

# Дозозалежний антигіпертензивний та ренопротекторний вплив аторвастатину у хворих на артеріальну гіпертензію

І.В. Мартинів

Івано-Франківський національний медичний університет

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, аторвастатин, ліпіди сироватки крові, мікроальбумінурія

Сучасне лікування артеріальної гіпертензії (АГ) вимагає не тільки зниження артеріального тиску (АТ) до цільових рівнів, а й зниження ризику ускладнень [1, 4, 6]. Зокрема, досягнуто позитивних результатів у зниженні захворюваності та смертності від інсульту та інфаркту міокарда у пацієнтів з АГ [5, 6]. У той же час частота розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН) у цієї категорії пацієнтів має тенденцію до зростання в цілому світі [3, 4, 6]. За даними Н.С. Антіпіної (2009), за останні 20 років кількість таких хворих зросла майже втричі. І в кожного п'ятого пацієнта ХНН є наслідком прогресування гіпертензивної нефропатії. Щорічна смертність від цього ускладнення серед пацієнтів з АГ становить 8 %.

Зв'язок системної АГ з прогресуючим зниженням функції нирок вивчено в дослідженні MRFIT (1986). Так, було показано високий позитивний зв'язок між рівнем АТ і ризиком розвитку ХНН, а також визначено, що власне порушення системної і внутрішньониркової гемодинаміки є одним з основних факторів її розвитку. Однак механізми, через які системна АГ пришвидшує прогресування захворювань нирок, а також шляхи впливу на ці процеси вивчено не до кінця. Триває інтенсивний пошук лікувального заходу чи лікарського середника, який дозволив би уповільнити темпи ураження, в першу чергу, такого важливого органа-мішені, як нирка.

Плейотропні ефекти статинів (вплив на функцію ендотелію, антипроліферативний, антитромботичний, протизапальний) дозволяють по-новому оцінити їх можливості щодо корекції різних факторів ризику при АГ [2]. У численних дослідженнях доведено їх властивість коригувати патологічні зміни ліпідного спектра крові та покращувати серцево-судинні наслідки – 4S,

HPS, CARE, LIPID, GREACE, CARDS, TNT [5, 13]. Крім того, призначення статинів у пацієнтів з АГ з високим і дуже високим ризиком може бути доцільним навіть у осіб з нормальними показниками ліпідного обміну (дослідження ASCOT). Проте вплив статинів на ураження нирок, ниркову мікропротеїнурію і швидкість клубочкової фільтрації вивчено значно менше.

Майже 20 років тому J.F. Moorhead і співавтори [11] вперше висунули теорію про те, що ліпіди сприяють ураженню клубочкового та тубулоінтерстиціального апарату нирок в контексті прогресування хронічного захворювання нирок. В експерименті на тваринах було показано, що корекція дисліпидемії зменшує ступінь гломерулосклерозу та тубулоінтерстиціального фіброзу. На сьогоднішній день експериментально показано ренопротекторний ефект статинів [10] – зниження рівня екскреції альбуміну в пацієнтів з вираженим порушенням функції нирок, у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу [14]. Є перші клінічні дані про додатковий антигіпертензивний ефект цієї групи препаратів. З іншого боку, є низка досліджень, в яких не було виявлено будь-яких змін цих показників під впливом лікування статинами [14], або навіть виявлено їх погіршення [7]. Крім того, в літературі практично немає інформації щодо впливу статинів, зокрема аторвастатину, на показники функції нирок у пацієнтів на початкових стадіях захворювання, коли зміни з боку нирок є мінімальними.

Мета роботи – оцінити протягом тривалого періоду вплив аторвастатину в різних дозах на рівні артеріального тиску, ступінь мікроальбумінурії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на тлі антигіпертензивної терапії.

## Матеріал і методи

Обстежено 143 хворих на АГ віком 24–72 роки (у середньому  $(55,60 \pm 1,34)$  року), які проходили стаціонарне лікування у кардіологічному відділенні ЦМКЛ м. Івано-Франківська. Середня тривалість АГ становила  $(8,30 \pm 1,96)$  року. Всі пацієнти до початку дослідження не отримували антигіпертензивної терапії. У дослідження не включали хворих на гіпертонічну хворобу III стадії, з вторинними АГ, окрім ренопаренхіматозної, з серцевою недостатністю IIБ стадії, з систолічною дисфункцією лівого шлуночка, хронічною нирковою недостатністю III–IV стадії, декомпенсованим цукровим діабетом, з ураженням печінки, з онкологічними захворюваннями, психічними розладами, вагітних жінок або матерів-годувальниць. Хворі були розподілені на дві групи: I – 70 хворих на есенціальну гіпертензію (ЕГ) II стадії, II – 68 пацієнтів із симптоматичною ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією (СРАГ) II стадії.

Кожна група була поділена на три підгрупи: контрольна – пацієнти, які отримували лише базову антигіпертензивну терапію (інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту раміприл (амприл, KRKA, Словенія) у середній дозі  $(8,125 \pm 0,490)$  мг/добу і антагоніст кальцію амлодипін (тенокс, KRKA, Словенія) у середній дозі  $(7,50 \pm 0,51)$  мг/добу); А – хворі, яким до базової терапії додавали аторвастатин (торвакард, Zentiva, Чехія) у дозі 10 мг/добу; Б – пацієнти, що разом з базовою терапією отримували аторвастатин в дозі 20 мг/добу. Обстеження проводили

до лікування та після прийому вказаної схеми лікування протягом 6 і 12 міс. Крім того, була група з 10 практично здорових осіб (ПЗ).

Усім хворим проводили добове моніторування АТ за допомогою апарата Cardiotens-01 (Meditect, Угорщина). Окрім загальноклінічних методів обстеження, всім хворим здійснювали аналіз ліпідного спектра крові, крім того, визначали рівень мікроальбумінурії (МАУ) в сечі імуноферментним методом за допомогою наборів реактивів Orgentec (Німеччина).

Результати досліджень обробляли статистично за допомогою програми Statistica 6,0 з обчислюванням середньої арифметичної похибки, використовували t-критерій Стюдента та проводили кореляційний аналіз.

## Результати та їх обговорення

У I групі було 70 % чоловіків та 30 % жінок, у II групі – 60,5 % чоловіків і 39,7 % жінок. Середня тривалість АГ становила  $(8,60 \pm 1,74)$  року у хворих з ЕГ та  $(5,80 \pm 2,18)$  року у пацієнтів із СРАГ. Курцями були 29 (41,4 %) осіб I групи та 18 (26,5 %) осіб II групи. Обтяжений за АГ спадковий анамнез виявлено відповідно у 72,9 та 22,1 % хворих. В усіх пацієнтів відзначали АГ 3-го ступеня.

За результатами проведеного добового моніторування АТ визначили (рис. 1А), що середньодобовий систолічний АТ (САТдоб) у пацієнтів обох груп достовірно перевищував показники у здорових осіб ( $P < 0,001$ ) і був практично однаковим в обох групах – відповідно  $(173,25 \pm 2,49)$  і  $(174,75 \pm 2,67)$  мм рт. ст. Середньодобовий діа-

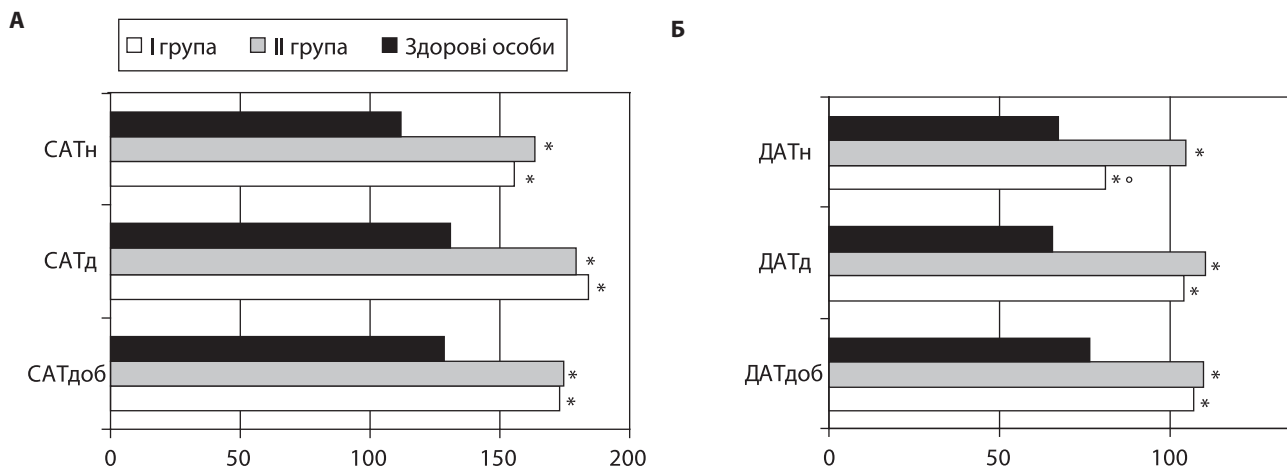


Рис. 1. Рівні САТ (А) і ДАТ (Б) у пацієнтів з АГ. Різниця показників достовірна порівняно з такими: \* – у здорових осіб; ° – у I групі ( $P < 0,001$ ).

столічний АТ (ДАТдоб) був недостовірно вищим у хворих II групи –  $(109,77 \pm 1,97)$  мм рт. ст., у пацієнтів I групи –  $(106,86 \pm 1,63)$  мм рт. ст. (рис. 1Б). Проте у хворих II групи рівні САТ були вищі у пасивний період доби (САТн) порівняно з пацієнтами I групи – відповідно  $(163,40 \pm 2,95)$  і  $(155,33 \pm 3,02)$  мм рт. ст. ( $P < 0,05$ ) – і зміни ДАТ були більш виражені в активний період доби (ДАТд) – відповідно  $(110,55 \pm 2,10)$  і  $(104,19 \pm 2,01)$  мм рт. ст. У нічний час у хворих II групи ДАТ (ДАТн) був достовірно вищий ( $(104,66 \pm 3,46)$  мм рт. ст.), ніж у хворих I групи ( $P < 0,001$ ).

У хворих обох груп до лікування виявлено такі рівні холестерину ліпопротеїнів низької

щільності (ХС ЛПНЩ):  $(3,89 \pm 0,08)$  і  $(3,82 \pm 0,06)$  ммоль/л відповідно у хворих I та II групи; холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) – відповідно  $(0,85 \pm 0,03)$  і  $(0,87 \pm 0,03)$  ммоль/л. У той же час рівень загального холестерину (ЗХС) був достовірно вищим у хворих I групи – відповідно  $(6,24 \pm 0,16)$  проти  $(5,78 \pm 0,19)$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ).

На сьогодні МАУ є найбільш надійним доклінічним критерієм пошкодження ниркових клубочків. Крім того, цей показник є маркером максимальної ймовірності розвитку хронічної серцевої недостатності, гострого інфаркту міокарда та інсульту [1, 4, 5] у хворих на АГ. Виявлено досто-

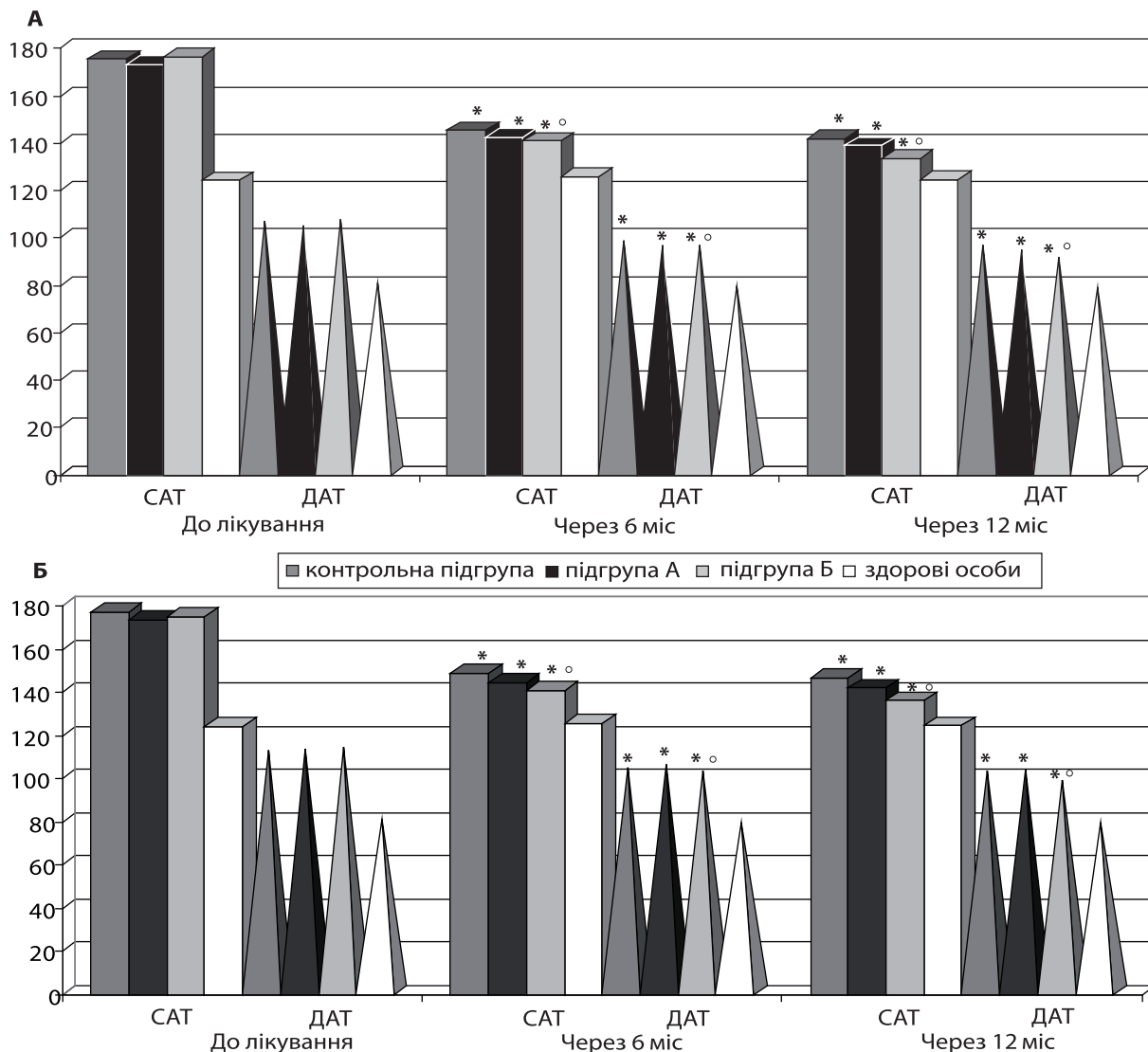


Рис. 2. Показники САТ і ДАТ під впливом лікування у пацієнтів з ЕГ (А) і СРАГ (Б). Різниця показників достовірна порівняно з такими: \* – у здорових осіб ( $P < 0,001$ ); ° – у контрольній підгрупі ( $P < 0,05$ ).

вірно вищу МАУ порівняно з такою у здорових осіб ( $P<0,001$ ) – у 3,35 разу у хворих I групи і в 6,62 разу у хворих II групи. У пацієнтів II групи МАУ була вищою на 67,7 %, ніж у хворих I групи ( $P<0,01$ ), і становила ( $74,3\pm 11,7$ ) мг/добу. При проведенні кореляційного аналізу виявлено достовірний зв'язок між рівнем САТ та МАУ, який був сильнішим у пацієнтів I групи (відповідно  $r=0,47$ ,  $P<0,001$ , та  $r=0,36$ ,  $P<0,01$ ). У хворих II групи сильніший кореляційний зв'язок було виявлено між рівнем ДАТ та МАУ (відповідно  $r=0,32$ ,  $P<0,05$ , і  $r=0,12$ ,  $P>0,05$ ). Також встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між МАУ і рівнем ЗХС у хворих I групи ( $r=0,71$ ,  $P<0,001$ ), який був значно менш вираженим у пацієнтів із СРАГ ( $r=0,28$ ,  $P<0,05$ ). Не виявлено кореляції цих показників з віком пацієнтів або тривалістю АГ.

Проведена терапія аторвастатином суттєво змінила величину АТ (рис. 2). Так, через 6 міс лікування найбільше зниження САТ було виявлено у ІБ і ІІБ підгрупах порівняно зі здоровими особами – відповідно на 35,6 і 34,5 мм рт. ст. ( $P<0,001$ ), у ІА і ІІА підгрупах – на 30,4 і 29,1 мм рт. ст. ( $P<0,001$ ). У той же час у контрольній підгрупі це зниження становило відповідно 30,1 і 28,5 мм рт. ст. ( $P<0,001$ ). Аналогічними були і зміни ДАТ. Найкращою корекцією цього показника при порівнянні з контрольною підгрупою спостерігали у пацієнтів ІБ і ІІБ підгрупи – відповідно на 11,1 і 10,9 мм рт. ст. ( $P<0,001$ ).

Через 12 міс зміни АТ залишалися стабільними. Найкращою корекції АТ (як САТ, так і ДАТ) досягнуто у ІБ і ІІБ підгрупах.

Під впливом антигіпертензивної терапії впродовж 12 міс цільових рівнів АТ було досягнуто лише у половини хворих I групи (табл. 1).

У пацієнтів II групи антигіпертензивна терапія рідше забезпечувала досягнення цільового рівня АТ. Проте додавання аторвастатину у дозі 20 мг/добу до базової терапії дозволило досягнути адекватного контролю АТ у 52 % хворих I групи вже через 6 міс лікування, а через 1 рік такого лікування у більш як 2/3 пацієнтів цієї групи було досягнуто цільових рівнів АТ. Аналогічну, але менш виражену дію лікування спостерігали у хворих II групи. Так, через 1 рік спостереження у 64 % пацієнтів було досягнуто цільового рівня АТ, у той час як на тлі антигіпертензивної терапії – лише у 40 % хворих, що у 1,6 разу менше.

Отже, аторвастатин у дозі 20 мг/добу, ймовірно, має антигіпертензивний ефект. Наші дані збігаються з результатами дослідження CAFE-LLA, в

Таблиця 1

Кількість хворих на АГ, у яких було досягнуто цільового рівня АТ впродовж лікування

Група	Кількість хворих	
	через 6 міс	через 12 міс
I група:		
контрольна	9 (40 %)	13 (52 %)
А	11 (44 %)	16 (64 %)
Б	13 (52 %)	19 (76 %)
II група:		
контрольна	7 (28 %)	9 (40 %)
А	9 (40 %)	12 (48 %)
Б	12 (48 %)	16 (64 %)

яких не було виявлено специфічного гемодинамічного впливу аторвастатину в дозі 10 мг/добу ні на периферичний, ні на центральний АТ [15].

За даними ліпідного спектра крові (табл. 2) можна зробити висновок, що у пацієнтів обох груп спостерігали ліпідознижувальний ефект аторвастатину. Так, через 6 міс прийому препарату було досягнуто суттєве зниження вмісту ЗХС в сироватці крові: у пацієнтів ІА і ІІА підгрупи – на відповідно 21,3 і 18,2, у хворих ІБ і ІІБ підгрупи – на 23,6 і 21,2 % порівняно з вихідними даними ( $P<0,001$ ). У обох контрольних підгрупах рівень ЗХС знизився через 6 міс відповідно на 6,0 і 3,9 % порівняно з такими у здорових осіб ( $P<0,001$ ). Через 6 міс лікування у хворих I групи, які отримували аторвастатин, рівень ЗХС достовірно знизився порівняно з пацієнтами, що отримували лише базову антигіпертензивну терапію, незалежно від його дози ( $P<0,01$ ). У той же час достовірне зниження рівня ЗХС виявлено у пацієнтів ІІБ підгрупи при порівнянні з відповідною контрольною підгрупою ( $P<0,001$ ).

Через 12 міс лікування рівень ЗХС продовжував знижуватися – на 28,2 і 22,5 % відповідно у ІА і ІІА підгрупах, на 32,4 і 27,9 % – у ІБ та ІІБ підгрупах ( $P<0,001$ ) порівняно з такими до лікування. В обох контрольних підгрупах зниження рівня ЗХС становило відповідно 7,3 і 5,4 % від вихідного рівня ( $P<0,001$  при порівнянні зі здоровими особами). Зниження рівня цього показника було більшим у пацієнтів I групи, ніж II групи (відповідно на 23,6 і 21,2 % через 6 міс та на 32,4 і 27,9 % через 12 міс). Також треба відзначити, що внаслідок проведеного лікування практично у всіх підгрупах (окрім контрольної) було досягнуто практично цільових рівнів ЗХС.

Аналогічно змінювався під впливом різних доз аторвастатину рівень ХС ЛПНЩ у сироватці крові.

Таблиця 2

Вплив різних доз аторвастатину на показники ліпідного спектра крові у пацієнтів з АГ

Показник	Величина показника (M±m) у групах						
	здорових осіб	I контрольній	IA	IB	II контрольній	IIA	IIB
ЗХС							
до лікування	4,36±0,14	5,96±0,19*	6,34±0,19*	6,41±0,14*	5,60±0,19*	5,82±0,16*	5,92±0,22*
через 6 міс	4,34±0,16	5,60±0,21*	4,99±0,11*	4,90±0,13°	5,38±0,17*	4,76±0,08*	4,66±0,10°
через 12 міс	4,32±0,13	5,52±0,20*	4,55±0,06°	4,33±0,08°	5,30±0,16*	4,51±0,08°	4,26±0,06°
ХС ЛПНЩ							
до лікування	2,72±0,10	3,88±0,08*	3,84±0,06*	4,01±0,09*	3,76±0,06*	3,78±0,05*	3,91±0,07*
через 6 міс	2,56±0,07	3,79±0,08*	3,12±0,06*	3,10±0,07°	3,66±0,06*	3,15±0,05*	3,17±0,06°
через 12 міс	2,59±0,08	3,63±0,07*	2,89±0,07°	2,78±0,06°	3,54±0,06*	2,84±0,04°	2,84±0,04°
ХС ЛПВЩ							
до лікування	1,380±0,067	0,890±0,038*	0,850±0,037*	0,820±0,041*	0,900±0,030*	0,880±0,035*	0,840±0,032*
через 6 міс	1,410±0,078	0,900±0,039*	0,910±0,038*	0,890±0,040*	0,910±0,030*	0,940±0,034*	0,910±0,033*
через 12 міс	1,410±0,036	0,910±0,037*	0,940±0,038*	0,920±0,038*	0,920±0,029*	0,960±0,034*	0,930±0,031*

**Примітка.** Різниця показників достовірна порівняно з такими: \* – у здорових осіб ( $P < 0,001$ ); ° – у відповідній контрольній підгрупі ( $P < 0,05$ ).

Низький рівень ХС ЛПВЩ є значним фактором ризику серцево-судинних захворювань і залишається ним навіть у пацієнтів з низьким рівнем ХС ЛПНЩ [1]. Тому особливо актуальною є здатність аторвастатину його підвищувати у всіх хворих. Так, у хворих IA і IB підгруп через 6 міс рівень ХС ЛПВЩ збільшився відповідно на 7,1 і 8,5 % порівняно з початковими ( $P < 0,01$ ). Схожі результати були отримані і у пацієнтів IIA і IIB підгруп – відповідно на 6,8 і 8,3 % ( $P < 0,001$ ). У контрольних підгрупах вміст ХС ЛПВЩ практично не змінився ні через 6 міс лікування, ні через 12 міс. Через 12 міс зростання цього показника було ще суттєвішим – на 9,4 % (IA підгрупа) і 12,1 % (IB підгрупа) ( $P < 0,001$ ) порівняно з початковими. У II групі збільшення було менш значущим – відповідно – на 9,1 і 10,7 % ( $P < 0,001$ ) порівняно з даними до лікування. Хоча не було виявлено достовірних змін порівняно з контрольними групами. Ймовірно, для достовірного підвищення рівня ХС ЛПВЩ потрібний більш тривалий прийом препарату.

Під впливом лікування аторвастатином у пацієнтів з АГ значно змінювалися показники МАУ (рис. 3). У хворих II контрольної підгрупи під впливом базової терапії МАУ зменшилася на 15,2 мг/добу (на 22,2 % порівняно з початковою) через 6 міс лікування та на 16,3 мг/добу (на 23,5 %) через 12 міс ( $P < 0,001$  порівняно з такою у здорових осіб). Під впливом аторвастатину в пацієнтів IIA підгрупи МАУ зменшувалася на 26,5 і 29,7 % відповідно через 6 міс і 12 міс ( $P < 0,001$ ), у IIB підгрупи – на 32,9 та 40,6 % порівняно з початковою ( $P < 0,001$ ). У пацієнтів I групи це зниження було менш вираженим. Сама антигіпер-

тензивна (базова) терапія теж знижувала МАУ: у хворих I групи на 20,3 % через 6 міс терапії, у хворих II групи – на 22,2 % з подальшим незначним зниженням через 1 рік лікування. Отже антигіпертензивна терапія знижує МАУ. У хворих, які, крім базової терапії, отримували аторвастатин в дозі 20 мг/добу, МАУ достовірно знижувалася ( $P < 0,001$ ), у той час як у пацієнтів, які приймали аторвастатин у дозі 10 мг/добу, спостерігали тенденцію до зміни МАУ. Цікаво, що МАУ зменшувалася у пацієнтів з підвищеним його рівнем, при цьому нормаальбумінурія не зменшувалася. Отже, аторвастатин додатково ще і знижує рівень екскреції мікроальбуміну з сечею, і цей ефект є також дозозалежним.

Як відомо, мезангіальні клітини нирок мають здатність зв'язувати холестерин і ЛПНЩ. У біоптатах нирок пацієнтів із захворюванням нирок ліпопротеїни спочатку акумулюються в гломерулярних і мезангіальних клітинах, уражаючи тим самим гломерулярний фільтр і підвищуючи його проникність [9]. Далі профільтровані ліпопротеїни реабсорбуються клітинами тубулярного епітелію і акумулюються в тубулоінтерстиціальному просторі, що, у свою чергу, призводить до запуску запальної реакції, втягнення в процес макрофагів і формування пінистих клітин. ЛПНЩ підвищують експресію фібронектину mPNC і протеїну, що збільшує кількість мезангіального матриксу і мезангіальних клітин. Отже, гіперліпідемія сприяє прогресуючому ураженню нирок [9]. Статини шляхом зниження рівня ЗХС та ХС ЛПНЩ, ймовірно, можуть гальмувати цей процес, тим самим уповільнюючи розвиток проліферації мезангіальних клітин, зменшуючи внутрішньо-

клубочкову гіпертензію, маркером якої є МАУ. Так, Yoshimura і співавтори (1999) в експерименті на щурах з гломерулонефритом продемонстрували зменшення проліферації мезангіальних клітин і моноцитарну-макрофагальну інфільтрацію під впливом симвастатину. Пізніше T. Yamashita і співавтори (2002) [16] описали зниження протеїнурії і сповільнення ураження нирок в експерименті з *stroke-prone spontaneously* гіпертензивними щурами, незалежно від рівня АТ та ЗХС.

ЗХС та ХС ЛПНЩ індукують експресію інтерлейкіну-6 та ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) – чинників, які відіграють важливу роль у запальній та проліферативній реакції мезангіальних клітин. Статини сповільнюють запальні реакції з боку нирок, як і в судинному руслі. Вони знижують рівень інтерлейкіну-6, NF- $\kappa\text{B}$  [12], а також рівень молекул адгезії (VCAM-1, ICAM-1), фібронектину мРНК і протеїнів у мезангіальних клітинах, блокують проліферативні ефекти ЛПНЩ, а також їх цитотоксичний вплив на мезангіальні клітини. Зниження МАУ на 54 % під впливом лікування аторвастатином підтверджено у пацієнтів, яким проведено гемодіаліз [9], на 35 % – у пацієнтів з АГ та цукровим діабетом 2-го типу під впливом лікування симвастатином [14]. Не слід відкидати і плейотропні ефекти статинів. Адже в експерименті зі щурами лінії Dahl, чутливими до соляного навантаження, спостерігали органопротекторні властивості аторвастатину щодо нирок внаслідок збільшення продукції NO і зниження рівня супероксиду, зменшення гіпертрофії лівого шлуночка і протеїнурії. Очевидно, цей ефект аторвастатину є плейотропним і незалежним від

зниження рівня ліпідів, про що свідчить його вплив на величину АТ. Депресорний щодо АТ вплив аторвастатину можна пояснити кількома механізмами. Найбільш імовірним є покращання ендотеліальної функції шляхом підвищення синтезу NO і зниження рівня циркулюючого ендотеліну-1, зменшення проліферації й міграції гладеньком'язових клітин судинної стінки. Крім того, як було показано в експериментальних дослідженнях, статини знижують жорсткість великих артерій. Також статини зменшують продукцію активних форм кисню – супероксиданіону, гідроксильних радикалів, що може приводити до вазодилатації.

У 1999 р. G. Nickenig і співавтори описали гіперекспресію рецепторів ангіотензину II 1-го типу в пацієнтів з гіперхолестеринемією. Статини ж шляхом зниження рівня холестерину знижують експресію цих рецепторів і приводять до незначного, але достовірного зниження системного АТ. Проте саме лише зниження рівня холестерину не приводить до зниження АТ, що було показано в дослідженні з участю пацієнтів, які отримували пробукол як ліпідознижувальний агент. Про антигіпертензивний плейотропний ефект статинів свідчить і той факт, що рівень АТ знижується і в людей з нормальним вмістом ліпідів у сироватці крові. Але не виявлено додаткового депресорного ефекту статинів у пацієнтів із САТ менше 122 мм рт. ст. і у випадку добре контрольованої гіпертензії при САТ менше 135 мм рт. ст.

На нашу думку, спричинений дисліпідемією атеросклеротичний процес тісно пов'язаний із запально-склеротичними і деформуючими нир-

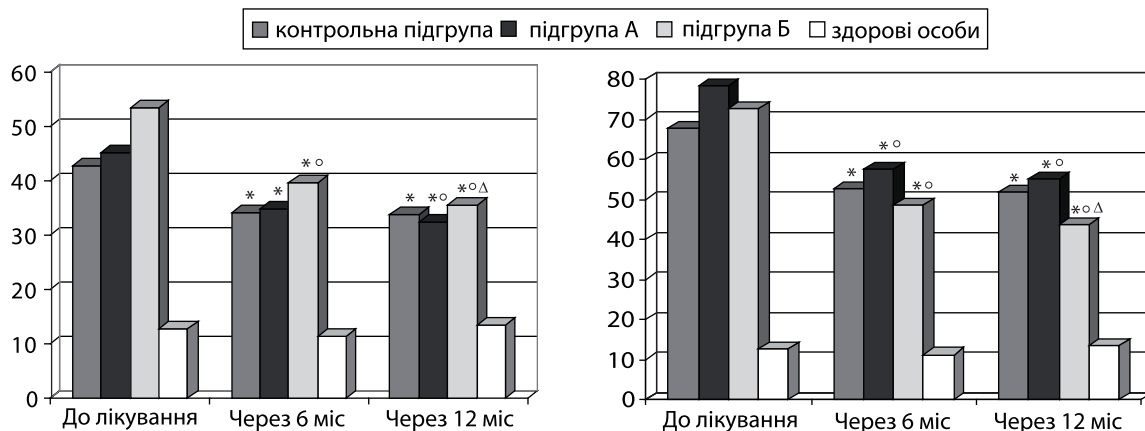


Рис. 3. Динаміка МАУ в пацієнтів з ЕГ (А) і СПАГ (Б) під впливом лікування. Різниця показників достовірна порівняно з такими: \* – у здорових осіб ( $P < 0,001$ ); ° – у відповідній контрольній підгрупі ( $P < 0,05$ ); Δ – у відповідній підгрупі А ( $P < 0,001$ ).

кові судини процесами, що призводить до розвитку АГ.

Отже, крім ліпідознижувального ефекту, аторвастатин має вазопротекторну й ренопротекторну дію. Всі впливи є дозозалежними і проявлялися при застосуванні дози аторвастатину 20 мг/добу. Побічних ефектів аторвастатину у дослідженні не виявлено. Тому аторвастатин може бути включений до базової терапії АГ, незалежно від її походження.

Тим не менше є дослідження, в яких автори отримали негативний вплив статинів на функцію нирок. Зокрема J. Atthobari і співавтори [8], проаналізувавши вплив правастатину в дозі 40 мг/добу на МАУ і швидкість клубочкової фільтрації у дослідженні PREVEND-IT, отримали зростання МАУ на 12,1–24,8 %.

У подальшому в нашому дослідженні планується вивчити вплив аторвастатину на інші показники функції нирок, зокрема ті, що є маркерами ураження канальцевого апарату нирок, а також зв'язок їх з ураженням інших органів-мішеней.

## Висновки

1. Протягом тривалого (6–12 міс) застосування аторвастатину спостерігали його депресорну дію щодо систолічного і діастолічного артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною і симптоматичною ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією.

2. Депресорна дія аторвастатину не пов'язана з його ліпідознижувальними властивостями.

3. Аторвастатин має ренопротекторний ефект, при цьому в пацієнтів з артеріальною гіпертензією мікроальбумінурія знижується, в осіб з нормоальбумінурією вона не змінюється.

4. Усі досліджувані ефекти аторвастатину (ліпідознижувальний, антигіпертензивний і ренопротекторний) є дозозалежними і виявляють-

ся при тривалому (6–12 міс) застосуванні його в дозі 20 мг/добу.

## Література

1. Амосова Е.Н. Новые возможности снижения кардиоваскулярного риска у больных с артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 1. – С. 19-25.
2. Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов // Кардиология. – 2008. – № 8. – С. 60-68.
3. Дядык А.И. Паренхиматозные заболевания почек и артериальная гипертензия // Артериальная гипертензия. – 2008. – № 1. – С. 89-90.
4. Жарінов О.Й. Ризик серцево-судинних подій у хворих з артеріальною гіпертензією та ураженням нирок // Артеріальна гіпертензія. – 2008. – № 1. – С. 99-101.
5. Коваль Е.А. Статинотерапия: наука, практика, искусство // JACC. – 2009. – Т. 2, № 3 (5). – С. 26-30.
6. Сіренко Ю.М. Гіпертонічна хвороба і нирки: як лікувати більш ефективно // Артеріальна гіпертензія. – 2008. – № 1. – С. 81-88.
7. Agarwal R. Statin induced proteinuria: renal injury or renoprotection? // J. Amer. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 15. – P. 2502-2503.
8. Atthobari J., Brantsma A.H., Gansevoort R.T. et al. The effect of statins on urinary albumin excretion and glomerular filtration rate: results from both a randomized clinical trial and an observational cohort study // NTD. – 2006. – Vol. 21(11). – P. 3106-3114.
9. Campese V.M., Nadim M.K., Epstein M. Are 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA Reductase inhibitors renoprotective? // J. Amer. Soc. Nephrol. – 2005. – Vol. 16. – P. 11.
10. Kido M., Ando K., Oba S. et al. Renoprotective effect of pravastatin in salt-loaded Dahl salt-sensitive rats // Hypertens. Res. – 2005. – Vol. 28. – P. 1009-1015.
11. Moorhead J.F., Chan M.K., El-Nahas M. et al. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease // Lancet. – 1982. – Vol. 2. – P. 1309-1311.
12. Shah S., Paparello J., Danesh F.R. Effects of statin therapy on the progression of chronic kidney disease // Chronic Kidney Disease. – 2005. – Vol. 12, № 2 – P. 187-195.
13. Shepherd J., Kastelein J.J., Bittner V.A. et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 1448-1454.
14. Tonolo G., Melis M.G., Formato M. et al. Additive effects of simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients // Eur. J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 30. – P. 980-987.
15. Williams B., Lacy P.S., Cruickshank J.K. et al. Impact of statin therapy on central aortic pressures and hemodynamics: Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation Lipid Lowering Arm (CAFE-LLA) Study // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 53-61.
16. Yamashita T., Kawashima S., Miwa Y. et al. A 3-hydroxy-3-methylglutaryl co-enzyme A reductase inhibitor reduces hypertensive nephrosclerosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20. – P. 2465-2473.

Надійшла 07.04.2010 р.

## Dose-dependent hypotensive and renoprotective effect of atorvastatin in patients with arterial hypertension

I.V. Martyniv

*The effect of atorvastatin on blood pressure, lipid profile and level of microalbuminuria (MAU) was studied in 138 patients in stage II hypertension (70 patients with essential hypertension and 68 patients with symptomatic renoparenchymal arterial hypertension). In addition to pronounced lipid-lowering effect, atorvastatin has hypotensive and renoprotective effect manifested by further reducing MAU in patients against background of hypotensive therapy. These properties of the drug are pleiotropic, because are not related to reduction of serum lipids and occur with prolonged (more than 6 months) use of atorvastatin in a dose of 20 mg daily.*