ZU_Kardio5-2014new.qxd 04.12.2014 12:39 Page 56

В.К. Тащук, д.м.н., професор, **Г.І. Хребтій**, Буковинський державний медичний університет

Вплив розувастатину на ендотеліальну дисфункцію при гіпертонічній хворобі у хворих з абдомінальним ожирінням

В.К. Тащук

У 40-85% хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) відзначають порушення ліпідного обміну – гіперхолестеринемію та знижений вміст холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) [6]. Часте поєднання ГХ та дисліпідемії деякі дослідники пояснюють безпосереднім впливом гіперхолестеринемії та дисліпідемії на тонус периферичних судин і, таким чином, на рівень артеріального тиску.

Існують вагомі докази ролі ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) в розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД). Окиснені ЛПНЩ беруть участь в утворенні з макрофагів/моноцитів – пінистих клітин, які формують разом з ліпідними включеннями ядро ліпідної бляшки. Біоактивні субстанції (туморнекротичний фактор, інтерлейкіни, фактор росту та ін.), що вивільняються за цих умов, безпосередньо беруть участь у процесах міграції та проліферації гладеньком'язових клітин судин, посиленні синтезу та розпаду колагену. За умов посиленого ліпідного навантаження ці процеси набувають патологічного характеру, викликаючи ЕД з порушенням ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) та підвищеним вивільненням ендотелієм вазоконстрикторів, найбільш дослідженим з яких є ендотелін-1. Чимало досліджень демонструють також зв'язок дисліпідемії та абдомінального ожиріння (АО), які поряд з артеріальною гіпертензією (АГ) є основними компонентами метаболічного синдрому.

Мета дослідження – вивчення динаміки основних показників ліпідного, вуглеводного обмінів та ендотеліальної функції судин як маркера атеросклерозу при комбінованій антигіпертензивній та різних варіантах гіполіпідемічної терапії (I група – аторвастатин, II група – розувастатин) у осіб з ГХ та супутнім АО.

Матеріали та методи

Проведено 6-місячне лікування 84 чоловіків з ГХ II стадії, діагностованою відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів, віком від 60 до 85 років, у середньому 75±8,5 року, із супутнім АО I ступеня. Критерії виключення з дослідження: жіноча стать, симптоматичні АГ, клінічні та електрокардіографічні прояви ішемічної хвороби серця, порушення синоатріальної та атріовентрикулярної провідності II-III ступеня, фібриляція передсердь, поширена шлуночкова та надшлуночкова екстрасистолія, ГХ I та III стадії, АО II та III ступеня, хронічна серцева недостатність II-III стадій, III-IV функціональних класів, рівень глюкози в плазмі крові натще ≥6,1 ммоль/л (виключали хворих з порушеннями глюкозного гомеостазу), цукровий діабет, хронічні обструктивні захворювання легень, хронічні захворювання травного каналу та нирок у фазі загострення, ендокринологічні захворювання.

42 пацієни отримували комбіновану антигіпертензивну терапію інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту раміприлом у дозі 10 мг 1 раз на добу та блокатором кальцієвих каналів амлодипіном у дозі 5 мг 1 раз на добу та гіполіпідемічну терапію аторвастатином у дозі 10 мг 1 раз на добу. 42 пацієнти на тлі антигіпертензивної терапії за такою ж схемою (раміприл 10 мг 1 раз на добу, амлодипін 5 мг 1 раз на добу) отримували розувастатин у дозі 5 мг 1 раз на добу. Визначення ліпідного, вуглеводного профілів та ендотеліальної функції судин проводилося до початку, через 3 та 6 міс після розпочатої терапії.

Для діагностики інсулінорезистентності застосовували індекс HOMA (Homeostasis Model Assessment). За нормальний рівень приймали індекс HOMA не більше 2,77.

Вивчення функції ендотелію проводили шляхом допплерографії плечової артерії, використовуючи проби з реактивною гіперемією (ендотелійзалежна вазодилатація, ЕЗВД) та нітрогліцерином (ендотелійнезалежна вазодилатація, ЕНВД). Нормальною реакцією плечової артерії визнається її дилатація на фоні реактивної гіперемії більше ніж на 10% від вихідного діаметра, менше її значення чи вазоконстрикція вважаються патологічними.

Результати та обговорення

Вихідні рівні загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ЛПВЩ в обох групах хворих не відрізнялися і становили відповідно 6,47±0,17; 2,64±0,14; 1,01±0,04 ммоль/л у I групі та 6,48±0,18; 2,59±0,13; 1,01±0,05 ммоль/л у II групі (M±m), p>0,05. Зміну ліпідтранспортної функції крові під впливом різних схем гіполіпідемічної терапії аналізували через 6 міс. Динаміку основних показників ліпідограми продемонстровано у таблиці 1. Різницю вважали достовірною при p<0,05.

При проведенні аналізу результатів лікування в досліджуваних групах пацієнтів рівні ЗХС та ТГ з високою достовірністю є нижчими при використанні антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії розувастатином (II група). Також у II групі хворих достовірно вищими через 6 міс були рівні антиатерогенної фракції – ХС ЛПВЩ, що, безперечно, позитивно впливає на профілактику розвитку серцево-судинних ускладнень у цієї категорії пацієнтів. ЕЗВД до лікування в обох групах пацієнтів не відрізнялася та була значно порушеною (-2,1±0,29% від вихідного діаметра, p>0,05), ЕНВД у відповідь на нітрати була збереженою в обох групах. Після проведеного 6-місячного лікування у групі пацієнтів, що отримували терапію аторвастатином, ЕЗВД покращилася, проте продовжувала залишатися далекою від нормальних значень (6,8±0,23%, p<0,01). У групі пацієнтів, котрим призначався розувастатин, відбулося статистично достовірне (порівняно з першою групою) покращення ЕЗВД (9,86±0,28%, p<0,01). Покращення ліпідного профілю та регрес ендотеліальної дисфункції у пацієнтів підвищеного серцево-судинного ризику має принципове значення, через те що дисліпідемія, сприяючи поглибленню ремоделювання стінок судин та підвищуючи експресію молекул адгезії на поверхні ендотеліальних клітин, утворює замкнуте патологічне коло, що дає початок формуванню атероми. Отже, приєднання до комбінованої антигіпертензивної терапії раміприлом та амлодипіном розувастатину сприяє більш ефективній профілактиці атеросклерозу в осіб з ГХ та АО.

Результати проведеного дослідження підтверджують дані багатьох контрольованих клінічних досліджень, у яких вивчалася ефективність терапії розувастатином порівняно з іншими статинами, таких як COMETS, LUNAR, MERCURY-I, SOLAR, STELLAR, котрі входили в програму GALAXY. У цілому у хворих, котрі приймали розувастатин, порівняно з пацієнтами, що приймали інші статини (аторвастатин, симвастатин, флувастатин, правастатин), відзначалося значно більш виражене зниження рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, зростання ХС ЛПВЩ, а також досягнення цільових показників ХС ЛПНЩ у більшого відсотку хворих.

Динаміка показників вуглеводного обміну в обстежених хворих під впливом різних схем гіполіпідемічної терапії відображена в таблиці 2.

Результати визначення змін вуглеводного обміну (табл. 2) під впливом комбінованої антигіпертензивної та різних схем гіполіпідемічної терапії продемонстрували істотне зниження індексу HOMA після 6-місячного лікування лише у хворих на ГХ з супутнім АО, у схему лікування яких було включено розувастатин (p<0,05). Динаміка зміни рівнів глюкози та інсуліну у виділених групах пацієнтів з ГХ та АО істотно не відрізнялася та не призвела до достовірного зниження вищезазначених показників за 6 міс періоду спостереження.

Порушення ендотеліальної функції судин патогенетично пов'язане з розвитком інсулінорезистентності (ІР), котра спостерігається у значної кількості хворих на ГХ та лежить в основі метаболічного синдрому. Без сумніву, ІР та ЕД, у тому числі і продукція оксиду азоту, тісно пов'язані між собою і формують патологічне «замкнуте коло», котре призводить до метаболічних і кардіоваскулярних захворювань. Попри нез'ясованість ще багатьох причинно-наслідкових зв'язків у патогенезі ЕД беззаперечним є те, що ЕД є першою ланкою в розвитку атеросклерозу, котрий пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень. Необхідно пам'ятати, що призначена практикуючим лікарем терапія безсумнівно має бути патогенетично обґрунтованою для максимальної оптимізації лікування хворих з високим ризиком кардіоваскулярних ускладнень.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. У групі хворих на гіпертонічну хворобу та супутнім абдомінальним ожирінням спостерігається значна дисліпідемія, характерною ознакою котрої є гіпертригліцеридемія. Приєднання до комбінованої антигіпертензивної (раміприл, амлодипін) гіполіпідемічної терапії розувастатином сприяє достовірно ефективнішому зниженню рівнів загального холестерину, тригліцеридів та підвищенню рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності порівняно з лікуванням аторвастатином.

2. Для осіб з гіпертонічною хворобою та абдомінальним ожирінням характерна значна ендотеліальна дисфункція і призначення до комбінованої антигіпертензивної терапії раміприлом та амлодипіном розувастатину приводить до достовірного її покращення порівняно з групою, що приймала аторвастатин.

3. У групі хворих, у схему лікування яких було включено розувастатин, після 6-місячної терапії відзначалося зниження індексу HOMA. Інші показники вуглеводного обміну істотно не змінювалися та не відрізнялися від аналогічних у групі пацієнтів, що отримували аторвастатин.

4. Перспективи подальших досліджень можуть полягати у вивченні впливу гіполіпідемічної терапії розувастатином на інші патогенетичні ланки гіпертонічної хвороби з метою оптимізації лікування та зменшення дозозалежних побічних реакцій статинів.

Таблиця 1. Динаміка показників ліпідограми при застосуванні різних варіантів гіполіпідемічної терапії на тлі комбінованої гіпотензивної терапії протягом 6 міс лікування (M±m)

Приріст показника, %	Раміприл 10 мг/добу + амлодипін 5 мг/добу + аторвастатин 10 мг/добу	Раміприл 10 мг/добу + амлодипін 5 мг/добу + розувастатин 5 мг/добу	p
	I група, n=42	II група, n=42	
ЗХС	-25,1±2,6	-32,8±3,3	p<0,05
ТГ	-22,7±2,3	-40,8±2,1	p<0,001
ХС ЛПВЩ	28,7±2,6	38,6±2,5	p<0,05

Таблиця 2. Динаміка показників вуглеводного обміну у пацієнтів з різними схемами лікування протягом 6 міс спостереження

Біохімічні показники	Аторвастатин (n=42)	Розувастатин (n=42)	p
Глюкоза, ммоль/л			Через 6 міс 0,77
Вихідна величина	4,95 (4,55; 5,75)	5,10 (4,60; 5,40)	
Через 6 міс	4,94 (4,60; 5,55)	5,00 (4,50; 5,20)	
Динаміка, %	-1,0 (-9,9; 9,3)	-1,8 (-8,0; 6,1)	
Інсулін, мОД/мл			Через 6 міс 0,82
Вихідна величина	11,45 (10,75; 12,20)	11,40 (10,60; 12,20)	
Через 6 міс	11,05 (10,55; 11,95)	10,80 (9,90; 11,80)	
Динаміка, %	-5,6 (-16,4; 2,4)	-7,0 (-10,0; 2,0)	
HOMA			Через 6 міс 0,56
Вихідна величина	2,59 (2,35; 2,78)	2,53 (2,36; 2,66)	
Через 6 міс	2,51 (2,33; 2,65)	2,44 (2,40; 2,50)*	
Динаміка, %	-4,1 (-9,6; 2,4)	-3,7 (-13,8; -1,2)	

*<0,05 – достовірність результатів при порівнянні величини показників за 6 міс відповідно до вихідної величини, розрахована за критерієм Вілкоксона; p – достовірність відмінностей динаміки показників між виділеними групами пацієнтів за 6-й місяць, оцінена за допомогою критерію Манна-Уїтні.

Список літератури знаходиться в редакції.