 (7,0)	41 (97,6) 1 (2,4)	1,000 0,658
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	12 (27,9)	9 (21,4)	0,768

Таблица 2. Исходные демографические и клинические показатели больных, рандомизированных в группу амлодипина и получавших или не получавших аторвастатин ($M \pm SD$)

Показатель	Амлодипин + аторвастатин (n = 40)	Амлодипин без аторвастатина (n = 42)	p
Возраст, годы	62,6 ± 7,4	60,9 ± 7,1	0,893
Мужчины, n (%)	16 (40,0)	21 (50,0)	0,718
Индекс массы тела, кг/м ²	27,3 ± 3,9	25,7 ± 3,8	0,855
Курение в настоящее время, n (%)	5 (12,5)	4 (9,5)	0,972
ХСН: II ФК III ФК	37 (92,5) 3 (7,5)	40 (95,2) 2 (4,8)	0,947 0,979
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	12 (30,0)	10 (23,8)	0,810

Таблица 3. Динамика клинических, биохимических и эхокардиографических показателей на фоне терапии, включавшей верапамил и аторвастатин ($M \pm SD$)

Показатель	Верапамил + аторвастатин исходно (n = 43)	Верапамил + аторвастатин через 12 мес. (n = 43)	p
ЧСС, ударов в минуту	74,7 ± 8,9	68,1 ± 8,0	<0,01
Систолическое АД, мм рт. ст.	158,2 ± 23,5	129,5 ± 17,7	<0,01
Диастолическое АД, мм рт. ст.	94,0 ± 12,2	82,7 ± 8,6	<0,01
Расстояние 6-минутной ходьбы, м	338,2 ± 29,6	396,2 ± 38,1	<0,01
Клиническое состояние, баллы	1,3 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,02
Качество жизни, баллы	34,0 ± 6,4	31,7 ± 5,0	0,03
NT-proBNP, пг/мл	511,6 ± 49,0	460,3 ± 37,4	0,02
ЛПНП, ммоль/л	3,7 ± 1,8	2,5 ± 1,5	<0,01
Переднезадний диаметр ЛП, см	4,31 ± 0,35	4,13 ± 0,26	0,27
Индекс объема ЛП, мл/м ²	40,7 ± 8,8	39,0 ± 8,5	0,55
КДР ЛЖ, см	5,33 ± 0,37	5,02 ± 0,31	0,41
ФВ ЛЖ, %	60,9 ± 7,4	61,4 ± 7,5	0,79
ИММ ЛЖ, г/м ²	151,8 ± 11,6	140,5 ± 9,8	0,09
Е/А, ед.	0,67 ± 0,19	0,80 ± 0,24	0,02
IVRT, мс	111,4 ± 12,0	99,7 ± 10,3	0,13
DT, мс	242,5 ± 26,8	222,8 ± 23,0	0,06
e', см/с	5,28 ± 1,42	5,78 ± 1,62	0,18
E/e', ед.	9,5 ± 3,3	9,7 ± 3,4	0,43

Таблица 4. Динамика клинических, биохимических и эхокардиографических показателей на фоне терапии, включавшей верапамил без аторвастатина ($M \pm SD$)

Показатель	Верапамил без аторвастатина исходно (n = 42)	Верапамил без аторвастатина через 12 мес. (n = 42)	p
ЧСС, ударов в минуту	73,7 ± 8,9	70,5 ± 7,8	<0,01
Систолическое АД, мм рт. ст.	157,0 ± 23,6	131,9 ± 17,7	<0,01
Диастолическое АД, мм рт. ст.	93,0 ± 12,4	84,5 ± 8,9	<0,01
Расстояние 6-минутной ходьбы, м	334,1 ± 28,7	377,6 ± 38,0	<0,01
Клиническое состояние, баллы	1,3 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,02
Качество жизни, баллы	35,0 ± 6,5	32,9 ± 5,7	0,04
NT-proBNP, пг/мл	497,6 ± 50,1	483,2 ± 44,6	0,52
ЛПНП, ммоль/л	3,4 ± 1,6	3,3 ± 1,4	0,67
Переднезадний диаметр ЛП, см	4,27 ± 0,36	4,23 ± 0,34	0,91
Индекс объема ЛП, мл/м ²	40,1 ± 8,8	39,6 ± 8,2	0,87
КДР ЛЖ, см	5,17 ± 0,39	5,18 ± 0,33	0,96
ФВ ЛЖ, %	60,7 ± 7,3	59,0 ± 6,7	0,65
ИММ ЛЖ, г/м ²	151,0 ± 12,5	147,2 ± 10,5	0,44
Е/А, ед.	0,69 ± 0,17	0,76 ± 0,18	0,04
IVRT, мс	107,6 ± 11,0	105,8 ± 9,3	0,76
DT, мс	236,2 ± 26,4	229,9 ± 25,0	0,35
e', см/с	5,46 ± 1,45	5,50 ± 1,41	0,88
E/e', ед.	9,5 ± 3,2	9,9 ± 3,1	0,26

существенного увеличения переносимости нагрузки при сравнении с отказавшимися от приема статины. Так, через 12 мес. увеличение расстояния, пройденного в тесте с 6-минутной ходьбой, составляло 17,1% в группе «верапамил + аторвастатин», 13% – «верапамил без аторвастатина», 19,6% – «амлодипин + аторвастатин», 17,0% – «амлодипин без аторвастатина» ($p > 0,05$ для всех сравнений). Необходимо отметить достоверное снижение уровня NT-proBNP в крови, наблюдавшееся только в подгруппах пациентов, принимавших статины, что может ассоциироваться с улучшением прогноза [12]. Значительный регресс гипертрофии ЛЖ регистрировался в группах лечения амлодипином, но не верапамилом, независимо от приема аторвастатина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основная область применения статинов – коррекция дислипидемии и предупреждение осложнений атеросклероза [13]. При ХСН особое значение имеют плейотропные эффекты статинов: противовоспалительный, улучшение функции эндотелия путем усиления синтеза оксида азота, ограничение ремоделирования сердца, уменьшение оксидативного стресса [14, 15]. Для больных с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ важна способность статинов уменьшать гипертрофию и фиброз миокарда, улучшать его диастолическую функцию [16].

Однако крупные рандомизированные клинические исследования не выявляли положительного влияния стати-

нов на прогноз у больных с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ. В проекте CORONA ($n = 5\ 011$) у пациентов старше 60 лет с систолической ХСН розувастатин в дозе 10 мг/сут по сравнению с плацебо не снижал суммарный риск сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта в течение 32,8 мес. (ОР 0,92 при 95% ДИ от 0,83 до 1,02; $p = 0,12$), хотя достоверно уменьшал частоту госпитализаций из-за сердечно-сосудистых причин ($p < 0,001$) [17]. Все же дополнительный анализ результатов исследования CORONA показал, что при самом низком уровне NT-proBNP (при более легкой ХСН) розувастатин значительно снижал частоту регистрации событий первичной конечной точки [18]. В исследовании GISSI-HF у больных с ХСН ($n = 4\ 631$) розувастатин в дозе 10 мг/сут не снижал риск смертельного исхода или госпитализации по сердечно-сосудистым причинам по сравнению с плацебо (ОР 1,01 при 99% ДИ от 0,908 до 1,112; $p = 0,903$), в т. ч. у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ [19].

Между тем нельзя было исключить, что нейтральный результат CORONA и GISSI-HF обусловлен применением гидрофильного розувастатина, отличающегося низким уровнем проникновения в миокард. По данным метаанализа ($n = 10\ 966$), липофильные статины (в частности, применявшийся нами аторвастатин), в высокой степени поглощающиеся миокардом, способны оказывать более эффективным у больных с ХСН [20]. Однако в крупном рандомизированном исследовании PEARL ($n = 574$) липофильный питавастатин в дозе 2 мг/сут также не снижал



ЛИПРИМАР®
ОРИГИНАЛЬНЫЙ АТОРВАСТАТИН

Зарегистрирован в 118 странах.
Изучен более чем у 80 000 пациентов
в рамках 400 клинических исследований¹

*Для выбора Липримара у него есть много веских причин.
Знакомьтесь, вот семь из них!*

**СНИЖАЕТ РИСК СМЕРТИ И ДОКАЗАННО ПРЕДОТВРАЩАЕТ
ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ у широкого спектра пациентов²⁻⁷**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИПРИМАР®

Торговое название: Липримар®, Международное непатентованное название: аторвастатин, Регистрационный номер: П N014014/01. Фармакологические свойства: аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Синтетическое гиполипидемическое средство. **Показания к применению:** Гиперхолестеринемия: – в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП, apo-B и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет и старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанную) гиперлипидемию (соответственно тип I и II по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны, – для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недоступны. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска, – вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности, инфарктов миокарда, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышенная активность «печеночных» трансаминаз в плазме крови не менее чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; беременность; период грудного вскармливания; женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции; возраст до 18 лет, за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет); одновременное применение с фузариной кислотой; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы; глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью применяют у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени; у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза. При беременности и в период кормления грудью Липримар® противопоказан. **Способ применения и дозы:** внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом концентрации ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию. Максимальная суточная доза – 80 мг. Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия: рекомендуемая доза – 10 мг 1 раз в сутки, гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: рекомендуемая доза – 80 мг 1 раз в сутки. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия: начальная доза составляет 10 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально и оценивать актуальность дозы каждые 4 недели с возможным повышением до 40 мг в сутки. Доза может быть увеличена до максимальной – 80 мг в сутки. Применение у детей с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии: рекомендуемая начальная доза – 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 20 мг в сутки. У пациентов с недостаточностью функции печени необходимо снизить, при регулярном контроле активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. Побочные действия: Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: головная боль, боль в горле, носовое кровотечение, запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея, миалгия, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли, отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатининфосфокиназы (КФК), аллергические реакции, гипергликемия, назозаренит. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг. По 14, 20 и 100 таблеток в картонной упаковке. Срок годности: 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Перед назначением препарата ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Липримар П N014014/01-190216.**





Сила. Доказательство. Уверенность.

1. Внутренние данные компании «Пфайзер», 2. Sever P. et al. Lancet 2003; 361: 1149-58. 3. Colhoun H.M. et al. Lancet 2004; 364: 685-96. 4. Athyros V.G. et al. Current Medical Research and Opinion 2002; 18:220-228. 5. Schnatz G.G. et al. JAMA 2001; 285: 1711-1718. 6. Amarekco P. et al. N Engl J Med 2006; 235: 549-559. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар П N014014/01-190216.



Пфайзер, Россия, 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10.
Тел.: +7 (495) 287 50 00, факс: +7 (495) 287 53 00, www.pfizer.com

риск смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу декомпенсации ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ОР 0,92 при 95% ДИ от 0,632 до 1,345; $p = 0,672$) [21]. Для объяснения неэффективности статинов при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ предложены гипотезы коэнзима Q (убихинона), липопротеина эндотоксина и селенопротеина [22]. Хотя низкий уровень холестерина ассоциируется с ухудшением исходов у больных с ХСН, он безопасен, если обусловлен приемом статинов [23].

В нашем исследовании не зарегистрировано смертельных исходов, что не позволяло формировать представление о прогностическом влиянии проводившейся терапии. Вместе с тем в ретроспективных и наблюдательных исследованиях у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ статины достоверно снижали общую смертность [24–27]. К. Nochioka и соавт. [28] показали, что снижение смертности в когорте больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, получавших статины, обеспечивалось уменьшением смертности от инфекций и частоты внезапной смерти. Последнее может быть связано с меньшим количеством острых коронарных событий при приеме статинов.

Таблица 5. Динамика клинических, биохимических и эхокардиографических показателей на фоне терапии, включавшей амлодипин и аторвастатин ($M \pm SD$)

Показатель	Амлодипин + аторвастатин исходно (n = 40)	Амлодипин + аторвастатин через 12 мес. (n = 40)	p
ЧСС, ударов в минуту	73,3 ± 8,4	73,0 ± 8,1	0,91
Систолическое АД, мм рт. ст.	159,2 ± 22,3	127,9 ± 15,6	<0,01
Диастолическое АД, мм рт. ст.	95,0 ± 9,7	80,2 ± 7,2	<0,01
Расстояние 6-минутной ходьбы, м	340,5 ± 27,0	407,3 ± 36,6	<0,01
Клиническое состояние, баллы	1,3 ± 0,3	1,1 ± 0,2	0,03
Качество жизни, баллы	34,1 ± 6,5	30,2 ± 5,7	0,02
NT-proBNP, пг/мл	497,5 ± 48,1	450,6 ± 37,3	0,04
ЛПНП, ммоль/л	3,8 ± 1,9	2,6 ± 1,5	<0,01
Переднезадний диаметр ЛП, см	4,38 ± 0,25	4,13 ± 0,20	0,47
Индекс объема ЛП, мл/м ²	42,5 ± 9,2	37,0 ± 8,6	0,02
КДР ЛЖ, см	5,20 ± 0,36	5,01 ± 0,31	0,04
ФВ ЛЖ, %	61,3 ± 8,7	62,8 ± 8,4	0,65
ИММ ЛЖ, г/м ²	150,8 ± 10,9	133,9 ± 9,1	<0,01
Е/А, ед.	0,69 ± 0,17	0,82 ± 0,18	0,02
IVRT, мс	105,3 ± 10,5	95,4 ± 8,5	0,27
DT, мс	235,4 ± 28,1	214,9 ± 23,6	0,08
e', см/с	5,45 ± 1,44	6,30 ± 1,58	0,02
E/e', ед.	9,7 ± 2,9	9,1 ± 2,7	0,03

Мы наблюдали лишь тенденцию к улучшению показателей диастолической функции ЛЖ и дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой у пациентов, получавших аторвастатин в дополнение к верапамилу или амлодипину. В значительной степени это может быть связано с недостаточной статистической мощностью исследования. Ранее в небольших работах было показано, что аторвастатин снижал уровень маркеров воспаления, улучшал функцию эндотелия и толерантность к физической нагрузке у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [29, 30]. Однако авторы крупного проекта HF-ACTION (n = 2 331) не получили доказательств улучшения качества жизни и переносимости физической нагрузки при добавлении различных статинов к лечению пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ [31]. Н.-У. Lee и соавт. [32] в небольшом исследовании SAPHIRE у больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ сравнили влияние низкой дозы (10 мг/сут) гидрофильного правастатина и высокой дозы (4 мг/сут) липофильного питавастатина на систолическую функцию ЛЖ и толерантность к физической нагрузке. Через год лечения оба статина значительно повышали фракцию выброса ЛЖ. При этом только правастатин значительно увеличивал дистанцию в

Таблица 6. Динамика клинических, биохимических и эхокардиографических показателей на фоне терапии, включавшей амлодипин без аторвастатина ($M \pm SD$)

Показатель	Амлодипин без аторвастатина исходно (n = 42)	Амлодипин без аторвастатина через 12 мес. (n = 42)	p
ЧСС, ударов в минуту	72,9 ± 8,3	76,7 ± 9,0	0,08
Систолическое АД, мм рт. ст.	158,6 ± 22,4	129,1 ± 13,5	<0,01
Диастолическое АД, мм рт. ст.	93,4 ± 11,3	82,5 ± 8,7	<0,01
Расстояние 6-минутной ходьбы, м	344,4 ± 30,2	402,8 ± 37,6	<0,01
Клиническое состояние, баллы	1,3 ± 0,3	1,1 ± 0,2	0,03
Качество жизни, баллы	33,5 ± 6,7	31,2 ± 5,9	0,04
NT-proBNP, пг/мл	485,6 ± 48,8	461,5 ± 41,8	0,19
ЛПНП, ммоль/л	3,5 ± 1,7	3,4 ± 1,5	0,70
Переднезадний диаметр ЛП, см	4,22 ± 0,21	4,19 ± 0,20	0,92
Индекс объема ЛП, мл/м ²	40,9 ± 8,9	37,6 ± 8,5	0,04
КДР ЛЖ, см	5,08 ± 0,37	5,13 ± 0,27	0,84
ФВ ЛЖ, %	62,1 ± 8,5	62,2 ± 8,3	0,97
ИММ ЛЖ, г/м ²	147,7 ± 10,6	137,6 ± 9,0	0,04
Е/А, ед.	0,71 ± 0,15	0,78 ± 0,17	0,04
IVRT, мс	103,2 ± 9,9	97,7 ± 8,1	0,35
DT, мс	230,0 ± 28,1	221,9 ± 25,5	0,42
e', см/с	5,51 ± 1,36	6,14 ± 1,47	0,03
E/e', ед.	9,7 ± 2,9	9,3 ± 2,4	0,04

тесте с 6-минутной ходьбой. Отмечалось, что гидрофильные и – в еще большей степени – липофильные статины (из-за действия на центральную нервную систему) способствуют усилению ощущения мышечной усталости [33].

Согласно результатам исследования ASCOT-LLA, пациенты с артериальной гипертензией и другими факторами риска сердечно-сосудистых осложнений, у которых во многих случаях имеется ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, получают прогностическую выгоду при добавлении аторвастатина в дозе 10 мг/сут к адекватной антигипертензивной терапии [34]. Через 15 лет после получения этих данных остается неясным влияние статинов на течение и прогноз ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ из-за

отсутствия соответствующих проспективных рандомизированных контролируемых исследований достаточной статистической мощности.

В настоящее время сложность патогенеза ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и разнообразие ее фенотипических проявлений требуют индивидуального подбора терапии основного заболевания, которым чаще всего является артериальная гипертензия [35]. Это обеспечивает улучшение клинического состояния пациентов и увеличение их толерантности к физической нагрузке. Добавление к лечению статинов целесообразно главным образом с учетом потенциально возможного улучшения прогноза больших ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.



ЛИТЕРАТУРА

- Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(8): 543–551.
- Yamamoto K. Pharmacological Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Yonago Acta Med*, 2017, 60(2): 71–76.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(6): 776–803.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016, 37(27): 2129–2200.
- Канорский С.Г., Серeda A.Ф. Сравнение верапамила и амлодипина при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология*, 2016, 56(12): 27–32.
- Hung MJ, Cherng WJ, Kuo LT, Wang CH. Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Int J Clin Pract*, 2002, 56(1): 57–62.
- Patel K, Fonarow GC, Ahmed M, Morgan C, Kilgore M, Love TE, et al. Calcium channel blockers and outcomes in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(6): 945–952.
- Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. The effect of statins on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of propensity score analyses. *Int J Cardiol*, 2016, 214: 301–306.
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2007, 28(20): 2539–2550.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009, 22(2): 107–133.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalilo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(5): 233–270.
- Jhund PS, Anand IS, Komajda M, Claggett BL, McKelvie RS, Zile MR, et al. Changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the I-Preserve study. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(8): 809–817.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016, 37(39): 2999–3058.
- Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*, 2017, 120(1): 229–243.
- Bedi O, Dhawan V, Sharma PL, Kumar P. Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2016, 389(7): 695–712.
- Kudo S, Satoh K, Nogi M, Suzuki K, Sunamura S, Omura J, et al. SmgGDS as a Crucial Mediator of the Inhibitory Effects of Statins on Cardiac Hypertrophy and Fibrosis: Novel Mechanism of the Pleiotropic Effects of Statins. *Hypertension*, 2016, 67(5): 878–889.
- Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2007, 357(22): 2248–2261.
- Cleland JG, McMurray JJ, Kjekshus J, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, et al. Plasma concentration of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in chronic heart failure: prediction of cardiovascular events and interaction with the effects of rosuvastatin: a report from CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(20): 1850–1859.
- Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioni R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008, 372(9645): 1231–1239.
- Bonsu KO, Reidpath DD, Kadirvelu A. Lipophilic Statin Versus Rosuvastatin (Hydrophilic) Treatment for Heart Failure: a Meta-Analysis and Adjusted Indirect Comparison of Randomised Trials. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016, 30(2): 177–188.
- Takano H, Mizuma H, Kuwabara Y, Sato Y, Shindo S, Kotooka N, et al. Effects of pitavastatin in Japanese patients with chronic heart failure: the Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). *Circ J*, 2013, 77(4): 917–925.
- Kihara Y. Statin therapy in chronic heart failure: frog prince or bare frog? *Circ J*, 2013, 77(4): 895–897.
- Silva S, Lourenço P, Paulo C, Ferreira E, Lebreiro A, Sousa A, et al. Statin-induced low cholesterol is not associated with poor outcome in chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2012, 17(3): 284–290.
- Shah R, Wang Y, Foody JM. Effect of statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and beta blockers on survival in patients >or = 65 years of age with heart failure and preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol*, 2008, 101(2): 217–222.
- Roik M, Starczewska MH, Huczek Z, Kochanowski J, Opolski G. Statin therapy and mortality among patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular function—a preliminary report. *Acta Cardiol*, 2008, 63(6): 683–692.
- Liu G, Zheng XX, Xu YL, Ru J, Hui RT, Huang XH. Meta-analysis of the effect of statins on mortality in patients with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*, 2014, 113(7): 1198–1204.
- 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. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(5): 862–870.
- Nochioka 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. *Circ J*, 2015, 79(3): 574–582.
- Castro PF, Miranda R, Verdejo HE, Greig D, Gabrielli LA, Alcaïno H, et al. Pleiotropic effects of atorvastatin in heart failure: role in oxidative stress, inflammation, endothelial function, and exercise capacity. *J Heart Lung Transplant*, 2008, 27(4): 435–441.
- Bielecka-Dabrowa A, Goch JH, Mikhailidis DP, Rysz J, Maciejewski M, Banach M. The influence of atorvastatin on parameters of inflammation and function of the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *Med Sci Monit*, 2009, 15(12): MS12–MS23.
- Kelly JP, Dunning A, Schulte PJ, Fiuzat M, Leifer ES, Fleg JL, et al. Statins and Exercise Training Response in Heart Failure Patients: Insights From HF-ACTION. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(8): 617–624.
- Lee HY, Cho HJ, Kim HY, Jeon HK, Shin JH, Kang SM, et al. Effects of intensive versus mild lipid lowering by statins in patients with ischemic congestive heart failure: Korean Pitavastatin Heart Failure (SAPHIRE) study. *Korean J Intern Med*, 2014, 29(6): 754–763.
- Perez AC, Jhund P, Preiss D, Kjekshus J, McMurray JJ. Effect of rosuvastatin on fatigue in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(10): 1121–1122.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 361(9364): 1149–1158.
- Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation*, 2016, 134(1): 73–90.