

# Влияние разных доз розувастатина на липиды и липопротеиды крови, показатели функции эндотелия и мозгового кровотока у больных с гиперлипидемией и артериальной гипертензией, осложненной ишемическим мозговым инсультом

М.Г.Бубнова<sup>1</sup>, Е.Г.Семенова<sup>2</sup>, Д.М.Аронов<sup>1</sup>, Т.Т.Батышева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

Минздрава РФ, Москва;

<sup>2</sup>ГБУЗ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины филиал №6 ДЗ Москвы;

<sup>3</sup>ГКУЗ Научно-практический центр детской психоневрологии ДЗ Москвы

**Резюме.** Цель: изучить дозозависимое влияние розувастатина на липиды и липопротеиды (ЛП) крови, показатели функциональной активности эндотелия и коагуляции, состояние мозгового кровотока и параметры безопасности у больных гиперлипидемией (ГЛП) и артериальной гипертензией (АГ), перенесших ишемический мозговой инсульт (ИМИ).

**Материал и метод:** в исследование были включены 34 больных (средний возраст 59,4±7,4 года) с ГЛП IIa и IIb типов и АГ, осложненной ИМИ. Больные рандомизировались на 2 группы: 1-я группа принимала розувастатин в дозе 10 мг, 2-я группа – розувастатин в дозе 20 мг. Продолжительность исследования составила 12 нед. Доза розувастатина на протяжении исследования не менялась. Оценивалось влияние терапии на липиды и ЛП крови, концентрацию фибриногена, конечные метаболиты оксида азота (NO), эндотелин-1 (ЭТ-1), состояние мозгового кровотока по данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) магистральных артерий головы (МАГ), а также параметры, отражающие безопасность терапии.

**Результаты:** через 12 нед на терапии розувастатином 10 и 20 мг отмечалось достоверное снижение уровня общего холестерина (ХС) на 30 и 35% соответственно, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 40 и 45%, триглицеридов на 18 и 26%. Увеличение дозы розувастатина сопровождалось достоверным ростом (на 18%) числа больных с целевым уровнем ХС ЛПНП. Под влиянием терапии розувастатином не было обнаружено изменений исходно высокого уровня фибриногена. В то же время выявлялось повышение концентрации конечных метаболитов NO при дозе розувастатина 10 мг на 14,3% и 20 мг на 12,4%. Вазопротективный эффект розувастатина при дозе 20 мг проявлялся уже к 6-й неделе терапии. Достоверное снижение уровня ЭТ-1 было обнаружено при приеме 10 мг розувастатина, и это напрямую зависело от исходной концентрации ЭТ-1. У больных, имевших уровень ЭТ-1 > 0,51 фмоль/мл, его снижение составляло 22,5% ( $p < 0,05$ ). У больных после перенесенного ИМИ только на фоне средней дозы (20 мг) розувастатина можно было ожидать улучшение некоторых скоростных показателей мозгового кровотока во внутренней сонной артерии и в сегментах V<sub>2</sub>/V<sub>3</sub> позвоночной артерии. Следует отметить хорошую переносимость терапии изучаемых доз розувастатина и отсутствие нежелательных явлений.

**Заключение.** У больных ГЛП и АГ, перенесших ИМИ, показана антиатерогенная и плеiotропная эффективность 2 доз розувастатина (10 и 20 мг). Установлено, что такая плеiotропная активность розувастатина как увеличение биодоступности NO и снижение концентрации ЭТ-1 проявляется при назначении как начальной (10 мг), так и средней (20 мг) дозы розувастатина. В то же время у розувастатина прослеживаются дозозависимые эффекты в отношении снижения уровня ХС ЛПНП, повышения биодоступности NO и улучшения скоростных показателей мозгового кровотока.

**Ключевые слова:** розувастатин, ишемический мозговой инсульт, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, мозговой кровоток.

## Effects of different doses of rosuvastatin on blood lipids and lipoproteins, endothelial function, and cerebral blood flow in patients with hyperlipidemia and cerebral ischemic stroke-complicated hypertension

M.G.Bubnova<sup>1</sup>, E.G.Semenova<sup>2</sup>, D.M.Aronov<sup>1</sup>, T.T.Batysheva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow;

<sup>2</sup>Branch Six, Moscow Research-and-Practical Center for Medical Rehabilitation, Regenerative and Sport Medicine, Moscow Healthcare Department;

<sup>3</sup>Research-and-Practical Center for Pediatric Psychoneurology, Moscow Healthcare Department

**Summary. Objective:** to study the dose-dependent effect of rosuvastatin on blood lipids and lipoproteins (LP), endothelial functional activity, coagulation, and safety parameters in patients with hyperlipidemia (HLP) and hypertension after cerebral ischemic stroke (CIS).

**Subjects and method.** The trial included 34 patients (mean age 59,4±7,4 years) with types IIa or IIb HLP and CIS-complicated hypertension. The patients were randomized to 2 groups: 1) rosuvastatin 10 mg and 2) rosuvastatin 20 mg. The trial lasted 12 weeks. The dose of rosuvastatin remained unchanged throughout the trial. The authors evaluated the impact of therapy on the blood concentration of lipids, LP, fibrinogen, end products of nitric oxide (NO) metabolism, and endothelin-1 (ET-1), cerebral blood

flow by great cerebral artery Doppler ultrasound data, as well as the parameters reflecting the safety of the therapy.

**Results.** After 12-week therapy with rosuvastatin 10 and 20 mg, there was a significant decrease in the level of cholesterol by 30 and 35%, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol by 40 and 45%, and triglycerides by 18 and 26%, respectively. Increasing the dose of rosuvastatin was attended by a significant rise (by 18%) in the number of patients with target LDL cholesterol levels. Rosuvastatin therapy caused no changes in the high baseline level of fibrinogen. At the same time, at the rosuvastatin doses of 10 and 20 mg, the concentrations of end products of NO metabolism increased by 14,3 and 12,4%, respectively. The vasoprotective effect of rosuvastatin 20 mg showed itself just at therapy week 6. Significantly decreased ET-1 levels were found when rosuvastatin was given in a dose of 10 mg; this was directly related to the baseline concentration of ET-1. In the patients who had an ET-1 level of  $>0,51$  fmol/ml, its drop was 22,5% ( $p<0,05$ ). Some improvement of cerebral blood flow velocities in the internal carotid artery and in the  $V_2/V_3$ -segments of the vertebral artery might be expected in post-CIS patients taking the average dose (20 mg) of rosuvastatin. It should be remarked that the test doses of rosuvastatin are well tolerated and cause no adverse reactions.

**Conclusion.** The antiatherogenic and pleiotropic effects of the two rosuvastatin doses 10 and 20 mg were shown in the post-CIS patients with HLP and hypertension. The pleiotropic activity of rosuvastatin, such as an increase in NO bioavailability and a reduction in ET-1 concentrations, was manifested when both the starting (10 mg) and average (20 mg) doses of rosuvastatin were used. At the same time, rosuvastatin showed dose-dependent effects in lowering LDL cholesterol levels, enhancing NO bioavailability, and improving cerebral blood flow velocities.

**Key words:** rosuvastatin, cerebral ischemic stroke, hyperlipidemia, hypertension, cerebral blood flow.

### Сведения об авторах

**М.Г.Бубнова** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лаб. профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

**Е.Г.Семенова** – врач ГБУЗ МНПЦ МРВСМ филиал №6 ДЗ г. Москвы

Д.М.Аронов – д-р мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, рук. лаб. кардиологической реабилитации ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ

**Т.Т.Батышева** – д-р мед. наук, проф., дир. ГКУЗ НПЦ ДП ДЗ г. Москвы

**М**озговой инсульт (МИ) является одной из основных причин смертности от цереброваскулярных заболеваний в Российской Федерации. Ежегодно МИ переносят от 5,6 до 6,6 млн человек и умирают более 4,6 млн человек [1, 2]. В РФ смертность от инсульта – самая высокая в Европе и в 6 раз выше, чем в США [3]. Ишемический МИ (ИМИ) занимает преобладающие позиции, и его соотношение с геморрагическим инсультом составляет 4:1 [4].

В остром периоде МИ летальность в учреждениях РФ достигает 35%, увеличиваясь к концу 1-го года на 12–15%. Известно, что повторный МИ клинически протекает более тяжело с высокой частотой осложнений (как в остром, так и постинсультном периоде) и в большинстве случаев влечет за собой стойкую потерю трудоспособности [4]. В этой связи остро стоит вопрос о проведении адекватной вторичной профилактики в реальной клинической практике.

Более чем 1/2 пациентов, перенесших МИ, имеют артериальную гипертензию (АГ) [5]. Пациенты с комбинацией 2 факторов риска (ФР) атерогенеза – АГ и гиперлипидемией (ГЛП) относятся к одной из прогностически неблагоприятных групп в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений, включая МИ. В настоящее время у больных, перенесших ИМИ, подчеркивается важность контроля как уровня артериального давления (АД), так и липидов крови с целью предупреждения развития повторных сосудистых событий [6, 7].

В то же время проблема назначения гиполипидемических препаратов (из которых статины – препараты 1-го ряда) больным, перенесшим МИ, – одна из нерешенных [8]. Так, по данным регистра Statewide Stroke Registry, из 1907 пациентов, перенесших ИМИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), гиполипидемическая терапия инициировалась в стационаре только 12,9% больных, при выписке из стационара ее получали всего 36,1% [9]. При этом у 37,2% больных липидный спектр крови вообще не исследовался.

Современные знания о липидмодифицирующей терапии позволяют предполагать, что комплекс гиполипидемических и плеiotропных (антиатерогенных, противотромбогенных, противовоспалитель-

ных и др.) эффектов статинов может обуславливать их нейропротективную активность [10, 11]. Целесообразность активного назначения статинов больным, пережившим ИМИ, диктует необходимость продолжения исследований с разными статинами по изучению их антиатерогенной активности и плеiotропизма.

**Цель исследования** – изучение дозозависимого влияния розувастатина на липиды и липопротеиды (ЛП) крови, показатели функциональной активности эндотелия и коагуляции, состояние мозгового кровотока и параметры безопасности (печеночные ферменты, креатинин, глюкозу крови) у больных ГЛП и АГ, перенесших ИМИ.

### Материалы и методы

В клиническое исследование были включены лица обоего пола ( $n=34$ ) в возрасте от 41 до 70 лет (средний возраст  $58,8\pm 6,9$  года) с АГ 1-й степени (уровень АД от 140 до 159 мм рт. ст. и/или диастолическое АД – ДАД от 90 до 99 мм рт. ст. по классификации Европейского общества гипертензии, Европейского общества кардиологии, 2007 [12]), перенесшие ИМИ (подтвержденный неврологом), имевшие ГЛП с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) крови более 2,5 ммоль/л и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты находились на стабильной терапии в течение 2 нед, предшествующих включению в исследование. В течение 4 нед до включения в исследование и в течение всего периода наблюдения больным рекомендовалось соблюдение гиполипидемической диеты (Stop II, American Heart Association – АНА I) [13].

Критерии невключения: уровень общего ХС (ОХС) в сыворотке крови более 10 ммоль/л и триглицеридов (ТГ) $>4,5$  ммоль/л; стабильное повышение уровня АД $>160/100$  мм рт. ст.; наличие сахарного диабета любого типа, вторичной ГЛП, заболеваний печени в активной стадии или повышение активности печеночных ферментов (в 2 раза более верхнего предела лабораторной нормы); острые состояния (инфекция, обострение хронических заболеваний в период менее 1 мес до начала исследования; тяжелая травма, хирургические вмешательства в период менее 2 мес от

начала исследования); выявление почечной недостаточности (уровень креатинина более 300 мкмоль/л, или 3,5 мг/дл); гиперчувствительность к статинам в анамнезе, одновременное применение других препаратов (фибратов, ниацина, нефазодона, фенитоина, циклоспорина, эритромицина, кларитромицина, азитромицина, квинопристина, кетоконазола или итраконазола).

После обследования пациенты методом конвертов были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа – пациенты, принимавшие розувастатин (Крестор®, «AstraZeneca», Великобритания) в дозе 10 мг/сут (n=17; средний возраст 58,2±6,6 года) и 2-я группа – пациенты, принимавшие розувастатин указанной фирмы в дозе 20 мг/сут (n=17; средний возраст 59,4±7,4 года). Доза розувастатина на протяжении 12 нед исследования не изменялась.

Пациенты посещали клинику 4 раза: визит 0 (4 нед) – давались рекомендации по диете; визит 1 (до лечения) – 0 нед – рандомизация и начало терапии; визит 2 (через 6 нед лечения) – контроль терапии и обследование пациента; визит 3 (через 12 нед лечения) – окончание исследования.

**Методы общеклинического обследования** включали стандартный опрос (анамнез, сопутствующие заболевания, ФР, проводимое лечение), физикальное обследование с определением уровней АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), антропометрических параметров – роста, массы тела, индекса массы тела (ИМТ), рассчитываемого по формуле:  $ИМТ = кг/м^2$ , где кг – масса тела человека, м – рост человека.

**Биохимические методы обследования:** объектом исследования являлась кровь, полученная из локтевой вены, – согласно протоколу исследования забор крови производился исходно, через 6 и 12 нед от начала исследования, причем через 6 нед исследовались только уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК) и фибриногена.

Забор крови производился в утренние часы, через 12–14 ч от последнего приема пищи. Сыворотка крови получалась центрифугированием в течение 20 мин при 2500 об/мин и температуре 4°C. Концентрация ОХС и ТГ (ммоль/л) определялась на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus AU640 фирмы «Olympus Diagnostics» (Япония) с помощью диагностических наборов указанной фирмы. Уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определялся на том же автоанализаторе после осаждения ЛП, содержащих аполипопротеин В, фосфовольфраматом натрия (Na) с хлоридом магния –  $MgCl_2$  (конечная концентрация 1,1 ммоль/л фосфовольфрамата Na и 45 ммоль/л  $MgCl_2$ ). Уровень ХС ЛПНП вычисляли по формуле W.Friedwald и соавт., 1972:  $ХС\ ЛПНП = ОХС - [ТГ \times 0,2] - ХС\ ЛПВП$ .

Концентрация АЛТ (МЕ), АСТ (МЕ), КФК (МЕ), мочевой кислоты и глюкозы в сыворотке крови определялась кинетическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus AU640 фирмы «Olympus Diagnostics» с помощью диагностических наборов указанной фирмы. Содержание креатинина в сыворотке крови определялась кинетическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus AU640 указанной фирмы с помощью диагностических наборов указанной фирмы. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Modification of Diet in Renal Disease (MDRD, сокращенная формула):

$СКФ (мл/мин/1,73\ м^2) = 186 \cdot (креатинин\ сыворотки\ (мг/дл))^{-1,154} \cdot (возраст)^{-0,203}$ , – для женщин полученный результат умножали на 0,742.

Уровень фибриногена (г/л) определялся методом Clauss на автоматическом коагулометрическом анализаторе ACL 9000 фирмы «Instrumentation Laboratory» (США) с помощью реактивов фирмы «HemosIL» [14].

Определение продуктов метаболизма оксида азота (NO) проводилось по измерению концентрации в сыворотке крови стабильного продукта NO нитрит-иона ( $NO_2$ ) с реактивом Грисса (Griess reagent) по методу П.П.Голикова и соавт. [15]. Суммарная оценка нитритов и нитратов является общепринятым методом оценки синтеза NO в биологических жидкостях [16]. Перед определением концентрации нитрита в образцах сыворотки крови последние размораживали, депротеинизировали добавлением 0,8 мл 0,5 N NaOH и 0,8 мл 10% раствора сульфата цинка к 0,4 мл сыворотки, перемешивали (30 с), центрифугировали 15 мин при 9000 g. Надосадочную жидкость (1,5 мл) смешивали с равным объемом реактива Грисса (1% сульфаниламид, 0,1% нафтилэтилендиамин, 2,5% фосфорная кислота) и инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре. Оптическую плотность раствора измеряли на спектрофотометре при длине волны 546 нм. Концентрацию  $NO_2$  в сыворотке рассчитывали в мкм по калибровочной кривой, построенной со стандартным раствором  $NaNO_2$ . В течение 3 дней до забора крови для определения NO больным рекомендовалось придерживаться низко-нитратной диеты (отказаться от потребления продуктов питания, являющихся основными источниками нитратов).

Определение эндотелина-1 (ЭТ-1) проводилось иммуноферментным методом с помощью набора для количественного определения ЭТ 1–21 в биологических жидкостях Endothelin 1–21 фирмы «Biomedica» (Австрия) с определением абсорбции на спектрофотометре при длине волны 450 нм и последующим определением концентрации ЭТ-1 по калибровочной кривой.

### Ультразвуковая доплерография магистральных артерий головы

Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) магистральных артерий головы (МАГ) производилось по общепринятой методике на ультразвуковом доплеровском анализаторе скорости кровотока «Сономед-300» фирмы «Спектрмед» (РФ). Лоцировали сонные артерии общие, внутренние и наружные, а также позвоночные артерии (в сегментах  $V_3/V_4$ ). В спектральном доплеровском режиме определялись следующие линейные показатели: пиковая систолическая скорость кровотока ( $V_s$ ), конечная диастолическая скорость кровотока ( $V_d$ ), усредненная по времени максимальная скорость кровотока (TAMX). Автоматически рассчитывались индексы: индекс пульсации (PI – Gosling) и индекс резистивности (RI – Pourselot): по формулам  $PI = [(V_s - V_d) / V_s]$ ;  $RI = [(V_s - V_d) / V_s]$ ; систоло-диастолическое отношение скоростей (s/d) – индекс Стюарда ( $s/d = V_s / V_d$ ).

Для оценки и регистрации нежелательных явлений (НЯ) пациентам были выданы дневники наблюдений.

**Статистическая обработка данных** выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0, StatSoft Inc. (США). Все полученные количественные анамнестические, клинические, лабораторные и инструмен-

**Таблица 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование**

Показатели, М±SD	1-я группа, n=17	2-я группа, n=17	p
Возраст, лет	58,2±6,6	59,4±7,4	н/д
Масса тела, кг	78,4±10,4	78,6±13,0	н/д
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,5±4,1	28,6±3,9	н/д
Ожирение, ИМТ>30, n, %	5 (29,4)	5 (29,4)	н/д
ЧСС, уд/мин	73,0±7,5	73,5±10,3	н/д
САД, мм рт. ст.	138,9±10,6	134,6±9,2	н/д
ДАД, мм рт. ст.	79,3±10,1	77,3±6,5	н/д
ГЛП IIa типа, n, %	4 (23,5)	8 (41,7)	н/д
ГЛП IIb типа, n, %	12 (70,6)	9 (52,9)	н/д
Низкий уровень ХС ЛПВП, n, %	7 (41,4)	10 (58,8)	н/д
Наследственность по ССЗ, n, %	10 (58,8)	9 (52,9)	н/д
Курение, n, %	5 (29)	3 (18)	н/д
Давность АГ, лет	5,9±2,4	6,2±2,5	н/д
ТИА в анамнезе, n, %	4 (23,4)	2 (11,8)	н/д
ИБС в анамнезе, n, %	4 (23,4)	3 (17,6)	н/д
ИМ в анамнезе, n, %	0	1 (5,9)	н/д
Время от ИМИ до включения в исследование, мес	7,6±3,2	6,7±3,7	н/д

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–7: М±SD – средний показатель и стандартное отклонение; p – достоверность по t-критерию Стьюдента; н/д – недостоверно, САД – систолическое АД, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда.

тальные данные обработаны методом вариационной статистики. Для каждого количественного параметра были определены: среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD), ошибка среднего (m), медиана (Me), 95% доверительный интервал (ДИ), для качественных данных – частоты (%). Для сравнения числовых данных (после проверки количественных данных на нормальное распределение) использовали метод дисперсионного анализа ANOVA (для нескольких групп), t-критерий Стьюдента для 2 независимых выборок. Парное сравнение осуществляли с помощью критерия Манна–Уитни для несвязанных совокупностей. Нахождение различий между числовыми параметрами, изменяющимися в динамике, производили с помощью t-критерия Стьюдента или парного критерия Вилкоксона. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность. Статистически значимыми считались отличия при  $p < 0,05$  (95% уровень значимости) и  $p < 0,01$  (99% уровень значимости). Связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) или Спирмена (R) и последующим установлением его значимости по критерию t.

## Результаты исследования

### Характеристика больных в исследовании

Основная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Как видно, достоверных различий между 2 группами больных на начало исследования по возрасту, антропометрическим показателям, имеющимся ФР, сопутствующим заболеваниям, длительности течения АГ и времени, прошедшего с момента перенесенного МИ, выявлено не было. У включенных в исследование больных чаще встречалась комбинированная ГЛП IIb типа, которая у 41,4% больных из 1-й группы и у 58,8% больных из 2-й группы сочеталась с низким уровнем ХС ЛПВП. Часть

**Таблица 2. Базовое лечение больных, включенных в исследование**

Препараты	1-я группа, n=17		2-я группа, n=17		p
	абс.	%	абс.	%	
Диуретики	10	58,8	11	64,7	н/д
Ингибиторы АПФ	12	70,6	11	64,7	н/д
β-Адреноблокаторы	6	35,3	6	35,3	н/д
Антагонисты кальция	2	11,8	2	11,8	н/д
Ацетилсалициловая кислота	17	100,0	17	100,0	н/д

Примечание. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

больных до развития ИМИ уже перенести ТИА. Отмечено, что у каждого второго пациента (у 58,8% из 1-й группы и у 52,9% из 2-й группы) имеласьотягощенная наследственность по развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В среднем больные включались в исследование через 7,2±3,5 мес после перенесенного первичного ИМИ.

Все включенные в исследование больные получали стандартную терапию, которая была подобрана до включения в исследование и не менялась в течение 2 нед до включения в исследование, а также в течение всего периода наблюдения (табл. 2).

### Влияние разных доз розувастатина на основные показатели липидного спектра крови

Исходно больные 2 групп не различались по концентрации липидов и ЛП сыворотки крови (табл. 3). Исключение составил уровень ХС ЛПВП, который был несколько ниже у больных 2-й группы (1,10±0,16 ммоль/л против 1,25±0,28 ммоль/л в 1-й группе;  $p < 0,05$ ).

Прием больными 1-й группы начальной дозы (10 мг) розувастатина в течение 12 нед сопровождался достоверным снижением содержания в сыворотке крови ОХС на 30% ( $p < 0,001$ ), ТГ на 18% ( $p < 0,001$ ), ХС ЛПНП на 40% ( $p < 0,001$ ) и величины соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП на 48% ( $p < 0,001$ ). Концентрация ХС ЛПВП в процессе терапии не изменилась.

Во 2-й группе, где больные получали розувастатин в 2 раза большей дозе (20 мг), было обнаружено достоверное снижение в сыворотке крови уровня ОХС на 35% ( $p < 0,001$ ), ТГ на 26% ( $p < 0,001$ ), ХС ЛПНП на 45% ( $p < 0,001$ ) и величины соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП на 49% ( $p < 0,001$ ). Концентрация антиатерогенного ХС ЛПВП была постоянной в течение всего периода наблюдения.

Динамика липидов и ЛП сыворотки крови на фоне приема 2 доз розувастатина (объединенная группа, n=34) сопровождалось достоверным снижением не только показателей, составляющих атерогенный потенциал сыворотки крови, но и повышением уровня антиатерогенного ХС ЛПВП на 4,1% ( $p < 0,05$ ) – см. рисунок. Следует отметить, что в подгруппе больных (n=21) с исходной гипертриглицеридемией (ТГ>1,7 ммоль/л) снижение концентрации ТГ на терапии розувастатином (10 и 20 мг) было особенно заметным и составило 25,2% (с 2,27±0,39 до 1,67±0,40 ммоль/л,  $p < 0,01$ ).

Через 12 нед терапии на постоянной начальной (1-я группа) и средней (2-я группа) дозах розувастатина удалось достичь целевых значений соответственно: ХС ЛПНП (<1,8 ммоль/л) у 35 и 53% больных ( $p < 0,05$ ), ТГ (<1,7 ммоль/л) у 53 и 59% больных ( $p > 0,05$ ) и ХС ЛПВП (>1 ммоль/л для мужчин и более 1,2 ммоль/л для женщин) у 59 и 53% ( $p > 0,05$ ).

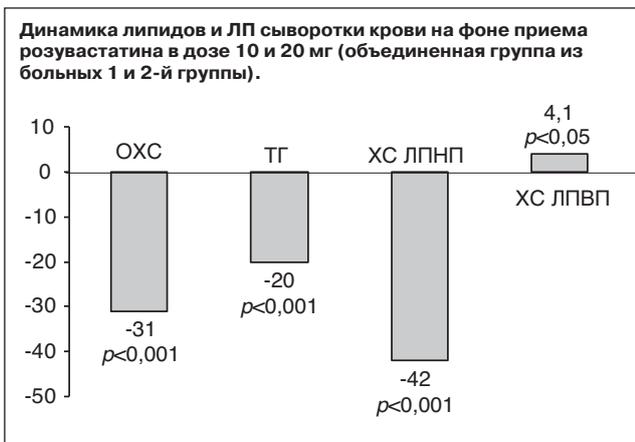
**Таблица 3. Динамика липидов и ЛП сыворотки крови на фоне приема розувастатина 10 и 20 мг в течение 12 нед**

Параметры М±SD	1-я группа: розувастатин 10 мг, n=17			2-я группа: розувастатин 20 мг, n=17		
	исходно (визит 1)	12 нед (визит 3)	p	исходно (визит 1)	12 нед (визит 3)	p
ОХС, ммоль/л	6,71±1,16	4,50±1,03	<0,001	6,59±1,02	4,32±1,19	<0,001
ТГ, ммоль/л	2,04±0,52	1,63±0,42	<0,001	1,80±0,62	1,34±0,40	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,53±0,99	2,45±1,11	<0,001	4,67±0,91	2,55±1,20	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,25±0,28	1,31±0,30	н/д	1,10±0,16	1,17±0,19	н/д
ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, усл. ед.	3,62±0,64	1,87±0,71	<0,001	4,26±0,54	2,18±0,7	<0,001

**Таблица 4. Динамика показателей функциональной активности эндотелия на фоне приема розувастатина в дозе 10 и 20 мг в течение 12 нед**

Точки исследования (визиты)	Параметры М±SD	
	конечные метаболиты NO, мкмоль/л	ЭТ-1, фмоль/мл
<b>1-я группа: розувастатин 10 мг, n=17</b>		
Исходно, визит 1	16,46±2,14	0,50±0,25
6 нед, визит 2	17,31±3,01	-
12 нед, визит 3	18,61±3,17*	0,43±0,17*
<b>2-я группа: розувастатин 20 мг, n=17</b>		
Исходно, визит 1	17,43±2,52	0,47±0,28
6 нед, визит 2	18,64±2,15*	-
12 нед, визит 3	19,34±2,57*	0,44±0,22
<b>Объединенная группа, n=34</b>		
Исходно, визит 1	16,68±2,16	0,49±0,24
6 нед, визит 2	17,96±2,01**	-
12 нед, визит 3	18,99±3,10**	0,44±0,18*

\*p<0,05, \*\*p<0,01 – сравнение с предыдущим значением.



**Влияние разных доз розувастатина на концентрацию фибриногена плазмы крови**

У больных ГЛП и АГ, перенесших ИМИ, средняя концентрация фибриногена в плазме крови исходно была высокой: в 1 и 2-й группе 5,14±1,10 и 5,67±1,35 г/л соответственно. Уровень фибриногена более 4 г/л определялся у 58,8% больных 1-й группы и у 70,6% – 2-й группы. Через 12 нед приема розувастатина в разных дозах (10 и 20 мг) концентрация фибриногена в плазме крови достоверно не изменилась и оставалась такой же высокой (в 1 и 2-й группе 4,76±0,93 и 5,53±1,07 г/л соответственно).

**Влияние разных доз розувастатина на показатели эндотелиальной функции**

До начала исследования больные 2 групп были сопоставимы по уровням конечных метаболитов NO в сыворотке крови: 1-я группа – 16,46±2,14 и 2-я группа – 17,43±2,52 мкмоль/л (p>0,05). Через 6 нед прие-

ма начальной (10 мг) дозы розувастатина концентрация конечных метаболитов NO в сыворотке крови составила 17,31±3,01 мкмоль/л (p>0,05 от исходного); табл. 4. Достоверное повышение данного показателя (на 14,3%; p<0,05) на фоне 10 мг розувастатина произошло к 12-й неделе лечения. Удвоение дозы розувастатина до 20 мг/сут сопровождалось достоверным повышением уровня конечных метаболитов NO в сыворотке крови уже к 6-й неделе (на 8,1%; p<0,05) и усилением вазопротективного эффекта к 12-й неделе терапии (на 12,4%; p<0,05); см. табл. 4.

В объединенной группе больных, принимавших розувастатин как в дозе 10 мг/сут, так и 20 мг/сут, достоверное повышение содержания конечных метаболитов NO в сыворотке крови определялось через 6 нед (на 6,6%; p<0,01) и через 12 нед (на 13,3%; p<0,01).

В настоящем исследовании изучалось влияние разных доз розувастатина (начальной – 10 мг и средней – 10 мг) на динамику в сыворотке крови концентрации ЭТ-1, являющегося мощным вазоконстриктором. Исходно больные 2 групп были сопоставимы по уровню ЭТ-1 в сыворотке крови. Под влиянием терапии розувастатином в дозе 10 мг/сут через 12 нед отмечалось достоверное снижение (на 9,5%; p<0,05) уровня ЭТ-1 в сыворотке крови (см. табл. 4). В группе больных, принимавших розувастатин 20 мг, через 12 нед достоверных изменений концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови обнаружено не было. Распределение уровня ЭТ-1 по терцилям показало, что достоверно выраженное его снижение наблюдается у больных со значением верхней терцили (>0,51 фмоль/мл) и составляет 22,5% (с 0,80±0,2 до 0,65±0,16; p<0,05).

Анализ изменений концентрации ЭТ-1 под воздействием розувастатина в объединенной группе больных показал достоверное его снижение (на 5,5%; p<0,05); см. табл. 4.

**Таблица 5. Показатели мозгового кровотока на фоне приема розувастатина в дозе 10 мг/сут**

Сосуд/визит	ОСА слева	ОСА справа	ВСА слева	ВСА справа	НСА слева	НСА справа
<b>Vs, см/с</b>						
Исходно	42,80±7,72	43,96±8,28	43,50±9,93	44,25±9,03	51,42±9,51	53,84±13,62
12 нед	40,75±9,35	13,10±3,39	43,64±11,10	44,70±9,58	52,58±9,42	53,69±11,44
<b>Vd, см/с</b>						
Исходно	12,37±3,09	12,78±3,51	15,45±3,85	16,07±3,32	14,35±4,12	14,47±4,5
12 нед	12,21±3,18	13,10±3,39	15,80±4,15	16,60±3,58	15,26±4,12	53,03±3,98
<b>s/d</b>						
Исходно	3,59±0,69	3,60±0,91	2,88±0,54	2,78±0,44	3,75±0,91	3,83±1,15
12 нед	3,42±0,70	3,38±0,48	2,81±0,55	2,72±0,38	3,56±0,60	3,69±0,78
<b>RI</b>						
Исходно	0,71±0,07	0,71±0,07	0,64±0,06	0,63±0,05	0,72±0,06	0,72±0,06
12 нед	0,70±0,07	0,70±0,07	0,63±0,06	0,63±0,05	0,71±0,05	0,72±0,05
<b>PI</b>						
Исходно	1,36±0,24	1,38±0,27	1,15±0,19	1,13±0,19	1,43±0,31	1,46±0,03
12 нед	1,30±0,22	1,33±0,16	1,11±0,19	1,08±1,15	1,36±0,18	1,39±0,20

Примечание. Здесь и далее в табл. 6. ОСА – общая сонная артерия, НСА – наружная сонная артерия.

**Таблица 6. Показатели мозгового кровотока на фоне приема розувастатина в дозе 20 мг/сут**

Сосуд/визиты	ОСА слева	ОСА справа	ВСА слева	ВСА справа	НСА слева	НСА справа
<b>Vs, см/с</b>						
Исходно	43,77±10,09	44,14±10,10	44,6±9,93	45,01±10,77	49,16±10,48	50,45±11,49
12 нед	44,9±10,82	42,65±10,07	45,48±10,78	43,83±9,58	47,48±10,07	48,02±10,64
<b>Vd, см/с</b>						
Исходно	13,74±3,19	13,72±3,43	17,34±4,10	16,82±5,03	15,80±5,11	15,03±3,36
12 нед	14,61±3,73	13,69±2,99	18,01±4,14**	17,28±4,28	15,68±4,80	14,57±3,51
<b>s/d</b>						
Исходно	3,25±0,65	3,23±0,62	2,64±0,55	2,76±0,54	3,36±1,10	3,42±0,63
12 нед	3,13±0,58	3,12±0,27	2,59±0,58	2,57±0,23	3,22±0,90	3,33±0,42
<b>RI</b>						
Исходно	0,68±0,06	0,68±0,06	0,60±0,08	0,63±0,06	0,68±0,09	0,70±0,05
12 нед	0,67±0,06	0,68±0,03	0,60±0,09	0,61±0,04*	0,67±0,08	0,70±0,04
<b>PI</b>						
Исходно	1,19±0,03	1,27±0,26	1,03±0,24	1,06±0,21	1,26±0,40	1,31±0,27
12 нед	1,23±0,19	1,24±0,09	1,01±0,24	1,02±0,10	1,23±0,27	1,30±0,13

\* $p<0,05$  и \*\* $p<0,01$  – сравнение между значениями до лечения и через 12 нед.

НО и ЭТ оказывают противоположные эффекты на сосудистую стенку артерий, тромбообразование, другие факторы и представляет собой определенную систему, позволяющую сохранять противоположные силы в равновесии. В этой связи в работе была рассчитана величина соотношения конечных метаболитов НО к ЭТ-1. Под влиянием розувастатина отмечалось благоприятное повышение значения соотношения: при дозе 10 мг – на 31,6% ( $p<0,01$ ) и 20 мг – на 20,2% ( $p<0,05$ ). В объединенной группе (10 и 20 мг) величина соотношения конечных метаболитов НО/ЭТ-1 увеличилась на 27,1% ( $p<0,01$ ).

**Влияние разных доз розувастатина на состояние кровотока сосудов шеи и головы**

До начала исследования больные 2 групп были сопоставимы по изучаемым скоростным показателям и индексам кровотока по МАГ шеи и головы. Как видно из табл. 5, через 12 нед приема розувастатина в дозе 10 мг/сут, по данным УЗДГ МАГ, достоверных изменений скоростей и индексов кровотока не наблюдалось.

Напротив, под воздействием терапии розувастати-

ном в дозе 20 мг/сут у больных ГЛП и АГ, перенесших ИМИ, было отмечено благоприятное достоверное изменение ряда показателей: увеличение Vd по внутренней сонной артерии (ВСА) слева (на 4,1%;  $p<0,01$ ) на фоне достоверного снижения по ВСА справа RI (на 3,1%;  $p<0,05$ ); табл. 6.

Позитивные изменения некоторых скоростных показателей в позвоночной артерии также выявлялись при увеличении дозы (до 20 мг/сут) розувастатина. В сегменте V<sub>4</sub> позвоночной артерии отмечалось достоверное увеличение скорости диастолического кровотока на 7,3% (с 16,66±5,31 до 17,82±5,81 см/с;  $p<0,05$ ).

В последующем выполненный анализ динамики скоростных показателей в брахиоцефальных артериях на фоне терапии 2 дозами розувастатина (10 и 20 мг; n=34) у больных ГЛП и АГ с ИМИ в анамнезе показал достоверное увеличение Vd по ВСА слева на 3,7% (с 16,40±4,03 до 16,91±4,23 см/с;  $p<0,01$ ), достоверное уменьшение RI по ВСА справа на 2,1% (с 0,63±0,06 до 0,61±0,04;  $p<0,05$ ) и s/d на 3,6% (с 2,77±0,48 до 2,64±0,32;  $p<0,05$ ), а также достовер-

**Таблица 7. Динамика биохимических параметров сыворотки крови в процессе терапии розувастатином 10 и 20 мг/сут у больных ГЛП и АГ с ИМИ в анамнезе**

Параметры M±SD	Дозы, мг	До лечения, визит 1	6 нед, визит 2	12 нед, визит 3	P <sub>1-2</sub> *	P <sub>2-3</sub> **
АЛТ, МЕ	10	25,59±11,32	24,81±9,00	25,11±8,67	н/д	н/д
	20	24,52±12,20	25,91±11,92	25,90±10,97	н/д	н/д
АСТ, МЕ	10	23,42±7,90	23,90±7,03	24,58±6,86	н/д	н/д
	20	22,22±8,79	23,46±8,69	23,56±8,12	н/д	н/д
КФК, МЕ	10	108,80±38,49	113,84±41,99	115,98±43,73	н/д	н/д
	20	97,18±43,22	96,46±35,97	101,46±35,37	н/д	н/д
Креатинин, мкмоль/л	10	87,22±8,43	88,31±6,60	86,41±7,69	н/д	н/д
	20	87,90±8,34	86,68±7,83	85,17±7,17	н/д	н/д
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	10	68,78±14,12	67,30±11,81	68,92±10,51	н/д	н/д
	20	66,51±12,58	67,59±13,08	68,97±13,65	н/д	н/д
Мочевая кислота, мкмоль/л	10	338,33±98,76	330,10±62,45	326,38±59,25	н/д	н/д
	20	283,35±85,16	281,68±76,94	266,87±75,57	н/д	н/д
Глюкоза, ммоль/л	10	5,66±0,50	5,60±0,42	5,59±0,44	н/д	н/д
	20	5,71±0,36	5,71±0,36	5,73±0,37	н/д	н/д

\*P<sub>1-2</sub> – сравнение между визитом 1 и 2; \*\*P<sub>2-3</sub> – сравнение между визитом 2 и 3.

ное снижение s/d на 3,3% (с 2,44±0,44 до 2,34±0,49; *p*<0,05) в сегменте V<sub>2</sub> позвоночной артерии справа.

**Влияние разных доз розувастатина на некоторые ФР и параметры безопасности**

За период наблюдения за больными 2 групп не было отмечено достоверных изменений со стороны: уровня «офисного» АД (в 1-й группе исходно 138,9±10,6/79,3±10,0 мм рт. ст. и через 12 нед 136,5±12,2/77,9±10,5 мм рт. ст.; *p*>0,05; во 2-й группе исходно 134,6±9,2/77,3±6,5 мм рт. ст. и через 12 нед 132,8±6,8/76,5±5,5 мм рт. ст.; *p*>0,05), ЧСС (в 1-й группе исходно 73,0±7,5 и через 12 нед 75,0±5,9 уд/мин; *p*>0,05; во 2-й группе исходно 73,5±10,3 и через 12 нед 72,2±8,7 уд/мин; *p*>0,05), ИМТ (в 1-й группе исходно 29,5±4,1 и через 12 нед 29,3±3,9 кг/м<sup>2</sup>; *p*>0,05; во 2-й группе исходно 28,6±3,9 и через 12 нед 28,4±3,7 кг/м<sup>2</sup>; *p*>0,05).

В процессе приема розувастатина 10 и 20 мг/сут у больных ГЛП и АГ с перенесенным ИМИ осуществлялось мониторирование целого ряда биохимических параметров, отражающих безопасность терапии (табл. 7). Больные переносили лечение разными дозами розувастатина хорошо, о чем свидетельствовало отсутствие изменений активности печеночных ферментов, КФК, глюкозы крови и мочевой кислоты.

Важно отметить, что содержание креатинина в сыворотке крови и расчетный показатель СКФ в процессе терапии розувастатином в дозах 10 и 20 мг/сут характеризовались стабильностью. В течение всего периода исследования не было выявлено НЯ и отказа от приема препарата.

**Обсуждение**

Современная стратегия лечения больных ГЛП и АГ, осложненной МИ на фоне атеросклероза мозговых артерий, должна основываться на снижении уровня АД и ХС ЛПНП до целевых значений и их длительном адекватном контроле [8]. В настоящем исследовании у больных ГЛП и АГ, перенесших ИМИ, была изучена и проанализирована зависимость гиполипидемической и плейотропной активности розувастатина от назначаемой дозы и продолжительности лечения.

Розувастатин – это синтетический статин с высокой гипохолестеринемической активностью из-за заметного (до 90%) подавления (ингибирования)

биосинтеза ХС редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А, прежде всего в гепатоцитах [17]. Высокая гепатоселективность розувастатина – желательное свойство любого статина, поскольку печень играет важную роль в метаболизме атерогенных ЛП. Выраженный ХС-снижающий эффект розувастатина связан и с продолжительным периодом его полувыведения (19 ч), что позволяет блокировать активность ключевого фермента биосинтеза ХС в течение длительного времени.

У больных ГЛП и АГ с ИМИ в анамнезе четко определялся дозозависимый гипохолестеринемический эффект. Переход с начальной дозы розувастатина (10 мг) на среднюю дозу (20 мг) сопровождался дополнительным снижением уровня ОХС сыворотки крови и ХС ЛПНП на 5% (*p*<0,05) с достоверным увеличением (на 18%; *p*<0,05) числа больных, достигавших целевое значение ХС ЛПНП<1,8 ммоль/л. Выявленная закономерность сопоставима с опубликованными в литературе данными. Так, в плацебо-контролируемом исследовании было показано, что каждое удвоение дозы розувастатина ведет к дополнительному снижению концентрации ХС ЛПНП на 4,5% (от 52% на 10 мг до 63% на 40 мг) [18, 19]. Следует заметить, что достижение целевого уровня ХС ЛПНП на конкретной дозе в первую очередь зависит от исходной концентрации этого показателя в сыворотке крови. Это подтверждают и результаты исследования VOYAGER [20].

A.Olsson и соавт. продемонстрировали, что для ТГ каждое увеличение дозы розувастатина дает менее заметное дополнительное снижение их концентрации (от 2 до 4%) относительно ХС ЛПНП [18]. У больных ГЛП и АГ с ИМИ в анамнезе снижение содержания ТГ в сыворотке крови на розувастатине в дозе 10 мг составило 18% (*p*<0,001) и в дозе 20 мг – 26% (*p*<0,001), а при высоких ТГ (>1,7 ммоль/л) у больных объединенной группы – 25,2% (*p*<0,01). Очевидно, что снижение уровня ТГ, как и повышение концентрации ХС ЛПВП, в меньшей степени зависят от дозы розувастатина и в большей степени определяются исходным содержанием в крови этих липидных параметров. Такой позиции придерживаются и другие исследователи [18, 19]. Таким образом, существенное снижение уровня атерогенных ТГ и повышение содержания антиатерогенного ХС ЛПВП можно ожи-

дать при приеме любой дозы (от 10 до 40 мг) розувастатина [21].

При исходно низкой концентрации ХС ЛПВП его повышение на розувастатине может достигать 18% [22]. Это дает основание рассматривать розувастатин как приоритетное средство коррекции гипоальфа-холестеринемии. В работе D.Tirschwell и соавт. было определено, что на каждые 0,3 ммоль/л повышения уровня ХС ЛПВП риск ИМИ снижается на 6% [23].

Известно, что у больных, перенесших ИМИ, склонность к гиперкоагуляции сохраняется в течение приблизительно 5 лет после сосудистого инцидента по сравнению со «здоровыми»: уровни фибриногена – 3,13 г/л против 2,65 г/л ( $p < 0,05$ ) соответственно [24]. В нашем исследовании средняя концентрация фибриногена в крови у больных объединенной группы оказалась высокой (5,42±1,20 г/л). Концентрация фибриногена более 4 г/л рассматривается в качестве предиктора повторных тромботических осложнений. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о противоречивом влиянии статинов на концентрацию фибриногена: есть данные о его снижении или отсутствие такового. В настоящей работе на фоне 12 нед приема розувастатина в изучаемых дозах динамика содержания фибриногена выявлено не было. Очевидно, что для снижения высоких уровней фибриногена, которые выявляются у больных с ИМИ, важное значение имеет экспозиция времени приема розувастатина, а также требуется его большая доза, например 40 мг.

У больных с перенесенным ИМИ снижение уровня атерогенных липидов и ЛП сыворотки крови на фоне 12-недельной терапии розувастатином сопровождалось заметным повышением биохимического маркера функциональной активности эндотелия сосуда – конечных метаболитов NO. Важно отметить, что вазопротективный эффект розувастатина проявляется уже на начальной дозе препарата (10 мг) к 12-й неделе. При этом четко прослеживается две закономерности: во-первых, чем выше доза розувастатина, тем выраженнее вазопротективный эффект; во-вторых, чем выше доза, тем раньше таковой эффект проявляется (при дозе 20 мг достоверное повышение концентрации конечных метаболитов NO отмечалось уже через 6 нед). NO-продуцирующую способность эндотелия на фоне розувастатина также усиливает и время его экспозиции, т.е. длительность приема. Это еще один аргумент в пользу длительного и постоянного приема статинов больными после перенесенного ИМИ.

Механизм, увеличивающий продукцию NO эндотелием под влиянием статинов, в том числе розувастатина, может быть связан с повышением экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, с подавлением оксидативного стресса и ингибированием синтеза активных форм кислорода [25, 26]. Способность розувастатина увеличивать биодоступность эндотелиального NO имеет важное значение в предупреждении церебральной ишемии, уменьшении негативного воздействия оксидативного стресса на нейрон, улучшении церебрального кровотока и ослаблении вазоконстрикторной реакции, прежде всего под воздействием ЭТ [27]. Некоторое подтверждение данного положения было получено и в настоящей работе.

Нами обнаружено, что повышение уровня конечных метаболитов NO на фоне приема розувастатина не зависело от исходной концентрации ЭТ-1 и наблюдалось при приеме препарата как в начальной (10 мг), так и средней дозе (20 мг). ЭТ представляет

собой крупный бициклический полипептид, обладающий доказанным мощным вазоконстрикторным эффектом [28]. Сегодня общепризнана роль ЭТ-1 как ведущего фактора развития церебрального вазоспазма. Очевидно, что у больных АГ, осложненной ИМИ, контроль уровня ЭТ-1 имеет существенное значение в предупреждении церебральной ишемии.

Анализ динамики концентрации ЭТ-1 в крови на фоне 12 нед приема разных доз розувастатина показал его достоверное снижение (на 9,5%;  $p < 0,05$ ) уже на начальной дозе препарата – 10 мг/сут. В нашей работе не был обнаружен дозозависимый эффект розувастатина в отношении снижения уровня ЭТ-1, но было определено, что таковая активность розувастатина зависит от исходной концентрации ЭТ-1. Наибольшее снижение уровня ЭТ-1 (на 22,5%;  $p < 0,05$ ) через 12 нед терапии розувастатином было отмечено у больных с исходно высокой концентрацией ЭТ-1 ( $> 0,51$  фмоль/мл).

Влияние статина на баланс вазодилатирующих и вазоспастических субстанций играет важную роль в поддержании нормального тонуса сосуда, его антиатерогенных, противовоспалительных и антитромботических свойств. На фоне приема розувастатина в любой изучаемой дозе произошло благоприятное повышение величины соотношения конечных метаболитов NO/ЭТ-1. Это может подтверждать возможность розувастатина нивелировать существующий дисбаланс в сторону активности вазодилататоров (NO).

Позитивные антиатерогенные сдвиги в системе транспорта ХС, повышение биодоступности NO на фоне снижения концентрации ЭТ-1, полученные при лечении розувастатином у больных, перенесших ИМИ, были сопряжены с определенным улучшением состояния мозгового кровотока, оцениваемого с помощью УЗДГ МАГ шеи и головы. Так, через 12 нед приема розувастатина в объединенной группе отмечались следующие благоприятные эффекты: по ВСА увеличение Vd, снижение RI и s/d, а по позвоночной артерии (в сегментах  $V_2/V_4$ ) – снижение s/d. Известно, что Vd косвенно характеризует состояние сосудистой стенки и в первую очередь ее эластические свойства, а такие показатели, как s/d и RI сосудов, позволяют судить об уровне периферического сопротивления сосудов [29].

Наиболее значимые положительные изменения изучаемых скоростных показателей в МАГ (в первую очередь ВСА и позвоночная артерия) были отмечены при назначении средней дозы (20 мг) розувастатина. Это дает основание предполагать, что для более заметного улучшения церебрального кровотока выбор дозы статина имеет существенное значение (очевидно, работает принцип «больше доза, лучше эффект»).

Возможность розувастатина воздействовать на стенки сонных артерий с антиатерогенной направленностью была доказана в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) [30]. После лечения розувастатином в дозе 40 мг произошли изменения максимальной толщины комплекса интима–медиа во всех 12 сегментах сонных артерий, указывающие на регресс маркера атеромы. В основе таких преобразований могут лежать и обнаруженные в нашем исследовании плейотропные эффекты розувастатина.

Важно подчеркнуть, что начальная (10 мг) и средняя (20 мг) дозы розувастатина переносились больными хорошо, не было отмечено повышения кон-

центрации печеночных ферментов, КФК, креатинина и СКФ, а также уровня глюкозы крови в течение 12 нед терапии. Наши данные о хорошей переносимости розувастатина согласуются с опубликованными в литературе [31, 32].

## Заключение

Сегодня уже очевидно, что каждый больной с ИМИ в анамнезе должен получать терапию статинами с целью коррекции липидных нарушений, нормализации функциональной активности эндотелия, выстилающего артерию изнутри, предупреждения вазоспастических реакций со стороны мозговых артерий, развития ишемии мозга и повторных тромботических осложнений.

## Литература

- Petersen S, Peto V, Rayner M et al. *European cardiovascular disease statistics*. London: British Heart Foundation 2005; p. 100.
- Константинов В.О. Эволюция статиновой терапии: продолжение следует. *Сердце*. 2004; 4: 199–204.
- Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Интенсивное медикаментозное лечение больных с атеросклерозом. *Кардиология*. 2005; 8: 4–7.
- Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Воловец С.А., Кузин В.М. Вторичная профилактика ишемического инсульта. *Актуальные вопросы болезни сердца и сосудов*. 2010; 4: 45–9.
- Дамулин И.В. Принципы реабилитации пациентов, перенесших инсульт. *Справ. практ. врача*. 2003; 3 (2): 21–4.
- The PROGRESS Collaboratory Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
- Amarenco P, Bogouslavsky S, Callaban A et al. High-dose Atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *New Engl J Med* 2006; 355: 549–59.
- Farie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for Healthcare Professionals From Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 227–76.
- Mullard AJ, Reeves MJ, Jacobs BS et al. Lipid testing and lipid-lowering therapy in hospitalized ischemic stroke and transient ischemic attack patients: results from a statewide stroke registry. *Stroke* 2006; 37: 44–9.
- Zacco A, Togo J, Spence K et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors protect cortical neurons from excitotoxicity. *J Neurosci* 2003; 23: 11104–11.
- Ovbiagele B, Kidwell CS, Saver JL. Expanding indications for statins in cerebral ischemia: a quantitative study. *Arch Neurol* 2005; 62: 67–72.
- Mancia G, Backer G, Dominiczak A et al. 2007 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 Hypertens* 2007; 26: 1105–87.
- American Heart Association. *AHA dietary guidelines: revision 2000*. *Circulation* 2000; 102: 2284–99.
- Clauss A. Rapid physiological coagulation method in determination of fibrinogen. *Acta Haematol* 1957; 4: 237–46.
- Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Гавриленко И.А. и др. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях. *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 2000; 2: 6–9.
- Moshage H, Kok B, Huizenga JR, Jansen PL. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation. *Clin Chem* 1995; 41 (6 Pt. 1): 892–6.
- White CM. A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 963–70.
- Olsson AG, McTaggart F, Raza A. Rosuvastatin a highly effective new HMG-CoA-reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 2002; 20: 303–28.
- Olsson AG. Rosuvastatin in dyslipidemia and coronary heart disease. *Science Press. Current Med Group Ltd* 2004; p. 41–2.
- Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of atorvastatin vs rosuvastatin vs simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids from VOYAGER. *Am J Cardiol* 2010; 105: 69–76.
- McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA et al. Comparison of efficacy of rosuvastatin vs atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 689–98.
- Hunninghake DB, Stein EA, Bays HE et al. Rosuvastatin improves the atherogenic and arteroprotective lipid profile in patients with hypertriglyceridaemia. *Coron Artery Dis* 2004; 15: 115–23.
- Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR et al. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology* 2004; 63: 1868–75.
- Anzej S, Bozic M, Antovic A et al. Evidence of hypercoagulability and inflammation in young patients long after acute cerebral ischemia. *Thromb Res* 2007; 120: 39–46.
- Laufs U, Gertz K, Dirnagl U et al. Rosuvastatin, a new-CoA-reductase inhibitor, upregulates endothelial nitric oxide synthase and protects from ischaemic stroke in mice. *Brain Res* 2002; 942: 23–30.
- Rikitake Y, Kawashima S, Takeshita S et al. Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA-reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atheroscler* 2001; 154: 87–96.
- Fournier A, Messerli FH, Achard JM, Fernandez L. Cerebroprotection mediated by angiotensin II: a hypothesis supported by recent randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (8): 1343–7.
- Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты. *Кардиология*. 2001; 2: 50–8.
- Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. *Ультразвуковая ангиология*. М.: Реальное время, 2003.
- Crouse JR, Raichlen JS, Evans GW et al. Effects of Rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. The METEOR trial. *JAMA* 2007; 297: 1344–53.
- White CM. A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 963–70.
- Cheng WM. Rosuvastatin in the management of hyperlipidemia. *Clin Therapeut* 2004; 26: 1368–87.

— \* —