

## ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ

Н.Ю. Григорьева, М.О. Петрова, Е.И. Блохина

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет  
им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия

**Цель:** провести оценку гиполипидемического эффекта, влияния на функцию эндотелия, окислительный стресс питавастатина в дозе 4 мг у больных с дислипидемией, артериальной гипертензией (АГ) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) исходно, в динамике через 4 недели и 12 месяцев лечения. **Материал и методы:** проспективное исследование включало 33 пациента (средний возраст — 60 [54;61] лет) с АГ, ХОБЛ и дислипидемией. Лабораторное обследование заключалось в определении липидного спектра, уровня продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). С целью оценки переносимости назначенной терапии исследовались креатинин, билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ). Для оценки функции эндотелия выполнена проба с эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД). В качестве липидснижающей терапии был назначен питавастатин («Ливазо», Рекордати, Ирландия) в дозе 4 мг. Исходно, через 12 месяцев проведено ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий с оценкой наличия атеросклеротических бляшек (АБ) в просвете сосуда. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России (протокол № 10 от 25.12.2017). **Результаты:** через 4 недели лечения питавастатином в дозе 4 мг произошло достоверное уменьшение уровня общего холестерина на 26%, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) — на 33%, триглицеридов (ТГ) — на 19%, при этом липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) увеличились на 18%. На фоне лечения питавастатином наблюдалось улучшение показателей эндотелиальной дисфункции (ЭД) и перекисного окисления липидов. Лечение питавастатином в дозе 4 мг не вызвало у пациентов побочных реакций. **Заключение:** коррекция нарушений липидного обмена у больных АГ с ХОБЛ путем назначения питавастатина в дозе 4 мг позволяет быстро снизить общий холестерин, ЛПНП и ТГ, положительно влияя на функцию эндотелия и процессы ПОЛ. Терапия питавастатином в стартовой дозе 4 мг у больных с дислипидемией, АГ и ХОБЛ безопасна. Через 12 месяцев регулярного приема питавастатина в дозе 4 мг отмечается регресс АБ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, дислипидемия, холестерин, липопротеидов низкой плотности, общий холестерин, дисфункция эндотелия, перекисное окисление липидов, питавастатин.

Для цитирования: Григорьева Н.Ю., Петрова М.О., Блохина Е.И. Гиполипидемическая терапия больных артериальной гипертензией с сопутствующей хронической обструктивной болезнью лёгких. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(1):82-89. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-82-89

**Контактное лицо:** Марина Олеговна Петрова, petrovamarina25@yandex.ru

## LIPID-LOWERING THERAPY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH CONCOMITANT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

N.U. Grigoryeva, M.O. Petrova, E.I. Blokhina

National Research N. I. Lobachevsky State University, Nizhny Novgorod, Russia

**Objective:** in order to evaluate the effects (lipid-lowering, the effect on the endothelial function and oxidative stress) of pitavastatin at a dose of 4 mg in patients with dyslipidemia, arterial hypertension (AH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at baseline, after 4 weeks and 12 months of treatment. **Material and methods:** the prospective study included 33 patients (mean age 60 [54;61] years) with AH, COPD and dyslipidemia. Laboratory examination consisted in determining the lipid spectrum, the level of lipid peroxidation products, creatinine, bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase. The endothelium's function was performed by the test with the endothelium-dependent vasodilation. We prescribed Pitavastatin (4 mg, Livazo, Recordati, Ireland) as a lipid-lowering therapy. After 12 months, the atherosclerotic

plaques (AP) in the vessel was seen by the ultrasound duplex scanning of carotid arteries. **Results:** after 4 weeks of treatment with pitavastatin (4 mg), there was a decrease in total cholesterol — 26%, low-density lipoprotein (LDL) — 33%, triglycerides (TG) — 19%, high-density lipoprotein was increased by 18%. There was an improvement in endothelial dysfunction and oxidative stress. There were no side effects in patients. **Conclusion:** correction of lipid metabolism disorders in AH patients with COPD by prescribing pitavastatin (4 mg) can reduce total cholesterol, LDL and TG, can positively affect endothelial function and lipid peroxidation processes. Therapy with pitavastatin (4 mg) in patients with dyslipidemia, AH and COPD is safe. It is noted the regression of AP after 12 months of regular intake of pitavastatin at a dose of 4 mg.

**Keywords:** arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, dyslipidemia, low-density lipoprotein cholesterol, total cholesterol, endothelial dysfunction, lipid peroxidation, pitavastatin

**For citation:** Grigoryeva N.U., Petrova M.O., Blokhina E.I. Lipid-lowering therapy in patients with arterial hypertension with concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(1):82-89. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-82-89

**Corresponding author:** Marina O. Petrova, petrovamarina25@yandex.ru

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) занимает первое место среди сердечно-сосудистой патологии и, по мнению ряда авторов, в 34% случаев, сочетается с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)<sup>1,2</sup> [1–5]. Внелёгочные проявления при ХОБЛ ассоциированы с повышенным в крови уровнем провоспалительных цитокинов (интерлейкин-8, интерлейкин-6, интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли  $\alpha$ ) [1,2]. В свою очередь системное воспаление приводит к повышению ригидности сосудистой стенки, в том числе у артерий крупного калибра, что является важным прогностическим фактором сердечно-сосудистых осложнений [1, 2, 6]. Персистирующее системное воспаление наряду с локальным воспалением в бронхах, свойственное больным ХОБЛ, вносит существенный вклад в развитие атеросклероза у указанной категории больных [1, 2]. Так, риск острых коронарных событий у больных ХОБЛ увеличен, особенно во время обострений<sup>2</sup> [1, 2, 7, 8] из-за хронического системного воспаления, которое приводит к ускорению роста атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, их нестабильности, а также к увеличению жесткости артериальной стенки.

В основе формирования и прогрессирования сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии лежат эндотелиальная дисфункция (ЭД) и окислительный стресс [1, 2], причём указанные нарушения начинают развиваться задолго до

клинических. В связи с этим актуальным является изучение процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояния функции эндотелия как начальных механизмов, запускающих каскад патологических реакций и приводящих к изменениям сосудистой стенки.

Назначение гиполипидемической терапии, прежде всего статинов, больным АГ с дислипидемией неоспоримо и неоднократно доказано в различных крупных исследованиях [9–18].

Интересен вопрос об использовании статинов у больных ХОБЛ. Накоплен большой материал о том, что этот класс лекарственных препаратов способен оказывать положительное влияние не только на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, но и на течение самой ХОБЛ [2]. Статины воздействуют на патогенетические звенья при ХОБЛ путём ингибирования воспалительных и ремоделирующих эффектов, включающих процессы фиброобразования, продукцию цитокинов, нейтрофильную инфильтрацию [19–21], в связи с чем реализуется ряд важных клинических эффектов, а именно замедление скорости снижения ОФВ1, достоверное снижение С-реактивного белка (СРБ), снижение общей смертности, снижение смертности от ХОБЛ, уменьшение числа обострений, снижение случаев госпитализации, повышение толерантности к физической нагрузке [19–21].

**Цель исследования** — провести оценку гиполипидемического эффекта, а также влияния на функцию эндотелия и окислительный стресс питавастатина в дозе 4 мг у больных с дислипидемией, АГ и сопутствующей ХОБЛ исходно и в динамике через 4 недели, а также провести оценку состояния атеросклеротических бляшек в сонных артериях через 12 месяцев лечения.

## Материал и методы

В проспективное исследование включено 33 пациента с АГ, ХОБЛ и дислипидемией (табл. 1). Средний возраст пациентов составил 60 [54;61] лет.

<sup>1</sup> Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2017. Accessed: February 5, 2020. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/02/wms-GOLD-2017-FINAL.pdf>

<sup>2</sup> 7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2019 Accessed: February 6, 2020. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>

Таблица 1

**Общая характеристика пациентов,  
участвующих в исследовании**

Показатель	n=33
Мужчины, абс. (% в группе)	15 (45,45%)
Женщины, абс. (% в группе)	18 (54,55%)
Средний возраст, лет	60 [54;61]
Длительность течения АГ, лет	6 [4;7]
Длительность течения ХОБЛ, лет	14 [11;15]
АГ 1 ст., абс. (% в группе)	12 (36,38%)
АГ 2 ст., абс. (% в группе)	19 (57,56%)
АГ 3 ст., абс. (% в группе)	2 (6,06%)
ИК, пачек/лет	20 [14;24]
ХОБЛ по GOLD 1 ст., абс. (% в группе)	15 (45,44%)
ХОБЛ по GOLD 2 ст., абс. (% в группе)	8 (24,26%)
ХОБЛ по GOLD 3 ст., абс. (% в группе)	10 (30,3%)
CAT < 10, абс. (% в группе)	21 (63,66%)
CAT >10, абс. (% в группе)	12 (36,34%)
mMRc < 2, абс. (% в группе)	24 (72,77%)
mMRc > 2, абс. (% в группе)	9 (27,23%)
Умеренный ССР (шкала SCORE)	4 (12,12%)
Высокий ССР (шкала SCORE)	22 (66,67%)
Очень высокий ССР (шкала SCORE)	7 (21,21%)
Общий холестерин, ммоль/л	6,11 [5,9;6,5]
ЛПНП, ммоль/л	4,12 [3,9;4,6]
ЛПВП, ммоль/л	0,98 [0,9;1,1]
ТГ, ммоль/л	3,1 [2,8;3,6]
Билирубин, мкмоль/л	9,8 [6,9;12,2]
АСТ, Е/л	21,5 [19,6;28,0]
АЛТ, Е/л	24,0 [19,0;27,4]
ЭЗВД, %	4,9 [4,5;5,5]
Imax/S	0,22 [0,19;0,26]
ОШ/(ДК+ТК)	78,2 [71,27;84,49]

**Примечание:** данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25p; 75p]) и абсолютно-го числа пациентов (% от общего числа). Анализ вида распределения оценивался критерием Колмогорова-Смирнова.

Критерии включения в исследование — возраст старше 18 лет; эссенциальная артериальная гипертензия; ХОБЛ 1–3 степени, согласно GOLD, вне обострения; лабораторно подтвержденная дислипидемия; добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования — вторичные формы артериальной гипертензии; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) со сниженной фракцией выброса; ХСН III–IV ФК; клапанная болезнь сердца с гемодинамически

значимыми нарушениями; обострение ХОБЛ; онкологические заболевания; беременность, лактация; бронхиальная астма; болезни, перенесённые острые воспалительные заболевания в течение месяца до начала исследования.

Исходно пациенты получали гипотензивную терапию согласно Европейским рекомендациям 2018 г. и Российским рекомендациям 2020 г. по АГ различными классами антигипертензивных препаратов, в том числе блокаторами рецепторов ангиотензина II, ингибиторами АПФ, диуретиками, бета-адреноблокаторами. Включение больных в исследование проводилось после достижения целевых значений артериального давления, меньше 130/80 мм рт. ст. [4, 5]. Лечение ХОБЛ проводилось согласно клиническим рекомендациям GOLD 2019 г. с применением бета2-агонистов, М-холинолитиков, ингаляционных глюкокортикостероидов или комбинации указанных классов бронхолитических препаратов [7]. Так как пациенты находились вне стадии обострения, дозы бронхолитических препаратов в ходе исследования не менялись.

Диагноз «АГ» был поставлен на основании критериев, изложенных в клинических рекомендациях по АГ (ESC/ECH 2018, РКО 2020) [4, 5]. Степень АГ определялась по уровню АД, зафиксированному у пациента до назначения антигипертензивной терапии. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений рассчитывался по шкале SCORE. Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии критериями Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD, 2017, 2020). Критерии дислипидемии определялись согласно последним Европейским клиническим рекомендациям 2019 г. по дислипидемии [22].

Обследование больных включало сбор жалоб, анамнестических данных, проведение общего осмотра по органам и системам, а также дополнительных лабораторно-инструментальных исследований.

Лабораторное обследование включало оценку липидного спектра (общий холестерин (ОХ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ)), а также уровня первичных (диеновых конъюгат (ДК)), вторичных (триеновых конъюгат (ТК)) и конечных продуктов ПОЛ (оснований Шиффа (ОШ)) методом И.А. Волчегорского (1989), оценке интенсивности свободнорадикального окисления методом индуцированной биохемилюминесценции сыворотки крови по методу Е.И. Кузьминой, А.С. Нелюбина, М.К. Щенниковой, 1983 (S, Imax). С целью оценки переносимости назначенной терапии в динамике исследовались креатинин, билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ).

Инструментальные методы исследования включали пробу с ЭЗВД (эндотелий-зависимой вазодилатацией) и ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий (УЗДС) сонных артерий. Эндотелиальная дисфункция оценивалась путём проведения неинвазивного ультразвукового метода с использованием ультразвукового датчика с высоким разрешением (ЭЗВД) по Celermajer D., 1992. Ультразвуковой дуплексное сканирование сонных артерий (СА) проводили на аппарате Vivid-7 линейным датчиком 9–11 МГц с определением наличия атеросклеротической бляшки (АБ). Критериями наличия АБ в СА являлось локальное утолщение участка СА более чем на 0,5 мм или на 50% в сравнении с окружающими участками или утолщение участка СА, более чем на 1,3 мм с протрузией его в сторону просвета сосуда [4, 5]. Процент стеноза определяли непосредственно в месте локализации АБ, что соответствовало методу ECST (The European Carotid Surgery Trial). Рассчитывали суммарное значение стенозирования сонных артерий (СумСтСА), представляющее собой сумму процентов всех стенозов сонных артерий с обеих сторон, а также определяли максимальный процент стеноза у конкретного пациента (МаксСтСА).

Всем пациентам в качестве липидснижающей терапии был назначен питавастатин («Ливазо», Рекордати, Ирландия) в дозе 4 мг. Результаты Российской наблюдательной программы ЛИДЕР, где сравнивались разные режимы терапии питавастатином, а именно 1 мг, 2 мг и 4 мг у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, показали, что стартовая терапия с дозы 4 мг является безопасной и высокоэффективной [23]. Согласно клиническим рекомендациям [22], целью липидмодифицирующей терапии должно быть достижение целевых значений, а именно уменьшение риска атеросклероза путём последовательного снижения уровней ХС ЛПНП до показателей, которые были полу-

чены в последних крупных исследованиях ингибиторов PCSK9. В связи с этим для пациентов, относящихся к категории очень высокого риска, при первичной и вторичной профилактике рекомендовано снижение уровня ХС ЛПНП на  $\geq 50\%$  от исходного уровня с достижением целевого уровня  $< 1,4$  ммоль/л ( $< 55$  мг/дл). Пациентам с высоким ССР рекомендуется снижение уровня ХС ЛПНП на  $\geq 50\%$  от исходного уровня с достижением целевого уровня  $< 1,8$  ммоль/л ( $< 70$  мг/дл). Для пациентов умеренного риска рекомендованы целевые значения ХС ЛПНП  $< 2,6$  ммоль/л ( $< 100$  мг/дл), а при низком риске целевые значения составляют  $< 3,0$  ммоль/л ( $< 116$  мг/дл) [22].

Статистическая обработка выполнена при помощи лицензионной программы STATISTICA 10.0. Анализ вида распределения оценивался критерием Колмогорова-Смирнова. При сравнении двух зависимых групп, в частности определение эффективности и безопасности лечения между визитами внутри группы, использовался критерий Вилкоксона. Статистическую значимость различий трех групп определяли непараметрическим методом, а именно по критерию Краскела-Уоллиса, с последующим попарным сравнением. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ , при попарном сравнении трех групп  $p < 0,017$  (поправка Бонферрони).

## Результаты

Через 4 недели лечения питавастатином в стартовой дозе 4 мг произошло достоверное уменьшение всех показателей, характеризующих липидный спектр, а именно общий холестерин снизился на 26% от исходного, ЛПНП — на 33%, ТГ — на 19%, при этом ЛПВП увеличились на 18% от исходного (табл. 2).

Таблица 2

### Динамика показателей липидного спектра, а также билирубина, АСТ и АЛТ на фоне лечения питавастатином 4 мг

Показатель	Исходно	Через 4 недели	p
Общий холестерин, ммоль/л	6,2 [5,9;6,5]	4,6 [4,3;4,9]	$p < 0,001$
ЛПНП, ммоль/л	4,2 [3,9;4,2]	2,8 [2,8;3,1]	$p < 0,001$
ЛПВП, ммоль/л	0,9 [0,9;1,4]	1,1 [0,9;1,1]	$p < 0,001$
ТГ, ммоль/л	3,1 [2,9;3,6]	2,5 [2,3;2,8]	$p < 0,001$
Креатинин, мкмоль/л	124,3 [96,8;129,2]	129,3 [127,3;140,4]	$p = 0,09$
Билирубин, мкмоль/л	9,8 [6,9;12,2]	9,3 [7,1;10,4]	$p = 0,15$
АСТ, Е/л	21,5 [19,6;28,0]	21,0 [18,6;24,2]	$p = 0,35$
АЛТ, Е/л	24,0 [19,0;27,4]	21,2 [18,3;24,0]	$p = 0,14$

**Примечание:** данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25p; 75p]), критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .



Исходно первичные продукты ПОЛ, а именно ДК и ТК, а также конечные продукты ПОЛ в виде ОШ, превышали норму. Проведённый анализ с помощью непараметрического метода Краскела-Уоллиса показал, что накопление продуктов ПОЛ и уровень ЭТ-1 увеличивается как по мере роста тяжести обструктивных нарушений ХОБЛ, так и сердечно-сосудистого риска (табл. 3). Следует отметить, что среди исследуемых показателей ЭД только для уровня ЭТ-1 выявлена зависимость от степени бронхообструкции (критерий Краскела-Уоллиса=14,7;  $p<0,001$ ) и сердечно-сосудистого риска (критерий Краскела-Уоллиса=34,76;  $p<0,001$ ).

На фоне лечения питавастатином через 4 недели лечения наблюдалось улучшение показателей ЭД и процессов перекисного окисления липидов (табл. 4).

Получены статистически значимые результаты для ДК, ТК, ОШ, S, I<sub>max</sub>. Достоверный рост отношения ОШ/ (ДК+ТК) через 4 недели лечения связан с уменьшением первичных продуктов (ДК) и накоплением конечных продуктов ПОЛ (ОШ). При оценке показателей системы антиоксидантной защиты (I<sub>max</sub>) отмечалась их нормализация.

Исходно при проведении пробы с ЭЗВД у больных наблюдалось уменьшение диаметра и скорости кровотока в плечевой артерии, при

Таблица 3

**Зависимость показателей окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции от степени тяжести ХОБЛ, сердечно-сосудистого риска**

Показатель	ССР (шкала SCORE)	Степень тяжести ХОБЛ (по GOLD)	p
ДК, у.е. кр.Кр-У	41,60*	49,60*	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$
ТК, у.е. кр.Кр-У	30,82*	23,04*	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$
ОШ, у.е. кр.Кр-У	21,57*	39,34*	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$
ОШ/(ДК+ТК), кр.Кр-У	3,33	14,30*	$p_1 = 0,34$ $p_2<0,001$
Эндотелин-1, пг/мл, кр.Кр-У	34,76*	14,7*	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$
S, мВ кр.Кр-У	1,76	5,92*	$p_1 = 0,62$ $p_2 = 0,05$
I <sub>max</sub> /S, кр.Кр-У	7,72*	0,09	$p_1 = 0,05$ $p_2 = 0,96$

**Примечание:** \* — критерий Краскела-Уоллиса,  $p_1$  — статистическая значимость различий между исследуемыми показателями и ССР,  $p_2$  — статистическая значимость различий между исследуемыми показателями и степенью тяжести обструктивных нарушений ХОБЛ согласно GOLD. Различия считались статистически значимыми  $p < 0,017$  (поправка Бонферрони).

Таблица 4

**Динамика показателей окислительного стресса и функции эндотелия на фоне лечения питавастатином 4 мг**

Показатель	Исходно	Через 4 недели	p
Диеновые конъюгаты, у.е.	0,29 [0,24; 0,33]	0,21 [0,19; 0,24]	$p<0,001$
Триеновые конъюгаты, у.е.	0,22 [0,19; 0,27]	0,10 [0,07; 0,11]	$p<0,001$
Основания Шиффа, у.е.	35,9 [26,1;41,4]	24,4 [14,3;31,3]	$p<0,001$
ОШ/(ДК+ТК)	78,2 [71,3; 84,5]	98,6 [43,4;110,6]	$p=0,09$
S, мВ	2267 [1879;3086]	1509 [678;1897]	$p<0,001$
I <sub>max</sub> , мВ	489 [401;64]	326 [130;374]	$p<0,001$
I <sub>max</sub> /S	0,23 [0,19;0,26]	0,22 [0,18;0,22]	$p=0,17$
ЭЗВД, %	4,9 [4,5;5,5]	6,6 [5,3;7,5]	$p<0,001$

**Примечание:** данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [25p; 75p]), критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

этом ЭЗВД составила 4,9 [4,5;5,5] %. Через 4 недели лечения отмечалось статистически значимое увеличение ЭЗВД до 6,6 [5,3;7,5] %.

Также следует отметить, что лечение питавастатином в дозе 4 мг не вызвало у пациентов никаких побочных реакций, а также не произошло увеличения креатинина, билирубина, АСТ и АЛТ, что говорит о безопасности использования данного лекарственного препарата, в том числе и в высокой дозе 4 мг (табл. 2).

Ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий, как одного из бассейнов субклинического течения атеросклероза, наиболее доступного для визуализации с помощью ультразвука, проведено через 12 месяцев лечения. Ограничением данного этапа настоящего исследования явилось отсутствие у большинства пациентов данных о состоянии липидного спектра и других показателей, выполненных в динамике через 4 недели наблюдения, что не позволило их анализировать через 12 месяцев лечения. Однако ценность информации, позволяющая оценить состояние выявленных атеросклеротических бляшек в сонных артериях, что было бы нелогично делать через 4 недели или другой более короткий промежуток времени из-за отсутствия быстрой динамики этих данных, побудила нас к анализу данных УЗДС сонных артерий исходно и через 12 месяцев лечения питавастатином в дозе 4 мг. Анализировались доступные и вместе с тем общепринятые показатели оценки атеросклеротических бляшек, такие как СумСтСА и МаксСтСА. При УЗДС сонных артерий у 29 (87%) больных, включённых в исследование, выявлены АБ. Через 12 месяцев лечения питавастатином в дозе 4 мг СумСтСА уменьшилась на 7,5% (с 40,2% до 37,2%), а МаксСтСА уменьшилась на 4,6% (с 49,5% до 47,2%).

### Обсуждение

Сопутствующая ХОБЛ у больных с сердечно-сосудистой патологией по праву может считаться дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска независимо от статуса курения. При ХОБЛ активация провоспалительных цитокинов запускает каскад патологических реакций, приводящих к дисбалансу в системе оксиданты-антиоксиданты, нарушению функции эндотелия и раннему агрессивному течению атеросклероза.

В нашем исследовании у пациентов АГ в сочетании с ХОБЛ выявлены значительные нарушения ПОЛ, ЭЗВД и липидного спектра, что потребовало высокоинтенсивной гиполипидемической терапии. Был назначен питавастатин в стартовой дозе сразу 4 мг.

Наше исследование показало, что назначение питавастатина в высокой стартовой дозе 4 мг уже через 4 недели лечения позволяет достичь снижения процессов перекисного окисления липидов, активизировать антиоксидантную систему защиты и улучшить эндотелиальную функцию, что, безусловно, будет препятствовать дальнейшему развитию атеросклероза. Через 4 недели лечения значительно улучшились показатели липидного спектра, однако не были достигнуты целевые показатели ЛПНП, что в клинической практике встречается довольно часто, особенно у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска по SCORE, и что, согласно последним рекомендациям по дислипидемиям [22], требует добавление второго гиполипидемического препарата. Особо следует отметить, что, несмотря на высокую дозу питавастатина 4 мг, не было зарегистрировано никаких побочных реакций, а также не произошло ухудшения почечных и печеночных биохимических показателей.

Таким образом, основываясь на наших результатах, а также принимая во внимание результаты Российской наблюдательной программы ЛИДЕР [23], можно говорить о том, что стартовая терапия питавастатином с дозы 4 мг является безопасной и высокоэффективной.

Влияние питавастатина на атеросклероз путем стабилизации и регресса АБ была продемонстрирована в ряде исследований (the Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome study, TOGETHAR trial), в которых для анализа использовалось внутрисосудистое ультразвуковое исследование, что позволяет говорить о высокой точности полученных результатов. Ограничением нашего исследования явилось то, что мы использовали УЗДС сонных артерий, что менее точно, однако часто используется в клинической практике, а значит может вызвать интерес практических врачей. Среди механизмов регресса АБ на фоне приёма питавастатина можно выделить повышение выработки apoA1, повышение экспрессии скавенджер-рецепторов V1 макрофагов, стимуляцию обмена холестерина между клетками и ЛПВП [17]. Через 12 месяцев лечения питавастатином в дозе 4 мг мы наблюдали регресс АБ в сонных артериях, что позволяет предположить о способности питавастатина снижать темпы прогрессирования атеросклероза, вызывать регресс атеросклеротического процесса, а значит, косвенно снижать риск сердечно-сосудистых осложнений.

### Заключение

Коррекция нарушений липидного обмена у больных АГ с сопутствующей ХОБЛ путем на-

значения питавастатина в стартовой дозе 4 мг позволяет быстро снизить общий холестерин, ЛПНП и ТГ, положительно влияя при этом на функцию эндотелия и окислительный стресс. Терапия питавастатином в стартовой дозе 4 мг у больных с дислипидемией, АГ и ХОБЛ безопасна. Через 12 месяцев регулярного приёма питавастатина в дозе 4 мг отмечается регресс объема АБ.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chrysoshoou C, Kollia N, Tousoulis D. The link between depression and atherosclerosis through the pathways of inflammation and endothelium dysfunction. *Maturitas*. 2018; 109:1-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.12.001.
2. Cavaille's A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A. Comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2013; 22(130):454-75. doi: 10.1183/09059180.00008612.
3. Чазова И.Е., Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным Национального регистра артериальной гипертензии). *Терапевтический архив*. 2019;91(3): 4-10. doi: 10.26442/00403660.2019.03.000110
4. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
5. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
6. Кароли, Н.А. Ребров А.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: сосудистая стенка как орган-мишень у коморбидных больных. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(4):513-518. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-513-518
7. Tomiyama, H. Ishizu T., Kohro R. Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2018;253:161-166. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.11.022
8. Ambrosino, L. Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Internal and Emergency Medicine*. 2017;5:877-885. doi: 10.1007/s11739-017-1690-0.
9. Carter N.J. Rosuvastatin. A review of its use in the prevention of cardiovascular disease in apparently healthy women or men with normal LDL-C levels and elevated CRP levels. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(6):383-400. doi: 10.2165/11204600-000000000-00000..
10. Miyauchi K., Kimura T., Shimokawa H. et al. Rationale and design of Randomized Evaluation of Aggressive or Moderate Lipid Lowering Therapy with Pitavastatin in Coronary Artery Disease (REAL-CAD) Trial. *Int. Heart J.* 2018;59(2):315-320. doi: 10.1536/ihj.17-557
11. Ford I., Murray H., McCowan C., Packard C.J. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy: 20-year follow-up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2016;133(11):1073-1080. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019014
12. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Ž, Rydén L, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135-146. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014
13. Thai M, Reeve E, Hilmer SN, Qi K, Pearson SA, Gnjdjic D. Prevalence of statin-drug interactions in older people: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(5):513-21. doi: 10.1007/s00228-016-2011-7
14. Brar A, Santana J M., Salifu M O., Brown C. D. *Dyslipidemia in Special Populations, the Elderly, Women, HIV, Chronic Kidney Disease and ESRD, and Minority Groups*. *Dyslipidemia [Internet]*. 2019. doi: 10.5772/intechopen.82831
15. Berthold H.K., Gouni-Berthold I. Lipid-lowering Drug Therapy in Elderly Patients. *Curr Pharm Des*. 2011;17(9):877-93. doi: 10.2174/138161211795428803.
16. Orimo H, Ito H, Suzuki T, Araki A, Hosoi T, Sawabe M. Reviewing the definition of "elderly". *Geriatr Gerontol Int*. 2006;6(3):149-58. doi: 10.1111/j.1447-0594.2006.00341.x.
17. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082-e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625
18. Фитилев С.Б., Димитрова Д.А., Шкребнева И.И., Возжаев А.В. Особенности вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов разных возрастных групп, перенесших инфаркт миокарда, на примере амбулаторного кардиологического учреждения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(3):317-322. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-317-322.
19. Fruchter, O., Yigla M., Kramer M. Lipid profile and statin use: the paradox of survival after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2015; 349(4):338-343. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000435
20. Citgez E, van der Palen J, Koehorst-Ter Huurne K, Movig K, van der Valk P, Brussee-Keizer M. Statins and morbidity and mortality in COPD in the COMIC study: a prospective COPD cohort study. *BMJ Open Respir Res*. 2016;3(1):e000142. doi: 10.1136/bmjresp-2016-000142

21. Lahousse L, Loth DW, Joos GF, Hofman A, Leufkens HG, Brusselle GG, et al. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013;26(2):212-7. doi: 10.1016/j.pupt.2012.10.008
22. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal.* 2020; 41: 111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
23. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Алексеева И.А. Питайва-статин (Ливазо) в лечении дислипидемии в рутинной клинической практике. Российская программа «ЛИДЕР». *Атеросклероз и дислипидемии.* 2020;3(40):5–14 doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0001

## Информация об авторах

**Григорьева Наталья Юрьевна**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия; e-mail: grigoreva28@mail.ru. ORCID:0000-0001-6795-7884.

**Петрова Марина Олеговна**, к.м.н., доцент кафедры клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия, e-mail: talantmxt@yandex.ru. ORCID:0000-0001-9118-5327.

**Блохина Екатерина Игоревна**, ассистент кафедры клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия, e-mail: ekatigorblokh@yandex.ru. ORCID:0000-0001-8234-3151.

## Information about the authors

**Natalia U. Grigoryeva**, Dr. Sci. (Med.), associate Professor, head of the Department of clinical medicine of the National Research Lobachevsky State University, Nizhny Novgorod, Russia; e-mail: grigoreva28@mail.ru. ORCID:0000-0001-6795-7884.

**Marina O. Petrova**, Cand. Sci. (Med.), associate Professor of the Department of clinical medicine of the National Research Lobachevsky State University, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: talantmxt@yandex.ru. ORCID:0000-0001-9118-5327.

**Ekaterina I. Blokhina**, Assistant of the Department of clinical medicine of the National Research Lobachevsky State University, Nizhny Novgorod, Russia; e-mail: ekatigorblokh@yandex.ru. ORCID:0000-0001-8234-3151.

Получено / Received: 05.12.2022

Принято к печати / Accepted: 21.02.2023