

УДК 616.12-008.331.1 + 616-005.4]-092

# ВПЛИВ СИМВАСТАТИНУ НА ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ ТА ВАЗОРЕГУЛЮВАЛЬНУ ФУНКЦІЮ ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

*О.Я. Бабак, В.І. Мологан, Ю.М. Шапошникова,  
В.Д. Немцова, В.В. Школьник*

*Харківський державний медичний університет*

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, ендотеліальна дисфункція, азоту оксид, симвастатин, периндоприл, кандесартан.

Серцево-судинні захворювання, зумовлені атеросклерозом, останніми десятиріччями займають перші місця серед головних чинників смертності в Україні та за її межами. У структурі смертності від хвороб серця і судин на ішемічну хворобу серця (ІХС) припадає понад 60% у чоловіків та 41% у жінок [1, 4, 8]. Така висока смертність насамперед пояснюється поширеністю чинників ризику атеросклерозу серед населення, головними з яких є артеріальна гіпертензія (АГ) та дисліпопротеїдемія, а поєднання АГ й ІХС становить дуже високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень [12, 13, 15].

Загальновідомо, що системна гіпертензія зумовлює в судинній стінці низку адаптаційних структурних змін, які можуть призвести до більш раннього та/або прискореного розвитку атеросклерозу [16, 20, 27]. У більшості експериментальних досліджень доведено, що тривале підвищення артеріального тиску (АТ) спричинює прогресуюче збільшення атерогенного потенціалу плазми крові, відіграє роль індуктора процесів акумуляції ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у субінтимі судин, активації процесів пероксидації ліпідів та дезактивації азоту оксиду і його активних метаболітів [5, 13, 16]. Так, G. Meyer et al. ще 1996 року в циклі досліджень на моделі кролів продемонстрували, що інтенсивність накопичення ЛПНЩ після внутрішньовенної інфузії безпосередньо залежить від рівня базального АТ [21].

Немає жодного сумніву, що поєднання гіпертензії з некоригованою гіперхолестеринемією та гіперліпідемією не лише істотно обмежує здатність ендотелію артерій до вазодилатації, потенціює системні вазоконстрикторні впливи, зумовлює прогресування ремоделювання артерій за рахунок інтенсифікації мітогічних впливів і оксидантного стресу [11], а й за рахунок збільшення активності

прозапальних цитокінів підтримує на високому рівні процеси запалення, що призводить, з одного боку, до важкого перебігу ГХ, а з іншого — значно підвищує ризик розвитку ускладнень, що загрожують життю [10, 13, 19, 23].

Зважаючи на багатогранність патогенетичних механізмів у разі поєднання ГХ та ІХС, зрозуміло, що адекватна терапія також повинна бути багатоцільовою. Тому логічним і перспективним напрямком є активний пошук лікарських засобів, а також їхніх комбінацій, що здатні ефективно впливати на різні ланки формування гіпертензії та атеросклерозу, зокрема на дисфункцію судинного ендотелію, процеси ремоделювання серця і судин, активність процесів вільнорадикального окиснення та інші [2, 14, 28].

Останніми роками все більшу увагу привертають статини (інгібітори ГМК-Ко-редуктази). Одним з найвагоміших досягнень сучасної доказової кардіології стало виявлення двох важливих феноменів їхньої дії: можливість запобігання подальшому прогресуванню коронарного атеросклерозу в пацієнтів з ІХС (за даними повторних ангіографій) та досягнення часткового регресу коронарного атеросклерозу [1, 3, 4, 11, 14].

Сучасні літературні джерела свідчать, що статини не лише знижують рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і загального холестерину (ЗХС), а й пригнічують безліч структурних і функціональних компонентів атеросклерозу [3, 4, 18, 30]. Структурні ефекти включають зменшення гіпертрофії і проліферації гладком'язових клітин судин, відкладення фібрину та колагену. Серед функціональних ефектів вказують поліпшення функції ендотелію, зменшення активності прозапальних цитокінів і реактивних різновидів кисню, нормалізацію чутливості рецепторів до ангіотензину II та ендотеліну [16, 21, 22, 29, 30].

Доведено, що терапевтичний каскад неліпідних ефектів статинів починає реалізовуватися вже через кілька тижнів лікування. Передусім це поліпшення функціонального стану ендотелію, тобто відновлення балансу між вазодилатуючими і вазоконстрикторними медіаторами, яке пояснюється збільшенням продукції азоту оксиду (NO) внаслідок підвищення активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS) [12, 19], а також біодоступності NO завдяки обмеженню оксидативного стресу і пригніченню запальних реакцій [5, 7, 13, 15].

У попередніх дослідженнях також встановлено, що статини можуть давати м'який антигіпертензивний і органопротекторний ефекти, що пояснюється насамперед неліпідними механізмами дії, серед яких найбільше значення мають депресія активності супероксиддисмутази, підвищення продукції і зниження деградації азоту оксиду, агоністичний ефект щодо PPAR-рецепторів, блокада рецепторів до ангіотензину II, зниження активності ендотеліну-1 і пригнічення Rho/Rho-кінази [1, 3, 24]. Теоретично вказані вище механізми органопroteкції тісно зближують статини з двома з найперспективнішими класами антигіпертензивних лікарських засобів — антагоністами рецепторів до ангіотензину II (АРА II), для яких, зокрема, описано клінічно значущі ефекти стимуляції PPAR-рецепторів і ангіотензинових рецепторів 2-го субтипу [22], та інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) [2, 22, 24, 25].

Існують також припущення, що плейотропні гіпотензивні властивості статинів є наслідком зменшення вираженості негативних ефектів ангіотензину II. Це продемонстровано спочатку на тваринній моделі [17], а потім на популяції хворих у рандомізованому подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні [24], де доведено здатність симвастатину потенціювати антигіпертензивний ефект інгібітора АПФ раміприлу без впливу на рівень АТ як монотерапії. В іншому дослідженні комбінована терапія симвастатином і лозартаном набагато краще відновлювала порушення ендотеліальної функції і давала більше виражений протизапальний вплив, ніж терапія кожним з цих препаратів окремо [25].

Але за рахунок яких саме механізмів статини здатні потенціювати дію гіпотензивних препаратів, знижувати АТ у гіпертензивних хворих, зменшувати смертність не лише від гострих коронарних подій, а й від ішемічних інсультів — це питання, на які все ще немає однозначних відповідей. Також недостатньо досліджено ефективність комбінованого застосування статинів з іАПФ та АРА II у пацієнтів з гіпертонічною хворобою у поєднанні з дисліпопротеїдеміями або ІХС.

Мета дослідження — вивчити клінічну ефективність додаткового призначення симвастатину до стандартної гіпотензивної терапії (іАПФ периндоприл або (АРА II) кандесартан) та дати комплексну оцінку впливу зазначених схем лікування на рівень АТ, функцію ендотелію, ліпідний спектр крові у пацієнтів з ГХ у поєднанні з ІХС.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 34 хворих на ГХ I-II ст. у поєднанні зі стабільною стенокардією напруження II функціонального класу. Серед пацієнтів було 25 чоловіків (73%) і 9 жінок (27%), середній вік яких становив  $(50,2 \pm 8,0)$  року. Клінічну характеристику хворих наведено в табл. 1. Всі пацієнти мали підтверджену ІХС.

Критеріями виключення з дослідження були: гострий коронарний синдром, перенесений інфаркт міокарда, симптоматичні гіпертензії, серцева недостатність III та IV функціональних класів, виражені зміни з боку нирок та печінки, онкологічні захворювання, психічні розлади, цукровий діабет та ендокринна патологія, що потребують медикаментозного лікування, вагітність, лактація та клінічні стани, безпосередньо загрозливі для життя хворого.

Для проведення антиангінальної та антиішемічної терапії усім хворим було призначено кардіоселективний бета-адреноблокатор бісопролол («Конкор») в індивідуально підібраній дозі (5—10 мг) на добу, лікування яким не призводило до метаболічних змін, аспірин — 100 мг на добу та симвастатин («Вазиліп», KRKA, Словенія) 20 мг на добу.

З урахуванням мети роботи та розроблення ефективних схем корекції дисфункції ендотелію методом випадкової вибірки всіх пацієнтів було розподілено на дві групи: 1-ша (18 хворих) — додатково приймали іАПФ периндоприл (4—8 мг/добу), 2-га (16 хворих) — вживали АРА II кандесартан (8—16 мг/добу). Такий вибір зумовлений тим, що іАПФ та АРА II входять до препаратів першої лінії під час лікування АГ, мають потенційно сприятливий профіль впливу на стан ендотелію [2, 6, 8, 13] та, за даними літератури, призводять до синер-

Таблиця 1. Клінічна характеристика пацієнтів, включених у дослідження ( $M \pm m$ ;  $n = 34$ )

Показник	Значення
Чоловіки	25 (73,5%)
Жінки	9 (26,5%)
Середній вік, роки	$50,2 \pm 8,0$
Тривалість гіпертонічної хвороби, роки	$10,8 \pm 1,6$
Тривалість ішемічної хвороби серця, роки	$6,4 \pm 0,7$
Кількість хворих, що курять	13 (38,2%)
Кількість хворих з надмірною масою тіла	11 (32,4%)
Кризовий перебіг ГХ	5 (14,7%)
Гіпертрофія лівого шлуночка серця	26 (76,4%)
Ангіопатія сітківки	16 (57,1%)
Частота скорочень серця, уд./хв	$78,3 \pm 2,6$
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	$178,2 \pm 5,6$
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	$106,3 \pm 5,2$

гізму ефектів у разі поєднаного застосування зі статинами [22, 24, 28]. Групу контролю становили 15 пацієнтів без гіпертонічної хвороби, ІХС та дисліпідемії, що за статтю та віком не відрізнялися від пацієнтів основних груп. Побічних ефектів у разі використання згаданих вище комбінацій препаратів, які б потребували зменшення дози препарату, або його відміни, протягом усього періоду спостереження не виявлено.

Ендотеліязалежну вазодилатацію (ЕЗВД) оцінювали за допомогою проби з реактивною гіперемією. Дослідження проводили на ультразвуковій системі General Electric Logic 5 (США) з використанням лінійного мультиспектрального датчика 7 МГц. Під час проведення проби датчик розташовували уздовж плечової артерії на 5–10 см вище від ліктьового згину. Вимірювали діаметр плечової артерії у спокої, після чого навколо плеча накладали манжету сфігмоманометра і накачували її до тиску, що на 50 мм рт. ст. перевищував базальний систолічний тиск. Тривалість оклюзії становила 5 хв. Потім через 60–90 с після зняття манжети повторно вимірювали діаметр плечової артерії. Потокозалежну дилатацію розраховували як відсоток приросту діаметра плечової артерії у фазу реактивної гіперемії порівняно з початковим значенням. Також оцінювали швидкісні характеристики кровотоку: максимальну лінійну та об'ємну швидкості. Вивчали приріст цих показників, розрахований у відсотках від початкових значень.

Ліпідний спектр крові — рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, тригліцеридів (ТГ) — визначали ферментативним методом з використанням наборів реактивів Human (Німеччина). Рівень С-реактивного білка (С-РБ) у сироватці крові хворих визначали імуноферментним методом з використанням наборів фірми «Имтек» (Росія). Вміст ендотеліну-1 (ЕТ-1) та цГМФ у плазмі крові — за допомогою імуноферментного аналізу. Про- та антиоксидантний статус крові оцінювали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) і SH-груп. Вміст метаболітів азоту оксиду — нітриту ( $\text{NO}_2$ ) та нітрату ( $\text{NO}_3$ ) у плазмі крові визначали спектрофотометричним методом, суму метаболітів  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  — за допо-

могою набору реактивів Total nitric oxide (R&D Systems, Великобританія) після відновлення нітрату до нітриту нітратредуктазою.

Усі обстеження проводили до лікування, через 4 тиж та 3 міс від початку лікування. Результати оброблено методами варіаційної статистики з оцінкою достовірності за t-критерієм Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх обстежених хворих до початку гіпотензивної терапії спостерігалася значне підвищення АТ. У I та II групах ГХ I стадії виявлено у 12 (34,2%) чоловік, систолічний артеріальний тиск (САТ) та діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) відповідно становили ( $155,6 \pm 3,2$ ) та ( $94,06 \pm 4,1$ ) мм рт. ст. У 22 (65,8%) хворих була ГХ II стадії. При цьому САТ та ДАТ відповідно дорівнювали ( $168,23 \pm 4,2$ ) і ( $101,5 \pm 4,6$ ) мм рт. ст. Рівень ЗХС у сироватці крові перевищував 5,0 ммоль/л, вміст ХС ЛПНЩ — 3,0 ммоль/л.

Під впливом комбінованої терапії з використанням периндоприлу або кандесартану у поєднанні з симвастатином рівень АТ зменшився, без статистичної достовірності між порівнювальними групами, а також була майже однаковою потреба в додатковому підвищенні доз препаратів та/або додатковому використанні діуретичних засобів (табл. 2). Гіпотензивна терапія з використанням периндоприлу і симвастатину була ефективною у 78% хворих, а з комбінацією кандесартану та симвастатину — в 73% пацієнтів.

Спочатку в пацієнтів обох груп, порівняно з контрольною групою, зареєстровано виражене погіршення стану ендотелію зменшення синтезу азоту оксиду (табл. 3), та підвищення рівня ЕТ-1, що виявлялося зниженням ЕЗВД під час проведення проби з реактивною гіперемією, на тлі зменшення рівня метаболітів  $\text{NO} - \text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_3$  та  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ .

Також у дослідженні зафіксовано значне порушення рівноваги між антиоксидантними та прооксидантними системами у бік останніх (див. табл. 3), про що свідчить зменшення порівняно з групою контролю рівня SH-груп на тлі істотного підвищення вторинного продукту окиснення ліпідів

Таблиця 2. Динаміка показників АТ ( $\text{M} \pm \text{m}$ ) та особливості проведення терапії по групах

Показник	Контроль (n = 15)	1-ша група (n = 18)			2-га група (n = 16)		
		До лікування	Через 4 тиж	Через 3 міс	До лікування	Через 4 тиж	Через 3 міс
САТ, мм рт. ст.	$124,3 \pm 4,6$	$158,6 \pm 5,1$	$138,6 \pm 4,2^*$	$132,4 \pm 4,8^*$	$157,2 \pm 4,5$	$135,1 \pm 4,7^*$	$134,0 \pm 4,1^*$
ДАТ, мм рт. ст.	$79,6 \pm 3,9$	$100,6 \pm 4,2$	$87,2 \pm 4,3^*$	$84,3 \pm 3,4^*$	$101,8 \pm 4,1$	$85,6 \pm 3,3^*$	$84,9 \pm 3,6^*$
ЧСС, уд./хв	$82,5 \pm 3,6$	$76,5 \pm 3,6$	$68,2 \pm 3,7$	$65,8 \pm 2,2^*$	$78,2 \pm 3,9$	$67,5 \pm 3,1^*$	$65,9 \pm 3,4^*$
Додаткове використання препаратів							
Підвищення дози препарату, %	—	—	1 (2,9%)	2 (5,9%)	—	2 (5,9%)	2 (5,9%)
Використання діуретиків, %	—	—	1 (2,9%)	1 (2,9%)	—	2 (5,9%)	—

Примітка. \* Відмінності показників достовірно порівняно з такими у контрольній групі ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 3. Вплив комбінованої терапії симвастатином та периндоприлом або кандесартаном на гуморальні показники, пов'язані з метаболізмом азоту оксиду, та на рівень С-реактивного білка в сироватці крові ( $M \pm m$ )

Показник	Контроль (n = 15)	1-ша група (n = 18)			2-га група (n = 16)		
		До лікування	Через 4 тиж	Через 3 міс	До лікування	Через 4 тиж	Через 3 міс
Ендотелін-1, пг/мл	4,18 ± 0,24	7,82 ± 0,43*	5,23 ± 0,51*	4,97 ± 0,26#	8,02 ± 0,36*	6,18 ± 0,35*	5,97 ± 0,29*
NO <sub>2</sub> , мкмоль/л	3,24 ± 0,13	2,28 ± 0,18*	3,18 ± 0,23*	3,42 ± 0,11#	2,34 ± 0,19	2,75 ± 0,26*	2,86 ± 0,32*
NO <sub>3</sub> , мкмоль/л	29,92 ± 2,86	24,39 ± 1,94*	25,18 ± 1,82	26,04 ± 1,42	23,85 ± 1,72*	24,74 ± 1,48	25,74 ± 1,67
NO <sub>2</sub> + NO <sub>3</sub> , мкмоль/л	40,62 ± 2,36	26,17 ± 1,76*	32,42 ± 1,84*	35,68 ± 1,94#	28,92 ± 1,84*	31,97 ± 1,63*	33,78 ± 1,74*
цГМФ у плазмі, пмоль/мл	7,28 ± 0,68	5,387 ± 0,38*	6,92 ± 0,51	7,24 ± 0,65#	5,46 ± 0,41*	5,99 ± 0,72	6,18 ± 0,45
МДА, мкмоль/л	5,24 ± 0,18	8,14 ± 0,19*	6,32 ± 0,28*#	6,94 ± 0,37*#	8,12 ± 0,20*	7,25 ± 0,38*	7,22 ± 0,31
SH-групи, ммоль/л	742,6 ± 16,82	496,1 ± 18,9*	586,5 ± 19,1*#	618,2 ± 19,9*#	467,2 ± 18,4*	534,6 ± 20,1*	543 ± 19,7*
С-РБ, мг/дл	1,40 ± 0,09	4,56 ± 0,38*	3,98 ± 0,40*	2,69 ± 0,36*#	4,62 ± 0,46*	4,12 ± 0,41*	3,88 ± 0,47

Примітка. Відмінності показників достовірні порівняно з такими:

\* в контрольній групі ( $P < 0,05$ ); # до лікування ( $P < 0,05$ ).

МДА, що можна розцінювати як свідчення активації оксидантного стресу та недостатню активність власних антиоксидантних систем. Зазначені зміни прискорюють процеси деградації ендогенного NO, що своєю чергою може посилювати дисфункцію ендотелію не лише за рахунок відносного дефіциту азоту оксиду, а й створення високотоксичного пероксинітриду, здатного ініціювати процеси вільнорадикального окиснення, пошкодження біополімерів стінки судин [5, 12, 26], що призводить до надмірної продукції окиснених ЛПНЩ.

З робіт останніх років відомо, що зменшення продукції азоту оксиду ендотелієм може бути зумовлене зменшенням експресії гена eNOS та зниженням активності цього ферменту [12, 19]. Слід зазначити, що одними з найвірогідніших чинників пригнічення активності eNOS є пероксидмодифіковані ЛПНЩ, які утворюються внаслідок оксидантного стресу й відіграють провідну роль у розвитку атеросклерозу [4, 5, 7, 18]. Під час порівняння гуморальних показників, що пов'язані з метаболізмом NO, в основній та контрольній групі та показників ліпідного спектра крові виявлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнями ХС ЛПНЩ і нітриду ( $r = -0,58$ ;  $P < 0,05$ ), що підтверджує згадані вище припущення.

Аналізуючи вплив комбінованої терапії на гуморальні показники, пов'язані з метаболізмом азоту оксиду у хворих I та II груп, ми з'ясували, що застосування симвастатину як з периндоприлом, так і з кандесартаном вже через 4 тиж спостереження поліпшує ендогенний синтез NO (див. табл. 3). Про це свідчить суттєве збільшення вмісту нітриду

і суми (NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub>) у I групі — на 28% і 19% ( $P < 0,05$ ); та у II групі — на 15% і 11% ( $P < 0,05$ ) відповідно, а також статистично недостовірною тенденцією до збільшення рівня NO<sub>3</sub> та цГМФ у сироватці крові хворих обох груп порівняння.

Згадані зміни поєднувалися з підвищенням рівня SH-груп у I групі — на 18% ( $P < 0,05$ ); II — на 14% ( $P < 0,05$ ) на тлі істотного зменшення маркера надмірної генерації вільних радикалів МДА. В обох випадках концентрація МДА достовірно знижувалася, проте ступінь зниження був більшим у пацієнтів I групи — 21% ( $P < 0,05$ ) порівняно з 11% ( $P < 0,05$ ) у II групі. Через 3 міс спостереження спрямування змін названих показників не лише зберігалася, а й підвищувалося, що свідчить про подальше збільшення синтезу й стабільності ендогенного NO та пригнічення процесів вільнорадикального окиснення. Слід зауважити, що ці зміни, як і раніше, були більше значущими у випадках комбінації симвастатину з периндоприлом ніж з кандесартаном.

Комбінація симвастатину з іАПФ та АРА II виявилася ефективною також і для зниження рівня С-реактивного білка (див. табл. 3), визнаного маркером напруженості запального процесу, який асоціюється з частотою індукованої ішемії міокарда, ступенем атеросклеротичного ураження вінцевих артерій (за даними ангіографії судин серця) і визначає прогноз у хворих зі стабільним перебігом ІХС [5, 7, 9, 10, 27]. Цей показник зменшувався в обох групах дослідження майже однаково чинно і, на нашу думку, був передусім поєднаний із достовірним ліпідознижувальним ефектом симвастатину (табл. 4).

Таблиця 4. Вплив комбінованої терапії симвастатином та периндоприлом або кандесартаном на показники ліпідного спектра крові по групах (M ± m)

Показник	Контроль (n = 15)	1-ша група (n = 18)			2-га група (n = 16)		
		До лікування	Через 4 тиж	Через 3 міс	До лікування	Через 4 тиж	Через 3 міс
Загальний холестерин	4,81 ± 0,32	5,87 ± 0,29*	4,64 ± 0,21#	4,30 ± 0,12#	5,82 ± 0,26*	4,98 ± 0,21	4,47 ± 0,14#
ХС ЛПНЩ	1,86 ± 0,21	2,86 ± 0,31*	2,12 ± 0,18#	1,91 ± 0,11#	2,84 ± 0,32*	2,24 ± 0,16	2,01 ± 0,10#
ХС ЛПДНЩ	0,56 ± 0,04	0,95 ± 0,11*	0,76 ± 0,09#	0,65 ± 0,10#	0,98 ± 0,12*	0,78 ± 0,09	0,76 ± 0,10#
Тригліцериди	1,68 ± 0,18	1,81 ± 0,14	1,69 ± 0,12	1,55 ± 0,23	1,81 ± 0,14	1,72 ± 0,10	1,55 ± 0,23
ХС ЛПВЩ	1,58 ± 0,21	0,96 ± 0,09	1,12 ± 0,07	1,18 ± 0,13	0,95 ± 0,08	1,06 ± 0,08	1,18 ± 0,13

Примітка. \* Відмінності показників достовірні порівняно з такими: \* в контрольній групі (P < 0,05); # до лікування (P < 0,05).

З огляду на доведені результати досліджень останніх років протизапальний ефект статинів може бути пояснений, по-перше, позитивним впливом на модифіковані окисненням ліпопротеїди на тлі зменшення процесів пероксидації (антиоксидантний плейотропний ефект), по-друге, здатністю статинів пригнічувати синтез прозапальних цитокінів і внутрішньоклітинних молекул адгезії [10, 18, 21].

Аналіз гіполіпемічних властивостей терапії, що було застосовано по групах свідчить, що вияви дисліпідемії зменшувалися в обох групах хворих вже через 4 тиж від початку лікування, та досягли істотнішого зниження протягом наступних 3 міс терапії.

Ліпідознижувальний ефект симвастатину характеризувався достовірним зменшенням рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ та ХС ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) (див. табл. 4), а також тенденцією до підвищення змісту ЛПВЩ. У пацієнтів I групи згадані вище показники досягали статистично достовірної різниці з показниками до лікування вже через 4 тиж спостереження, рівень ЗХС знизився на 27%, вміст ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ — на 30 та на 20% відповідно (M ± m), тоді як у II групі хворих, яким було призначено комбінацію сим-

вастатину з лозартаном достовірні зміни ЗХС, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ порівняно з вмістом до початку лікування досягали лише через 3 міс терапії. Це можна пояснити тіснішим синергізмом між іАПФ і статинами щодо поліпшення функції ендотелію та ЕЗВД, підвищення синтезу NO та його стабільності за рахунок пригнічення процесів вільнорадикального окиснення, накопичення брадикініну, зменшення патогенетичного впливу ангіотензину II, а також власними антиатерогенними властивостями іАПФ [5, 7, 16, 22].

Дослідження швидкості кровотоку в плечовій артерії та вимірювання її діаметра під час ультразвукового сканування засвідчило, що до початку лікування статистично достовірної різниці цих показників у пацієнтів основних груп не було (табл. 5). Функціональний стан ендотелію при ГХ у поєднанні з ІХС за наслідками проби з реактивною гіперемією був значно гіршим, аніж у групі контролю, на що вказує достовірною різниця (P < 0,05) між показниками приросту діаметра плечової артерії та швидкісними характеристиками кровотоку в базальних умовах.

Функціональний стан ендотелію, за результатами проби з реактивною гіперемією, у хворих ос-

Таблиця 5. Динаміка швидкісних характеристик кровотоку і діаметра плечової артерії у фазу реактивної гіперемії (M ± m), %

Показник	Контроль (n = 15)	1-ша група (n = 18)			2-га група (n = 16)		
		До лікування	Через 4 тиж	Через 3 міс	До лікування	Через 4 тиж	Через 3 міс
Приріст діаметра плечової артерії	15,71 ± 2,13	9,04 ± 1,72*	11,52 ± 1,98*	12,07 ± 2,03#	9,42 ± 1,68*	10,58 ± 1,74*	11,04 ± 1,82*
Приріст лінійної швидкості кровотоку	38,92 ± 4,23	22,87 ± 2,17*	29,82 ± 3,04*	34,76 ± 3,46#	24,02 ± 1,96*	26,16 ± 2,23*	27,42 ± 2,94*
Приріст об'ємної швидкості кровотоку	19,89 ± 2,18	12,74 ± 2,23*	17,76 ± 2,34	19,94 ± 2,04#	12,74 ± 2,23*	14,56 ± 1,48*	15,62 ± 1,56

Примітка. Відмінності показників достовірні порівняно з такими: \* в контрольній групі (P < 0,05); # до лікування (P < 0,05).

новних груп поліпшувався через 4 тиж лікування та був протягом усього періоду спостереження кращим у хворих I групи, що отримували комбінацію периндоприлу з симвастатином: приріст діаметра плечової артерії збільшився на 2,5% ( $P < 0,05$ ), приріст лінійної швидкості кровотоку — на 6,95% ( $P < 0,05$ ), приріст об'ємної швидкості кровотоку — на 5,02% ( $P < 0,05$ ). Через 3 міс від початку терапії відбувалося подальше покращення функціонального стану ендотелію, що підтверджувалося істотнішим збільшенням швидкісних характеристик кровотоку і діаметра плечової артерії, проте жоден із досліджених показників як у хворих I групи, так і II не досяг значень контрольної групи (див. табл. 5).

Під час кореляційного аналізу досліджуваних показників встановлено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між приростом діаметра плечової артерії, що відображає рівень ЕЗВД та рівень метаболітів NO (сумою  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ ), сила якого у I групі становила  $r = 0,5$  ( $P < 0,05$ ), а у II групі —  $r = 0,48$  ( $P < 0,05$ ). Також при ГХ у поєднанні з ІХС виявлено статистично значимий негативний кореляційний зв'язок між базальним рівнем САТ і ДАТ з ступенем приросту ЕЗВД  $r = -0,36$  ( $P < 0,05$ ) з САТ та  $r = -0,42$  ( $P < 0,05$ ) відповідно, що свідчить: чим вищий початковий рівень АТ у хворих на ГХ, тим менша здатність судин до нормальної вазодилатації.

Через 3 міс після початку лікування хворих I та II груп також простежувався статистично достовірний негативний кореляційний зв'язок між вмістом ЕТ-1 та метаболітом азоту оксиду  $\text{NO}_2$ , який у I групі становив  $r = -0,37$  ( $P < 0,05$ ), у II групі — відповідно  $r = -0,34$  ( $P < 0,05$ ). Отримані нами результати можуть бути зумовлені тим, що комбінована гіпотензивна терапія з використанням блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (іАПФ або АРА II) і гіполіпідемічного препарату симвастатину зменшує рівень ЕТ-1 та збільшує ендогенний синтез і деградацію NO. При цьому одним із механізмів впливу симвастатину на рівень ЕТ-1 може бути здатність препарату зменшувати експресію мРНК препроендотеліну-1 [12, 15, 18, 21].

Порівнюючи вплив двох варіантів комбінованої терапії, а саме симвастатину з іАПФ периндоприлом та симвастатину з АРА II кандесартаном можна зазначити, що вплив згаданих комбінацій на рівень АТ, С-реактивного білка, дисліпідемію та функціональний стан ендотелію багато в чому був схожим. Це можна пояснити тим, що одним з механізмів дії як іАПФ, так АРА II є збільшення рівня NO та нормалізувальний вплив на ЕЗВД.

Відмінність полягала у кращій дії комбінації периндоприлу та симвастатину на функціональний стан ендотелію, що виявлялося в більше вираженій ЕЗВД під час проби з реактивною гіперемією і,

дещо ліпшими змінами гуморальних чинників регуляції ендотелію (див. табл. 3), пов'язаних з метаболізмом азоту оксиду.

Таким чином, використання іАПФ периндоприлу і АРА II кандесартану в комбінації з симвастатином при гіпертонічній хворобі та ІХС є ефективним, лікування добре переносять хворі. Така терапія дає змогу коригувати не лише підвищений рівень АТ, вияви дисліпідемії, а й впливати на порушення стану ендотелію, що, безперечно, дуже важливо, бо запобігає прогресуванню судинних уражень, виникненню ускладнень, що своєю чергою суттєво поліпшує прогноз захворювання. Із двох досліджуваних комбінацій лікарських засобів кращою за впливом на стан ендотелію виявилася терапія з застосуванням симвастатину та периндоприлу. Тому в разі потреби проведення комбінованої терапії при гіпертонічній хворобі в поєднанні з ІХС доцільнішим може бути застосування саме цих препаратів.

## ВИСНОВКИ

Терапію симвастатином у комбінації з іАПФ периндоприлом та АРА II кандесартаном у пацієнтів із ГХ у поєднанні з ІХС добре переносять хворі. Лікування дає змогу ефективно коригувати АТ, дисліпідемію, рівень С-реактивного білка та позитивно впливати на порушення функції ендотелію.

2. Порівняння ефективності комбінації симвастатин — периндоприл та симвастатин — кандесартан показали, що ліпшою за впливом щодо відновлення функції ендотелію, пригнічення процесів вільнорадикального окиснення та реалізацією ліпідознижувального ефекту є терапія із застосуванням симвастатину та периндоприлу. Це підтверджено швидшим та істотнішим підвищенням ЕЗВД, нормалізацією гуморальних чинників, які пов'язані з метаболізмом азоту оксиду та ліпідного спектра крові.

Під впливом лікування симвастатином у комбінації з периндоприлом стан ендотелію поліпшується уже через 4 тиж від початку застосування, про що свідчить підвищення гуморальних показників, які характеризують синтез ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ ) і стабільність (МДА та SH-групи) азоту оксиду, а також відновлення функціонального стану ендотелію за результатами проби з реактивною гіперемією; через 3 міс терапії спрямованість змін названих показників не лише зберігалася, а й підвищувалася.

У процесі лікування симвастатином з периндоприлом або симвастатином з кандесартаном виявлено достовірний негативний кореляційний зв'язок між вмістом ЕТ-1 та метаболітом азоту оксиду  $\text{NO}_2$ , що може бути пояснено зниженням синтезу ЕТ-1 як опосередковано, за рахунок підвищення вмісту NO, так і безпосередньо завдяки властивості симвастатину зменшувати експресію мРНК препроендотеліну-1.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аронов Д.М. Симвастатин. Новые данные и перспективы.— М.: Триада-Х, 2002.— 80 с.
2. Березин А.Е. Клиническое значение терапевтического синергизма антигипертензивных лекарственных средств и статинов. Фокус на пациентов с артериальной гипертензией высокого риска // Укр. мед. часопис.— № 1 (51).— 2006.— С. 49—57.
3. Бубнова М.Г. Аторвастатин: гиполипидемическая активность, плейотропные свойства и эффективность в профилактике атеросклероза и коронарной болезни сердца // Кардиология.— 2004.— № 8.— С. 96—104.
4. Волков В.И., Запровальная О.Е. Первичная профилактика и лечение атеросклероза // Укр. терапевт. журн.— 2002.— № 4.— С. 6—15.
5. Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе болезней системы кровообращения // 25 бюллетень СО РАМН.— № 4 (118).— 2005.— С. 24—30.
6. Грацианский Н.А. Применение статинов (симвастатина) показано всем больным с высоким риском осложнений коронарной болезни сердца независимо от уровня холестерина липопротеинов низкой плотности // Кардиология.— 2002.— № 2.— С. 84—86.
7. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами // Лечащий врач.— 2003.— № 4.— С. 70—75.
8. Коваленко В.Н., Гулая Н.М., Семикопная Т.В. и др. Нарушение функции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией // Укр. кардиол. журн.— 2002.— № 3.— С. 5—8.
9. Фомин В.В., Козловская Л.В. С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике // Consilium medicum.— 2003.— Т. 5, № 5.— С. 53—59.
10. Beattie M.S., Shlipak M.G., Liu H. et al. C-reactive protein and ischemia in users and nonusers of beta-blockers and statins: data from the Heart and Soul Study // Circulation.— 2003.— Vol. 107, N 2.— P. 245—250.
11. Barreto-Filho J.A., Consolim Colombo F.M., Guerra Riccio G.M. et al. Hypercholesterolemia blunts forearm vasorelaxation and enhances the pressor response during acute systemic hypoxia // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2003.— Vol. 23, suppl. 9.— P. 1660—1666.
12. Channon K.M., Qian H.S., George S.E. Nitric oxide synthase in atherosclerosis and vascular injury // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biology.— 2000.— Vol. 20.— P. 1873—1881.
13. Dahlof B. Implications of recent end-point trials on future management of hypertension and dyslipidaemia // Eur. Heart J.— 2004.— Suppl. 6 (G).— P. 13—17.
14. Futterman L.G., Lemberg L. The expanding role of the HMG-CoA reductase inhibitor, the most widely prescribed drug in the world // Am J. Crit Care.— 2005.— Vol. 4, suppl. 6.— P. 555—558.
15. Giles D. Thomas aspects of nitric oxide in health and disease: a focus on hypertension and cardiovascular disease // J. Clin. Hypertens.— 2006.— Vol. 8, N 12, suppl. 4.— P. 2—16.
16. Hitomi H., Kiyomoto H., Nishiyama A. Angiotensin II and oxidative stress // Curr. Opin. Cardiol.— 2007.— Vol. 22, N 4.— P. 311—315.
17. Koh K.K., Quon M.J., Waclawiw M.A. Are statins effective for simultaneously treating dyslipidemias and hypertension? // Atherosclerosis.— 2007.— Vol. 25.— P. 1167—173.
18. Li D., Mehta J.L. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors protect against oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial dysfunction // Endothelium.— 2003.— Vol. 10, N 1.— P. 17—21.
19. Li H., Wallerath T., Munzel T., Foerstermann U. Regulation of endothelial-type NO-synthase expression in pathophysiology and in response to drugs // Nitric oxide.— 2002.— Vol. 7, N 3.— P. 149—164.
20. Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? // Circulation.— 2004.— Vol. 109.— P. 27—33.
21. Meyer G., Merval R., Tedgui A. Effects of pressure-induced stretch and convection on low-density lipoprotein and albumin uptake in the rabbit aortic wall // Circ. Res.— Vol. 79, suppl. 3.— P. 532—540.
22. Nickenig G. Should angiotensin II receptor blockers statins be combined? // Circulation.— 2004.— Vol. 110, suppl. 8.— P. 1013—1020.
23. Preda I., Bencze J., Vargova K. Endothelial function and ischemic heart disease // Orv. Hetil.— 2005.— Vol. 146.— P. 1047—1053.
24. Rajagopalan S., Zannad F., Radauceanu A., Pitt B. A multicenter double-blind randomized controlled trial of a statin + angiotensin receptor blockade combination in patients with hypertension and concomitant hyperlipidemia // Circulation.— 2004.— Vol. 110.— P. III-402.
25. Rajagopalan S., Zannad F., Radauceanu A. et al. Effects of valsartan alone versus valsartan/simvastatin combination on ambulatory blood pressure, C-reactive protein, lipoproteins, and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with hyperlipidemia and hypertension // Am J. Cardiol.— 2007.— Vol. 15, suppl. 100 (2).— P. 222—226.
26. Roland Govers, Ton J. Rabelink. Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase // Am. J. Physiol.— 2001.— Vol. 280, suppl. 2.— P. 193—206.
27. Rush J.W., Ford R.J. Nitric oxide, oxidative stress and vascular endothelium in health and hypertension // Clin. Hemorheol. Microcirc.— 2007.— Vol. 37, N 1-2.— P. 185—192.
28. Sposito A.C. Emerging insights into hypertension and dyslipidaemia synergies // Eur. Heart J.— Suppl. 6 (G).— P. 8—12.
29. Wierzbicki A.S., Poston R., Ferro A. The lipid and non-lipid effects of statins // Pharmacol. Ther.— 2003.— Vol. 99, N 1.— P. 95—112.
30. Wolfrum S., Jensen K.S., Liao J.K. Endothelium-dependent effects of statins // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biology.— 2003.— Vol. 23, N 5.— P. 729—736.

**ВЛИЯНИЕ СИМВАСТАТИНА НА ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР КРОВИ  
И ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ  
У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ  
В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

**О.Я. Бабак, В.И. Молодан, Ю.М. Шапошникова, В.Д. Немцова, В.В. Школьник**

Изучена клиническая эффективность дополнительного к стандартной гипотензивной терапии назначения симвастатина с использованием иАПФ периндоприла или антагониста рецепторов к ангиотензину II кандесартана, проанализировано влияние этого лечения на уровень АД, липидный спектр крови и функцию эндотелия у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) в сочетании с ИБС.

Показано, что терапию симвастатином в комбинации с иАПФ периндоприлом или антагониста рецепторов к ангиотензину II кандесартаном при ГБ в сочетании с ИБС хорошо переносят больные, это лечение позволяет эффективно корректировать АД, дислипидемию, снижать уровень С-реактивного белка и положительно влиять на нарушение функции эндотелия. Лучшей относительно влияния на функцию эндотелия, угнетения процессов свободнорадикального окисления и реализации липидоснижающего эффекта оказалась комбинация симвастатина и периндоприла, что подтверждалось более быстрым и более существенным повышением эндотелийзависимой вазодилатации, нормализацией гуморальных факторов, связанных с метаболизмом азота оксида и липидного спектра крови. Под воздействием лечения симвастатином в комбинации с периндоприлом состояние эндотелия улучшалось уже через 4 нед от начала применения, о чем свидетельствует повышение гуморальных показателей, характеризующих синтез ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ ) и стабильность (малоновый диальдегид и SH-группы) азота оксида, а также возобновление функционального состояния эндотелия по результатам пробы с реактивной гиперемией. Через 3 мес лечения направленность изменений указанных показателей не только сохранялась, но и повышалась. При лечении симвастатином с периндоприлом или симвастатином с кандесартаном была обнаружена достоверная негативная корреляционная связь между содержанием эндотелина-1 и метаболита азота оксида  $\text{NO}_2$ , что может быть объяснено снижением синтеза эндотелина-1 как опосредствованно за счет повышения содержания NO, так и непосредственно благодаря свойствам симвастатина уменьшать экспрессию мРНК препроэндотелина-1.

### **SIMVASTATIN EFFECTS ON THE BLOOD LIPID SPECTRUM AND ENDOTHELIAL VASOREGULATORY FUNCTION IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION COMBINED WITH THE ISCHEMIC HEART DISEASE**

**O.Ya. Babak, V.I. Molodan, Yu.M. Shaposhnikova, V.D. Nemtsova, V.V. Shkolnik**

The study has been held for the clinical efficacy of the additional simvastatin administration to the standard hypotensive therapy with the use of ACEI perindopril or APA II candesartan, and the analysis has been made of the effects of this treatment on the AP levels, blood lipid spectrum and endothelial function in patients with EH combined with IHD.

It has been shown that patient well tolerate therapy with combination of simvastatin and ACEI perindopril or APA II candesartan at EH combined with IHD, this treatment enables to correct effectively arterial pressure, dyslipidemia, to decrease C-reactive protein levels and positively effect on the endothelial dysfunction. Combination of simvastatin and perindopril was better as regards effects on endothelial function, oppression of free-radical oxidation processes and realization of lipid-lowering effect, that was confirmed by more rapid and more significant increase of EZVD, normalization of humoral functions associated with nitric oxide metabolism and blood lipid spectrum. The endothelium state was improved as early as on the 4th week from the treatment beginning under the influence of combination of simvastatin and perindopril, that was apparent because of increase of humoral indices, characterizing nitric oxide synthesis ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ ) and stability (MDA and SH-groups), as well as renovation of the functional endothelial state based on the results of the active hyperemia probe. The direction of the above stated alterations in the indices was not only preserved after 3 months of treatment but also increased. The treatment with simvastatin and perindopril or simvastatin and candesartan resulted in the significant negative correlation between the ET-1 levels and nitric oxide metabolite  $\text{NO}_2$ , that could be explained by the decrease of ET-1 synthesis both indirectly due to the NO level decrease, and directly, thanks to the simvastatin properties to low pre-proendothelin-1 mRNA expression1.