

УДК 616.12-008.331.1+616.153.445.01.922.2]-085.224.036.8

Т.М. СОЛОМЕНЧУК, д. мед. н., професор; Н.А. СЛАБА, к. мед. н., доцент;
Г.В. ЧНГРЯН, О.Ю. КЛИМКОВИЧ, О.М. СЛАБИЙ, Л.В. ПОЛТОРАК, В.В. ПРОЦЬКО

/Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького/

Ефективність розувастатину у хворих на артеріальну гіпертензію високого кардіоваскулярного ризику

Резюме

Эффективность розувастатина у больных с артериальной гипертензией высокого кардиоваскулярного риска

Т.Н. Соломенчук, Н.А. Слаба, Г.В. Чнгрян, Е.Ю. Климкович, О.М. Слабий, Л.В. Полторак, В.В. Процько

Цель: определить наявность гиполипидемической и органопротективной эффективности статинотерапии у больных с артериальной гипертензией (АГ) и атерогенной дислипидемией (ДЛП).

Материалы и методы. Обследовано 59 больных с гипертонической болезнью (ГБ) I-II стадии и уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) >3,0 ммоль/л, в возрасте 43–67 лет (61,12±6,01 года). Пациенты были распределены в две группы: в первую группу вошли 36 больных, которым в дополнение к ингибиторам ренин-ангиотензин-альдостеронового системы (РААС) назначали розувастатин 10–20 мг в сутки (средняя доза – 12,2 мг в сутки); во вторую – 23 пациента, которым не проводилась статинотерапия. На старте исследования, через 4 и 12 недель от начала исследования у больных определяли уровень артериального давления (АД), показатели липидного обмена, перекисного окисления липидов (ПОЛ) (малоновый диальдегид и церулоплазмин), воспаления (общий фибриноген [ОФГ] и С-реактивный белок [СРБ]), гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ).

Результаты исследования. У пациентов с АГ и ДЛП прием розувастатина приводит к быстрому и существенному снижению атерогенности липидного профиля. Через 4 и 12 недель лечения целевых значений ХС ЛПНП <3,0 ммоль/л достигли соответственно 66,7% и 86,1% пациентов первой группы; ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л – 55,6% и 72,2% больных. В отличие от больных второй группы в среднем уровень ХС ЛПНП у них снизился с 4,42±0,29 соответственно до 3,01±0,22 ммоль/л и 2,31±0,25 ммоль/л, содержание триглицеридов – с 2,34±0,11 соответственно до 2,01±0,09 и 1,79±0,12 ммоль/л; концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) повысилась с 1,07±0,15 соответственно до 1,15±0,12 и 1,18±0,11 ммоль/л (p<0,01). В составе комплексной терапии АГ розувастатин достоверно снижал уровень СРБ (с 8,01±1,02 до 5,23±0,93 мг/л) и ОФГ (с 4,68±0,21 до 3,13±0,19 г/л), а также активность ПОЛ. После 12 недель наблюдения у пациентов первой группы было зарегистрировано достоверное дополнительное снижение среднего уровня систолического АД на 6,11 мм рт.ст. (p<0,05), диастолического АД – на 3,25 мм рт.ст. (p>0,05), пульсового АД – на 2,97 мм рт.ст. и существенно больший удельный вес лиц (95,8%) с целевым уровнем АД <140/90 мм рт.ст. по сравнению с больными второй группы (73,9%). Прием розувастатина в течение 12 недель обуславливал также дополнительное повышение СКФ на 5,6 мл/мин (с 63,21±5,53 до 69,72±5,39, по сравнению с 64,04±4,19 до 66,25±4,28 во второй группе) и среднего уровня ЛПИ (с 0,86±0,02 до 0,88±0,01).

Выводы. Кроме существенного липидкорректирующего действия у больных с АГ и атерогенной ДЛП розувастатин проявляет противовоспалительную и антиоксидантную активность, что способствует дополнительному снижению уровня АД, улучшению фильтрационной функции почек и состояния периферического кровообращения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, розувастатин, липидный обмен, артериальное давление, скорость клубочковой фильтрации, лодыжечно-плечевой индекс

Summary

Efficacy of Rosuvastatin in Patients with Hypertension of High Cardiovascular Risk

Т.М. Solomenchuk, N.A. Slaba, G.V. Tshngryan, E.Y. Klimkovich, O.M. Slabiy, L.V. Poltorak, V.V. Protsko

Purpose: to examine hypolipidemic and organoprotective efficacy of rosuvastatin in patients with arterial hypertension (AH) and atherogenic dyslipidemia.

Materials and methods. The study involved 59 patients with hypertension (HT) stage I-II with low density lipoprotein (LDL) cholesterol levels of >3.0 mmol/l, at age of 43–67 years (61,12±6,01 year). Patients were divided into two groups: first (1st) group included 36 patients who were administered rosuvastatin 10–20 mg/day (mean dose – 12.2 mg/day) in addition to renin angiotensin aldosterone system (RAAS) inhibitors, second (2nd) – 23 patients who were on RAAS inhibitors but not taking on statin therapy. Levels of blood pressure (BP), lipid profile, lipid peroxidation (LPO) (malondialdehyde and ceruloplasmin), total fibrinogen (TF), C-reactive protein (CRP), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), glomerular filtration rate (GFR) and ankle-brachial index (ABI) were measured at the beginning of the study, then after 4 and 12 weeks.

Results. In patients with HT and dyslipidemia rosuvastatin intake leads to rapid significant decrease of atherogenicity of lipid profile. After 4 and 12 weeks since treatment started target LDL – cholesterol <3.0 mmol/l levels obtained respectively 66.7% and 86.1% in 1st patients group; LDL <2.5 mmol/l – 55.6% and 72.2% (I). In contrast to 2nd patients group, the mean levels of LDL – cholesterol decreased from 4.42±0.29 to 3.01±0.22 mmol/l and 2.31±0.25 mmol/l respectively; triglycerides – from 2.34±0.11 to 2.01±0.09 and 1.79±0.12 mmol/l respectively and concentration of HDL – cholesterol increased from 1.07±0.15 to 1.15±0.12 and 1.18±0.11 mmol/l respectively (p<0.01). In complex therapy of AH rosuvastatin significantly reduced CRP levels (from 8.01±1.02 to 5.23±0.93 mg/l), total fibrinogen (from 4.6 ±0.21 to 3.13±0.19 g/l), and activity of LPO. After 12 weeks of treatment, 1st group patients showed significant additional mean systolic blood pressure reduction by 5.14 mm Hg, diastolic blood pressure – by 1.62 mm Hg and pulse pressure by 3.52 mm Hg; and proportion of persons with target blood pressure <140/90 mm Hg was sensibly larger (95.8%) as compared to 2nd patients group (73.9%). The 12-week treatment with rosuvastatin has also led to an additional increase of GFR in 5.6 ml/min (compared to 2nd group patients) from 63.21±5.53 to 69.72±5.39 ml/min (1st) and from 64.04±4.19 to 66.25±4.28 ml/min (2nd), and the mean level of ankle-brachial index (0.86±0.02 to 0.88±0.01). The treatment with rosuvastatin did not show increased mean level of HbA_{1c}.

Conclusions. In addition to significant lipid corrective effect in hypertensive patients with atherogenic dyslipoproteinemia, rosuvastatin demonstrated anti-inflammatory and antioxidant effects, promoting of additional reduction of blood pressure levels, improvement of renal protection and the peripheral arteries condition.

Key words: arterial hypertension, rosuvastatin, lipide metabolism, blood pressure, glomerular filtration rate, ankle-brachial index

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються основною причиною передчасної смерті і втрати працездатності населення в усьому світі. За останніми даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) до 2030 року 9,4 млн (16,5%) щорічних випадків смерті будуть зумовлені артеріальною гіпертензією (АГ). У це число входять 51% випадків смерті в результаті інсультів і 45% – внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС), які й надалі залишатимуться єдиними основними причинами смерті [1]. Більше 80% випадків смерті від ССЗ у світі відбувається у країнах з низьким і середнім рівнем доходу, в яких люди помирають не лише частіше, але й у більш молодому віці.

Сьогодні не викликає сумнівів, що лише стратегія активного виявлення і лікування осіб з високим кардіоваскулярним ризиком дозволяє ефективно запобігати розвитку ССЗ і їх фатальних ускладнень. Згідно з оновленими європейськими рекомендаціями з профілактики ССЗ [2] високий або дуже високий серцево-судинний (СС) ризик реєструється:

- у хворих з клінічними і субклінічними проявами атеросклерозу будь-якої локалізації;
- у пацієнтів з множинними факторами ризику, що зумовлюють ймовірність СС смерті за шкалою SCORE $\geq 5\%$ протягом 10 років;
- у осіб з різко підвищеними рівнями окремих чинників: загальний холестерин (ЗХС) ≥ 8 ммоль/л, холестерин ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) ≥ 6 ммоль/л, артеріальний тиск (АТ) $\geq 180/110$ мм рт.ст., цукровий діабет (ЦД) 2-го або 1-го типу з мікроальбумінурією (МАУ).

Серед осіб з несприятливим кардіоваскулярним прогнозом на особливу увагу заслуговує група хворих на АГ, зважаючи на її значну поширеність в Україні та потенційно швидкий розвиток серйозних СС ускладнень за відсутності відповідного лікування: інфаркту міокарда (ІМ), серцевої недостатності та гострих порушень мозкового кровообігу. За офіційними даними АГ зареєстровано у понад 12 млн (32,2%) наших співгромадян, тобто майже у кожного третього. На думку фахівців у галузі вітчизняної епідеміології, поширеність цієї патології – ще більша і становить понад 36% серед дорослих українців та має тенденцію до збільшення. АГ підвищує ризик загальної смертності у чоловіків у 4,5 рази, у жінок – у 2,0 рази. При цьому двоє з трьох гіпертензивних осіб в Україні належать до групи високого СС ризику. Зокрема, за даними вітчизняних епідеміологічних досліджень у кожного п'ятого реєструється тяжкий ступінь АГ ($\geq 180/90$ мм рт.ст.): у 63,4% – гіпертонічна хвороба, у 46,7% – діагностують супутню ІХС, у 17,6% – цереброваскулярну патологію. У разі відсутності встановленого ССЗ і ураження органів-мішеней про високий СС ризик у пацієнтів з АГ свідчить наявність множинних супутніх факторів ризику (ФР). Ризик виникнення ускладнень та смерті зростає зі збільшенням їх числа [3, 4].

В українській популяції за результатами досліджень, проведених співробітниками Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, лише 1% пацієнтів з підвищеним АТ не має додаткових ФР. У 61% хворих на АГ реєструють три і більше ФР, що свідчить про високий кардіоваскулярний ризик. Майже половина осіб з підвищеним АТ має ожиріння (46%) та веде малорухливий спосіб життя (48%), кожен четвертий пацієнт – палить (23%). Найбільш поширеним ФР серед

осіб з АГ, особливо з метаболічним синдромом або ЦД, є гіперхолестеринемія (ГХС) або атерогенна дисліпідемія (ДЛП), що характеризується підвищенням рівнів ХС ЛПНГ, тригліцеридів (ТГ) та низьким вмістом холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ). У двох з трьох хворих на АГ виявляють ГХС (67%), у кожного четвертого – низький вміст ХС ЛПВГ, майже у кожного п'ятого – гіпертригліцеридемію [3, 4].

Артерії – основна мішень, яка в першу чергу вражається при АГ внаслідок як механічний стресу (дія надмірно високого АТ на артеріальну стінку), так і нейрогуморального впливу. Наявність атерогенної ДЛП суттєво пришвидшує цей процес, сприяє прогресуванню атерогенезу і прискореному розвитку клінічних проявів ІХС та цереброваскулярних захворювань. Усвідомлення цього процесу – важлива передумова своєчасного призначення пацієнтам з АГ окрім гіпотензивної, ще й оптимальної гіполіпідемічної терапії.

Відомо, що АГ збільшує ризик розвитку ІХС вдвічі. Водночас антигіпертензивна терапія (навіть ефективна) знижує його тільки на 20–25%, а корекція ГХС статинами при АГ – ще на 35–40% [5, 6]. За висновками фахівців Національного інституту здоров'я США і Центру з контролю й профілактики захворювань (штат Південна Кароліна), отриманими в ході мета-аналізу 42 досліджень (192 478 пацієнтів), одночасне призначення ефективної антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії асоціюється зі зменшенням частоти нових випадків ІХС на понад 50% [7].

Згідно з основними положеннями оновлених європейських рекомендацій з лікування АГ (2013) та Уніфікованого клінічного протоколу (2012) статинотерапія є обґрунтованою у пацієнтів з АГ для досягнення у них цільового рівня ХС ЛПНГ $< 3,0$ ммоль/л (115 мг/дл). За наявності тяжкої АГ і/або вираженої атерогенної ДЛП та при виявленні високого сукупного СС ризику (SCORE $\geq 5\%$) рекомендовано знижувати рівень ХС ЛПНГ $< 2,5$ ммоль/л, ЗХС $< 4,5$ ммоль/л. У хворих на АГ з документованим ССЗ, хронічним захворюванням нирок (швидкість клубочкової фільтрації [ШКФ] < 60 мл/хв/1,73 м²) або SCORE $\geq 10\%$ цільовий рівень ХС ЛПНГ залишається $< 1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) [8].

Опублікований нещодавно мета-аналіз 18 досліджень (56 934 учасника) з Кокранівської бази даних [10], у більшості з яких під спостереженням перебували пацієнти з ГХС, АГ, ЦД 2-го типу, МАУ, засвідчив, що статини є необхідним компонентом ефективної первинної профілактики ССЗ, причому незалежно від ступеня СС ризику пацієнтів. Порівняно з плацебо статинотерапія знижує смертність від усіх причин на 14%, фатальні і нефатальні ССЗ, коронарні події та інсульти відповідно на 25%, 27%, і 22%, зменшує ризик ревааскуляризації на 38% і покращує якість життя у хворих як високого, так і помірного та низького СС ризику. За даними E.S. Ford та співавторів (2007) [11], зниження смертності від ІХС у США, яке спостерігалось у період 1980–2000 рр., на 44% було пов'язано з контролем двох факторів ризику – ГХС (24%) та АГ (20%).

Додатковим підтвердженням необхідності більш широкого застосування статинів стали результати дослідження JUPITER [12], у якому розувастатин, знизивши вміст ХС ЛПНГ на 50% у пацієнтів з його вихідним значенням $< 3,4$ ммоль/л (130 мг/дл) та підвищеним рівнем С-реактивного білка, зумовив зменшення ризику розвитку СС ускладнень на 44%.

Останнім часом з'явилися повідомлення про те, що статини, зокрема розувастатин, внаслідок прямої гіполіпідемічної дії та низки сприятливих плейотропних ефектів можуть знижувати активність прозапальних, прооксидантних та профібротичних процесів, зменшувати жорсткість артерій, сприяти контролю АТ, поліпшувати перебіг АГ та прогноз хворих.

Мета: оцінити гіполіпідемічну, протизапальну та антигіпертензивну ефективність і безпеку застосування розувастатину у хворих на АГ з атерогенною ДЛП.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження включено 59 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) I–II стадії із супутньою ГХС (ЗХС >5,0 ммоль/л, ХС ЛПНГ >3,0 ммоль/л), віком від 43 до 67 років (середній вік – 61,12±6,01 року) без документованих ССЗ та середнім сукупним СС ризиком за SCORE 5,67±0,23 од. Із них – 34 чоловіка і 25 жінок. У пацієнтів проводили збір анамнезу, фізикальне обстеження, вимірювання АТ, оцінку ФР, ураження органів-мішеней, асоційованих клінічних станів та сумарного СС ризику. Діагноз ГХ встановлювали згідно з положеннями Уніфікованого клінічного протоколу та оновлених клінічних настанов з АГ (2012) [3, 4].

Пацієнти зі зниженою фракцією викиду, ІМ, гострим коронарним синдромом, порушеннями ритму, ендокринними захворюваннями, патологією печінки і нирок, ЦД 2-го типу, хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), системними захворюваннями не включалися у дослідження. Всі пацієнти, які отримували рекомендації з корекції способу життя, гіполіпідемічної дієти, гіпотензивну терапію на основі інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) – інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) чи блокаторів рецепторів до ангіотензину (БРА), методом випадкової вибірки були розподілені на дві групи:

- перша (I) група – 36 хворих (середній вік – 61,28±4,98 року), яким додатково призначали розувастатин (Розарт, Actavis) в дозі 10–20 мг на добу (середня доза – 12,2 мг на добу), залежно від ступеня порушень ліпідного обміну [9];
- друга (II) група – 23 пацієнти (середній вік – 60,71±5,39 року), яким не проводилася статинотерапія.

На початку дослідження АТ на фоні попередньої антигіпертензивної терапії був контрольованим на рівні <140/90 мм рт.ст. у 10 пацієнтів: I група – 6 (16,7%); II група – 4 (17,4%). На старті дослідження (1-й візит), через 4 тижні (2-й візит) і 12 тижнів від початку спостереження (3-й візит) у хворих визначали рівень АТ – систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ) і пульсового (ПАТ), показники ліпідного обміну, рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), показники переокислення ліпідів (ПОЛ) і запалення (загальний фібриноген [ЗФ] і С-реактивний білок [СРБ]), швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) та гомілково-плечовий індекс (ГПІ) [13].

Для з'ясування стану ліпідного обміну визначали рівні ЗХС, ХС ЛПНГ, холестерину ліпопротеїдів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ), ХС ЛПВГ, ТГ. Концентрації ЗХС і ТГ в сироватці крові визначали ферментативним методом за N. Rifai (1999). Вміст ХС ЛПНГ (ммоль/л) розраховували за формулою Фрідвальда: $ХС\ ЛПНГ = ЗХС - (ХС\ ЛПВГ + ТГ/2,2)$. Стан вуглеводного обміну оцінювали за вмістом HbA_{1c} (%) методом V. Stomy та співавторів у модифікації фірми Erba Lachema, Чехія (1986). Активність ПОЛ встановлювали за рівнями малонного діальдегіду (МДА), що визначали за методом В.Б. Гаврилова у модифікації Е.Н. Коробейнікової (1989), та церулоплазміну (ЦП) – за методом Н. Ревіна у модифікації С.В. Бестужева і В.Г. Колб (1998), системного запалення – за вмістом загального ФГ та концентрацією у сироватці крові СРБ напівкільсним методом латекс-аглотинації з використанням тест-системи «ЭКОлаб, Россия». Стан функції нирок оцінювали за показником ШКФ, яку розраховували за кліренсом ендogenous креатиніну та розрахунковим методом в мл/хв за формулою Кокрофта–Голта [3]. Крім того, визначали ГПІ, значення якого <0,9 розглядали як маркер субклінічного атеросклеротичного ураження артерій [14].

Аналіз отриманих даних проводили на персональному комп'ютері з використанням стандартних прикладних програм статистичного аналізу «Microsoft Office Excel 2007» і «StatSoft Statistica 6.0». Достовірність різниці між групами визначали за допомогою t-критерію Стюдента.

Результати та їх обговорення

За віком, статевим складом та середніми рівнями досліджуваних показників на початку дослідження I та II групи практично не відрізнялися.

Аналіз динаміки показників ліпідного обміну засвідчив суттєве достовірне зниження атерогенних фракцій ліпідів у пацієнтів I групи. Вміст у крові ЗХС знизився з 6,67±0,16 до 5,05±0,11 ммоль/л

Таблиця 1. Динаміка показників ліпідного обміну та відсоток осіб, які досягли цільових рівнів ХС ЛПНГ серед пацієнтів I та II груп на старті дослідження (1-й візит), через 4 тижні (2-й візит) і через 12 тижнів спостереження (3-й візит)

Показник	I група (n=36)			II група (n=23)		
	1-й візит	2-й візит	3-й візит	1-й візит	2-й візит	3-й візит
ХС ЛПНГ <3,0 ммоль/л	0 (0%)	24 (66,7%)**	31 (86,1%)**	0 (0,0%)	2 (8,7%)#	3 (13,0%)#
ХС ЛПНГ <2,5 ммоль/л	0 (0%)	20 (55,6%)**	26 (72,2%)**	0 (0,0%)	0 (0,0%)#	0 (0,0%)#
ЗХС, ммоль/л	6,67±0,16	5,05±0,11*	4,23±0,13**	6,59±0,22	6,54±0,24#	6,68±0,18#
ХС ЛПНГ, ммоль/л	4,42±0,29	3,01±0,22*	2,31±0,25**	4,33±0,28	4,22±0,13#	4,41±0,24#
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	1,14±0,09	0,87±0,11*	0,72±0,10**	1,13±0,14	1,09±0,12#	1,14±0,08#
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,07±0,15	1,15±0,12*	1,18±0,11**	1,09±0,16	1,10±0,12	1,07±0,14#
ТГ, ммоль/л	2,34±0,11	2,01±0,09*	1,79±0,12**	2,38±0,11	2,40±0,12#	2,41±0,09#

Примітка: * – p<0,05 – достовірність різниці порівняно з початком лікування; ** – p<0,01 – достовірність різниці порівняно з початком лікування; # – p<0,05 – достовірність різниці між I і II групами; ХС ЛПНГ – холестерин ліпопротеїдів низької густини, ХС ЛПДНГ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької густини, ХС ЛПВГ – холестерин ліпопротеїдів високої густини, ТГ – тригліцериди.

(на 24,3%) через 4 тижні ($p < 0,05$) та до $4,23 \pm 0,13$ ммоль/л (на 36,6%) – через 12 тижнів ($p < 0,01$); рівень ХС ЛПНГ – з $4,42 \pm 0,29$ до $3,01 \pm 0,22$ ммоль/л (на 31,9%) через 4 тижні ($p < 0,05$) та до $2,31 \pm 0,25$ ммоль/л (на 47,7%) – через 12 тижнів ($p < 0,01$); середня концентрація ТГ – з $2,34 \pm 0,11$ відповідно до $2,01 \pm 0,09$ (на 14,1%, $p < 0,05$) і $1,79 \pm 0,12$ ммоль/л (на 23,5%, $p < 0,01$). Отримані дані в цілому узгоджуються з результатами досліджень STELLAR [15] і COMETS [16], в яких прийом розувастатину (10–20 мг) протягом 6–12 тижнів зумовив зменшення середнього рівня ХС ЛПНГ на 43–52%, ТГ – на 20–30%. Щодо останнього показника, у дослідженні RADAR розувастатин навіть у дозі 10 мг виявився більш ефективним у зниженні вмісту ТГ крові (-29% протягом 6 тижнів), ніж еквівалентна доза аторвастатину – 20 мг (-24%) [17] (табл. 1).

Необхідною передумовою зниження атерогенності ліпідного профілю і, відповідно, СС ризику, є збільшення вмісту у крові антиатерогенної фракції ліпідів – ХС ЛПВГ. Серед використовуваних в даний час статинів розувастатин найбільш інтенсивно підвищує їх рівень – в середньому на 7,7–9,5% через 6 тижнів лікування в дозі 10–20 мг на добу [15]. У нашому дослідженні 4-тижневий прийом розувастатину супроводжувався зростанням середнього рівня ХС ЛПВГ на 7,5% (з $1,07 \pm 0,15$ до $1,15 \pm 0,12$ ммоль/л, $p < 0,05$), 12-тижневий – на 10,3% (до $1,18 \pm 0,11$ ммоль/л, $p < 0,01$).

Вже через місяць лікування більшість пацієнтів I групи досягли цільових значень ХС ЛПНГ. Рівні ХС ЛПНГ $< 3,0$ ммоль/л на 2-му візиті було зареєстровано у 24 із них (66,7%, $p < 0,01$), на 3-му візиті – у 31 (86,1%, $p < 0,01$); рівні ХС ЛПНГ $< 2,5$ ммоль/л – відповідно у 20 (55,6%, $p < 0,01$) та 26 (72,2%, $p < 0,01$) осіб. Подібні дані було отримано у дослідженнях STELLAR та COMETS, в яких цільового рівня ХС ЛПНГ $< 3,0$ ммоль/л було досягнуто у 78–90% пацієнтів [15]; ХС ЛПНГ $< 2,6$ ммоль/л – у 61–80% [16].

На відміну від пацієнтів I групи, у хворих, яким не проводилася статинотерапія, позитивної динаміки показників ліпідного профілю не спостерігалось. Навпаки, відмічено деяке погіршення стану ліпідного профілю.

У патогенезі атеросклерозу та його ускладнень суттєву роль відіграє системне запалення з повільним перебігом, ознаки якого часто виявляють у хворих на АГ. Наприклад, за даними Н.В. Вострикової та співавторів (2009), навіть у хворих зі звичайною (незлоякісною) есенціальною АГ у понад 70% випадків реєструють підвищений рівень СРБ [18, 20]. Цей протеїн є незалежним маркером прогресування атеросклерозу і високого СС ризику. Підвищений рівень СРБ вважається більш значущим предиктором СС подій, ніж вміст у крові ЛПНГ [19]. Нещодавно проведені дослідження у відділенні гіпертонічної хвороби Інституту кардіології імен академіка М.Д. Стражеска виявили тісний зв'язок між ступенем підвищення рівня СРБ та інтенсивністю ураження органів-мішеней при АГ. Доведено, що чим вищий рівень СРБ – тим більша вираженість гіпертрофії лівого шлуночка, нижча ШКФ, більша товщина комплексу інти-

ма-медіа сонних артерій [20]. Крім того, АГ, сприяючи збільшенню інтраваскулярного тиску та підвищенню атерогенного потенціалу плазми крові, індукує швидке накопичення в субінтимальному шарі артерій ЛПНГ з їх подальшою пероксидацією, що сприяє підтримці активності системного оксидантного стресу і запалення, подальшому прогресуванню атеросклерозу та підвищенню СС ризику. З іншого боку, прогресуюча ГХС також може погіршувати перебіг АГ. Вона стимулює утворення вільних радикалів та окислення ЛПНГ, знижує продукцію оксиду азоту, підвищує його деградацію та знижує транскрипційний потенціал NO-синтази [21]. Таким чином, ГХС і гіперліпідемія не тільки обмежують вазодилатуючу здатність ендотелію артерій і потенціюють системні вазоконстрикторні впливи, але й сприяють прогресуванню атерогенезу – ремоделюванню артерій внаслідок інтенсифікації мітотичних процесів та оксидантного стресу [22]. Тому використання статинів, здатних не лише знижувати рівні ХС ЛПНГ, але й виявляти потужні плейотропні ефекти, а саме – покращувати функцію ендотелію, знижувати активність системного запалення та прооксидантних процесів, є важливою передумовою зниження СС ризику, в тому числі у хворих на АГ.

Розувастатин є статином з найбільш потужним прогностично сприятливим потенціалом зниження рівня СРБ навіть у осіб без гіперліпідемії, що було доведено у великому дослідженні JUPITER [12]. Одночасне зниження на фоні прийому розувастатину рівня ХС ЛПНГ на 50% та високочутливого СРБ на 37% у 17 802 практично здорових осіб супроводжувалося суттєвим (на 44%) регресом у них ризику всіх основних ССЗ та їх ускладнень (ІМ, СС смерті, ревааскуляризації), у зв'язку з чим дослідження завершилося достроково – через 1,9 року.

Авторами також простежено динаміку показників системного запалення (СРБ, ЗФГ) та оксидативного стресу (МДА, ЦП) у хворих з АГ на фоні лікування розувастатином. Зокрема, у пацієнтів I групи рівень СРБ знизився на 26,1% (з $8,01 \pm 1,02$ до $5,92 \pm 0,58$ мг/л, $p < 0,05$) через 4 тижні лікування (2-й візит) і на 34,7% (до $5,23 \pm 0,93$ мг/л, $p < 0,01$) наприкінці дослідження (3-й візит); рівень ЗФГ – відповідно на 20,5% (з $4,68 \pm 0,21$ до $3,72 \pm 0,19$ г/л, $p < 0,05$) та 33,1% (до $3,13 \pm 0,19$ г/л, $p < 0,01$). Подібні результати було отримано при аналізі динаміки рівня прооксидантного ферменту МДА, вміст у крові якого достовірно знизився через 12 тижнів лікування на 20,7% ($p < 0,01$), та ЦП – показника антиоксидантного захисту і системного запалення, концентрація у крові якого також поступово знизилася на 17,7% ($p < 0,05$) (табл. 2). Щодо пацієнтів II групи,

Таблиця 2. Динаміка середніх значень показників запалення та перекисного окислення ліпідів у I та II групах хворих на старті дослідження (1-й візит), через 4 тижні (2-й візит) та 12 тижнів спостереження (3-й візит)

Показник	I група (n=36)			II група (n=23)		
	1-й візит	2-й візит	3-й візит	1-й візит	2-й візит	3-й візит
СРБ, мг/л	8,0 ± 1,02	5,92 ± 0,58*	5,23 ± 0,93**	7,93 ± 1,36	7,72 ± 1,58	7,84 ± 1,42#
ЗФГ, г/л	4,68 ± 0,21	3,72 ± 0,19*	3,13 ± 0,19**	4,63 ± 0,47	4,59 ± 0,59	4,67 ± 0,33
ЦП, мг/л	533,34 ± 40,85	518,92 ± 28,39	438,98 ± 17,65*	524,94 ± 40,85	530,25 ± 38,91	528,52 ± 42,73#
МДА, нмоль/мл	0,53 ± 0,07	0,50 ± 0,06*	0,42 ± 0,08**	0,51 ± 0,07	0,51 ± 0,09	0,50 ± 0,08#

Примітка: * – $p < 0,05$ – достовірність різниці порівняно з початком лікування; ** – $p < 0,01$ – достовірність різниці порівняно з початком лікування; # – $p < 0,05$ – достовірність різниці між I та II групами; СРБ – С-реактивний білок, ЗФГ – загальний фібриноген, ЦП – церулоплазмін, МДА – малоновий діальдегід.

комплекс лікування яких не включав статинотерапію, суттєвої динаміки перелічених показників не відбувалося.

Дизайн дослідження передбачав також аналіз динаміки рівнів АТ, які на його початку достовірно між групами не відрізнялися. Через 4 і 12 тижнів спостереження середні рівні САТ, ДАТ і ПАТ у двох групах хворих достовірно знизилися (табл. 3). Однак у групі хворих, які отримували статинотерапію (I група), виявлено додаткове зниження середніх значень АТ, а також суттєво більшу частку хворих, у яких було досягнуто рівня цільового АТ. Зокрема, у пацієнтів I групи, що отримували розувастатин, рівні САТ, ДАТ і ПАТ наприкінці дослідження виявилися нижчими, ніж у пацієнтів II групи, які не приймали розувастатин: САТ – $127,74 \pm 2,76$ (I) та $132,88 \pm 2,15$ (II); ДАТ – $84,81 \pm 1,16$ (I) та $86,43 \pm 1,79$ (II), ПАТ – $42,92 \pm 2,42$ (I) та $46,54 \pm 1,41$ (II). Порівняно з II групою, у пацієнтів I групи вдалося досягти додаткового достовірного зниження САТ на $6,11$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), ДАТ – на $3,25$ мм рт.ст. ($p > 0,05$), ПАТ – на $2,97$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), що узгоджується з даними інших досліджень.

Згідно з результатами досліджень, що стали відомими в останні роки, статинотерапія дійсно дозволяє знижувати не лише рівень атерогенних фракцій ліпідів, але й САТ і ДАТ, причому незалежно від початкового рівня ЗХС. Зокрема у роботі А.С. Sposito (2004) [23] було продемонстровано здатність статинів протягом 16 тижнів лікування осіб з АГ та ГХС, які приймають ІАПФ, поряд зі зниженням рівня ЗХС додатково зменшувати середній рівень АТ приблизно на 27% (7 мм рт.ст.). У дослідженні С. Borghi та співавторів (2000) [24], метою якого було відстежити динаміку змін АТ на фоні прийому статинів у хворих на АГ, було отримано подібні результати. Лікування статинами протягом 3 місяців дозволило досягти додаткового зниження рівнів САТ і ДАТ у хворих з ГХС порівняно з пацієнтами, які не приймали статини, в середньому на 40%. Найбільш виражений антигіпертензивний ефект спостерігався у осіб, які приймали статини в комбінації з інгібіторами РААС або блокаторами кальцієвих каналів. Дослідники дійшли висновку, що використання статинів у поєднанні з антигіпертензивними препаратами суттєво поліпшує контроль АТ, особливо у хворих з неконтрольованою АГ та високими рівнем ЗХС у крові.

Аналіз бази даних дослідження національного здоров'я та харчування США [25], який включав відомості про 2585 хворих на АГ без ІХС та інших ССЗ, дозволив отримати ще одне підтвердження антигіпертензивної активності статинів. Виявилось, що хворі, які приймали статини, мали вдвічі вищу ймовірність досягти та тривалий час підтримувати цільові значення АТ ($< 140/90$ мм рт.ст.). Серед них реестру-

вали вдвічі більше осіб з контрольованим АТ. При цьому вплив статинів на зниження АТ був більш вираженим у тих, хто одержував лікування антигіпертензивними препаратами з групи інгібіторів РААС.

Результати мета-аналізу 20 досліджень [26], що об'єднали відомості про 828 пацієнтів з АГ або нормальними рівнями АТ, засвідчили здатність статинів достовірно знижувати рівень САТ приблизно на 2 мм рт.ст., ДАТ – на 1 мм рт.ст. У пацієнтів з вищим вихідним рівнем АТ крові (з високим нормальним АТ та АГ) середнє зниження САТ на фоні лікування статинами досягло 4 мм рт.ст. В масштабах популяції (або, наприклад, дільниці сімейного лікаря) навіть така додаткова гіпотензивна дія здатна істотно знизити ССЗ і смертність серед осіб з АГ. Зроблено висновок: чим вищий початковий рівень АТ – тим більший гіпотензивний ефект статинів.

Вважається, що антигіпертензивний ефект статинів опосередкований, насамперед, покращенням ендотеліальної функції та активацією ендотеліальної NO-синтази. Серед інших ймовірних механізмів дії статинотерапії велике значення надається зниженню експресії та чутливості рецепторів до ангіотензину II 1-го типу (внаслідок чого знижується інтенсивність його патологічного впливу на органи-мішені та АТ), а також потужній протизапальній та антиоксидантній активності статинів, що дозволяє значно зменшити кількість продуктів ПОЛ.

Деякі дослідження на тваринах показали, що зокрема розувастатин здатний знижувати АТ, покращувати системну та регіональну гемодинаміку у спонтанно гіпертензивних щурів і тварин з СРБ-індукованою ендотеліальною дисфункцією та АГ, і ці позитивні ефекти пов'язані з його ендотеліальною протекцією та антиоксидантним ефектом [27–30]. Нещодавно опубліковані результати клінічних досліджень підтверджують отримані авторами дані. Зокрема, у роботі Р. Seijo та співавторів (2010), присвяченій вивченню гіполіпідемічної та гіпотензивної ефективності розувастатину у 54 хворих з АГ, де застосування дози 10 мг сприяло зниженню офісного САТ і ДАТ – відповідно на 5,3 та 4,1 мм рт.ст., денного – на 4,7 та 5,0 мм рт.ст., нічного – на 7,6 та 4,5 мм рт.ст. [31]. В іншому дослідженні [32] розувастатин, незалежно від ступеня регресу ГХС, знижував САТ на понад 5 мм рт.ст., особливо у осіб з початково вищим рівнем АТ. Встановлено, що тютюнокуріння, на жаль, зменшує позитивні ефекти статинотерапії. Зроблено висновок про те, що розувастатин шляхом покращення функції ендотелію та виявлення протизапального і антиоксидантного потенціалу може чинити позитивний антигіпертензивний ефект у хворих з погано контрольованою АГ.

Окрім сприятливого гемодинамічного впливу, розувастатину притаманні деякі органопротективні ефекти, важливі для хворих на АГ високого СС ризику. Зокрема, у дослідженнях на щурах з АГ розувастатин шляхом регресу внутрішньотканинного запалення сприяв зменшенню міокардіальної жорсткості та покращенню діастоліч-

Таблиця 3. Динаміка показників артеріального тиску та питомої ваги осіб (%), які досягли його цільового рівня у I та II групах хворих на старті дослідження (1-й візит), через 4 тижні (2-й візит) та 12 тижнів спостереження (3-й візит)

Показник	I група (n=36)			II група (n=23)		
	1-й візит	2-й візит	3-й візит	1-й візит	2-й візит	3-й візит
АТ <140/90 мм рт.ст.	6 (16,7%)	25 (69,4%)*	34 (95,8%)*	4 (17,4%)	12 (52,2%)*	17 (73,9%)*#
САТ, мм рт.ст.	162,01±4,05	141,62±2,43**	127,74±2,76**#	160,94±3,62	143,32±2,43**	132,88±2,15**
ДАТ, мм рт.ст.	98,24±1,23	90,78±1,34**	84,81±1,16**#	96,51±2,21	91,27±1,96**	86,43±1,79**
ПАТ, мм рт.ст.	63,78±3,20	50,83±1,14**	42,93±2,42**#	64,43±2,51	52,06±1,09**	46,45±1,41**

Примітка: * – $p < 0,05$ – достовірність різниці порівняно з початком лікування; ** – $p < 0,01$ – достовірність різниці порівняно з початком лікування; # – $p < 0,05$ – достовірність різниці між I та II групами; САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, ПАТ – пульсовий артеріальний тиск.

ної функції за рахунок регресу інтерстиціального та периваскулярного фіброзу [33, 34].

Згідно з сучасними клінічними настановами з профілактики ССЗ (2012) [2] та менеджменту АГ (2013), Уніфікованого протоколу з лікування АГ (2012) [3, 4, 8] тощо особлива увага лікарів має бути зосереджена на ранньому виявленні та моніторингу субклінічних маркерів атеросклерозу у хворих на АГ, зокрема визначенні МАУ, товщини комплексу інтима-медіа, ГПІ, показників артеріальної (аортальної) жорсткості. Наприклад, у дослідженні Драпкіної та співавторів (2013) [35] у пацієнтів з АГ високого ризику з ДЛП виявлено підвищений індекс жорсткості великих магістральних артерій, тонус дрібних м'язових артерій, зростання індексу аугментації та центрального САТ в аорті і брахіоцефальних судинах, а також ознаки порушення мікроциркуляції. Водночас на фоні п'ятитижневої терапії аторвастатином і розувастатином відбувалося достовірне зниження середнього рівня атерогенних фракцій ліпідів крові, а також істотне зменшення параметрів жорсткості судин та покращення стану мікроциркуляції. Встановлено, що більш виражені гіполіпідемічні та ангіопротективні ефекти спостерігалися при використанні саме розувастатину.

У роботі L.S. Kamberi та співавторів (2012) продемонстровано інші ангіопротективні антиатеросклеротичні властивості розувастатину у хворих на тяжку АГ. Зокрема, у 52,6% пацієнтів, які приймали його протягом 12 місяців, реєструвалося істотне додаткове зниження САТ і ДАТ порівняно з хворими, у яких не застосовували статинотерапію. Крім того, в групі розувастатину спостерігалася суттєве зменшення кількості та вираженості атеросклеротичних бляшок в аорті, які візуалізували при проведенні черезстравохідної ехокардіографії. В групі осіб, які не отримували статинів, подібне покращення відмічалася лише у 1 (4,1%) пацієнта [36].

Щодо ГПІ, який у сучасних клінічних настановах рекомендується як один із широкодоступних неінвазивних методів оцінки стану артерій при АГ, його значення <0,9 вважається маркером субклінічного або клінічно маніфестованого периферичного атеросклерозу та, відповідно, системного атеросклеротичного ураження, а також ознакою ураження органа-мішені при АГ – артерій. Його визначення включає вимірювання САТ спочатку на одній руці, потім – на іншій, надалі – на нижніх кінцівках. Якщо на руках не виявляють асиметрію САТ більше 10 мм рт.ст., за показник САТ «на плечі» приймають середнє арифметичне від даних на обох руках. В іншому випадку вибирається максимальне із двох значень. Щодо рівня САТ на гомілці, після вимірювання з кожного боку вибирається максимальне значення САТ, отримане на задній гомілковій артерії та артерії тилу стопи. Розраховується ГПІ справа і зліва як співвідношення САТ на гомілці / САТ на плечі. Враховується мінімальне із значень ГПІ, отриманих для правої та лівої кінцівок [13].

На початку даного дослідження показник ГПІ <0,9 було виявлено у кожного 3–4-го з обстежених хворих на АГ: у 11 (30,6%) осіб I групи та 10 (43,4%) –

II групи. При цьому його середнє значення ГПІ становило відповідно 0,86±0,02 (I) та 0,87±0,02 (II). Через 12 тижнів лікування в групі розувастатину зареєстровано достовірне зростання середнього рівня ГПІ на 0,02 (до 0,88±0,01) та збільшення частки хворих з його припустимим значенням >0,9. Водночас, в групі хворих, які не приймали статинотерапію (II група), спостерігалася тенденція до зниження його середнього рівня до 0,86±0,01 (p<0,05 порівняно з I групою наприкінці дослідження) (табл. 4). Отримані дані свідчать про пряму ангіопротективну здатність розувастатину внаслідок його безпосередньої антиатерогенної ефективності: гіполіпідемічної, протизапальної, антифібротичної тощо. Результати, подібні до даних, отриманих у даному дослідженні, що свідчать про здатність розувастатину зменшувати вираженість маркерів субклінічного периферичного і/або каротидного атеросклерозу у асимптомних хворих на АГ з ДЛП, було оприлюднено у роботах японських та китайських дослідників (Igase M. et al., 2012 [37]; Guofu L. et al., 2012 [38]).

Обчислення ШКФ за формулою Кокрофта-Голта є ще одним простим методом активного виявлення серед безсимптомних хворих на АГ осіб високого ризику з субклінічним ураженням нирок та доступним засобом моніторингу функції нирок. Доведено, що вміст креатиніну у крові починає підвищуватися лише тоді, коли ШКФ вже знижена на 50% від норми. Тому сучасним показником функції нирок є ШКФ, а її зниження <60 мл/хв/1,73 м² протягом періоду понад 3 місяці свідчить про розвиток хронічного захворювання нирок та високий ризик кардіоваскулярних ускладнень у хворого на АГ [2].

При первинному обстеженні включених у дане дослідження хворих ШКФ <60 мл/хв була зареєстрована у кожного третього: I група – у 13 (36,1%) осіб, II група – у 7 (30,4%). На фоні прийому розувастатину протягом 12 тижнів (додаткового до інгібіторів РААС як антигіпертензивної терапії) у пацієнтів I групи середня ШКФ зросла на 9,3% (з 63,21±5,53 до 69,72±5,39 мл/хв, тобто на 7,8 мл/хв) та частка осіб зі ШКФ >60 мл/хв – з 63,9% до 77,8% (p>0,05). Водночас за відсутності статинотерапії середня ШКФ збільшилася лише на 2,21% (з 64,04±4,19 до 66,25±4,28 мл/хв), а частка осіб із її припустимим значенням – з 69,6% до 73,9%.

Таким чином, прийом розувастатину у хворих на АГ з атерогенною ДЛП суттєво посилює нефропротективну ефективність антигіпертензивної терапії на основі інгібіторів РААС. Отримані дані узгоджуються з результатами низки досліджень і метааналізів, опублікованих за останні декілька років. Зокрема, мета-

Таблиця 4. Динаміка середніх значень НbA_{1c}, ГПІ, ШКФ та питомої ваги осіб (%), які досягли їх цільових рівнів у I та II групах хворих на старті дослідження (1-й візит), через 4 тижні (2-й візит) та 12 тижнів спостереження (3-й візит)

Показник	I група (n=36)			II група (n=23)		
	1-й візит	2-й візит	3-й візит	1-й візит	2-й візит	3-й візит
ГПІ >0,9	25 (69,4%)	25 (69,4%)	27 (75,0%)	17 (73,9%)	17 (73,9%)	17 (73,9%)
ГПІ	0,86±0,02	0,86±0,01	0,88±0,01*	0,87±0,02	0,87±0,01	0,86±0,01#
ШКФ >60 мл/хв	23 (63,9%)	23 (66,7%)	28 (77,8%)	16 (69,6%)	16 (69,6%)	17 (73,9%)
ШКФ	63,21±5,53	65,43±4,61	69,72±5,39*	64,04±4,19	65,83±5,37	66,25±4,28*#
НbA _{1c} , %	5,69±1,81	5,65±1,41	5,72±1,62	5,47±1,48	5,51±1,19	5,53±1,27

Примітка: * – p<0,05 – достовірність різниці порівняно з початком лікування; # – p<0,05 – достовірність різниці між I та II групами; НbA_{1c} – глікозильований гемоглобін, ГПІ – гомілково-плечовий індекс, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

аналіз 16 досліджень за участі 24 278 пацієнтів засвідчив, що статинотерапія з використанням розувастатину або аторвастатину покращує функцію нирок (збільшує ШКФ) та зменшує протеїнурію [39]. Згідно з даними D.G. Vidt і співавторів (2004) та E.A. Stein (2012), тривалий прийом розувастатину або не змінює, або збільшує ШКФ порівняно з вихідним рівнем, причому незалежно від віку, статі, гіпертонічного або діабетичного статусу, рівня функції нирок (≥ 60 або < 60 мл/хв/1,73 м²) та протеїнурії, та може зупинити прогресування хронічного захворювання нирок та запобігати розвитку ниркової недостатності [40, 41].

Нефропротективні властивості розувастатину пояснюються його здатністю зменшувати синтез внутрішньониркових запальних цитокинів і зменшувати дисфункцію ниркового ендотелію. У нормо- або гіпертензивних тварин він суттєво пригнічує прогресування ниркового та інтерстиціального фіброзу, запобігаючи склерозуванню клубочків і каналцевих структур [42, 43], що покращує фільтраційну функцію нирок. Потенційні антифібротичні механізми пов'язані зі зниженням рівнів прозапальних цитокинів (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , MCP1, ICAM-1) та ендотеліну-1 у ниркових тканинах [44]. Відновлення ультраструктури нирок у гіпертензивних тварин на фоні розувастатину, на відміну від симвастатину, супроводжується також регресом добової протеїнурії [45].

Відомо, що переносимість розувастатину є однією з найкращих у своїй фармакологічній групі. У жодного серед обстежених пацієнтів, які отримували розувастатин (Розарт, Actavis), не спостерігалися клінічні ознаки вираженої міопатії та рабдоміолізу, а також не зареєстровано підвищення концентрації аланінамінотрансферази (АЛАТ), креатинфосфокінази (КФК) понад норму. Крім того, не зареєстровано підвищення рівня HbA_{1c} (див. табл. 4), що свідчить про відсутність несприятливого впливу на вуглеводний обмін. Дія розувастатину не залежить від цитохром-3A4-залежного метаболізму, у зв'язку з чим він має сприятливий профіль лікарської взаємодії, який дозволяє використовувати даний статин у складі полікомпонентної фармакотерапії [46, 47].

Висновки

1. У пацієнтів з АГ та дисліпідемією призначення розувастатину (Розарт, Actavis) в дозі 10–20 мг на добу зумовлює швидке суттєве зниження атерогенності ліпідного профілю. Через 4 і 12 тижнів лікування цільових значень ХС ЛПНГ $< 3,0$ ммоль/л досягають відповідно 66,7% і 86,1% пацієнтів; ХС ЛПНГ $< 2,5$ ммоль/л – 55,6% і 72,2% хворих.
2. Розувастатин (Розарт, Actavis) у комплексній терапії хворих на АГ з високим СС ризиком достовірно знижує активність системного запалення та ПОЛ.
3. На фоні застосування розувастатину (Розарт, Actavis) у пацієнтів з АГ досягається достовірне додаткове зниження середнього рівня САТ на 5,14 мм рт.ст., ДАТ – на 1,62 мм рт.ст., ПАТ – на 3,52 мм рт.ст., а також реєструється істотно більша питома вага осіб, що досягли цільового рівня АТ, порівняно з хворими, які не приймали статин.
4. У хворих на АГ і дисліпідемію терапія розувастатином (Розарт, Actavis) у дозі 10–20 мг на добу протягом 3 місяців посилює нефро- та ангіопротективну ефективність інгібіторів РААС:

покращує фільтраційну функцію нирок (додатково збільшує ШКФ на 5,6 мл/хв) та поліпшує стан периферичних артерій.

Отже, окрім істотної ліпідкоригуючої дії у хворих на АГ з атерогенною ДЛП розувастатин виявляє протизапальну та антиоксидантну активність, що сприяє покращенню стану артерій, додатковому зниженню рівня АТ та посиленню нефропротективних ефектів інгібіторів РААС. Враховуючи безпеку та високу гіполіпідемічну та органопротективну ефективність, розувастатин (Розарт, Actavis) рекомендований для тривалого прийому хворими на АГ і атерогенну ДЛП.

Список використаної літератури

1. ВООЗ: Інформаційний бюлетень №317 (березень 2013 р.). – Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>.
2. Perk J., De Baker G., Gohlke H. et al. European Guidelines on Cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 1635–1701.
3. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» / Наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. №384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії». – Режим доступу: www.moz.gov.ua.
4. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Додаток до Наказу МОЗ України від 24.05.2012 р. №384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.moz.gov.ua.
5. Sever P.S., Dahloh B., Poulter N.R. et al.; ASCOT investigators. 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. – Vol. 361 (9364). – P. 1149–1158.
6. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al., for the AFCAPS/ TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels // JAMA. – 1998. – Vol. 279. – P. 1615–1622.
7. Psaty B.M., Lumley T., Furberg C.D. et al. Health Outcomes Associated With Various Antihypertensive Therapies Used as First-Line Agents. A Network Meta-analysis // JAMA. – 2003. – Vol. 289 (19). – P. 2534–2544.
8. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. of Hypertension. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.
9. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P. 1769–1818.
10. Taylor F., Huffman M.D., Macedo A.F. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – Vol. 1: CD004816.
11. Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B. et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000 // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 356 (23). – P. 2388–2398.
12. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 2195–2207.
13. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // J. Vasc. Surg. – 2007. – Vol. 45. – P. 55–67.
14. Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Чихладзе Н.М. Методы определения лодыжечно-плечевого индекса систолического давления при массовых обследованиях // Consilium medicum. – 2009. – №10. – С. 66–71.
15. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al.; Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial) // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 92 (2). – P. 152–160.
16. Rosenson R.S., Otvos J.D., Hsia J. Effects of Rosuvastatin and Atorvastatin on LDL and HDL Particle Concentrations in Patients With Metabolic Syndrome // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32 (6). – P. 1087–1091.

17. Jukema J.W., Liem A.H., Dunselman P.H. et al. LDL-C/HDL-C ratio in subjects with cardiovascular disease and a low HDL-C: results of the RADAR (Rosuvastatin and Atorvastatin in different Dosages And Reverse cholesterol transport) study // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2005. – Vol. 21 (11). – P. 1865–1874.
18. Вострикова Н.В., Федоров Д.В., Мамаев А.Н. и др. Маркеры воспалительной реакции (С-реактивный белок и интерлейкин-6) при артериальной гипертензии // *Сибирский мед. журн.* – 2009. – №4. – С. 33–35.
19. Ridker P.M. C-Reactive Protein and the Prediction of Cardiovascular Events Among Those at Intermediate Risk // *JACC.* – 2007. – Vol. 49 (21). – P. 2129–2138.
20. Свищенко Е.П. Новые факторы риска – мишени для фармакотерапии АГ // *Здоров'я України.* – 2009. – №10/1. – С. 49–50.
21. Визир В.А., Березин А.Е. Клиническое значение терапевтического синергизма антигипертензивных лекарственных средств и статинов // *Новости медицины и фармации.* – 2007. – №216. – С. 21–22.
22. Barreto-Filho J.A., Consolim-Colombo F.M., Guerra-Riccio G.M. Hypercholesterolemia blunts forearm vasorelaxation and enhances the pressor response during acute systemic hypoxia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 1660–1666.
23. Sposito A.C. Emerging insights into hypertension and dyslipidaemia synergies // *Eur. Heart J. Suppl.* – 2004. – Vol. 6 (Suppl. G). – P. G8–G12.
24. Borghi C., Prandin M.G., Costa F.V. et al. Use of statins and blood pressure control in treated hypertensive patients with hypercholesterolemia // *Cardiovasc Pharmacol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 549–555.
25. King D.E., Mainous A.G. 3rd, Egan B.M. et al. Use of statins and blood pressure // *Am. J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 20 (9). – P. 937–941.
26. Strazzullo P., Kerry S.M., Barbato A. et al. Do Statins Reduce Blood Pressure? // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 49. – P. 792–798.
27. Susic D., Varagic J., Ahn J. et al. Beneficial pleiotropic vascular effects of rosuvastatin in two hypertensive models // *JACC.* – 2003. – Vol. 42 (6). – P. 1091–1097.
28. Sicard P., Delemasure S., Korandji C. et al. Anti-hypertensive effects of rosuvastatin are associated with decreased inflammation and oxidative stress markers in hypertensive rats // *Free Radic. Res.* – 2008. – Vol. 42. – P. 226–236.
29. Li X., Yang G., Zhao G. et al. Rosuvastatin attenuates the elevation in blood pressure induced by overexpression of human C-reactive protein // *Hypertens Res.* – 2011. – Vol. 34. – P. 869–875.
30. Hu M., Tomlinson B. Current Perspectives on rosuvastatin // *Integr. Blood Press Control.* – 2013. – Vol. 6. – P. 15–25.
31. Seijo P., Paz L., Ameijeiras H. et al. Effects of Rosuvastatin on Blood Pressure in Hypertensive Subjects With Dyslipidemia // *J. of Hypertension.* – 2010. – Vol. 28. – P. e230.
32. Seki S., Hashimoto K., Taniguchi I. et al. Effect of rosuvastatin on systemic blood pressure in patients with hypercholesterolemia // *Exp. Clin. Cardiol.* – 2012. – Vol. 17 (4). – P. 221–225.
33. Chang S.A., Kim Y.J., Lee H.W. et al. Effect of Rosuvastatin on Cardiac Remodeling, Function, and Progression to Heart Failure in Hypertensive Heart With Established Left Ventricular Hypertrophy // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54. – P. 3591–3597.
34. Bae E.H., Kim I.J., Park J.W. et al. Renoprotective effect of rosuvastatin in DOCA – salt hypertensive rats // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P. 1051–1059.
35. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Зятенкова Е.В. и др. Розувастатин у пацієнтів с артеріальною гіпертензією і дисліпідемією: вплив на мікроциркуляцію і свойства пульсової волни // *Лечащий врач.* – 2013. – №3. – С. 103–106.
36. Kamberi L.S., Bakalli A.B., Budima N.M. et al. Pleiotropic and Lipid-lowering Effects of Statins in Hypertension // *Mater Sociomed.* – 2012. – Vol. 24 (2). – P. 84–86.
37. Igase M., Kohara K., Tabara Y. et al. Low-dose Rosuvastatin Improves the Functional and Morphological Markers of Atherosclerosis in Asymptomatic Postmenopausal Women With Dyslipidemia // *Menopause.* – 2012. – Vol. 19 (12). – P. 1294–1299.
38. Guofu L., Longjiang Z., Jiaqiong Z. et al. Influence of Rosuvastatin on high sensitivity C reactive protein and ankle brachial index of patients with hypertensive dyslipidemia // *China Med. Herald.* – 2012. – Vol. 24. – P. 90–92.
39. Wu Y., Wang Y., An C. et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on renal function: meta-analysis // *Circ. J.* – 2012. – Vol. 76 (5). – P. 1259–1266.
40. Vidt D.G., Cressman M.D., Harris S. et al. Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease // *Cardiology.* – 2004. – Vol. 102 (1). – P. 52–60.
41. Stein E.A., Vidt D.G., Shepherd J. et al. Renal safety of intensive cholesterol-lowering treatment with rosuvastatin: a retrospective analysis of renal adverse events among 40,600 participants in the rosuvastatin clinical development program // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol. 221 (2). – P. 471–477.
42. Liu Y.Z., Liu M., Zhang Y.M. et al. Protective Effects of Rosuvastatin in Experimental Renal Failure Rats via Improved Endothelial Function // *Biol. Res. Nurs.* – 2013. – Vol. 15 (3). – P. 356–364.
43. de Barros E.P., Garcia-Pinto A.B., Machado P.Y. et al. Rosuvastatin beneficially alters the glomerular structure of kidneys from spontaneously hypertensive rats (SHRs) // *J. Mol. Histol.* – 2011. – Vol. 42 (4). – P. 323–331.
44. Bae E.H., Kim I.J., Park J.W. et al. Renoprotective effect of rosuvastatin in DOCA – salt hypertensive rats // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P. 1051–1059.
45. Gianella A., Nobili E., Abbate M. et al. Rosuvastatin Treatment Prevents Progressive Kidney Inflammation and Fibrosis in Stroke-Prone Rats // *Am. J. Pathol.* – 2007. – Vol. 170 (4). – P. 1165–1177.
46. Toth P.P., Dayspring T.D. Drug safety evaluation of rosuvastatin // *Expert Opin. Drug Saf.* – 2011. – Vol. 10. – P. 969–986.
47. Brewer H.B. Benefit-risk assessment of rosuvastatin 10 to 40 mg // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 92 (Suppl.). – P. 23K–29K.