

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ З ВКЛЮЧЕННЯМ СИМВАСТАТИНУ НА СТАН ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

О.Б. Тверетінов, О.Є. Зайченко, В.І. Мологан

Харківський національний медичний університет

Ключові слова: симвастатин, статини, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, ендотелій, комбінована терапія.

Поєднання артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця дуже часто спостерігається в повсякденній клінічній практиці. Обидві ці патології за поширеністю, наслідками для серцево-судинної системи і ризиком розвитку ускладнень вже півстоліття очолюють список найзначущих соціальних проблем [1, 3]. Ці захворювання часто супроводжують одне одного, що можна пов'язати прямою лінійною залежністю рівнів систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ), а також ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС). Змінити ситуацію можна завдяки зменшенню uszkodження судин, насамперед завдяки поліпшенню функціонального стану ендотелію. Попри те, що на сьогодні відомо вже близько 200 чинників, що впливають на стан ендотелію, розвиток атеросклерозу та його прогресування залежать від трьох головних — підвищений АТ, тютюнокуріння та гіперхолестеринемія [1, 2, 4, 5]. Ці чинники створюють надмірне навантаження на ендотелій, формують оксидативний стрес у судинній стінці, спричинюють запалення та в подальшому ремоделювання, розвиток і прогресування атеросклеротичних змін. Таким чином, початкові, суто функціональні зміни поступово призводять до органічних перетворень з боку як судин, так і органів-мішеней. У разі поєднання ІХС та артеріальної гіпертензії (АГ) взаємно ускладнюється клінічний перебіг хвороб та виникають додаткові труднощі в лікуванні. Тому під час вибору препаратів слід враховувати їхню як антигіпертензивну, так і антиангінальну дію. Також потрібно, щоб ліки запобігали подальшому прогресуванню хвороби. Для цього вони повинні бути метаболічно нейтральними, коригувати дисфункцію ендотелію і порушення в системі мікроциркуляції та мати органопротекторні властивості. На жаль, це завдання складне і на сьогодні остаточно не розв'язане. Подальші дослідження потребують визначення як основних патогенетич-

них механізмів розвитку змін у судинній стінці, так і можливих підходів до ефективної корекції.

З цієї позиції перспективним варіантом терапії може стати поєднання препаратів, що поліпшують гемодинаміку, стан нейрогуморальної регуляції, зменшуючи вплив симпатичної нервової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, а також впливають на метаболічні розлади, передусім на дисліпідемію, та захищають судини і ендотелій.

Останніми роками значний інтерес викликає група інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статини) [7, 8, 10, 11]. Про це свідчать результати численних досліджень («4S», CARE, LIPID, WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, ALLHAT), які пов'язані з тривалим застосуванням різних статинів при різних формах гіперхолестеринемії, атеросклеротичному ураженні, а також у пацієнтів без клінічних ознак серцево-судинних захворювань [6, 8, 9, 12]. Додаткові аргументи на користь широкого використання цих препаратів одержано і під час дослідження ASCOTLLA, яке продемонструвало ефективність статинів у профілактиці ускладнень в осіб з АГ і граничним або нормальним рівнем загального холестерину [10, 11].

Протизапальні властивості статинів та сприятливий вплив на функцію ендотелію (відновлення порушеної ендотелійзалежної вазодилатації) мають велике значення в терапії як при гіпертонічній хворобі, так і ішемічній хворобі серця [5, 6, 10, 11]. Стратегія одночасного зниження АТ та корекції ліпідних порушень дасть змогу істотно знизити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією особливо у випадках її поєднання з ІХС. Численні дослідження останніх років дають підстави з упевненістю говорити про значущий вплив статинів на структуру і функцію ендотеліоцитів та ендотелію в цілому, а також на гладком'язовий шар судинної стінки, що, поза сумнівом, є найважливішим механізмом дії цих лікарських засобів.

Проте на сьогодні добре вивчено дію цих препаратів при гіперхолестеринемії у випадку ІХС і дуже мало досліджено ефективність статинів та їхній вплив на стан ендотелію у пацієнтів з АГ та ІХС [6, 9, 10, 12].

Мета роботи — розроблення ефективних підходів до корекції стану ендотелію з використанням терапії антигіпертензивними препаратами разом із статинами при гіпертонічній хворобі у поєднанні з ішемічною хворобою серця.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 50 хворих з АГ I—II стадії у поєднанні зі стабільною стенокардією напруження II функціонального класу, серед яких було 36 чоловіків (73%) і 14 жінок (27%), середній вік — (50,2 ± 8,0) року (від 35 до 65). Групу контролю становили 15 осіб без ознак патології серцево-судинної системи, порівнянні за віком та статтю з основною групою. До дослідження не залучали пацієнтів з ожирінням, цукровим діабетом, симптоматичними артеріальними гіпертензіями, онкологічними хворобами та тяжкими супутніми недугами. На момент дослідження 12 хворих (24%) курили, у 14 (28%) був обтяжений спадковий анамнез щодо ІХС, у 15 (30%) — щодо АГ. АГ I стадії виявлено у 17 (34%) пацієнтів, систолічний і діастолічний АТ відповідно становили (155,6 ± 3,2) та (94,06 ± 4,1) мм рт. ст. У 33 (66%) хворих діагностовано АГ II стадії, систолічний і діастолічний АТ відповідно дорівнювали (168,23 ± 4,2) та (101,5 ± 4,6) мм рт. ст. Групи були однорідні за віком, статтю, масою тіла та спадковістю. У всіх обстежених за допомогою навантажувального тесту (велоергометрія) діагностовано ІХС. Рівень загального холестерину (ЗХС) у сироватці крові перевищував 5,0 ммоль/л, вміст холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) — 3,0 ммоль/л. Методом випадкової вибірки усіх хворих було розділено на дві групи. В I групі 24 хворих отримували стандартну антигіпертензивну терапію (біспролол 10 мг/добу і еналаприл 10 мг/добу), у II групі (26 пацієнтів) — додатково до стандартної терапії призначали симвастатин 20 мг/добу.

Ендотеліозалежну вазодилатацію оцінювали за розширенням плечової артерії, викликаного збільшенням потоку крові, використовуючи метод ультразвукового дослідження. Проводили ультразвукове сканування правої плечової артерії в триплексному режимі (В-режим, кольорове доплерівське картування потоку, спектральний аналіз доплерівського зсуву частоти). Плечову артерію сканували в поздовжньому напрямку на 2—15 см вище від ліктьового суглоба за допомогою лінійного датчика 10 МГц ультразвукової системи Vivid 3 (США). Діаметр артерії вимірювали на фіксованій відстані від анатомічних орієнтирів. Для вивчення функції ендотелію виконували пробу з реактивною гіперемією, визначаючи ендотеліозалежну вазодилатацію. Спочатку вимірювали діаметр плечової артерії і максимальну швидкість кровотоку. Потім навколо плеча, вище від місця локації, накла-

дали манжетку сфігмоманометра і нагнітали повітря на 50 мм рт. ст. вище систолічного АТ й залишали на 5 хв. Далі протягом 15 с після спуску повітря із манжети вимірювали швидкість артеріального кровотоку і 60 с записували на відеомагнітофон діаметр артерії. Динаміку швидкості кровотоку і зміни діаметра плечової артерії за 60 с після функціональної проби визначали в процентному відношенні до початкової величини. Результати проби оцінювали на початку обстеження та через 3 міс лікування. Рівень ендотеліну-1 (ЕТ-1) визначали у плазмі крові імуноферментним методом за допомогою наборів фірми Amersham (Англія). Інтенсивність перекисного окиснення ліпідів оцінювали за вмістом ТБК-активних продуктів, спектрофотометричним методом. Ліпідний спектр крові визначали імуноферментним методом, типували дисліпідемії за методикою D.S. Fridrickson (1965). Плазмовий рівень стабільного метаболіту NO — NO₂ визначали спектрофотометричним методом за реакцією Грісса, а метаболіт NO₃ — спектрофотометричним методом за допомогою бруцинового реактиву, рівень SH-груп у цільній крові — колориметричним методом з реактивом Еллана. Рівень концентрації цГМФ у плазмі крові досліджували імуноферментним методом за допомогою комерційних стандартних тест-систем науково-виробничого підприємства Immunotech (Москва). Концентрацію загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) (після осадження із плазми крові ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ) визначали ферментативним методом на автоаналізаторі ФП901. Фракції холестерину ЛПНЩ і ЛПДНЩ визначали на підставі розрахункових формул у ммоль/л. Забір крові виконували вранці, після 12-годинного голодування. Дослідження проводили до терапії та через 3 міс від початку лікування. Після відокремлення формених елементів сироватку зберігали до 30 діб при температурі, нижчій за 0 °С.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням комп'ютерної програми Biostat. Для оцінки вірогідності відмінностей середніх величин застосовували параметричний метод дослідження (розрахунок t критерію Стьюдента). Також проводили кореляційний аналіз.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

Результати застосування симвастатину оцінювали протягом 3 міс. За цей період у 17 хворих досягнуто цільових рівнів холестерину ЛПНЩ (менше як 3,0 ммоль/л), у 9 пацієнтів спостерігалася зниження холестерину ЛПНЩ без досягнення цільового рівня. Цим хворим дозу препарату було збільшено у 2 рази (40 мг). Через 12 тиж терапії статинами у 22 хворих (83,3%) були цільові рівні холестерину ЛПНЩ. У 4 випадках (16,7%) терапія виявилася ефективною лише частково (рівень холестерину ЛПНЩ знизився більше ніж на 10%) (табл. 1). Хворих, у яких терапія була неефективною, не зареєстровано.

Слід зазначити, що в разі додаткового призначення симвастатину вже через 3 тиж рівні NO₂ і

Таблиця 1. Показники ліпідного обміну в динаміці лікування симвастатином (М ± m)

Показник, ммоль/л	До лікування	3 тиж після лікування	3 міс після лікування
Загальний холестерин	6,1 ± 0,1	4,8 ± 0,1*	4,2 ± 0,1*
ХС ЛПНЩ	4,2 ± 0,1	2,9 ± 0,1*	2,6 ± 0,1*
ХС ЛПДНЩ	0,9 ± 0,05	0,7 ± 0,1*	0,6 ± 0,1**
Тригліцериди	1,9 ± 0,1	1,6 ± 0,1**	1,5 ± 0,1***
Коефіцієнт атерогенності	4,1 ± 0,2	2,9 ± 0,1*	2,8 ± 0,1*

Примітка. * P = 0,0001; ** P = 0,006; *** P = 0,004.

NO₃ у сироватці крові хворих збільшилися на 19 і 16% відповідно (P < 0,05) з одночасним підвищенням SH-груп на 11% (P < 0,05) і зменшенням рівня малонового діальдегіду (МДА) на 22% (P < 0,05), що свідчить про підвищення синтезу й стабільності NO (табл. 2).

Таким чином, ендотелінпротекторні властивості симвастатину виявляються вже через 3 тиж лікування, що пов'язано з модулювальним впливом препарату на метаболізм NO. До кінця 3-го місяця терапії відбувається подальше відновлення функціонального стану ендотелію.

В дослідженні також вивчено вплив гіполіпідемічного препарату з групи статинів — симвастатину на функціональний стан ендотелію судин. Слід зауважити, що в разі додаткового призначення симвастатину в дозі 20 мг/добу вже через 3 тиж рівні NO₂ і NO₃ у сироватці крові зросли на 19 і 16% відповідно (P < 0,05) з одночасним підвищенням вмісту SH-груп на 11% (P < 0,05) і зменшенням рівня МДА на 22% (P < 0,05).

Через 3 міс терапії симвастатином знизилися рівні загального ХС і ХСЛПНЩ на 18% (P < 0,05) і 16% (P < 0,05) відповідно. Розвиток гіполіпідемічного ефекту симвастатину супроводжувався подальшою нормалізацією функціонального стану

ендотелію, про що свідчило достовірне і більше виражене підвищення рівня NO₂ і NO₃ на тлі зростання SH-груп на 14% (P < 0,05) і зниження МДА та ТБК-активних продуктів на 27% (P < 0,05) порівняно з початковими показниками.

Призначення симвастатину сприяло потенціюванню антигіпертензивного ефекту стандартної терапії, на що вказує тенденція (статистично невірогідна) до більшого зниження АТ у II групі пацієнтів.

Включення до стандартної антигіпертензивної терапії гіполіпідемічного препарату симвастатину дало змогу покращити стан ендотелію вже через 2 тиж лікування. Це виявлялося зменшенням оксидативного стресу та дисбалансу між ендотелійними вазоконстрикторами і вазодилаторами.

ВИСНОВКИ

У хворих на АГ I—II стадії із ІХС (стабільна стенокардія напруження II функціонального класу) виявлено порушення функції ендотелію зі збільшенням у плазмі крові пресорних факторів, таких як ET-1, та зменшенням депресорних — NO (NO₂ і NO₃) і цГМФ.

Порушення функції ендотелію супроводжується зростанням оксидативного стресу, при цьому зни-

Таблиця 2. Гуморальні показники, що характеризують функціональний стан ендотелію у динаміці лікування (М ± m)

Показник	Група	До лікування	3 тиж після лікування	3 міс після лікування
Ендотелін-1, пг/мл	I	6,39 ± 0,68	6,13 ± 0,23	5,99 ± 0,52*
	II	6,42 ± 0,62	5,73 ± 0,24	5,43 ± 0,51*
NO ₂ , мкмоль/л	I	10,26 ± 0,45	11,84 ± 0,60*	13,52 ± 0,55**
	II	10,16 ± 0,41	12,93 ± 0,64*	14,52 ± 0,46**
NO ₃ , мкмоль/л	I	23,42 ± 1,61	23,96 ± 1,65	24,16 ± 1,65
	II	23,54 ± 1,45	24,26 ± 1,61	25,98 ± 1,23*
цАМФ у плазмі, пмоль/мл	I	29,68 ± 0,96	32,49 ± 0,82	32,48 ± 1,1
	II	29,76 ± 0,92	32,16 ± 0,76	32,58 ± 1,1
цГМФ у плазмі, пмоль/мл	I	6,30 ± 0,41	6,46 ± 0,46*	6,62 ± 0,43*
	II	6,34 ± 0,45	6,45 ± 0,41*	6,86 ± 0,45*
ТБК-активні продукти, мкмоль/л	I	11,14 ± 0,45	8,68 ± 0,34*	8,15 ± 0,41*
	II	11,09 ± 0,42	8,07 ± 0,25*	6,75 ± 0,45**
МДА, мкмоль/л	I	4,67 ± 0,02	3,97 ± 0,07	3,15 ± 0,05*
	II	4,62 ± 0,02	3,47 ± 0,06*	3,02 ± 0,045*
SH-групи, ммоль/л	I	16,15 ± 1,42	16,36 ± 2,34	17,11 ± 2,10*
	II	16,19 ± 1,37	17,06 ± 1,94*	18,14 ± 1,17*

Примітка. * Порівняно з показниками до лікування, P < 0,05;

** порівняно з показниками після 3 тиж лікування, P < 0,05.

жуються рівні NO₂ і NO₃ у плазмі і зростає активність ПОЛ (ТБК-активні продукти та МДА).

Порушення ліпідного спектра крові, передусім ДЛП ІІБ, ІІА та меншою мірою тип ІV, супроводжуються зниженням концентрації вазорелаксантів (цГМФ і NO) та підвищенням рівня вазоконстриктора ЕТ-1 і активності ПОЛ порівняно з нормоліпідемією.

З прогресуванням АГ наростає дисфункція ендотелію. Так, при АГ ІІ стадії спостерігалось зростан-

ня активності ПОЛ і тенденція до підвищення рівня ЕТ-1. Тоді як у пацієнтів з АГ І стадії вірогідних відмінностей за цими показниками не було.

Включення до стандартної антигіпертензивної терапії гіполіпідемічного препарату симвастатину дало змогу покращити стан ендотелію вже через 2 тиж лікування. Це виявлялось зменшенням оксидативного стресу та дисбалансу між ендотелійними вазоконстрикторами і вазодилататорами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О.Я., Шапошникова Ю.Н., Немцова В.Д. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // Укр. терапевт. журн.— 2004.— № 1.— С. 14—21.

2. 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.

3. Мартынов А.И., Гороховская Г.Н. и др. Перспективы медикаментозного лечения эндотелиальной дисфункции // Фарматека.— 2005.— № 9.— С. 31—34.

4. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник з Національної програми профілактики артеріальної гіпертензії.— К., 2004.— 83 с.

5. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT) // JAMA.— 2002.— Vol. 288.— P. 2998—3007.

6. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med.— 2004.— Vol. 350.— P. 1495—1504.

7. European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension 2003 // J. Hypertens.— 2003.— Vol. 21.— P. 1011—1053.

8. Futterman L.G., Lemberg L. Stroke risk, cholesterol and statins // Am. J. Crit. Care.— 1999.— Vol. 8 (6).— P. 416—419.

9. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Brown B.G. et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial // JAMA.— 2004.— Vol. 291.— P. 1071—1080.

10. Ti M., Losordo D.W. Statins and the endothelium. // Vascul. Pharmacol.— 2007.— Vol. 46 (1).— P. 1—9.

11. 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.— Nov.— N 30(11).— P. 980—987.

12. Wolfrum S., Jensen K.S., Liao J.K. Endothelium-dependent effects of statins // Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.— 2003.— Vol. 23.— P. 7293.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ СИМВАСТАТИНА НА СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

А.Б. Тверетинов, О.Е. Зайченко, В.И. Молодан

Изучено влияние симвастатина на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца. Добавление к стандартной антигипертензивной терапии симвастатина (20 мг/сут) позволило улучшить состояние эндотелия уже через 2 нед лечения. Это проявлялось уменьшением оксидативного стресса и дисбаланса между эндотелийными вазоконстрикторами и вазодилататорами.

THE INFLUENCE OF COMBINED THERAPY INCLUDING SYMVASTATIN ON THE STATE OF ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION ACCOMPANIED WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

O.B. Tveretinov, O.E. Zaichenko, V.I. Molodan

The study has been held of the symvastatin effects on the functional state of vascular endothelium in patients with arterial hypertension combined with ischemic heart disease. The addition of symvastatin to the standard antihypertensive therapy (20 mg daily) enabled to improve the state of endothelium as early as after 2 weeks of treatment. This became apparent in the decreasing of oxidation stress signs and imbalance of endothelial vasoconstrictors and vasodilators.