

Корекція ендотеліальної дисфункції та товщини комплексу інтима – медіа у хворих на гіпертонічну хворобу з метаболічним синдромом

О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, К.О. Яновська

Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України, м. Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ендотеліальна дисфункція, товщина комплексу інтима – медіа, загальний холестерин, метаболічний синдром, гіпертонічна хвороба, амлодипін, лізиноприл, аторвастатин

Основними факторами ризику серцево-судинної патології, що призводить до ранньої смертності, інвалідизації у всьому світі, є артеріальна гіпертензія (АГ) та дисліпопротеїнемія. АГ – одне з найпоширеніших хронічних неінфекційних захворювань, яке реєструють у 15–30 % дорослого населення [2, 5]. У хворих на АГ, особливо на тлі метаболічного синдрому (МС), порушується функціональний стан судинної стінки, що спричиняє розвиток дисфункції ендотелію, ремоделювання, гіпертрофії міокарда та атеросклерозу [4, 5].

Дисліпідемії також впливають на властивості ендотелію та товщину комплексу інтима – медіа (КІМ). Окиснені ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) мають високу токсичність, призводять до вазоконстрикції, що є причиною апоптозу судинних клітин, та сприяють розвитку дисфункції ендотелію [1].

Ендотелій відіграє ключову роль у підтриманні нормального тону та структури судин, локального гомеостазу та процесів проліферації клітин судинної стінки на усіх рівнях судинного русла. Патогенетичну роль дисфункції ендотелію доведено для найбільш поширених захворювань та патологічних станів: атеросклерозу, АГ, ожиріння, гіперліпідемії. Задовго до маніфестації клінічних проявів атеросклерозу в інтимі артерій запускається складний патогенетичний процес формування атероми. Атеросклеротичний процес супроводжується структурними та функціональними змінами тканин серця та периферичної судинної системи. Зауважимо, що наявність та ступінь проявів дисфункції ендотелію у хворих з документованим уражен-

ням вінцевих артерій серця на даний час є доведеним маркером несприятливого прогнозу. Важливим функціональним наслідком пошкодження ендотелію та його дисфункції, за визначенням A. Blann, G. Lio (1998), є зниження вазодилатації у відповідь на різні фармакологічні та фізіологічні стимули, включаючи реактивну гіперемію. Саме на дослідженні ступеня дилатації плечової артерії під час реактивної гіперемії з використанням ультразвуку засновано один з найбільш поширених у клінічних дослідженнях методів оцінки функції ендотелію та індивідуальних ризику у хворих. Згідно із сучасними уявленнями, неадекватне розширення судин під час проби з реактивною гіперемією пов'язано з порушенням ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) унаслідок змін метаболізму ендотеліального фактора релаксації (за хімічною структурою – оксиду азоту), відкритого у 1980 р. R. Furchgott і J. Zawadzki.

Вплив терапії амлодипіном на серцево-судинну захворюваність та смертність, прогресування коронарного атеросклерозу та перебіг атеросклерозу сонних артерій вивчали у дослідженні PREVENT – спостереження протягом 3 років за хворими з ангіографічно підтвердженим коронарним атеросклерозом. У пацієнтів, що отримували амлодипін, зареєстровано значне (на 31 %) зниження сумарної частоти виникнення серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда, інсульту, застосування перкутанної транслюмінальної коронарної ангіопластики, аортокоронарного шунтування, госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії та прогресування хронічної серцевої недостатності [9, 12].

Із усіх груп ліпідознижувальних засобів, які сьогодні використовують у клінічній практиці, головне місце належить статинам – інгібіторам гідроксиметилглутарил-коензим-А-редуктази, що сповільнюють синтез ендogenous холестерину. У великих багатоцентрових дослідженнях доведено високу гіполіпідемічну активність цих препаратів та їх здатність поліпшувати прогноз за різноманітних клінічних станів, які виникають внаслідок атеросклеротичного процесу (4S, HPS, MIRACL, REVERSAL та ін.) [7, 8].

Для ранньої діагностики доклінічної стадії атеросклеротичного процесу застосовують такий показник, як товщина КІМ. Структурний та функціональний стан ендотелію оцінюють за допомогою різних методик, серед яких перевагу надають неінвазивним підходам. Широко використовують ультразвукові методики оцінки товщини КІМ сонних артерій як предиктора атеросклеротичного процесу. Початковими ознаками атеросклеротичного ураження є зміни КІМ: потовщення, нерівність контурів, неоднорідність структури стінок судин. Безпосереднім проявом атеросклеротичного процесу є атеросклеротичні бляшки або відкладення кальцію у стінці судини, які можуть спричинити стенози та оклюзії судин [3, 6, 11].

Метою роботи є вивчення стану ендотеліальної функції (ендотеліозалежної вазодилатації) та товщини комплексу інтима – медія загальної сонної артерії у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом на тлі прийому фіксованої комбінації амлодипіну та аторвастатину порівняно з прийомом комбінації лізиноприлу та аторвастатину.

Матеріал і методи

Досліджено 50 пацієнтів з гіпертонічною хворобою та МС, яких відповідно до гендерних особливостей розділили на чотири клінічні групи: I група – 14 чоловіків віком у середньому (54,5±2,9) року, що приймали комбіновану терапію амлодипіном та аторвастатином; II група – 16 жінок ((60,0±3,9) року), у яких також застосовували комбінацію амлодипіну та аторвастатину, III група – 10 чоловіків ((56,1±2,4) року), що приймали лізиноприл та аторвастатин, IV група – 10 жінок ((59,2±2,6) року), які приймали лізиноприл та аторвастатин. МС визначали за рекомендаціями АТР III (2001) за наявності трьох і більше з п'яти нижче наведених критеріїв:

- абдомінальне ожиріння: окружність талії > 102 см для чоловіків та > 88 см для жінок;
- рівень тригліцеридів (ТГ) ≥ 1,7 ммоль/л;
- рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) < 1,03 ммоль/л для чоловіків та < 1,29 ммоль/л для жінок;
- рівень артеріального тиску (АТ) > 130/85 мм рт. ст.;
- гіперглікемія натщесерце > 6,1 ммоль/л.

Проводили загальноклінічні дослідження, вимірювали масу тіла, зріст та розраховували індекс маси тіла (ІМТ) відповідно до рекомендацій ВООЗ (1997) за формулою Кетле:

$$ІМТ = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2 \text{ (кг/м}^2\text{)}.$$

Підвищені рівні загального холестерину (ЗХС) та ХС ЛПНЩ визначали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2007).

Товщину КІМ загальної сонної артерії та функцію ендотелію плечової артерії оцінювали за допомогою апарата Medison SonoAce 9900 (Південна Корея) за методикою D. Celermajer та співавторів [3, 12].

Отримані дані аналізували із застосуванням електронних таблиць Excel 2003, програм Statistica for Windows v.10.0, Statsoft (США). Для опису вибіркового нормального розподілу кількісних ознак використовували середнє значення ознаки (М) та помилку середнього (m).

Результати та їх обговорення

Протягом 6 міс вели спостереження за 50 хворими, 30 з яких приймали комбіновану терапію амлодипіном (10 мг) та аторвастатином (10 мг), інші 20 пацієнтів – терапію лізиноприлом (10 мг) та аторвастатином (10 мг). За основними показниками, що вивчалися, групи хворих були зіставними. У всіх групах реєстрували ознаки порушення ліпідного обміну, ендотеліальну дисфункцію та потовщення КІМ загальної сонної артерії (таблиця).

На другому етапі дослідження (через 6 міс) у 80 % хворих I та II груп спостерігали нормалізацію рівня АТ, у III та IV групах нормативних показників досягли у 75 % хворих. У групі жінок, що приймали амлодипін та аторвастатин, САТ становив (132,2±1,8) мм рт. ст., ДАТ – (72,6±3,1) мм рт. ст., а у тих, що застосовували лізиноприл і аторвастатин, – відповідно (133,1±2,1) та (70,4±3,1) мм рт. ст. У чоловіків, які приймали амлодипін та аторвастатин, САТ становив

Таблиця

Порівняльна характеристика груп пацієнтів з метаболічним синдромом на першому етапі дослідження

Показник	Величина показника (M±m) у групах			
	I	II	III	IV
Вік, роки	54,5±2,9	60,0±3,9	55,3±3,1	58,2±2,3
Зріст, см	176,25±3,33	160,86±2,27	174,21± 2,21	164,97±3,01
Маса тіла, кг	103,50±14,13	89,21±9,79	95,8±8,2	88,20±9,41
ІМТ, кг/м ²	33,38±3,35	34,17±3,87	32,17±2,18	33,24±2,89
ЕЗВД, %	8,3±2,1	9,0±1,8	7,9±1,4	9,1±1,0
Товщина КІМ, мм	1,11±0,30	1,19±0,20	1,12±0,21	1,15±0,19
Офісний САТ, мм рт. ст.	152,7±3,7	158,4±2,9	151,5±4,2	162,3±3,5
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	94,8±1,9	98,6±3,1	92,5±2,5	97,8±1,5
ЗХС, ммоль/л	5,9±0,6	5,3±0,3	6,0±0,5	5,4±0,5
ТГ, ммоль/л	2,1±0,2	1,1±0,2	2,2±0,4	1,2±0,4
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,0±0,3	4,1±0,7	4,0±0,1	3,9±0,4
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,9±0,1	0,7±0,3	0,85±0,10	0,9±0,2

Примітка. САД – систолічний АТ; ДАД – діастолічний АТ.

(124,5±2,3) мм рт. ст., ДАТ – (77,6±2,4) мм рт. ст., а у групі застосування лізиноприлу та аторвастатину – відповідно (125,2±2,5) та (72,8±2,7) мм рт. ст.

Лікування комбінацією амлодипіну та аторвастатину асоціювалося з позитивним впливом на стан вазорегулювальної функції ендотелію, що супроводжувалося нормалізацією ЕЗВД у 100 % хворих, у групах застосування лізиноприлу та аторвастатину – тільки у 85 % пацієнтів. Показник ЕЗВД на початку дослідження у I групі становив 8,3 %, у II – 9 %, у III – 7,9 %, у IV – 9,1 %, а через 6 міс лікування фіксованими комбінаціями – відповідно 17,5; 16,7; 11,6 та 13,2 %. Таким чином, було виявлено оптимальну дію комбінації амлодипіну та аторвастатину на показники вазорегулювальної функції ендотелію, яка перевищувала вплив терапії лізи-

ноприлом та аторвастатином у групах порівняння.

Натепер встановлено, що дисфункція ендотелію у разі наявності АГ та атеросклерозу розвивається достатньо рано – на етапі дії факторів ризику, та стоїть на самому початку серцево-судинного континууму, коли порушення ауторегуляції мають функціональний характер. З огляду на це нормалізація стану ендотелію є одним із важливих завдань при лікуванні хворих із серцево-судинною патологією.

Через 6 міс застосування фіксованої комбінації амлодипіну та аторвастатину в когорті чоловіків рівень ЗХС у плазмі крові зменшився на 29 %, ХС ЛПНЩ – на 27 % (рис. 1). На тлі прийому комбінації лізиноприлу та аторвастатину у групі чоловіків також спостерігали нормалізацію показників ЗХС та ХС ЛПНЩ (зменшення від-

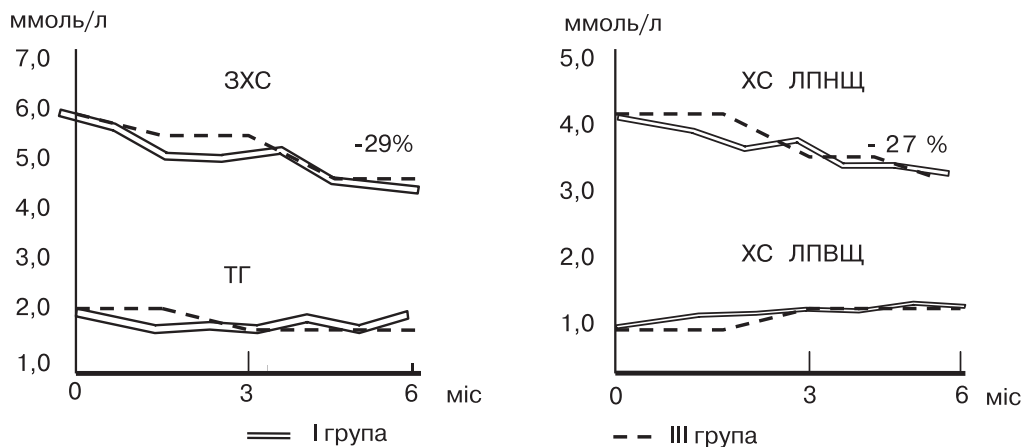


Рис. 1. Динаміка показників ліпідного профілю під впливом комбінованої терапії у чоловіків з метаболічним синдромом.

повідно на 28 та 29 %). Значущої динаміки рівнів ТГ та ХС ЛПВЩ у чоловіків не зареєстровано як у I групі, так і у III.

У жінок також спостерігали подібні зміни показників ліпідограми. У II групі рівень ЗХС зменшився на 20 %, а ХС ЛПНЩ – на 30 %, у IV групі – відповідно на 18 та 22 % (рис. 2). Як і у чоловіків, у групах жінок достовірних змін рівнів ТГ та ХС ЛПВЩ не спостерігали.

Як у когорті чоловіків, так і в когорті жінок на тлі застосування комбінованої терапії амлодипіном та аторвастатином зареєстровано тенденцію до зменшення товщини КІМ. На першому етапі дослідження цей показник у чоловіків I групи становив 1,11 мм, III групи – 1,12 мм. Через 6 міс він зменшився на 4,5 % – до 1,06 мм. Після терапії комбінацією препаратів лізиноприлу та аторвастатину цей показник значно не змінився (1,1 мм). У II групі жінок на початку дослідження товщина КІМ становила 1,19 мм, у IV групі – 1,15 мм. Через 6 міс прийому комбінованої терапії у жінок II і IV групи цей показник зменшився відповідно на 11,8 і 3 % – до 1,05 та 1,12 мм.

Отримані дані зіставні з результатами дослідження CAMELOT, у якому протягом 2 років вивчали ефективність амлодипіну в профілактиці несприятливих подій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, приблизно половина яких отримували амлодипін у дозах 5–10 мг, а інші пацієнти – плацебо у поєднанні зі стандартним лікуванням. Терапія амлодипіном супроводжувалася зниженням частоти виникнення серцево-судинної смерті, нефатального інфаркту міокарда, фатального і нефатального інсульту або

транзиторних ішемічних атак та інших серцево-судинних ускладнень на 31 %, госпіталізацій з приводу стенокардії – на 42 %. Було зазначено, що терапія амлодипіном запобігає прогресуванню потовщення КІМ сонних артерій [9].

Таким чином, було виявлено більш виражене зменшення товщини КІМ загальної сонної артерії у групах застосування комбінованої терапії амлодипіном та аторвастатином порівняно з пацієнтами, що приймали комбінацію лізиноприлу та аторвастатину.

Висновки

1. Лікування амлодипіном та аторвастатином порівняно із застосуванням комбінації лізиноприлу та аторвастатину протягом 6 міс у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом мало зіставний антигіпертензивний та ліпідознижувальний ефект, що виявлялося досягненням цільових рівнів офісного артеріального тиску відповідно у 80 та 75 % хворих та досягненням цільових рівнів загального холестерину і холестерину ліпопротеїнів низької щільності відповідно у 95 та 90 %.

2. Незалежно від гендерних відмінностей, лікування амлодипіном та аторвастатином позитивно впливало на вазорегулювальну функцію ендотелію у хворих з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом, що супроводжувалося достовірно ($P < 0,05$) нормалізацією ендотелійзалежної вазодилатації у 100 % пацієнтів, у той час як у групах терапії комбінацією лізиноприлу та аторвастатину – у 85 % хворих.

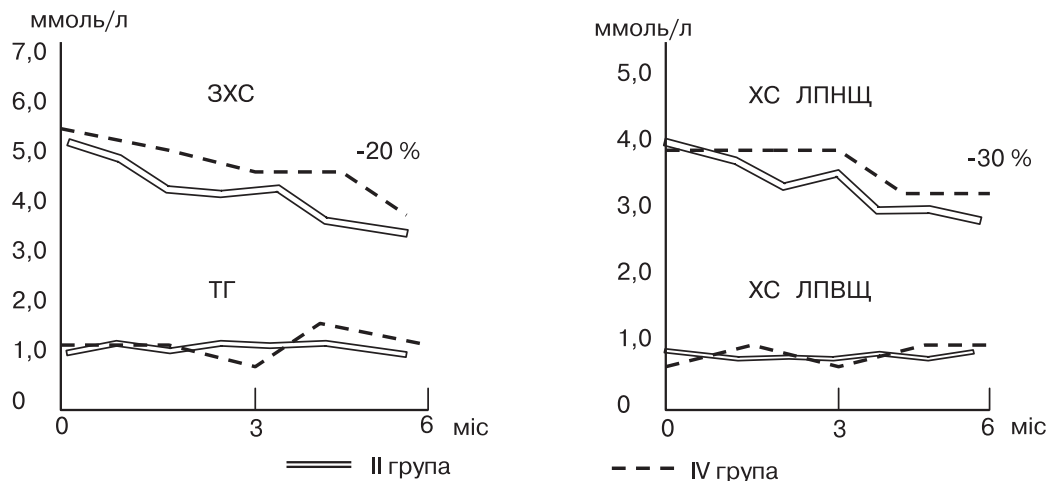


Рис. 2. Динаміка показників ліпідного профілю під впливом комбінованої терапії у жінок з метаболічним синдромом.

3. Застосування комбінованої терапії амлодипіном та аторвастатином протягом 6 міс більш значуще сприяє зменшенню товщини комплексу інтима – медіа загальної сонної артерії (на 11,8 %) порівняно з комбінацією лізиноприлу та аторвастатину (на 3 %), що свідчить про більший антиатерогенний потенціал комбінованої терапії амлодипіном та аторвастатином.

Література

1. Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Сусеков А.В. и др. Влияние аторвастатина на функциональное состояние эндотелия у больных с наследственной гиперхолестеринемией // Кардиология. – 2002. – № 1. – С. 15-21.
2. Власенко М.А., Кочув Г.И. Потенциал аторвастатина при вторичной профилактике у больных артериальной гипертензией // Consilium medicum. – 2007. – № 7. – С. 5-6.
3. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. – Х.: Торсинг, 2000. – 432 с.
4. Поливода С.Н., Черепок А.А. Дисфункция сосудистого эндотелия при гипертонической болезни – от клинических проявлений к внутриклеточным механизмам формирования // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 60-64.
5. Сіренко Ю.М., Горбась І.М., Смирнова І.П. Динаміка статистико-епідеміологічних показників реалізації Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні //

Укр. кардіол. журн. – 2003. – № 1. – С. 9-13.

6. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Трипотень М.И. и др. Рандомизированное исследование «ФАРВАТЕР». Часть 1. Влияние аторвастатина 10-20 мг/сут. на уровень липидов, С-реактивного белка и фибриногена у больных ишемической болезнью сердца и дислипидемией // Кардиология. – 2006. – Т. 9. – С. 4-10.
7. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes // New Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1495-1504.
8. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 7-22.
9. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT Study // JAMA. – 2004. – Vol. 292. – P. 2217-2225.
10. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL Study: a randomized controlled trial // JAMA. – 2001. – 285. – P. 1711-1718.
11. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 1149-1158.
12. Wolfrum S., Jensen K.S., Liao J.K. Endothelium-dependent effects of statins // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23 (5). – P. 729-736.

Надійшла 08.12.2010 р.

The correction of endothelial dysfunction and thickness of intima-media in patients with hypertension and metabolic syndrome

O.I. Mitchenko, V.Yu. Romanov, K.O. Yanovska

The aim of the research was to study the features of endothelial function and intima – media thickness (IMT) in patients with hypertension and metabolic syndrome (MS) under use of fixed combination of amlodipine and atorvastatin versus using combination of lisinopril and atorvastatin. We included 50 patients with hypertension and MS, which were divided into four clinical groups: 1st group (n=14) – men, who used fixed combination (average age 54.5±2.9 years); 2nd group (n=16) – women, who used fixed combination (average age 60.0±3.9 years); 3rd group (n=10) – men, who used combination of lisinopril and atorvastatin (average age 56.1±2.4 years) and the 4th group (n=10) – women, who used combination of lisinopril and atorvastatin (average ages 59.2±2.6 years). In all patient we determined: anthropometric data (growth, weight, body mass index), blood lipid profiles, measuring of IMT of total carotid artery, endothelial function of brachial artery. It was found that antihypertensive and lipid-lowering effects in both groups were comparable. But we observed normalization of endothelial vasodilatation in 100 % patients under fixed combination amlodipine and atorvastatin versus 85 % under treatment with lisinopril and atorvastatin, as well as more significant impact on intima – media thickness of total carotid artery under fixed combination.